

Для цитирования: Бакина О.В., Сваровская Н.В., Миллер А.А., Ложкомоев А.С., Августинovich А.В., Добродеев А.Ю., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г. Синергетический эффект противоопухолевой активности доксорубина и бикомпонентных наноструктур на основе оксида алюминия. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-82-89.

For citation: Bakina O.V., Svarovskaya N.V., Miller A.A., Lozhkomoev A.S., Avgustinovich A.V., Dobrodeev A.Yu., Spirina L.V., Afanasyev S.G. Synergistic effect of antitumor activity of doxorubicin and bicomponent nanostructures based on aluminum oxide. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(2): 82–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-82-89.

СИНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ДОКСОРУБИЦИНА И БИКОМПОНЕНТНЫХ НАНОСТРУКТУР НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

О.В. Бакина¹, Н.В. Сваровская¹, А.А. Миллер¹, А.С. Ложкомоев¹,
А.В. Августинovich², А.Ю. Добродеев², Л.В. Спирина², С.Г. Афанасьев²

Институт физики прочности и материаловедения, Сибирского отделения Российской академии наук, г. Томск, Россия¹

Россия, 634055, г. Томск, пр. Академический, 2/4.

E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5²

Аннотация

Введение. Высокотехнологичные методы синтеза наночастиц позволяют контролировать их морфологию и физико-химические свойства уже на этапе синтеза. Мезопористые наноструктуры на основе оксида алюминия обладают низкой токсичностью, биосовместимостью, они рекомендованы ассоциацией FDA для биомедицинских приложений. Благодаря положительному дзета-потенциалу и низкой растворимости в воде оксид алюминия способен вызывать ингибирование роста опухоли и апоптоз клеток вследствие ионного дисбаланса в микроокружении опухоли. При совместном применении нетоксичных наноструктур со стандартными химиотерапевтическими препаратами наблюдается синергетический эффект, что позволяет снизить концентрацию цитостатика и уменьшить побочные эффекты. **Цель исследования** – синтезировать наноструктуры с различным поверхностным потенциалом и провести исследование цитотоксичности синтезированных наноструктур в чистом виде и совместно с доксорубицином. **Материал и методы.** Наноструктуры на основе оксида алюминия были получены путем взаимодействия нанопорошков с водой. Морфология наноструктур была охарактеризована при помощи электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа. Фазовый состав был исследован методом рентгенофазового анализа. Влияние на клетки синтезированных наноструктур было оценено при помощи МТТ-теста. **Результаты.** Сравнительный анализ показал, что полученные наноструктуры AlOON обладают низкой токсичностью и могут быть использованы в качестве носителя для доксорубина. **Заключение.** Совместное применение доксорубина с наноструктурами AlOON и ZnO-AlOON приводит к повышению повреждающего действия цитостатика на опухолевые клетки линии Neuro-2a.

Ключевые слова: наноструктуры, токсичность, противоопухолевая активность, химиотерапевтические препараты.

SYNERGISTIC EFFECT OF ANTITUMOR ACTIVITY OF DOXORUBICIN AND BICOMPONENT NANOSTRUCTURES BASED ON ALUMINUM OXIDE

O.V. Bakina¹, N.V. Svarovskaya¹, A.A. Miller¹, A.S. Lozhkomoev¹,
A.V. Avgustinovich², A.Yu. Dobrodeev², L.V. Spirina², S.G. Afanasyev²

Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian, Tomsk, Russia¹

2/4, Akademicheskoy pr., 634055, Tomsk, Russia. E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru¹

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia²

5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia²

Abstract

Introduction. There are high-tech methods of nanoparticle production with controlled morphology and physical and chemical properties. Alumina-based mesoporous nanostructures have low toxicity and biocompatibility. FDI recommends alumina for biomedical application. Alumina inhibits the grow of cancer due to positive zeta-potential and low solubility in water. We observed the synergistic effect of joint application of doxorubicin and nanostructures. This approach reduces drug concentration and its toxicity. **Purpose:** to synthesize nanostructures with different surface potentials and to study toxicity of these nanostructures alone and in combination with doxorubicin. **Material and Methods.** The alumina-based nanostructures were obtained by the hydrolysis of nanopowder. The morphology of nanostructures was investigated by transmission electron microscopy with an integrated system of energy dispersive analysis. The phase composition of the particles was determined by X-ray diffraction. The effect of the synthesized nanostructures on the viability of cell lines was determined using the MTT test. **Results.** The synthesized nanostructures have a low toxicity and can be used as an adjuvant for doxorubicin. **Conclusion.** The combined use of doxorubicin and bicomponent nanostructures leads to an increase in the damaging effect of doxorubicin on Neuro-2a cells.

Key words: nanostructures, toxicity, anticancer activity, chemotherapy.

