



НАНОТЕХНОЛОГИИ, НАНОМАТЕРИАЛЫ И МЕТАМАТЕРИАЛЫ

Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 4. С. 357–373
Izvestiya of Saratov University. Physics, 2022, vol. 22, iss. 4, pp. 357–373
<https://fizika.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-4-357-373>, EDN: DLYOKR

Обзорная статья
УДК 53.06:615.4:615.9:576.5

Цитотоксичность апконверсионных наночастиц с оболочками. Обзор

Р. А. Верховский¹, Р. А. Анисимов¹, М. В. Ломова¹, Д. К. Тучина^{1,2,3}, Е. Н. Лазарева^{1,2},
А. А. Доронкина¹, А. М. Мильников⁴, Н. А. Наволокин^{1,4}, В. И. Кочубей¹, И. Ю. Янина^{1,2}✉

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

²Томский национальный исследовательский государственный университет, Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

³Институт биохимии имени А. Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 33, строение 2

⁴Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Верховский Роман Аркадьевич, младший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» Научного медицинского центра, r.a.verhovskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1830-4582>

Анисимов Роман Андреевич, аспирант Института физики полупроводников, инженер Лаборатории дистанционно управляемых систем для тераностики Научного медицинского центра, инженер учебной лаборатории полупроводниковой электроники, anisimovrmpn@sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7787-3948>

Ломова Мария Владимировна, доцент кафедры физики полупроводников, старший научный сотрудник лаборатории «Биомедицинская фотоакустика», lomovamv85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7464-1754>

Тучина Дарья Кирилловна, кандидат физико-математических наук, ¹доцент кафедры оптики и биофотоники, ²старший научный сотрудник междисциплинарной лаборатории лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения, ³научный сотрудник лаборатории молекулярного имиджинга, tuchinadk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0203-4979>

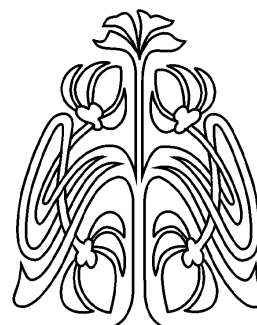
Лазарева Екатерина Николаевна, аспирант, ¹ведущий инженер, старший преподаватель кафедры оптики и биофотоники, ²младший научный сотрудник лаборатории лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения, lazarevaen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9846>

Доронкина Анна Алексеевна, аспирант Института физики, лаборант учебной лаборатории атомной физики, квантовой электроники и спектроскопии, annador95@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1660-5499>

Мильников Артем Михайлович, аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник НИИ Фундаментальной и клинической уронефрологии, artyom-mylnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2433-8228>

Наволокин Никита Александрович, кандидат медицинских наук, ¹старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных, ⁴доцент кафедры патологической анатомии, начальник экспериментального отдела ЦКП Экспериментальной онкологии, врач-патологоанатом, niknavolokin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7876-9758>

Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники, saratov_gu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7834-9067>



**НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ**





Янина Ирина Юрьевна, кандидат физико-математических наук, ¹доцент кафедры оптики и биофотоники, ²старший научный сотрудник междисциплинарной лаборатории лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения, irina-yanina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6814-556X>

Аннотация. В работе приведен обзор результатов исследований цитотоксичности различных видов апконверсионных наночастиц непокрытых/покрытых разнообразными типами оболочек. В биологических и медицинских исследованиях использование наночастиц, люминесцирующих при возбуждении светом ИК диапазона, представляется крайне перспективным, так как биологические ткани обладают наибольшей прозрачностью в дальней красной и ближней инфракрасной области спектра. Люминесценция таких частиц основана на механизме апконверсии (апконверсионные наночастицы), позволяющем вследствие многоступенчатого возбуждения получить люминесценцию с энергией кванта большей, чем энергия кванта излучения, используемого для возбуждения. Рассмотрено собственное неспецифическое цитотоксическое действие наночастиц, покрытых дополнительными оболочками или функционализированных с помощью адресных или фотоактивных молекул без использования их облучения («темновая» цитотоксичность).

Токсическое воздействие наночастиц на живые организмы имеет определяющее значение при их использовании в терапии или диагностике. Цитотоксичность частиц зависит от общего количества наночастиц, проникших в клетку, т. е. от концентрации, и в большинстве случаев носит дозозависимый эффект. На основе полученных данных можно сделать вывод, что у частиц, как правило, не наблюдалось заметной токсичности и максимальное снижение активности метаболических процессов наблюдалось при дозе 800 мкг/мл, зависящее от типа и размеров наночастиц и клеток. Покрытие из диоксида кремния (SiO₂) является более подходящим для применения в медицинской практике благодаря низкой цитотоксичности.

Ключевые слова: цитотоксичность, апконверсионные наночастицы, оболочки, концентрация, доза

Благодарности: Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 21-72-10057, <https://rscf.ru/project/21-72-10057/>.

Для цитирования: Верховский Р. А., Анисимов Р. А., Ломова М. В., Тучина Д. К., Лазарева Е. Н., Доронкина А. А., Мыльников А. М., Наволокин Н. А., Кочубей В. И., Янина И. Ю. Цитотоксичность апконверсионных наночастиц с оболочками. Обзор // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, вып. 4. С. 357–373. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-4-357-373>, EDN: DLYOKR

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

Review

Cytotoxicity of various types of coated upconversion nanoparticles. Overview

R. A. Verkhovskii¹, R. A. Anisimov¹, M. V. Lomova¹, D. K. Tuchina^{1,2,3}, E. N. Lazareva^{1,2}, A. A. Doronkina¹, A. M. Mylnikov⁴, N. A. Navolokin^{1,4}, V. I. Kochubey¹, I. Yu. Yanina^{1,2}✉

¹Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

²National Research Tomsk State University, 36 Lenin's Av., Tomsk 634050, Russia

³A. N. Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, 33 build. 2, Leninsky prospect, Moscow 119071, Russia

⁴Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia

Roman A. Verkhovskii, r.a.verhovskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1830-4582>

Roman A. Anisimov, anisimovrmn@sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7787-3948>

Maria V. Lomova, lomovamv85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7464-1754>

Daria K. Tuchina, tuchinadk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0203-4979>

Ekaterina N. Lazareva, lazarevaen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9846>

Anna A. Doronkina, annador95@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1660-5499>

Artyom M. Mylnikov, artyom-mylnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2433-8228>

Nikita A. Navolokin, nik-navolokin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7876-9758>

Vyacheslav I. Kochubey, saratov_gu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7834-9067>

Irina Yu. Yanina, irina-yanina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6814-556X>

Abstract. Background and Objectives: The object of the study was the cytotoxicity of various types of coated upconversion nanoparticles. The aim is to overview the literature on the cytotoxicity of various types of upconversion nanoparticles without/with coating and to search for their maximum permissible concentration when applied to cell. **Materials and Methods:** The approach used has been the analysis of recent publications on the topic. **Results:** Upconversion nanoparticles are promising for fluorescence imaging and cancer therapy. Nanoparticles with additional shells or functionalized by surface coating with targeted or photoactive molecules are considered. The toxicological effect of nanoparticles on living organisms is of decisive importance when they are used in therapy or diagnostics. The “dark” cytotoxicity of particles is considered. The cytotoxicity of particles depends on the total number of nanoparticles that have penetrated into the cell. **Conclusion:** Based on the analysis of a large number of publications, it can be concluded that nanoparticles coated with silicon dioxide (SiO₂) are characterized by the least cytotoxic effect, which opens up prospects for the use of this type of nanoparticles in medical practice.

Keywords: cytotoxicity, upconversion particles, shell, concentration, dose

Acknowledgements: The study was supported by a grant Russian Science Foundation No. 21-72-10057, <https://rscf.ru/project/21-72-10057/>.



For citation: Verkhovskii R. A., Anisimov R. A., Lomova M. V., Tuchina D. K., Lazareva E. N., Doronkina A. A., Mylnikov A. M., Navolokin N. A., Kochubey V. I., Yanina I. Yu. Cytotoxicity of various types of coated upconversion nanoparticles. Overview. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2022, vol. 22, iss. 4, pp. 357–373 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2022-22-4-357-373>, EDN: DLYOKR

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

Введение

Одной из актуальных задач в медицине и биологии на сегодняшний день является поиск новых люминесцирующих агентов для фотодиагностики и терапии. В большинстве материалов люминесценция происходит по обычному механизму: поглощается излучение с длиной волны меньшей, чем длина волны люминесценции. Существует, однако, принципиально новый класс материалов, которые способны преобразовывать ИК излучение в видимое за счет явления апконверсии [1]. Преобразование происходит за счет передачи энергии двух и более длинноволновых фотонов с низкой энергией одному центру люминесценции, излучающему квант света, обладающий более высокой энергией (анти-стоксовое излучение). К областям применения апконверсионных наночастиц (АКНЧ) можно отнести такие, как биовизуализация [2–5], ранняя диагностика [6] и терапия заболеваний [4, 7–9], биозонды [2, 3, 10] и т. д. Кроме того, путем рационального легирования наночастиц (НЧ) с другими типами ионов АКНЧ можно использовать с дополнительными методами визуализации, такими как фотоакустическая визуализация [11], позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [12], компьютерная томография (КТ) [13], одnofотонная эмиссионная томография (ОФЭТ) [14] и магнитно-резонансная томография (МРТ) [12, 13].