Введение

Развитие современных методов синтеза позволяет получать наночастицы и наноструктуры с контролируемой морфологией и физико-химическими свойствами для биомедицины и биоинженерии. Многие биосовместимые наночастицы уже используются при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. FDA одобрила несколько технологий получения лекарственных препаратов на основе наночастиц золота для диагностических и терапевтических целей [1]. Наночастицы серебра демонстрируют выраженный цитотоксический эффект, основанный на гибели клеток опухоли через апоптоз и активацию аутофагии [2]. Применение наночастиц платины, палладия, меди, селена, кремния, углерода в качестве противоопухолевых агентов также продемонстрировано в экспериментах *in vivo* [3]. Перспективным является подход, основанный на применении наночастиц и наноструктур с низкой токсичностью, которые усиливают канцероцидный эффект стандартных химиопрепаратов [4] с известными побочными эффектами в виде кардио- и нефротоксичности [5, 6]. Недавнее исследование [7] показало, что наночастицы хитозана, импрегнированные доксорубицином, заметно ингибировали рост опухоли у мышей по сравнению с воздействием свободного доксорубицина. Композитные наночастицы, со-

стоящие из мезопористого оксида кремния, функционализированного доксорубицином, благодаря усиленному эндоцитозу, вызванному химической природой носителя, показали высокую противоопухолевую активность по сравнению с чистым доксорубицином [8]. При изучении совместного действия даунорубицина и нанопроволок ZnO [9] продемонстрирована лучшая дозозависимая токсичность в отношении опухолевых клеточных линий по сравнению с отдельными компонентами.

Мезопористые наноструктуры на основе оксида алюминия находят широкое применение в биомедицине благодаря термической и химической стабильности, развитой поверхности, биосовместимости и низкой токсичности [10]. Благодаря положительному дзета-потенциалу и низкой растворимости в воде оксид алюминия способен вызывать ингибирование роста опухоли и апоптоз клеток вследствие ионного дисбаланса в микроокружении опухоли [11]. Ожидается, что при совместном применении с химиотерапевтическим препаратом эти нетоксичные наноструктуры будут способны усиливать действие стандартных лекарственных средств на опухолевые клетки.

Цель исследования – синтезировать наноструктуры AlOOH и композитные бикомпонентные наноструктуры AlOOH-ZnO с различным поверхностным потенциалом и провести исследование

Таблица 1/ Table 1

Условия получения объектов исследования
Conditions for obtaining research objects

Образец/ Sample	Метод синтеза/ Synthesis method	Прекурсор/ Precursor	Условия синтеза/ Synthesis conditions	Обработка после синтеза/ Post-synthesis processing
Нанопорошок Al/ Nanopowder Al	Электрический взрыв проводников/ Electrical explosion of conductors	Проволока из алюминия, диаметр 0,2 мм, длина 80 мм, содержание металла не менее 98,0–99,0 мас. %/ Aluminium wire, diameter: 0.2 mm, length: 80 mm, metal: not less than 98.0–99.0 mass%	Емкость накопителя энергии 2,8 мкФ, зарядное напряжение 26 кВ/ Energy storage capacity: 2.8 µF, charging voltage 26 kV	Пассивация методом медленного напуска воздуха/ Slow air passivation
			Емкость накопителя энергии 2,8 мкФ, зарядное напряжение 26 кВ/ Energy storage capacity: 2.8 µF, charging voltage 26 kV	
Нанопорошок Al-Zn/ Nanopowder Al-Zn	Совместный электрический взрыв проводников/ Joint electrical explosion of conductors	Проволока из алюминия: диаметр 0,2 мм, длина 80 мм, чистота не менее 98,0–99,0 мас. %/ Aluminium wire, diameter: 0.2 mm, length: 80 mm, frequency: not less than 98.0–99.0 mass%	Емкость накопителя энергии 2,8 мкФ, зарядное напряжение 26 кВ/ Energy storage capacity: 2.8 µF, charging voltage 26 kV	Пассивация методом медленного напуска воздуха/ Slow air passivation
		Проволока из цинка: диаметр 0,2 мм, длина 80 мм, чистота не менее 98,0–99,0 мас. %/ Zinc wire, diameter: 0.2 mm, length: 80 mm, frequency: not less than 98.099.0 mass%		
Наноструктуры AlOOH/ Nanosttructures ALOOH	Химическое окисление водой/ Chemical oxidation by water	Нанопорошок Al/ Nanopowder Al	Навеску нанопорошка Al массой 1,0 г помещали в 100 мл воды и нагревали от 23 до 67 °C со скоростью 1,0 град/мин/ A weighed portion of Al nanopowder weighing 1.0 g was placed in 100 ml of water and heated from 23 to 67 °C at a rate of 1.0 deg/min	Продукты реакции отфильтровывали и сушили при 120 °C в течение 2 ч/ The reaction products were filtered and dried at 120 °C for 2 hours
Наноструктуры AlOOH-ZnO/ Nanosttructures ALOOH-ZnO	Химическое окисление водой/ Chemical oxidation by water	Нанопорошок Al-Zn/ Nanopowder Al-Zn	Навеску нанопорошка Al-Zn массой 1,0 г помещали в 100 мл воды и нагревали от 23 до 67 °C со скоростью 1,0 град/мин/ A weighed portion of Al-Zn nanopowder weighing 1.0 g was placed in 100 ml of water and heated from 23 to 67 °C at a rate of 1.0 deg/min	Продукты реакции отфильтровывали и сушили при 120 °C в течение 2 ч/ The reaction products were filtered and dried at 120 °C for 2 hours