Использование химически стабильных, биосовместимых НЧ в биологических системах имеет огромные перспективы. Однако предварительно требуется получить информацию о том, насколько НЧ безвредны для здоровых клеток.

Существует несколько механизмов цитотоксичности НЧ. Часть из них не требует участия света и определяет «темную» токсичность НЧ, другие относятся к категории светозависимых процессов.

Как правило, цитотоксичность НЧ зависит от таких параметров частиц, как морфология, размер, гидрофобность и поверхностный заряд. Поскольку ионы, составляющие АКНЧ, и поверхностные лиганды могут высвобождаться в физиологических средах и биологических средах при распаде АКНЧ, важно также учитывать вклад растворенных компонентов АКНЧ

в токсичность АКНЧ. Кроме того, необходимо оценить поверхностное покрытие с точки зрения его защитной роли при растворении НЧ и его потенциальной токсичности. Насколько известно, несмотря на некоторые исследования АКНЧ [15–18], влияние этих комбинированных эффектов на токсичность АКНЧ еще не было систематически исследовано.

В данном обзоре мы структурируем данные о цитотоксичности различных видов апконверсионных наночастиц непокрытых/покрытых различными типами оболочек.

Цитотоксичность различных типов апконверсионных наночастиц

Существует множество методов анализа жизнеспособности, основанных на различных процессах, протекающих в клетках, таких как активность ферментов, проницаемость клеточной мембраны, адгезия клеток, продукция АТФ, производство коэнзимов и активность поглощения нуклеотидов. Эти методы могут быть по большей части классифицированы на различные категории: методы исключения красителей, например краситель трипановый синий (I), методы, основанные на метаболической активности (II), анализ количества АТФ (III), анализы с использованием сульфородамина В (IV), анализ жизнеспособности по маркерам протеазы (V), клоногенный анализ (VI), анализы пролиферации клеток по синтезу ДНК (VII) и микроспектроскопия комбинационного рассеяния (VIII) [19]. Но не все перечисленные методы широко применяются для анализа лекарственных препаратов. Выбор используемого в исследовании метода будет зависеть от изучаемого агента, природы предполагаемого ответа, клеток-мишеней, в частности, варибельности данных, применимых в каждом конкретном случае.

Исходя из ряда исследований цитотоксичности *in vitro* с помощью метилтиазолилтетразолия (МТТ), 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2Н-тетразолиум (MTS) тестов и набора для подсчета клеток-8 (ССК-8), можно сделать вывод, что АКНЧ обладают низкой цитотоксичностью, если используются в определенном диапазоне



концентраций и в пределах ограниченного периода инкубации [20–27].

В сочетании с измерением цитотоксичности с помощью биохимических методов исследование путей интернализации и высвобождения АКНЧ клетками важны для глубокого раскрытия их применения [28]. Некоторые работы показали, что цитотоксичность, вызванная НЧ, тесно связана с количеством интернализованных НЧ [29, 30]. Это свидетельствует о том, что содержание НЧ, поглощаемых клетками, может быть более важным показателем токсичности, чем инкубационная концентрация в среде. Таким образом, жизненно важно точно определить количество АКНЧ внутри клеток. С другой стороны, недостаточно изучено высвобождение АКНЧ, которое напрямую связано с временем внутриклеточного удержания и резкой хронической токсичностью. В работе [31] сообщается, что интернализованные АКНЧ, покрытые ПЭГ-фосфолипидом, высвобождаются из клетки посредством экзоцитоза. Однако, хотя высвобожденное количество АКНЧ увеличилось со временем в среде, не было указано конкретное количество поглощенных и высвобожденных клетками АКНЧ [31].

Как правило, внутриклеточное содержание АКНЧ оценивали на основе их АК флуоресценции [32], в то время как АКНЧ могут быть частично разложены или повреждены в клетках [33], что, в свою очередь, может приводить к уменьшению испускаемой флуоресценции и ухудшению точности количественного определения.

В недавнем обзоре авторы обобщили имеющуюся информацию о нескольких анализах токсичности *in vitro* и *in vivo* и общих эффектах, вызываемых АКНЧ, с акцентом на экспериментальные условия, такие как время инкубации, методология дозирования, концентрация НЧ и методы анализа [34]. В работе [35] приведен физико-химический анализ целостности АКНЧ с точки зрения процессов растворения, происходящих на границе раздела твердой и жидкой фаз. В обзоре приведены основные механизмы токсичности АКНЧ. К ним можно отнести: фотоиндуцированный процесс (например, генерация радикалов (OH^* , $^1\text{O}_2$)), размер НЧ, растворение НЧ (токсичность ионов редкоземельных элементов (РЗЭ), иттрия, фторида), утечка Lp^{3+} , агрегация НЧ-НЧ, нескомпенсированный поверхностный заряд, катионно-анионное связывание через поверхностный заряд НЧ, адсорбция НЧ с белками.

Нестабильность на воздухе (окисление), растворение и быстрая агрегация в водной среде – это основные причины сложностей в работе с НЧ, в том числе приводящие к увеличению их токсичности. Решением проблем является создание защитной оболочки на поверхности частиц. К классическим покрытиям относятся: оксид кремния [21, 22, 36–40], олеиновая [24, 41], фолиевая [21, 40] и лимонная кислоты [42, 43], поверхностно-активные вещества (ПАВ) [23–25, 28, 36, 39, 43, 44–48] и полимеры [23, 28, 43, 46, 47]. Они обеспечивают не только химическую инертность к окислению и стабилизацию от агрегации НЧ в водной среде, но и создают биологическую совместимость для применения *in vivo* в различных областях.

Исследователи, работающие с АКНЧ, согласуются в том, что есть сложности в получении плотной оболочки, непроницаемой для воды [49, 50]. Было показано, что увеличение толщины оболочки (с 10 до 73 нм [18] или с 7 ± 2 до 21 ± 3 нм [50]) является простым подходом к минимизации цитотоксичности АКНЧ. Однако такая оболочка увеличивает размер НЧ, что не всегда допустимо. Поэтому, как правило, ищут компромисс между размером НЧ и частичной проницаемостью оболочки, увеличивающей токсичность.

Анализ данных, приведенных в таблице, сильно затруднен. Можно сделать вывод, подтвержденный и другими исследователями, что цитотоксичность зависит от типа исследуемых клеток. В то же время независимые исследования разных научных групп, проведенные с одним и тем же типом клеток и НЧ, отсутствуют. Одной из причин цитотоксичности является высвобождение ионов фтора или редкоземельных элементов вследствие частичного растворения наночастиц в воде, однако нам не удалось обнаружить данные о растворимости приведенных в таблице НЧ. Это не позволяет сопоставить данные о цитотоксичности НЧ разного типа и их растворимости, даже если они применялись для одного и того же типа НЧ. Наиболее реально оценить влияние оболочек разного типа на изменение цитотоксичности по сравнению с непокрытыми наночастицами.

Согласно литературным данным (см. таблицу), АКНЧ в своем большинстве проявляют дозозависимый цитотоксический эффект, увеличивающийся с течением времени [24, 25, 37]. Так, сравнительное исследование цитотоксичности НЧ NaYF_4 , покрытых оболочкой из SiO_2 ,



продемонстрировало динамику уменьшения выживаемости культур клеток скелетных миобластов и стволовых клеток костного мозга крысы (BMSCs) с течением времени [37]. Увеличение концентрации частиц также негативно сказывалось на выживаемости клеточных линий [37, 46]. Дозозависимая цитотоксичность также была показана для НЧ Y_2O_3 : 1% Tb^{3+} , 0.25% Eu^{3+} в отношении клеточной линии фибробластов мыши (L929) [25], НЧ $NaGdF_4$: Yb, Er в отношении эндотелиальных клеток аорты человека (HAECs) [24], а также НЧ $NaYF_4$: Yb^{3+} , Er^{3+} в отношении культуры клеток рака молочной железы человека (MCF-7) и клеточной линии эмбриональных фибробластов мыши (NIH-3T3) [23] и др.

Было показано, что нанесение оболочки на поверхность НЧ может снизить вызываемый ими цитотоксический эффект, однако это наблюдается не для всех видов покрытий (см. таблицу). Положительный эффект на выживаемость клеток наблюдался для НЧ, покрытых оболочкой из SiO_2 [21, 22] и полиакриловой кислоты [23, 28]. Реже для снижения цитотоксичности НЧ применяется 2-аминоэтил дигидрофосфат [23]. Покрытие НЧ оболочкой из полиэтиленimina, в свою очередь, вызывало неоднозначный эффект: нанесение его на поверхность НЧ $NaYF_4$: Yb, Er демонстрировало схожие показатели цитотоксичности, как и для НЧ, покрытых оболочкой из SiO_2 , при концентрациях до 25 мкг/мл [37, 46]; однако нанесение полиэтиленimina на поверхность НЧ $\beta-NaYF_4$: Yb^{3+} : Er^{3+} : $Tm^{3+}/NaYF_4$ приводило к увеличению их цитотоксичности в сравнении с непокрытыми НЧ [44]. В свою очередь, нанесение полималеинового ангидрида – октадецена [44] и моноолеата полиэтиленгликоля [24] негативно сказывалось на цитотоксичности НЧ в сравнении с непокрытыми.

Исследование взаимодействия АКНЧ с клетками скелетных миобластов и стволовых клеток костного мозга крысы показало возможность интернализации НЧ данными клетками [37]. Согласно полученным данным, захваченные частицы в незначительной степени оказывают влияние на целостность цитоплазматической мембраны, что, как было установлено, не является причиной их времязависимой цитотоксичности. Возможное увеличение цитотоксичности АКНЧ с течением времени обусловлено динамикой их растворения внутри клетки под действием внутриклеточных ферментов, однако данный вопрос ещё не до конца исследован.

Результаты исследования показывают, что цитотоксичность АКНЧ зависит от типа клеток [32]. Частицы не токсичны для дермальных фибробластов и малотоксичны для кератиноцитов. Вместе с тем, токсичность для кератиноцитов зависит от концентрации НЧ, а значит, эти клетки можно использовать в качестве биологического индикатора для оценки безопасности разных типов АКНЧ.

Расхождение между реакцией фибробластов и кератиноцитов для НЧ с полимерным покрытием оказалось еще выше – например, частицы с покрытием из полиэтиленimina сильно нарушали внутриклеточный метаболизм кератиноцитов, но не влияли на фибробласты.

В ряде работ показано, что АКНЧ с меньшим размером эффективно поглощаются клетками, что может снизить токсичность НЧ в субклеточных областях и повысить биосовместимость [34, 51]. В то же время применение АКНЧ, имеющих размеры менее 10 нм, имеет ограничение ввиду снижения интенсивности люминесценции из-за их кубической структуры кристаллической решетки [52]. Независимо от наличия или отсутствия функционализации поверхности и размера НЧ цитотоксичность зависит от дозы и возрастает со временем, становясь более выраженной через 48 ч [53]. Однако сложно установить четкую тенденцию влияния размера АКНЧ на цитотоксический профиль.

Таким образом, для всех типов НЧ и клеток наблюдается дозозависимая цитотоксичность. Дозы, приведенные в статьях, изменялись от 0.001 [21, 22] и до 6×10^4 мкг/мл [41]. Максимальное снижение активности метаболических процессов наблюдалось при дозе 800 мкг/мл [44], однако она зависит от типа и размеров НЧ и клеток (см. таблицу). Влияние оболочки и заряда частиц неоднозначно – наблюдается как увеличение, так и уменьшение токсичности [20–54]. Стоит отметить, что более полную картину токсичности могут дать морфологические показатели культуры клеток, полученные с помощью флуоресцентных методов визуализации: количество всех типов клеток, мертвых, живых, клеток с серпами, клеток с пикнозом ядра, клеток с апоптотическими тельцами в поле зрения и т. п. [55, 56].

В работе [57] дан анализ выживаемости клеток в присутствии АКНЧ, покрытых различными оболочками, при облучении, возбуждающем люминесценцию излучением. Эти данные показывают значительную смертность клеток, что



Выживаемость клеток в присутствии АКНЧ, покрытых различными оболочками
Table 1. Viability of cells in the presence of UCNPs covered various shell

Клеточная линия / Cell line	Тип АКНЧ и покрытие (толщина, нм) / UCNP type and shell (thickness, nm)	Выживаемость (%) / Время инкубации (ч) / Cell viability, (%) / incubation time (h)	Концентрация НЧ (мкг/мл) / Concentration NPs (µg/ml) Метод выявления выживаемости / Detection method of viability
Клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека (HepG2) / Human hepatocellular carcinoma cell line (HepG2)	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиакриловая кислота (в среднем 39.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyacrylic acid (39.5 nm average)	≈75–90/48 (35 нм); ≈78–90/48 (35 нм)	Несколько методов, включая анализ МТТ, определение уровней глутатиона (ГТТ), активных форм кислорода (АФК), аденозинтрифосфата (АТФ) и митохондриального мембранного потенциала (ММП), а также окрашивание кальцеином ацетоксиметилловым эфиром (АМ)/пропилидия йодид (ПИ) / Multiple methods including MTT assay, the determination of glutathione (GSH), reactive oxygen species (ROS), adenosine triphosphate (ATP) and mitochondrial membrane potential (MMP) levels, and calcein-acetoxymethyl ester (AM)/Propidium iodide (PI) staining
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полэтиленимин (40 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethyleneimine (40 nm)	≈68–83/48 (35 нм)	
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Непокрытые / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Uncoated	≈57/72	800 [44]
Клетки гиппокампа / Hippocampal cells	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиmaleиновый ангидрид – октадецен (-) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyolefin anhydride – octadecene (-)	≈48/72	Окраска ПИ и бисбензимином / PI and bisBenzimidazole staining
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полэтиленимин (-) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethyleneimine (-)	≈22/72	
	Y ₂ O ₃ /Er ³⁺ , Yb ³⁺ ; Непокрытые / Y ₂ O ₃ /Er ³⁺ , Yb ³⁺ ; Uncoated	≈72–96/24	
Цервикальные раковые клетки HeLa / Cervical cancer cells HeLa	Y ₂ O ₃ /Er ³⁺ , Yb ³⁺ ; SiO ₂ с фоллиевой кислотой (SiO ₂ 5 нм) / Y ₂ O ₃ /Er ³⁺ , Yb ³⁺ ; Coated SiO ₂ with folic acid (SiO ₂ 5 nm)	≈93–97/24	МТТ 0.001–1 [21]
	Gd ₂ O ₃ :Er ³⁺ /Yb ³⁺ (1%, 10%); Непокрытые / Gd ₂ O ₃ :Er ³⁺ /Yb ³⁺ (1%, 10%); Uncoated	≈72–83/24	МТТ 0.001–1 [22]
	Gd ₂ O ₃ :Er ³⁺ /Yb ³⁺ (1%, 10%); SiO ₂ (5 нм) / Gd ₂ O ₃ :Er ³⁺ /Yb ³⁺ (1%, 10%); Coated SiO ₂ (5 nm)	≈94–99/24	



	$Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 1%); Непокрытые / $Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 1%); Uncoated	≈73–95/24	MTT	0.001–1 [22]
	$Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 1%); SiO_2 (5 nm) / $Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 1%); Coated SiO_2 (5 nm)	≈82–95/24		
	$Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 10%); Непокрытые / $Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 10%); Uncoated	≈58–77/24		
	$Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 10%); SiO_2 (5 nm) / $Y_2O_3:Er^{3+}/Yb^{3+}$ (1%, 10%); Coated SiO_2 (5 nm)	≈83–91/24		
Клетки аденокарциномы молочной железы человека (MDA-MB-231) / Cells of human breast adenocarcinoma (MDA-MB-231)	$NaLuF_4:Yb,Tm$; диэтилентриаминпентаацетат гадолиния (SiO_2 - GdDTPA) (около 5 nm) / $NaLuF_4:Yb,Tm$; Coated SiO_2 and gadolinium diethylene- triaminepentaacetate (SiO_2 - GdDTPA) (about 5 nm)	≈80–95/24	MTT	50–500 [36]
	$Y_2O_3/Er^{3+}, Yb^{3+}$; Непокрытые / $Y_2O_3/Er^{3+}, Yb^{3+}$; Uncoated	≈83–95/24		
	$Y_2O_3/Er^{3+}, Yb^{3+}$; SiO_2 с фолиевой кислотой (SiO_2 , 5 nm) / $Y_2O_3/Er^{3+},$ Yb^{3+} ; Coated SiO_2 with folic acid (SiO_2 , 5 nm)	≈97–100/24		
	$Y_2O_3/Er^{3+}, Yb^{3+}$; Непокрытые / $Y_2O_3/Er^{3+}, Yb^{3+}$; Uncoated	≈91–93/24		
Эпителлоподобная клеточная линия MCF-7 / Epithelial-like cell line MCF-7	$Y_2O_3/Er^{3+}, Yb^{3+}$; SiO_2 с фолиевой кислотой (SiO_2 , 5 nm) / $Y_2O_3/Er^{3+},$ Yb^{3+} ; Coated SiO_2 with folic acid (SiO_2 , 5 nm)	≈81–99/24	MTT	20–500 [23]
	$NaYF_4: Yb^{3+}, Er^{3+}$; Непокрытые / $NaYF_4: Yb^{3+}, Er^{3+}$; Uncoated	≈94–101/24		
	$NaYF_4: Yb^{3+}, Er^{3+}$; 2-аминоэтилдигидроген фосфат (1.75 nm) / $NaYF_4: Yb^{3+}, Er^{3+}$; 2-aminoethyl dihydrogen phosphate (1.75 nm)	≈95–100/24		
	$NaYF_4: Yb^{3+}, Er^{3+}$; Полиакриловая кислота (7.85 nm) / $NaYF_4: Yb^{3+},$ Er^{3+} ; Polyacrylic acid (7.85 nm)	≈89–98/24		