Таблица 2/ Table 2

Основные физико-химические характеристики электровзрывных нанопорошков и наноструктур
The main physico-chemical characteristics of electric explosive nanopowders and nanostructures

Образец/ Sample	Средний размер частиц/ Average particle size	Удельная поверхность/ Specific surface area	Фазовый состав/ Phase Composition	Дзета-потенциал/ Zeta potential
Нанопорошок Al/ Al nanopowder	89 нм/89 nm	$7 \pm 0,2 \text{ м}^2/\text{г}$ $7 \pm 0,2 \text{ m}^2/\text{g}$	Алюминий/Aluminium (JCPDS No. 04-0831)	$35 \pm 0,2 \text{ мВ}$ $35 \pm 0,2 \text{ mV}$
		$5 \pm 0,2 \text{ м}^2/\text{г}$ $5 \pm 0,2 \text{ m}^2/\text{g}$		$11 \pm 0,3 \text{ мВ}$ $11 \pm 0,3 \text{ mV}$
Нанопорошок Al-Zn/ Al-Zn nanopowder	95 нм/95 nm	$270 \pm 3,0 \text{ м}^2/\text{г}$ $270 \pm 3,0 \text{ m}^2/\text{g}$	Алюминий/Aluminium (JCPDS No. 04-0831) и Цинк/Zinc (JCPDS No. 04-0787)	$40 \pm 0,8 \text{ мВ}$ $40 \pm 0,8 \text{ mV}$
AlOOH	0,5–1,5 мкм/0,5–1,5 µm	$102 \pm 0,9 \text{ м}^2/\text{г}$ $270 \pm 3,0 \text{ м}^2/\text{г}$	Бемит/Boehmite (JCPDS No. 00-0211307)	$19,5 \pm 0,2 \text{ мВ}$ $19,5 \pm 0,2 \text{ mV}$
AlOOH-ZnO	Нанолисты размером 0,5–5 мкм и гексагональные пластинки размером до 2 мкм и толщиной 20 нм/ Nanosheets of 0.5–5 µm in size and hexagonal plates of up to 2 µm in size and 20 nm thickness	$102 \pm 0,9 \text{ м}^2/\text{г}$ $270 \pm 3,0 \text{ м}^2/\text{г}$	Бемит/Boehmite (JCPDS No. 00-0211307), Оксид цинка/Zinc Oxide (JCPDS No. 01-0806503)	$19,5 \pm 0,2 \text{ мВ}$ $19,5 \pm 0,2 \text{ mV}$

их цитотоксичности в чистом виде и совместно с доксорубицином.

Материал и методы

Синтез объектов исследования

Прекурсорами для получения наноструктур AlOOH и композитных бикомпонентных наноструктур AlOOH-ZnO служили нанопорошки, полученные методом электрического взрыва проводников (табл. 1). Морфологию и размер наночастиц и наноструктур определяли методом просвечивающей (JEOL 2000FX, Япония) и сканирующей (LEO EVO 50, Германия) электронной микроскопии. Фазовый состав наночастиц изучали методом рентгенофазового анализа на дифрактометре (Дрон-7, Россия) на $\text{CoK}\alpha$ -излучении. Удельную поверхность образцов определяли методом тепловой десорбции азота (SorbtometerM, Russia). Дзета-потенциал объектов выявляли методом микроэлектрофореза (ZetoSizer Nano ZSP, Великобритания).

Культуры клеток и цитотоксичность

Все клеточные культуры предоставлены ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Клетки нейробластомы мыши Neuro 2a и фибробластоподобные клетки L929 культивировали в ростовой среде MEM (HyClone, США) с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2mM L-глутамин и 1 % пенициллин/стрептомицин в CO_2 инкубаторе (Sanyo, Япония) при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 24 ч в 96-луночных планшетах (TPP, Швейцария). Конечная концентрация клеток составляла 1×10^4 клеток в 100 мкл среды в каждой лунке 96-луночного микропланшета.

Цитотоксичность синтезированных образцов оценивали по изменению жизнеспособности клеточных линий в контакте с образцами по сравнению с контрольной группой при помощи МТТ-теста. Метод основан на реакции восстановления МТТ-реактанта редуктазами живых клеток до формазана, окрашенного в фиолетовый цвет, и его последующем определении при помощи спектрофотометрического метода анализа.

Образцы наноструктур предварительно стерилизовали методом паровой стерилизации в

автоклаве (Panasonic, Япония) при 121°C . Для проведения теста из лунок 96-луночного микропланшета, содержащих 1×10^4 клеток в 100 мкл, осторожно удаляли питательную среду и добавляли 100 мкл питательной среды, содержащей наноструктуры в концентрации от 0,01 до 1 мг/мл. Клетки инкубировали с наноструктурами в течение 24 ч. После этого среду повторно удаляли и клетки двукратно промывали раствором буфера Дульбекко (Sigma-Aldrich, США). В каждую лунку с клетками добавляли по 10 мкл раствора МТТ (3-4,5-диметилтиазол-2,5 дифенил тетразолия бромид). Инкубирование с раствором МТТ проводили в течение 2 ч при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$ и 5 % CO_2 . По окончании инкубирования питательную среду осторожно удаляли и добавляли в каждую лунку по 100 мкл ДМСО (Биолот, Россия) для растворения кристаллов формазана. Через 15 мин определяли оптическую плотность суспензий при помощи планшетного спектрофотометра Multiscan FC (Termo Scientific, Германия). Длина волны составляла 570 нм. В качестве отрицательного контроля использовали клетки, инкубируемые в питательной среде без добавления наноструктур. В качестве положительного контроля использовали наночастицы ZnO со средним размером 62 нм, полученные электрическим взрывом цинковой проволоки в атмосфере кислорода. Для статистической обработки данных использовались параметрические методы с уровнем достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Формирование наноструктур AlOOH и AlOOH-ZnO

На рис. 1 приведены электронно-микроскопические изображения нанопорошков прекурсоров. Частицы имеют сферическую форму и агломерированы, что характерно для нанопорошков, полученных электрическим взрывом проводников. Основные физико-химические характеристики нанопорошков и синтезированных из них наноструктур приведены в табл. 2.

При окислении деионизированной водой нанопорошков Al и Al-Zn наблюдалось увеличение pH

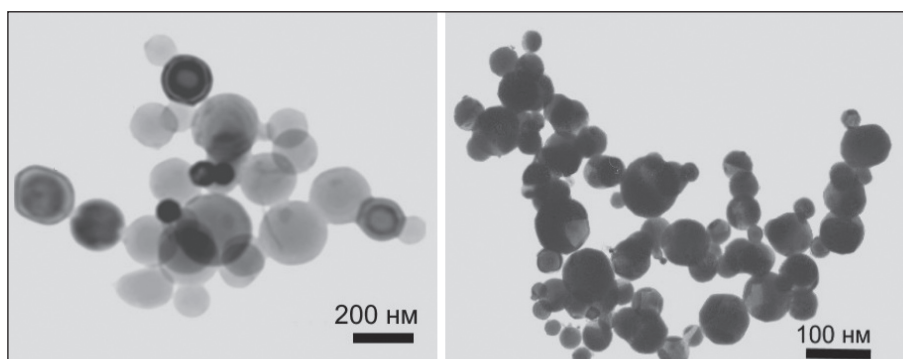


Рис. 1. ПЭМ-изображение наночастиц Al (а) и Al-Zn (б)
Fig. 1. TEM image of Al (a) and Al-Zn (b) nanoparticles