Продолжение таблицы / Continuation of the Table

Клеточная линия / Cell line	Тип АКНЧ и покрытие (толщина, нм) / USNP type and shell (thickness, nm)	Выживаемость (%) / Время инкубации (ч) / Cell viability, (%) / incubation time (h)	Концентрация НЧ (мкг/мл) / Concentration NPs (µg/ml) Метод выявления выживаемости / Detection method of viability
Клетки карциномы желчных протоков человека линии QBC939 / Human bile duct carcinoma cell line QBC939	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиаллиламин (10.75 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyallylamine (10.75 nm)	≈43-94/24	МТТ 6 × 10 ⁴ [41]
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиакриловая кислота (34.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyacrylic acid (34.5 nm)	≈76/24	
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиаллиламин (20.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyallylamine (20.5 nm)	≈57/24	
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиэтиленгликоль-блок-поликапролактон (52 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethylene glycol-block-polycaprolactone (52 nm)	≈94/24	
Клеточная линия рака легкого A549 / Cell line of lung cancer A549	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиакриловая кислота (34.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyacrylic acid (34.5 nm)	≈94/24	МТТ 6 × 10 ⁴ [41]
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиаллиламин (20.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyallylamine (20.5 nm)	≈68/24	
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиэтиленгликоль-блок-поликапролактон (52 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethylene glycol-block-polycaprolactone (52 nm)	≈96/24	
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиакриловая кислота (34.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyacrylic acid (34.5 nm)	≈96/24	
Клетки микроглии, полученная из мышиной линии C57 / BL6 (BV-2) / Microglial cell derived from C57 / BL6 murine (BV-2)	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиаллиламин (20.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyallylamine (20.5 nm)	≈78/24	МТТ 6 × 10 ⁴ [41]
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиэтиленгликоль-блок-поликапролактон (52 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethylene glycol-block-polycaprolactone (52 nm)	≈96/24	



Эндотелиальные клетки пупочной вены человека HUVEC / Human umbilical vein endothelial cells HUVEC	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиэтиленгликоль-блок-поликапролактон (52 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethylene glycol-block-polycaprolactone (52 nm)	≈96/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиакриловая кислота (34.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyacrylic acid (34.5 nm)	≈96/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиаллиламин (20.5 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyallylamine (20.5 nm)	≈76/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиэтиленгликоль-блок-поликапролактон (52 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyethylene glycol-block-polycaprolactone (52 nm)	≈87/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Непокрытые / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Uncoated	≈98–103/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; 2-аминоэтилдигидроген фосфат (1.75 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; 2-aminoethyl dihydrogen phosphate (1.75 nm)	≈92–100/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиакриловая кислота (7.85 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyacrylic acid (7.85 nm)	≈94–102/24
	NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Полиаллиламин (10.75 нм) / NaYF ₄ : Yb ³⁺ , Er ³⁺ ; Polyallylamine (10.75 nm)	≈69–94/24
	NaYF ₄ : Yb, Er; Непокрытые / NaYF ₄ : Yb, Er; Uncoated	≈85–100/24
	NaYF ₄ : Yb, Er; Моноолеат полиэтиленгликоля (6.85 нм) / NaYF ₄ : Yb, Er; Polyethylene glycol monooleate (6.85 nm)	≈50/24
NaGdF ₄ : Yb, Er; Непокрытые / NaGdF ₄ : Yb, Er; Uncoated	≈80–100/24	
NaGdF ₄ : Yb, Er; Моноолеат полиэтиленгликоля (-) / NaGdF ₄ : Yb, Er; Polyethylene glycol monooleate (-)	≈50–67/24	
Линия эмбриональных фибробластов мыши 3T3 / Mouse embryonic fibroblast line 3T3	MTT	20–500 [23]
Первичные эндотелиальные клетки аорты человека / Human aortic primary endothelial cells	MTT и окрашивание AM/ПЦ / MTT and AM / PI staining	5–75 [24]



Окончание таблицы / Continuation of the Table

Клеточная линия / Cell line	Тип АКНЧ и покрытие (толщина, нм) / UCNP type and shell (thickness, nm)	Выживаемость (%) / Время инкубации (ч) / Cell viability, (%) / incubation time (h)	Концентрация НЧ (мкг/мл) / Concentration NPs (µg/ml) Метод выявления выживаемости / Detection method of viability
Мезенхимальные стволовые клетки mMSC / Mesenchymal stem cells mMSC	NaYF ₄ :Yb,Er; ПЭГилированный L-аргинин (PEG-ARG) (10 нм) / NaYF ₄ :Yb,Er; PEGylated L-arginine (PEG-ARG) (10 nm)	≈85–97/24	25–400 [45] Окраска 40,6-диамидино-2-фенилиндол (ДАФИ), трипановым синим в сочетании с оценкой АФК с помощью дигидроэтидиевого (ДГЭ) зонда. Целостность клеточной мембраны определялась с помощью анализа высвобождения лактадегидрогеназы (ЛДГ) / 40,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI), Trypan blue staining and ROS production was evaluated by a dihydroethidium (DHE) probe. The cell membrane integrity can be determined by lactate dehydrogenase (LDH) leakage assay
Стволовые клетки костного мозга rBMSC / Bone marrow stem cells rBMSC	NaYF ₄ :Yb,Er; SiO ₂ (около 8 ± 1.5 нм) / NaYF ₄ :Yb,Er; Coated SiO ₂ (about 8 ± 1.5 nm)	> 79 / 12, 24, 36, 48	1–100 [37] MTS и окраска пеназина этосульфатом (ПЭС). Целостность клеточной мембраны определялась с помощью анализа высвобождения лактадегидрогеназы (ЛДГ) / MTS and penazine ethosulfate (PES) staining. The cell membrane integrity can be determined by lactate dehydrogenase (LDH) leakage assay
	NaYF ₄ :Yb,Er; Полэтиленимин (-) / NaYF ₄ :Yb,Er; Polyethyleneimine (-)	≈85–99/24, 48	5–25 [46] MTS и окраска пеназина этосульфатом (ПЭС) / MTS and penazine ethosulfate (PES) staining
Скелетные миобласты крысы / Skeletal myoblasts of the rat	α-NaYbF ₄ : Tm ³⁺ / CaF ₂ ; Полэтиленимин (-) / α-NaYbF ₄ : Tm ³⁺ / CaF ₂ ; Polyethyleneimine (-)	≈96–105/4 ≈63–86/24	5–100 [47] MTT
	NaYF ₄ :Yb,Er; SiO ₂ (около 8 ± 1.5 нм) / NaYF ₄ :Yb,Er; Coated SiO ₂ (about 8 ± 1.5 nm)	> 85 / 12, 24, 36, 48	1–100 [37] MTS и окраска пеназина этосульфатом (ПЭС). Целостность клеточной мембраны определялась с помощью анализа высвобождения лактадегидрогеназы (ЛДГ) / MTS and penazine ethosulfate (PES) staining. The cell membrane integrity can be determined by lactate dehydrogenase (LDH) leakage assay
Фибробласты почки хомяка ВНК-21 / Hamster kidney fibroblastoid ВНК-21	NaYF ₄ :Yb,Er; SiO ₂ (-) / NaYF ₄ :Yb,Er; Coated SiO ₂ (-)	≈82–92/48	0.25–5 мкл при исходной концентрации 100 мкг/мл [38] MTS
Фибробласты мыши L-929 / Mouse fibroblasts L-929	NaLuF ₄ :Yb,Er; Додецилсульфат натрия (2.5 нм) / NaLuF ₄ :Yb,Er; Sodium dodecyl sulfate (2.5 nm)	≈96–100/24	3.125–200 [48] MTT



	Y_2O_3 ; Eu, Tb; Непокрытые / Y_2O_3 ; Eu, Tb; Uncoated	$\approx 27-98/24$	ССК-8 (модифицированный МТТ) / ССК-8 (modified МТТ)	1–1000 [25] 12.5–400 [39]
	NaYF ₄ ; Yb,Er; SiO ₂ с полиэтиленгликолем (27 нм) / NaYF ₄ ; Yb,Er; Coated SiO ₂ with polyethylene glycol (PEG) (27 nm)	$\approx 94-99/24$	МТТ	
	BaGdF ₅ ; Yb, Tm; Желатин (2.5 нм) / BaGdF ₅ ; Yb, Tm; Gelatin (2.5 nm)	$\approx 99-105/24$	МТТ	3.125–200 [54]
Линия клеток печени L02 человека / Human liver cell line L02	NaLuF ₄ ; Yb, Tm; диэтилтриаминапентаацетат гадолиния (SiO ₂ - GdDTPA) (около 5 нм) / NaLuF ₄ ; Yb, Tm; Coated SiO ₂ and gadolinium diethylene-triaminopentaacetate (SiO ₂ - GdDTPA) (about 5 nm)	$\approx 80-95/24$	МТТ	50–500 [36]
Клеточная линия желудочного эпителия GES-1 / Gastric epithelial cell line GES-1	NaGdF ₄ ; Yb, Er, Непокрытые / NaGdF ₄ ; Yb, Er; Uncoated	$\approx 72-93/36$	МТТ	31.25–500 [26]
	LaF ₃ ; Yb, Tm; SiO ₂ с фолиевой кислотой (SiO ₂ ~3 нм) / LaF ₃ ; Yb, Tm; Coated SiO ₂ with folic acid (SiO ₂ ~3 nm)	$\approx 75-79/12$	МТТ	50–800 [40]
Клеточная линия рака желудка человека MGC-803 / Human gastric cancer cell line MGC-803	NaLuF ₄ ; Yb, Er; Цитрат натрия / NaLuF ₄ ; Yb, Er; Sodium citrate	$\approx 65-97/24$	МТТ	5–80 [42]
	LaF ₃ ; Yb, Tm; SiO ₂ с фолиевой кислотой (SiO ₂ ~3 нм) / LaF ₃ ; Yb, Tm; Coated SiO ₂ with folic acid (SiO ₂ ~3 nm)	$\approx 77-98/12$	МТТ	50–800 [40]
Карцинома молочной железы человека T47D / Human breast carcinoma T47D	NaLuF ₄ ; Yb, Er; Цитрат натрия (20.5 нм) / NaLuF ₄ ; Yb, Er; Sodium citrate (20.5 nm)	$\approx 75-83/24$	МТТ	5–80 [42]
	Y _{1.9} O ₃ ; Eu _{0.1} ³⁺ ; Непокрытые / Y _{1.9} O ₃ ; Eu _{0.1} ³⁺ ; Uncoated	$\approx 65-105/24$ $\approx 85-160/48$	МТТ	0.01–100 [27]
Клетки аденокарциномы молочной железы человека (MDA-MB-231) / Cells of human breast adenocarcinoma (MDA-MB-231)	Y _{1.9} O ₃ ; Eu _{0.1} ³⁺ ; Непокрытые / Y _{1.9} O ₃ ; Eu _{0.1} ³⁺ ; Uncoated	$\approx 100-107/24$ $\approx 190-235/48$	МТТ	



свидетельствует о наличии фотодинамического эффекта.