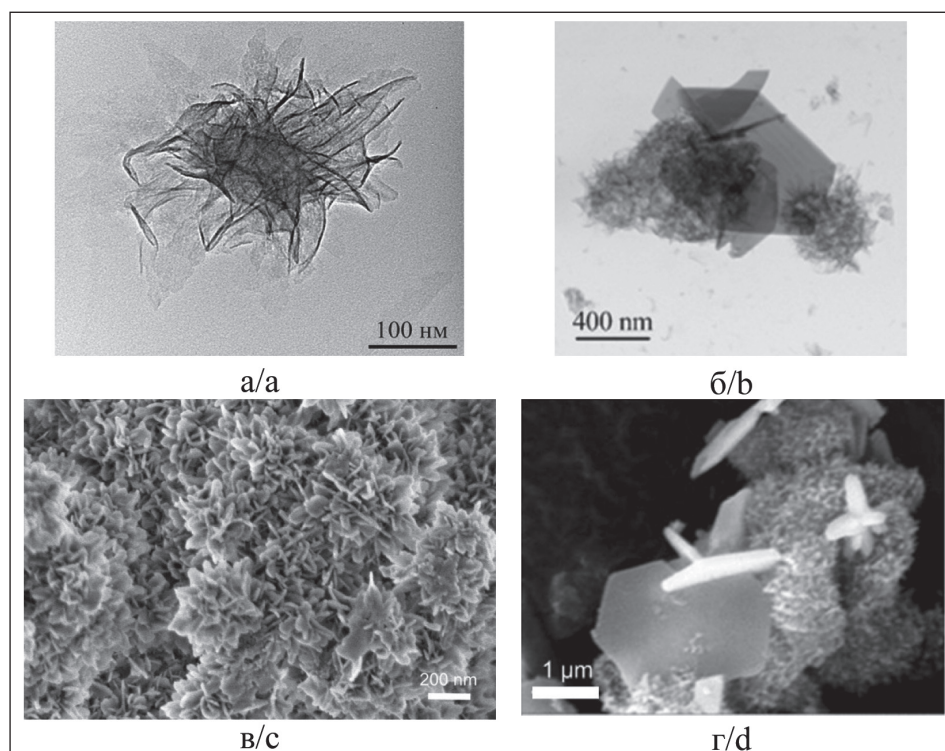


Рис. 2. ПЭМ (а, б) и СЭМ (в, г) изображения наноструктур AlOOH (а, в) и AlOOH-ZnO (б, г)
Fig. 2. TEM (a, b) and SEM (c, d) images of AlOOH (a, c) and AlOOH-ZnO (b, d) nanostructures

реакционной среды до 8,3 и до 7,5 соответственно. Реакцию проводили в течение 60 мин. После этого продукты реакции отфильтровывали и высушивали при 100 °C до постоянной массы (≈ 120 мин). В результате наблюдалось формирование мезопористых наноструктур (рис. 2). Пористая структура образцов представлена мезопорами по классификации ИЮПАК со средним размером 4–9 нм.

Цитотоксичность образцов

Жизнеспособность клеточных линий при инкубации с синтезированными наноструктурами носит дозозависимый характер (рис. 3). Увеличение концентрации наноструктур AlOOH вплоть до 0,1 мг/мл снижает жизнеспособность не более чем на 10 % (легкая цитотоксичность по ГОСТ Р ИСО 10993.5). Наноструктуры AlOOH-ZnO проявляли легкую цитотоксичность при концентрации не выше 0,05 мг/мл.

Наночастицы ZnO были токсичны для всех исследуемых клеточных линий. Ранее было показано [12], что наночастицы ZnO проявляют цитотоксичность по отношению к нормальным и опухолевым клеткам. Механизм действия наночастиц ZnO сложен и определяется комплексом нескольких видов воздействия, основным из которых является генерация реактивных форм кислорода [13]. Это воздействие протекает через ряд механизмов, включающих генерацию АФК на поверхности частиц [14], растворение и выделение ионов Zn^{2+} в клеточную среду [15] и механическое взаимодействие наночастиц с клеточной мембраной [16]. Наноструктуры AlOOH способны проникать в клетки благодаря эндоцитозу (рис. 4).

Ожидается, что при совместном воздействии наноструктур и доксорубина синтезированные

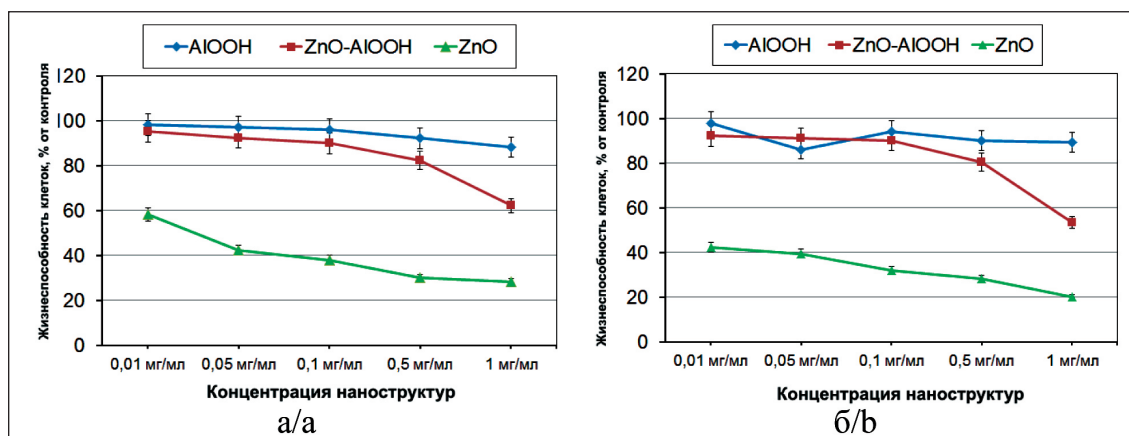


Рис. 3. Жизнеспособность клеточных линий L929 (а) и Neuro-2a (б) в зависимости от концентрации

Fig. 3. Cell viability of L929 (a) and Neuro-2a (b) cell lines

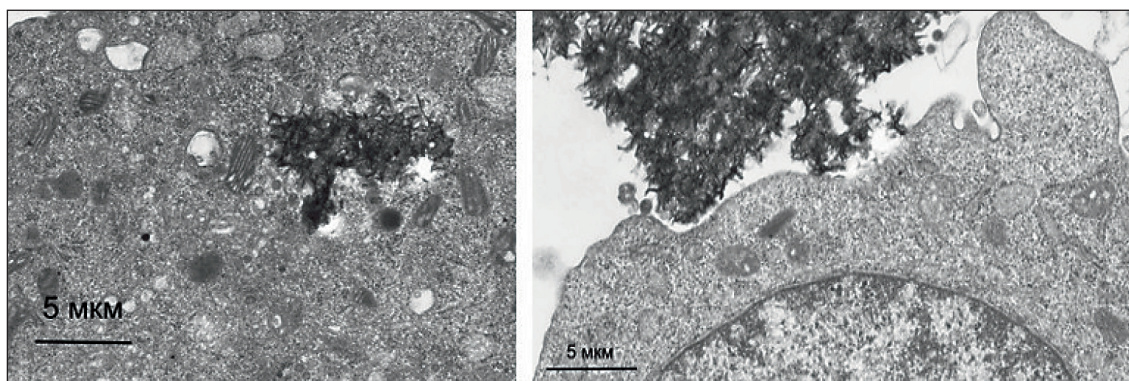


Рис. 4. Электронно-микроскопическое изображение клеток Neuro-2a после инкубирования с образцами наноструктур AlOOH
Fig. 4. TEM-image of Neuro-2a cell line after incubation with AlOOH nanostructures

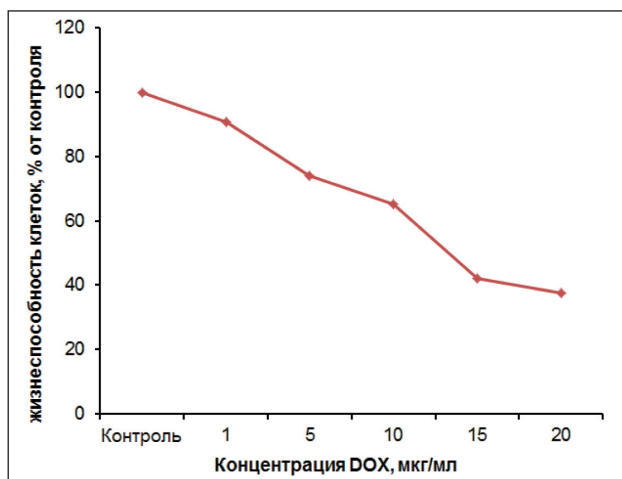


Рис. 5. Жизнеспособность клеток Neuro-2a при воздействии доксорубина гидрохлорида
Fig. 5. Cell viability of Neuro-2a cell after incubation with doxorubicin

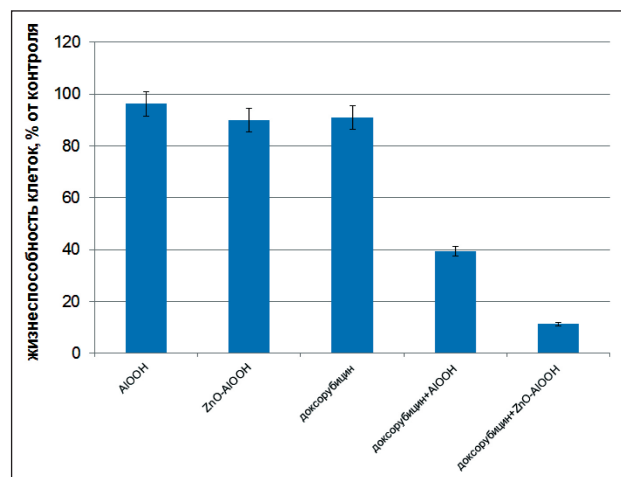


Рис. 6. Жизнеспособность клеток Neuro-2 при совместном воздействии доксорубина и наноструктур
Fig. 6. Cell viability of Neuro-2 cell line by joint application of doxorubicin and nanostructures

образцы смогут усилить действие химиопрепарата, что позволит снизить его дозировку, а, следовательно, и токсичность. Механизм действия доксорубина основан на внедрении его в двойную спираль ДНК, вызывающем ее повреждение [17]. Для определения концентрации доксорубина, не оказывающей токсического действия на исследуемые клеточные линии, предварительно исследовали влияние различных концентраций препарата (рис. 5).

Доксорубин в концентрации 5 мкг/мл уже оказывает цитотоксическое действие на линию клеток Neuro2a. Для проведения дальнейших исследований совместного действия препарата с наноструктурами была выбрана концентрация 1 мкг/мл.

Для проведения исследования опухолевые клетки инкубировали с наноструктурами и доксорубином совместно. Предварительно доксорубин адсорбировали на наноструктурах, адсорбционная емкость составила 10 мкг/г наноструктур. Концентрация наноструктур составила 0,1 мг/мл. Таким образом, при инкубации в каждой ячейке планшета находился 1 мкг/мл DOX. Данные по

жизнеспособности клеток (рис. 6) показывают, что синтезированные наноструктуры усиливают действие доксорубина за счет синергетического эффекта, особенно выраженного при использовании бикомпонентных наноструктур AlOOH-ZnO. Такое действие можно объяснить высокой адгезией клеточной линии к наноструктурам, эндоцитозу и действию химиопрепарата внутри клетки.