Заключение

Апконверсионные наночастицы являются перспективной платформой для создания новых препаратов для терапии и диагностики опухолевых заболеваний. Приведен обзор результатов исследований по оценке цитотоксичности различных видов апконверсионных наночастиц непокрытых/покрытых разнообразными типами оболочек. Апконверсионные наночастицы, благодаря своим уникальным физическим свойствам, представляют интерес для флуоресцентной визуализации и терапии онкологических заболеваний. Показано, что апконверсионные наночастицы проявляют дозозависимый цитотоксический эффект, зависящий от типа частиц и их покрытия. Исходя из анализа количества публикаций можно сделать вывод, что наименьшим цитотоксическим эффектом характеризуются наночастицы, покрытые оболочкой из диоксида кремния (SiO_2), а это открывает перспективы применения данного типа наночастиц в медицинской практике.

Список литературы

1. Wang M., Abbineni G., Clevenger A., Mao C., Xu S. Upconversion nanoparticles: Synthesis, surface modification and biological applications // *Nanomed. : Nanotechnol. Biol. Med.* 2011. Vol. 7. P. 710–729. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.02.013>
2. Cao Y., Wu J., Zheng X., Lu Y., Piper J. A., Lu Y., Packer N. H. Assessing the activity of antibodies conjugated to upconversion nanoparticles for immunolabeling // *Anal. Chim. Acta.* 2022. Vol. 1209. P. 339863. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339863>
3. Li Y., Chen C., Liu F., Liu J. Engineered lanthanide-doped upconversion nanoparticles for biosensing and bioimaging application // *Microchim. Acta.* 2022. Vol. 189. P. 109. <https://doi.org/10.1007/s00604-022-05180-1>
4. Liang G., Wang H., Shi H., Wang H., Zhu M., Jing A., Li J., Li G. Recent progress in the development of upconversion nanomaterials in bioimaging and disease treatment // *J. Nanobiotechnol.* 2020. Vol. 18. P. 154. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00713-3>
5. Rafique R., Kailasa S. K., Park T. J. Recent advances of upconversion nanoparticles in theranostics and bioimaging applications // *Trends Anal. Chem.* 2019. Vol. 120, № 115646. P. 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115646>
6. Ai X., Lyu L., Zhang Y., Tang Y., Mu J., Liu F., Zhou Y., Zuo Z., Liu G., Xing B. Remote regulation of membrane channel activity by site-specific localization of lanthanide-doped upconversion nanocrystals // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017. Vol. 56, № 11. P. 3031–3035. <https://doi.org/10.1002/anie.201612142>
7. Sun M., Xu L., Ma W., Wu X., Kuang H., Wang L., Xu C. Phototherapy: Hierarchical plasmonic nanorods and upconversion core-satellite nanoassemblies for multimodal imaging-guided combination phototherapy // *Adv. Mater.* 2016. Vol. 28, № 5. P. 897. <https://doi.org/10.1002/adma.201670033>
8. Wang C., Tao H., Cheng L., Liu Z. Near-infrared light induced in vivo photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles // *Biomaterials.* 2011. Vol. 32, № 26. P. 6145–6154. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.007>
9. Tian G., Zhang X., Gu Z., Zhao Y. Recent advances in upconversion nanoparticles-based multifunctional nanocomposites for combined cancer therapy // *Adv. Mater.* 2015. Vol. 27, № 47. P. 7692–7712. <https://doi.org/10.1002/adma.201503280>
10. Wang M., Hu C., Su Q. Luminescent Lifetime Regulation of Lanthanide-Doped Nanoparticles for Biosensing // *Biosensors.* 2022. Vol. 12, № 2. P. 131. <https://doi.org/10.3390/bios12020131>
11. He S., Song J., Liu J., Liu L., Qu J., Cheng Z. Enhancing Photoacoustic Intensity of Upconversion Nanoparticles by Photoswitchable Azobenzene-Containing Polymers for Dual NIR-II and Photoacoustic Imaging *In Vivo* // *Adv. Opt. Mater.* 2019. Vol. 7. P. 1900045. <https://doi.org/10.1002/adom.201900045>
12. Yuan S., Liu Z., Liang T., Jin D., Wang H., Qiao R., Dong M., Gong P. Au-decorated $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Tm}@\text{NaGdF}_4:\text{Yb}@\text{TiO}_2$ nanophotosensitizers for photodynamic therapy and MR/PET imaging // *Mater. Lett.* 2022. Vol. 314. P. 131926. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2022.131926>
13. Ni J., Xu H., Zhong Y., Zhou Y., Hu S. Activatable UCL/CT/MR-enhanced in vivo imaging-guided radiotherapy and photothermal therapy // *J. Mater. Chem. B.* 2022. Vol. 10. P. 549–561. <https://doi.org/10.1039/D1TB02006D>
14. Ge J., Chen L., Huang B., Gao Y., Zhou D., Zhou Y., Chen C., Wen L., Li Q., Zeng J., Zhong Z., Gao M. Anchoring Group-Mediated Radiolabeling of Inorganic Nanoparticles – A Universal Method for Constructing Nuclear Medicine Imaging Nanoprobes // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2022. Vol. 14, № 7. P. 8838–8846. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c23907>
15. Lisjak D., Plohl O., Ponikvar-Svet M., Majaron B. Dissolution of upconverting fluoride nanoparticles in aqueous suspensions // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 27393–27397. <https://doi.org/10.1039/C5RA00902B>
16. Plohl O., Kralj S., Majaron B., Fröhlich E., Ponikvar-Svet M., Makovec D., Lisjak D. Amphiphilic coatings for the protection of upconverting nanoparticles against dissolution in aqueous media // *Dalton Trans.* 2017. Vol. 46. P. 6975–6984. <https://doi.org/10.1039/C7DT00529F>
17. Andresen E., Würth C., Prinz C., Michaelis M., Resch-Genger U. Time-resolved luminescence spectroscopy for monitoring the stability and dissolution behaviour of upconverting nanocrystals with different surface