Заключение

Наноструктуры, синтезированные взаимодействием с водой электровзрывных порошков Al и Al-Zn, обладают низкой токсичностью и могут быть использованы в качестве носителя для доксорубина. Совместное применение химиопрепарата с наноструктурами AlOOH и ZnO-AlOOH приводит к усилению клеточного поглощения DOX и, следовательно, повышению повреждающего действия в отношении клеток Neuro-2a. Синергетический эффект синтезированных наноструктур и противоопухолевого препарата доксорубин в нашей работе продемонстрирован впервые.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh A.P., Biswas A., Shukla A., Maiti P. Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal Transduct Target Ther.* 2019 Aug 30; 4: 33. doi: 10.1038/s41392-019-0068-3.
2. Buttacavoli M., Albanese N.N., Di Cara G., Alduina R., Faleri C., Gallo M., Pizzolanti G., Gallo G., Feo S., Baldi F., Cancemi P. Anticancer activity of biogenerated silver nanoparticles: an integrated proteomic investigation. *Oncotarget.* 2017 Dec 23; 9(11): 9685–9705. doi: 10.18632/oncotarget.23859.
3. Li Z., Tan S., Li S., Shen Q., Wang K. Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review). *Oncol Rep.* 2017 Aug; 38(2): 611–624. doi: 10.3892/or.2017.5718.
4. Zhao N., Woodle M.C., Mixson A.J. Advances in delivery systems for doxorubicin. *J Nanomed Nanotechnol.* 2018; 9(5): pii: 519. doi: 10.4172/2157-7439.1000519.
5. Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karliner J.S. Doxorubicin Cardiomyopathy. *Cardiology.* 2010; 115(2): 155–62. doi: 10.1159/000265166.
6. Nagai K., Fukuno S., Otani K., Nagamine Y., Omotani S., Hatsuda Y., Myotoku M., Konishi H. Prevention of Doxorubicin-Induced Renal Toxicity by Theanine in Rats. *Pharmacology.* 2018; 101(3–4): 219–224. doi: 10.1159/000486625.
7. Verma A.K., Leekha A., Kumar V., Moin I., Kumar S. Biodistribution and In-vivo efficacy of doxorubicin loaded chitosan nanoparticles in Ehrlich Ascites Carcinoma (EAC) bearing Balb/C mice. *J Nanomed Nanotech.* 2018; 9: 510. doi: 10.4172/2157-7439.1000510.
8. Li J., Du X., Zheng N., Xu L., Xu J., Li S. Contribution of carboxyl modified chiral mesoporous silica nanoparticles in delivering doxorubicin hydrochloride in vitro: pH-response controlled release, enhanced drug cellular uptake and cytotoxicity. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016 May 1; 141: 374–381. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.02.009.
9. Hariharan R., Suganthi A., Senthilkumar S., Rajaraja M. Synthesis and characterization of daunorubicin modified ZnO/PVP nanorods and its photodynamic action. *Photochem Photobiol A Chem.* 2013; 252: 107–115. doi: j.jphotochem.2012.11.017.
10. Xifre-Perez E., Ferre-Borull J., Pallares J., Marsal L.F. Mesoporous alumina as a biomaterial for biomedical applications. *Mesoporous Biomater.* 2015; 2(1): 13–32. doi: 10.1515/mesbi-2015-0004.
11. Lerner M.I., Mikhaylov G., Tsukanov A.A., Lozhkomoiev A.S., Gutmanas E., Psakhye S.G., Vasiljeva O. Crumpled Aluminum Hydroxide Nanostructures as a Microenvironment Dysregulation Agent for Cancer Treatment. *Nano Lett.* 2018 Sep 12; 18(9): 5401–10. doi: 10.1021/acs.nanolett.8b01592.
12. Bhattacharyya S., Kudgus R., Bhattacharya R., Mukherjee P. Inorganic Nanoparticles in Cancer Therapy. *Pharm Res.* 2011 Feb; 28(2): 237–59. doi: 10.1007/s11095-010-0318-0.
13. Saliani M., Jalal R., Goharshadi E.K. Mechanism of oxidative stress involved in the toxicity of ZnO nanoparticles against eukaryotic cells. *Nanomed J.* 2016; 3(1): 1–14. doi: 10.7508/NMJ.2016.01.001.
14. Park S.J., Park Y.C., Lee S.W., Jeong M.S., Yu K.N., Jung H., Lee J.K., Kim J.S., Cho M.H. Comparing the toxic mechanism of synthesized zinc oxide nanomaterials by physicochemical characterization and reactive oxygen species properties. *Toxicol Lett.* 2011 Dec 15; 207(3): 197–203. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.09.011.
15. Moon S.H., Choi W.J., Choi S.W., Kim E.H., Kim J., Lee J.O., Kim S.H. Anti-cancer activity of ZnO chips by sustained zinc ion release. *Toxicol Rep.* 2016 Mar 19; 3: 430–438. doi: 10.1016/j.toxrep.2016.03.008.
16. Rasmussen J.W., Martinez E., Louka P., Wingett D.G. Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010 Sep; 7(9): 1063–77. doi: 10.1517/17425247.2010.502560.
17. Han N., Zhao Q., Wan L., Wang Y., Gao Y., Wang P., Wang P., Zhang J., Jiang T., Wang S. Hybrid lipid-Capped mesoporous silica for stimuli-Responsive drug release and overcoming multidrug resistance. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2015 Feb 11; 7(5): 3342–51. doi: 10.1021/am5082793.