- coatings // *Nanoscale*. 2020. Vol. 12. P. 12589–12601. <https://doi.org/10.1039/D0NR02931A>
18. Saleh M. I., Röhle B., Wang S., Radnik J., You Y., Resch-Genger U. Assessing the protective effects of different surface coatings on NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ upconverting nanoparticles in buffer and DMEM // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 1–11. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-76116-Z>
 19. Adan A., Kiraz Y., Baran Y. Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016. Vol. 17, № 14. P. 1213–1221. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160808160513>
 20. Zhou J., Liu Z., Li F. Upconversion nanophosphors for small-animal imaging // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 1323–1349. <https://doi.org/10.1039/C1CS15187H>
 21. Chávez-García D., Juárez-Moreno K., Campos C. H., Tejeda E. M., Alderete J. B., Hirata G. A. Cytotoxicity, genotoxicity and uptake detection of folic acid-functionalized green upconversion nanoparticles Y₂O₃/Er³⁺, Yb³⁺ as biolabels for cancer cells // *J. Mater. Sci.* 2018. Vol. 53, № 9. P. 6665–6680. <https://doi.org/10.1007/s10853-017-1946-0>
 22. Chavez D. H., Juarez-Moreno K., Hirata G. A. Aminosilane functionalization and cytotoxicity effects of upconversion nanoparticles Y₂O₃ and Gd₂O₃ Co-Doped with Yb³⁺ and Er³⁺ // *Nanobiomedicine*. 2016. Vol. 3, № 1. P. 1–7. <https://doi.org/10.5772/62252>
 23. Gu Y., Qiao X., Zhang J., Sun Y., Tao Y., Qiao S.-X. Effects of surface modification of upconversion nanoparticles on cellular uptake and cytotoxicity // *Chem. Res. Chin. Univ.* 2016. Vol. 32, № 3. P. 474–479. <https://doi.org/10.1007/s40242-016-6026-5>
 24. Das G. K., Stark D., Kennedy I. M. Potential Toxicity of Up-Converting Nanoparticles Encapsulated with a Bilayer Formed by Ligand Attraction // *Langmuir*. 2014. Vol. 30, № 27. P. 8167–8176. <https://doi.org/10.1021/la501595f>
 25. Atabaev T. Sh., Lee J. H., Han D. W., Hwang Y. H., Kim H. K. Cytotoxicity and cell imaging potentials of submicron color-tunable yttria particles // *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2012. Vol. 100, № 9. P. 2287–2294. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34168>
 26. Gao G., Zhang C., Zhou Z., Zhang X., Ma J., Li C., Jin W., Cui D. One-pot hydrothermal synthesis of lanthanide ions doped one-dimensional upconversion submicrocrystals and their potential application *in vivo* CT imaging // *Nanoscale*. 2013. Vol. 5, № 1. P. 351–362. <https://doi.org/10.1039/C2NR32850J>
 27. Gupta B. K., Narayanan T. N., Vithayathil S. A., Lee Y., Koshy S., Reddy A. L., Saha A., Shanker V., Singh V. N., Kaiparettu B. A., Martí A. A., Ajayan P. M. Highly luminescent-paramagnetic nanophosphor probes for *in vitro* high-contrast imaging of human breast cancer cells // *Small*. 2012. Vol. 8, № 19. P. 3028–3034. <https://doi.org/10.1002/sml.201200909>
 28. Wang C., He M., Chen B., Hu B. Study on cytotoxicity, cellular uptake and elimination of rare-earth-doped upconversion nanoparticles in human hepatocellular carcinoma cells // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2020. Vol. 203, № 110951. P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110951>
 29. Hemmer E., Yamano T., Kishimoto H., Venkatachalam N., Hyodo H., Soga K. Cytotoxic aspects of gadolinium oxide nanostructures for up-conversion and NIR bioimaging // *Acta Biomater.* 2013. Vol. 9, № 1. P. 4734–4743. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.045>
 30. Zhang J., Liu F., Li T., He X., Wang Z. Surface charge effect on the cellular interaction and cytotoxicity of NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺@SiO₂ nanoparticles // *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 7773–7780. <https://doi.org/10.1039/C4RA11374H>
 31. Bae Y. M., Park Y. I., Nam S. H., Kim J. H., Lee K., Kim H. M., Yoo B., Choi J. S., Lee K. T., Hyeon T., Suh Y. D. Endocytosis, intracellular transport, and exocytosis of lanthanide-doped upconverting nanoparticles in single living cells // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33, № 35. P. 9080–9086. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.039>
 32. Guller A., Generalova A. N., Petersen E. V., Nechaev A. V., Trusova I. A., Landyshev N. N., Nadort A., Grebenik E. A., Deyev S. M., Shekhter A. B., Zvyagin A. V. Cytotoxicity and non-specific cellular uptake of bare and surface-modified upconversion nanoparticles in human skin cells // *Nano Res.* 2015. Vol. 8, № 1546. P. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12274-014-0641-6>
 33. Li R., Ji Z., Dong J., Chang C. H., Wang X., Sun B., Wang M., Liao Y. P., Zink J. I., Nel A. E., Xia T. Enhancing the imaging and biosafety of upconversion nanoparticles through phosphonate coating // *ACS Nano*. 2015. Vol. 9, № 3. P. 3293–3306. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b00439>
 34. Gnach A., Lipinski T., Bednarkiewicz A., Rybka J., Capobianco J. A. Upconverting nanoparticles: Assessing the toxicity // *Chem. Soc. Rev.* 2015. Vol. 44. P. 1561–1584. <https://doi.org/10.1039/C4CS00177J>
 35. Torresan M. F., Wolosiuk A. Critical Aspects on the Chemical Stability of NaYF₄-Based Upconverting Nanoparticles for Biomedical Applications // *ACS Appl. Bio. Mater.* 2021. Vol. 4, № 2. P. 1191–1210. <https://doi.org/10.1021/acsbm.0c01562>
 36. Xia A., Chen M., Gao Y., Wu D., Feng W., Li F. 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, № 21. P. 5394–5405. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.025>
 37. Abdul Jalil R., Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF(4) upconversion fluorescent nanocrystals // *Biomaterials*. 2008. Vol. 29, № 30. P. 4122–4128. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.012>
 38. Guo H., Hao R., Qian H., Sun S., Sun D., Yin H., Liu Z., Liu X. Upconversion nanoparticles modified with aminosilanes as carriers of DNA vaccine for foot-and-mouth disease // *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012. Vol. 95, № 5. P. 1253–1263. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4042-z>
 39. Li C., Yang D., Ma P., Chen Y., Wu Y., Hou Z., Dai Y., Zhao J., Sui C., Lin J. Multifunctional upconversion mesoporous silica nanostructures for dual modal imaging and *in vivo* drug delivery // *Small*. 2013. Vol. 9, № 24. P. 4150–4159. <https://doi.org/10.1002/sml.201301093>



40. Ma J., Huang P., He M., Pan L., Zhou Z., Feng L., Gao G., Cui D. Folic acid-conjugated $\text{LaF}_3:\text{Yb}, \text{TM}@\text{SiO}_2$ nanoprobe for targeting dual-modality imaging of upconversion luminescence and X-ray computed tomography // *J Phys Chem B*. 2012. Vol. 116, № 48. P. 14062–14070. <https://doi.org/10.1021/jp309059u>
41. Li X., Tang Y., Xu L., Kong X., Zhang L., Chang Y., Zhao H., Zhang H., Liu X. Dependence between cytotoxicity and dynamic subcellular localization of upconversion nanoparticles with different surface charges // *RSC Adv*. 2017. Vol. 7, № 53. P. 33502–33509. <https://doi.org/10.1039/C7RA04487A>
42. Zhou N., Qiu P., Wang K., Fu H., Gao G., He R., Cui D. Shape-controllable synthesis of hydrophilic $\text{NaLuF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ nanocrystals by a surfactant-assisted two-phase system // *Nanoscale Res. Lett*. 2013. Vol. 8, № 1. P. 518. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-518>
43. Liu C., Shao H., Li D., Sui X., Liu N., Rahman S. U., Li X., Arany P. R. Safety and efficacy of citric acid-upconverting nanoparticles for multimodal biological imaging in BALB/c mice // *Photodiagnosis Photodyn. Ther*. 2021. Vol. 36. P. 102485. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102485>
44. Vedunova M. V., Mishchenko T. A., Mitroshina E. V., Ponomareva N. V., Yudin A. V., Generalova A. N. Cytotoxic effects of upconversion nanoparticles in primary hippocampal cultures // *RSC Adv*. 2016. Vol. 6, № 40. P. 33656–33665. <https://doi.org/10.1039/C6RA01272H>
45. Wang C., Cheng L., Xu H., Liu Z. Towards whole-body imaging at the single cell level using ultra-sensitive stem cell labeling with oligo-arginine modified upconversion nanoparticles // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33, № 19. P. 4872–4881. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.03.047>
46. Chatterjee D. K., Rufaihah A. J., Zhang Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals. // *Biomaterials*. 2008. Vol. 29, № 7. P. 937–943. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.10.051>
47. Zhao L., Kutikov A., Shen J., Duan C., Song J., Han G. Stem cell labeling using polyethylenimine conjugated ($\alpha\text{-NaYbF}_4:\text{TM}^{3+}$)/ CaF_2 upconversion nanoparticles // *Theranostics*. 2013. Vol. 3, № 4. P. 249–257. <https://doi.org/10.7150/thno.5432>
48. Yang D., Dai Y., Ma P., Kang X., Cheng Z., Li C., Lin J. One-step synthesis of small-sized and water-soluble NaREF_4 upconversion nanoparticles for *in vitro* cell imaging and drug delivery // *Chemistry*. 2013. Vol. 19, № 8. P. 2685–2694. <https://doi.org/10.1002/chem.201203634>
49. Himmelstoß S. F., Hirsch T. Long-Term Colloidal and Chemical Stability in Aqueous Media of NaYF_4 -Type Upconversion Nanoparticles Modified by Ligand-Exchange // *Part. Part. Syst. Charact*. 2019. Vol. 36, № 10. P. 1900235. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201900235>
50. Kembuan C., Oliveira H., Graf C. Effect of different silica coatings on the toxicity of upconversion nanoparticles on RAW 264.7 macrophage cells // *Beilstein J. Nanotechnol*. 2021. Vol. 12. P. 35–48. <https://doi.org/10.3762/bjnano.12.3>
51. Chithrani B. D., Ghazani A. A., Chan W. C. W. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells // *Nano Lett*. 2006. Vol. 6. P. 662–668. <https://doi.org/10.1021/nl052396o>
52. Chen G., Ohulchanskyy T. Y., Kumar R., Ågren H., Prasad P. N. Ultrasmall monodisperse $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{TM}^{3+}$ nanocrystals with enhanced near-infrared to near-infrared upconversion photoluminescence // *ACS Nano*. 2010. Vol. 4. P. 3163–3168. <https://doi.org/10.1021/nn100457j>
53. Bastos V., Oskoei P., Andresen E., Saleh M. I., Rühle B., Resch-Genger U., Oliveira H. S. Stability, dissolution, and cytotoxicity of NaYF_4 -upconversion nanoparticles with different coatings // *Sci. Rep*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 3770. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07630-5>
54. 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. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.018>
55. Полуконова Н. В., Исаев Д. С., Мильников А. М., Бучарская А. Б., Полуконова А. В., Мудрак Д. А., Наволокин Н. А. Оценка эффективности противоопухолевого воздействия и индукции апоптоза в клетках карциномы почки человека биологически активными добавками, содержащими ресвератрол, индол-3-карбинол и кордицепин, флуоресцентными методами визуализации // *Оптика и спектроскопия*. 2021. Т. 129, № 6. С. 727–735. <https://doi.org/10.21883/OS.2021.06.50983.3к-21>
56. Мильников А. М., Полуконова Н. В., Исаев Д. С., Дорошенко А. А., Верховский Р. А., Николаева Н. А., Мудрак Д. А., Наволокин Н. А. Выявление путей гибели клеток карциномы почки человека A498 под действием экстракта аврана лекарственного и флавоноидов зеленого чая с помощью флуоресцентных методов визуализации // *Оптика и спектроскопия*. 2020. Т. 128, № 7. С. 964–971. <https://doi.org/10.21883/OS.2020.07.49569.72-20>
57. Сагайдачная Е. А., Янина И. Ю., Кочубей В. И. Перспективы применения апконверсионных частиц $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$ для фототерапии // *Известия Саратовского университета. Новая серия : Физика*. 2018. Т. 18, вып. 4. С. 253–274. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2018-18-4-253-274>