Поступила/Received 27.10.2019
Принята в печать/Accepted 20.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бакина Ольга Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. SPIN-код 9002-1344. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509. ORCID: 0000-0002-8650-6939.

Сваровская Наталья Валентиновна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3019-7455. Researcher ID (WOS): A-3890-2014. Author ID (Scopus): 6505835959.

Миллер Андрей Александрович, кандидат технических наук, инженер, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). ORCID 0000-0003-2590-6987.

Ложкомоев Александр Сергеевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией, Институт физики прочности и материаловедения Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск, Россия). Researcher ID (WOS): O-3024-2013. Author ID (Scopus): 26664893000. ORCID: 0000-0002-1564-0858.

Августинович Александра Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2952-6119. Researcher ID (WOS): D-6062-2012. Author ID (Scopus): 56392965300. ORCID: 0000-0001-7301-7581.

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): C-8320-2012. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1336-8363. Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9206-3037. Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

ВКЛАД АВТОРОВ

Бакина Ольга Владимировна: разработка концепции статьи, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Сваровская Наталья Валентиновна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Миллер Андрей Александрович: просвечивающая электронная микроскопия образцов и клеток.

Ложкомоев Александр Сергеевич: исследование физико-химических свойств наноструктур и наночастиц.

Августинovich Александра Владимировна: разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Добродеев Алексей Юрьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Спирина Людмила Викторовна: проведение цитологических исследований, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Афанасьев Сергей Геннадьевич: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Наноструктуры ZnO-AlOOH были получены и охарактеризованы при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-79-20382). Наноструктуры AlOOH были изучены в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг., направление III.23.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Bakina, PhD, Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). E-mail: ovbakina@ispms.tsc.ru. Researcher ID (WOS): A-3184-2014. Author ID (Scopus): 57200860509. ORCID: 0000-0002-8650-6939.

Natalia V. Svarovskaya, PhD, Senior Researcher, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-3890-2014. Author ID (Scopus): 6505835959.

Ahdrey A. Miller, PhD, Scientist, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-2590-6987.

Aleksandr S. Lozhkomoev, PhD, Head of Laboratory, Institute of Strength Physics and Materials Science of Siberian Branch of Russian (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): O-3024-2013. Author ID (Scopus): 26664893000. ORCID: 0000-0002-1564-0858.

Alexandra V. Avgustinovich, MD, PhD, Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS) D-6062-2012. Author ID (Scopus) 56392965300. ORCID 0000-0001-7301-7581

Alexey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8320-2012. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Ludmila V. Spirina, MD, DSc, Leading Researcher, Cancer Research Institute, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): A-7760-2012. Author ID (Scopus): 36960462500. ORCID: 0000-0002-5269-736X.

Sergey G. Afanasyev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): D-2084-2012. Author ID (Scopus): 7005336732. ORCID: 0000-0002-4701-0375.

AUTHOR CONTRIBUTION

Olga V. Bakina: development of the concept of the manuscript; statistical analysis, drafting of the manuscript.

Natalia V. Svarovskaya: study analysis, critical revision for the important intellectual content.

Ahdrey A. Miller: characterization of nanostructures and cell line by transmission electron microscopy.

Aleksandr S. Lozhkomoev: physical and chemical characterization of nanostructures and nanoparticles.

Alexandra V. Avgustinovich: development of the concept of the manuscript; drafting of the manuscript.

Alexey Yu. Dobrodeev: analysis of the manuscript, critical revision for the important intellectual content.

Ludmila V. Spirina: determination of cytotoxicity of nanostructures, critical revision.

Sergey G. Afanasyev: analysis of the manuscript, critical revision for the important intellectual content.

Funding

ZnO-AlOOH nanostructures were obtained with the support of the Russian Science Foundation, project No. 17-79-20382. AlOOH nanostructures were studied in the framework of the Program of Fundamental Scientific Studies of the State Science Academies for 2013–2020 (direction no. III.23).

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.