References

1. Wang M., Abbineni G., Clevenger A., Mao C., Xu S. Upconversion nanoparticles: Synthesis, surface modification and biological applications. *Nanomed. : Nanotechnol. Biol. Med.*, 2011, vol. 7, pp. 710–729. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.02.013>
2. Cao Y., Wu J., Zheng X., Lu Y., Piper J. A., Lu Y., Packer N. H. Assessing the activity of antibodies conjugated to upconversion nanoparticles for immunolabeling. *Anal. Chim. Acta*, 2022, vol. 1209, pp. 339863. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.339863>



3. Li Y., Chen C., Liu F., Liu J. Engineered lanthanide-doped upconversion nanoparticles for biosensing and bioimaging application. *Microchim. Acta*, 2022, vol. 189, pp. 109. <https://doi.org/10.1007/s00604-022-05180-1>
4. Liang G., Wang H., Shi H., Wang H., Zhu M., Jing A., Li J., Li G. Recent progress in the development of upconversion nanomaterials in bioimaging and disease treatment. *J. Nanobiotechnol.*, 2020, vol. 18, pp. 154. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00713-3>
5. Rafique R., Kailasa S. K., Park T. J. Recent advances of upconversion nanoparticles in theranostics and bioimaging applications. *Trends Anal. Chem.*, 2019, vol. 120, no. 115646, pp. 1–19 <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115646>
6. Ai X., Lyu L., Zhang Y., Tang Y., Mu J., Liu F., Zhou Y., Zuo Z., Liu G., Xing B. Remote regulation of membrane channel activity by site-specific localization of lanthanide-doped upconversion nanocrystals. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, vol. 56, no. 11, pp. 3031–3035. <https://doi.org/10.1002/anie.201612142>
7. Sun M., Xu L., Ma W., Wu X., Kuang H., Wang L., Xu C. Phototherapy: Hierarchical plasmonic nanorods and upconversion core-satellite nanoassemblies for multimodal imaging-guided combination phototherapy. *Adv. Mater.*, 2016, vol. 28, no. 5, pp. 897. <https://doi.org/10.1002/adma.201670033>
8. Wang C., Tao H., Cheng L., Liu Z. Near-infrared light induced *in vivo* photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no. 26, pp. 6145–6154. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.05.007>
9. Tian G., Zhang X., Gu Z., Zhao Y. Recent advances in upconversion nanoparticles-based multifunctional nanocomposites for combined cancer therapy. *Adv. Mater.*, 2015, vol. 27, no. 47, pp. 7692–7712. <https://doi.org/10.1002/adma.201503280>
10. Wang M., Hu C., Su Q. Luminescent Lifetime Regulation of Lanthanide-Doped Nanoparticles for Biosensing. *Biosensors*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 131. <https://doi.org/10.3390/bios12020131>
11. He S., Song J., Liu J., Liu L., Qu J., Cheng Z. Enhancing Photoacoustic Intensity of Upconversion Nanoparticles by Photoswitchable Azobenzene-Containing Polymers for Dual NIR-II and Photoacoustic Imaging *In Vivo*. *Adv. Opt. Mater.*, 2019, vol. 7, pp. 1900045. <https://doi.org/10.1002/adom.201900045>
12. Yuan S., Liu Z., Liang T., Jin D., Wang H., Qiao R., Dong M., Gong P. Au-decorated NaYF₄:Yb,Tm@NaGdF₄:Yb@TiO₂ nanophotosensitizers for photodynamic therapy and MR/PET imaging. *Mater. Lett.*, 2022, vol. 314, pp. 131926. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2022.131926>
13. Ni J., Xu H., Zhong Y., Zhou Y., Hu S. Activatable UCL/CT/MR-enhanced *in vivo* imaging-guided radiotherapy and photothermal therapy. *J. Mater. Chem. B*, 2022, vol. 10, pp. 549–561. <https://doi.org/10.1039/D1TB02006D>
14. Ge J., Chen L., Huang B., Gao Y., Zhou D., Zhou Y., Chen C., Wen L., Li Q., Zeng J., Zhong Z., Gao M. Anchoring Group-Mediated Radiolabeling of Inorganic Nanoparticles – A Universal Method for Constructing Nuclear Medicine Imaging Nanoprobes. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2022, vol. 14, no. 7, pp. 8838–8846. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c23907>
15. Lisjak D., Plohl O., Ponikvar-Svet M., Majaron B. Dissolution of upconverting fluoride nanoparticles in aqueous suspensions. *RSC Adv.*, 2015, vol. 5, pp. 27393–27397. <https://doi.org/10.1039/C5RA00902B>
16. Plohl O., Kralj S., Majaron B. Fröhlich E., Ponikvar-Svet M., Makovec D., Lisjak D. Amphiphilic coatings for the protection of upconverting nanoparticles against dissolution in aqueous media. *Dalton Trans.*, 2017, vol. 46, pp. 6975–6984. <https://doi.org/10.1039/C7DT00529F>
17. Andresen E., Würth C., Prinz C., Michaelis M., Resch-Genger U. Time-resolved luminescence spectroscopy for monitoring the stability and dissolution behaviour of upconverting nanocrystals with different surface coatings. *Nanoscale*, 2020, vol. 12, pp. 12589–12601. <https://doi.org/10.1039/D0NR02931A>
18. Saleh M. I., Rühl B., Wang S., Radnik J., You Y., Resch-Genger U. Assessing the protective effects of different surface coatings on NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺ upconverting nanoparticles in buffer and DME. *M. Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-76116-Z>
19. Adan A., Kiraz Y., Baran Y. Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2016, vol. 17, no. 14, pp. 1213–1221. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160808160513>
20. Zhou J., Liu Z., Li F. Upconversion nanophosphors for small-animal imaging. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, vol. 41, pp. 1323–1349. <https://doi.org/10.1039/C1CS15187H>
21. Chávez-García D., Juárez-Moreno K., Campos C. H., Tejeda E. M., Alderete J. B., Hirata G. A. Cytotoxicity, genotoxicity and uptake detection of folic acid-functionalized green upconversion nanoparticles Y₂O₃/Er³⁺, Yb³⁺ as biolabels for cancer cells. *J. Mater. Sci.*, 2018, vol. 53, no. 9, pp. 6665–6680. <https://doi.org/10.1007/s10853-017-1946-0>
22. Chavez D. H., Juarez-Moreno K., Hirata G. A. Aminosilane functionalization and cytotoxicity effects of upconversion nanoparticles Y₂O₃ and Gd₂O₃ Co-Doped with Yb³⁺ and Er³⁺. *Nanobiomedicine*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. <https://doi.org/10.5772/62252>
23. Gu Y., Qiao X., Zhang J., Sun Y., Tao Y., Qiao S.-X. Effects of surface modification of upconversion nanoparticles on cellular uptake and cytotoxicity. *Chem. Res. Chin. Univ.*, 2016, vol. 32, no. 3, pp. 474–479. <https://doi.org/10.1007/s40242-016-6026-5>
24. Das G. K., Stark D., Kennedy I. M. Potential Toxicity of Up-Converting Nanoparticles Encapsulated with a Bilayer Formed by Ligand Attraction. *Langmuir*, 2014, vol. 30, no. 27, pp. 8167–8176. <https://doi.org/10.1021/la501595f>
25. Atabaev T. Sh., Lee J. H., Han D. W., Hwang Y. H., Kim H. K. Cytotoxicity and cell imaging potentials of submicron color-tunable yttria particles. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2012, vol. 100, no. 9, pp. 2287–2294. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34168>



26. Gao G., Zhang C., Zhou Z., Zhang X., Ma J., Li C., Jin W., Cui D. One-pot hydrothermal synthesis of lanthanide ions doped one-dimensional upconversion submicrocrystals and their potential application in vivo CT imaging. *Nanoscale*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 351–362. <https://doi.org/10.1039/C2NR32850J>
27. Gupta B. K., Narayanan T. N., Vithayathil S. A., Lee Y., Koshy S., Reddy A. L., Saha A., Shanker V., Singh V. N., Kaiparettu B. A. Martí A. A., Ajayan P. M. Highly luminescent-paramagnetic nanophosphor probes for *in vitro* high-contrast imaging of human breast cancer cells. *Small*, 2012, vol. 8, no. 19, pp. 3028–3034. <https://doi.org/10.1002/sml.201200909>
28. Wang C., He M., Chen B., Hu B. Study on cytotoxicity, cellular uptake and elimination of rare-earth-doped upconversion nanoparticles in human hepatocellular carcinoma cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2020, vol. 203, no. 110951, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110951>
29. Hemmer E., Yamano T., Kishimoto H., Venkatachalam N., Hyodo H., Soga K. Cytotoxic aspects of gadolinium oxide nanostructures for up-conversion and NIR bioimaging. *Acta Biomater.*, 2013, vol. 9, no. 1, pp. 4734–4743. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.045>
30. Zhang J., Liu F., Li T., He X., Wang Z. Surface charge effect on the cellular interaction and cytotoxicity of NaYF₄:Yb³⁺, Er³⁺@SiO₂ nanoparticles. *RSC Adv.*, 2015, vol. 5, pp. 7773–7780. <https://doi.org/10.1039/C4RA11374H>
31. Bae Y. M., Park Y. I., Nam S. H., Kim J. H., Lee K., Kim H. M., Yoo B., Choi J. S., Lee K. T., Hyeon T., Suh Y. D. Endocytosis, intracellular transport, and exocytosis of lanthanide-doped upconverting nanoparticles in single living cells. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, no. 35, pp. 9080–9086. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.08.039>
32. Guller A., Generalova A. N., Petersen E. V., Nechaev A. V., Trusova I. A., Landyshev N. N., Nadort A., Grebenik E. A., Deyev S. M., Shekhter A. B., Zvyagin A. V. Cytotoxicity and non-specific cellular uptake of bare and surface-modified upconversion nanoparticles in human skin cells. *Nano Res.*, 2015, vol. 8, no. 1546, pp. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12274-014-0641-6>
33. Li R., Ji Z., Dong J., Chang C. H., Wang X., Sun B., Wang M., Liao Y. P., Zink J. I., Nel A. E., Xia T. Enhancing the imaging and biosafety of upconversion nanoparticles through phosphonate coating. *ACS Nano*, 2015, vol. 9, no. 3, pp. 3293–3306. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b00439>
34. Gnach A., Lipinski T., Bednarkiewicz A., Rybka J., Capobianco J. A. Upconverting nanoparticles: Assessing the toxicity. *Chem. Soc. Rev.*, 2015, vol. 44, pp. 1561–1584. <https://doi.org/10.1039/C4CS00177J>
35. Torresan M. F., Wolosiuk A. Critical Aspects on the Chemical Stability of NaYF₄-Based Upconverting Nanoparticles for Biomedical Applications. *ACS Appl. Bio. Mater.*, 2021, vol. 4, no. 2, pp. 1191–1210. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01562>
36. Xia A., Chen M., Gao Y., Wu D., Feng W., Li F. 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. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.04.025>
37. Abdul Jalil R., Zhang Y. Biocompatibility of silica coated NaYF₄ upconversion fluorescent nanocrystals. *Biomaterials*, 2008, vol. 29, no. 30, pp. 4122–4128. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.07.012>
38. Guo H., Hao R., Qian H., Sun S., Sun D., Yin H., Liu Z., Liu X. Upconversion nanoparticles modified with aminosilanes as carriers of DNA vaccine for foot-and-mouth disease. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2012, vol. 95, no. 5, pp. 1253–1263. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4042-z>
39. Li C., Yang D., Ma P., Chen Y., Wu Y., Hou Z., Dai Y., Zhao J., Sui C., Lin J. Multifunctional upconversion mesoporous silica nanostructures for dual modal imaging and *in vivo* drug delivery. *Small*, 2013, vol. 9, no. 24, pp. 4150–4159. <https://doi.org/10.1002/sml.201301093>
40. Ma J., Huang P., He M., Pan L., Zhou Z., Feng L., Gao G., Cui D. Folic acid-conjugated LaF₃:Yb,Tm@SiO₂ nanoprobe for targeting dual-modality imaging of upconversion luminescence and X-ray computed tomography. *J. Phys. Chem. B*, 2012, vol. 116, no. 48, pp. 14062–14070. <https://doi.org/10.1021/jp309059u>
41. Li X., Tang Y., Xu L., Kong X., Zhang L., Chang Y., Zhao H., Zhang H., Liu X. Dependence between cytotoxicity and dynamic subcellular localization of upconversion nanoparticles with different surface charges. *RSC Adv.*, 2017, vol. 7, no. 53, pp. 33502–33509. <https://doi.org/10.1039/C7RA04487A>
42. Zhou N., Qiu P., Wang K., Fu H., Gao G., He R., Cui D. Shape-controllable synthesis of hydrophilic NaLuF₄:Yb,Er nanocrystals by a surfactant-assisted two-phase system. *Nanoscale Res. Lett.*, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 518. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-518>
43. Liu C., Shao H., Li D., Sui X., Liu N., Rahman S. U., Li X., Arany P. R. Safety and efficacy of citric acid-upconverting nanoparticles for multimodal biological imaging in BALB/c mice. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2021, vol. 36, pp. 102485. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102485>
44. Vedunova M. V., Mishchenko T. A., Mitroshina E. V., Ponomareva N. V., Yudinsev A. V., Generalova A. N. Cytotoxic effects of upconversion nanoparticles in primary hippocampal cultures. *RSC Adv.*, 2016, vol. 6, no. 40, pp. 33656–33665. <https://doi.org/10.1039/C6RA01272H>
45. Wang C., Cheng L., Xu H., Liu Z. Towards whole-body imaging at the single cell level using ultra-sensitive stem cell labeling with oligo-arginine modified upconversion nanoparticles. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, no. 19, pp. 4872–4881. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.03.047>
46. Chatterjee D. K., Rufaihah A. J., Zhang Y. Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals. *Biomaterials*, 2008,



- vol. 29, no. 7, pp. 937–943. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.10.051>
47. Zhao L., Kutikov A., Shen J., Duan C., Song J., Han G. Stem cell labeling using polyethylenimine conjugated (α -NaYbF₄:Tm³⁺)/CaF₂ upconversion nanoparticles. *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 249–257. <https://doi.org/10.7150/thno.5432>
 48. Yang D., Dai Y., Ma P., Kang X., Cheng Z., Li C., Lin J. One-step synthesis of small-sized and water-soluble NaREF₄ upconversion nanoparticles for *in vitro* cell imaging and drug delivery. *Chemistry*, 2013, vol. 19, no. 8, pp. 2685–2694. <https://doi.org/10.1002/chem.201203634>
 49. Himmelstoß S. F., Hirsch T. Long-Term Colloidal and Chemical Stability in Aqueous Media of NaYF₄-Type Upconversion Nanoparticles Modified by Ligand-Exchange. *Part. Part. Syst. Charact.*, 2019, vol. 36, no. 10, pp. 1900235. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201900235>
 50. Kembuan C., Oliveira H., Graf C. Effect of different silica coatings on the toxicity of upconversion nanoparticles on RAW 264.7 macrophage cells. *Beilstein J. Nanotechnol.*, 2021, vol. 12, pp. 35–48. <https://doi.org/10.3762/bjnano.12.3>
 51. Chithrani B. D., Ghazani A. A., Chan W. C. W. Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells. *Nano Lett.*, 2006, vol. 6, pp. 662–668. <https://doi.org/10.1021/nl052396o>
 52. Chen G., Ohulchanskyy T. Y., Kumar R., Ågren H., Prasad P. N. Ultrasmall monodisperse NaYF₄:Yb³⁺/Tm³⁺ nanocrystals with enhanced near-infrared to near-infrared upconversion photoluminescence. *ACS Nano*, 2010, vol. 4, pp. 3163–3168. <https://doi.org/10.1021/nn100457j>
 53. Bastos V., Oskoei P., Andresen E., Saleh M. I. Rühle B., Resch-Genger U., Oliveira H. S. Stability, dissolution, and cytotoxicity of NaYF₄-upconversion nanoparticles with different coatings. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 3770. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07630-5>
 54. 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. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.018>
 55. Polukonova N. V., Isaev D. S., Myl'nikov A. M., Bucharskaya A. B., Polukonova A. V., Mudrak D. A., Navolokin N. A. Assessment by the Fluorescence Imaging Methods of the Antitumor Efficacy and Apoptotic Activity of Biologically Active Additives Containing Resveratrol, Indole-3-Carbinol, and Cordycepin in Human Renal Carcinoma Cells. *Opt. Spectrosc.*, 2021, vol. 129, pp. 804–812 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0030400X21060114>
 56. Myl'nikov A. M., Polukonova N. V., Isaev D. S., Doroshenko A. A., Verkhovskii R. A., Nikolaeva N. A., Mudrak D. A., Navolokin N. A. Identification of pathways of a498 human kidney carcinoma cell death under the action of gratiola officinalis l. extract and green tea flavonoids using fluorescence imaging techniques. *Opt. Spectrosc.*, 2020, vol. 128, no. 7, pp. 972–979 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0030400X20070139>
 57. Sagaidachnaya E. A., Yanina I. Yu., Kochubey V. I. Prospects For Application of Upconversion Particles NaYF₄:Er,Yb for Phototherapy. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 253–274 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2018-18-4-253-274>

Поступила в редакцию 04.04.2022; одобрена после рецензирования 12.05.2022; принята к публикации 23.05.2022
 The article was submitted 04.04.2022; approved after reviewing 12.05.2022; accepted for publication 23.05.2022