

Иммобилизованные в матрицу геллана противоопухолевые препараты и наночастицы металлов: достижения и перспективы применения

Ж.А. Нурахметова¹, Г.С. Татыханова^{1,2*}, С.Е. Кудайбергенов^{1,2}

¹Институт полимерных материалов и технологий, Алматы, Казахстан

²Университет Сатпаева, Лаборатория инженерного профиля, Алматы, Казахстан

*E-mail: gulnur-ts81@yandex.kz

Обзор посвящен последним достижениям по разработке противоопухолевых препаратов на основе природного полисахарида – геллана, который обладает конформационным переходом клубок-спираль, фазовым золь-гель переходом, термо- и солечувствительностью. Дана краткая характеристика высоко- и низкоацильному геллану и описано влияние одно- и многозарядных ионов металлов на эффективность гелеобразования. Вкратце рассматриваются мукоадгезивные свойства геллана и его модифицированных производных применительно в фармацевтике в качестве оральных, буккальных, назальных, офтальмологических, вагинальных форм. В обзоре основное внимание уделено противоопухолевым препаратам и наночастицам золота и серебра, иммобилизованным в матрицу геллана химическими связями, физической адсорбцией и хемосорбцией. Показано, что наночастицы золота с контролируемой геометрией, оптическими и коллоидно-химическими свойствами выдвигаются в разряд перспективных объектов. Рассматриваются состояние и перспективы развития плазмонной фототермической терапии раковых клеток, которая в настоящее время является одним из многообещающих направлений наномедицины в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Подчеркивается, что дальнейшая стратегия развития и внедрения плазмонной фототермической терапии в клиническую практику обусловлена выбором наночастиц металлов с оптимальными размерами, высокой концентрацией, низкой цитотоксичностью и подходящими оптическими характеристиками.

Ключевые слова: полисахарид; геллан; золь-гель переход; иммобилизация; наночастицы и наностержни золота; плазмонная фототермическая терапия.

Металл нанобөлшектері мен қатерлі ісікке қарсы препаратты геллан матрицасына иммобилизациялаудың жетістіктері мен перспективалары

Ж.А. Нурахметова¹, Г.С. Татыханова^{1,2*}, С.Е. Кудайбергенов^{1,2}

¹Полимерлік материалдар және технологиялар институты, Алматы, Қазақстан

²Сәтбаев университеті, Алматы, Қазақстан

*E-mail: gulnur-ts81@yandex.kz

Әдеби шолу мақаласында негізінен қатерлі ісікке қарсы қолданылатын дәрілерді табиғи полисахарид – геллан негізінде әзірлеудің бүгінгі күнгі жетістіктері жайлы жазылған. Гелланның кең спектр аралығында конформацияланатыны, золь-гель фазалық ауысуы, термо- және тұзға сезімталдық қасиеттері қарастырылды. Жоғары- және төменацилденген гелланға қысқаша сипаттама берілді, одан әрі бір- және көп зарядты металл иондарының гель түзу қасиетіне әсері сипатталды. Гелланның және оның модифицирленген туындыларының мукоадгезиялық қасиеттері жөнінде, олардың ауыз қуысы, мұрын, офтальмологиялық, қынаптық формалары түрінде қолданылуы шамалы қарастырылды. Мақалада негізінен қатерлі ісікке қолданылатын дәрілерге және геллан матрицасына химиялық байланыспен, физикалық адсорбция және хемосорбциямен иммобилизацияланған алтын және күміс нанобөлшектеріне аса назар аударылған. Қатерлі ісік жасушаларына плазмонды фототермиялық терапияны қолданудың бүгінгі жағдайы мен болашағы қарастырылды. Себебі ол онкологиялық ауруларды диагностикалау мен емдеудегі наномедицинаның ең бір перспективалық бағыттарының бірі болып табылады. Клиникалық практикада плазмонды фототермиялық терапияны дамыту мен енгізуде, келесі реттегі стратегияларды, яғни металл нанобөлшектерінің оптималды өлшемдерін, жоғары концентрациясын, төмен цитоуыттылығын және қолайлы оптикалық сипаттамаларын оңтайлы шешу мен таңдауға байланысты екендігі баса айтылды.

Түйін сөздер: полисахарид; геллан; золь-гель ауысу; иммобилизация; алтынның нанобөлшектері және нанотаяқшалары; плазмонды фототермиялық емдеу.

Immobilized anticancer agents and metal nanoparticles in a matrix of gellan: achievements and prospects

Zh.A. Nurakhmetova¹, G.S. Tatykhanova^{1,2*}, S.E. Kudaibergenov^{1,2}

¹Institute of Polymeric Materials and Technologies, Almaty, Kazakhstan

²Satbaev University Almaty, Kazakhstan

*E-mail: gulnur-ts81@yandex.kz

A review is devoted to recent achievements in development of anticancer drugs based on natural polysaccharide – gellan that possesses coil-helix conformational transition, sol-gel phase transition, thermo- and salt sensitivity. The characteristics of high- and low-acyl gellan are briefly given and the influence of mono- and multivalent metal ions on the gelation efficiency is described. The mucoadhesive properties of gellan and its modified derivatives are briefly considered in the context of application in pharmacy as oral, buccal, nasal, ophthalmologic, vaginal forms. The main attention is paid to anticancer drugs, gold and silver nanoparticles immobilized within gellan matrix by chemical bonds, physical adsorption and chemisorption. The state-of-the art and perspectives of development of plasmonic photothermal therapy of cancer cells that is one of the promising direction of nanomedicine in diagnosis and treatment of oncological diseases are highlighted. It is outlined that the further strategy of development and application of plasmonic photothermal therapy into clinical practice is due to selection of metal nanoparticles with optimal sizes, high concentration, low cytotoxicity and suitable optical characteristics.

Key words: polysaccharide; gellan gum; sol-gel transition; immobilization; gold nanoparticles and nanorods; plasmon photothermal therapy.



Иммобилизованные в матрицу геллана противоопухолевые препараты и наночастицы металлов: достижения и перспективы применения

Ж.А. Нурахметова¹, Г.С. Татыханова^{1,2*}, С.Е.Кудайбергенов^{1,2}

¹Институт полимерных материалов и технологий, Алматы, Казахстан

²Университет Сатпаева, Лаборатория инженерного профиля, Алматы, Казахстан

*E-mail: gulnur-ts81@yandex.kz

1. Введение

Геллан является дешевым и доступным продуктом, разрешенным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским Союзом, для использования в пищевой промышленности, биотехнологии, медицине, фармации и косметике. Он представляет собой линейный анионный гетерополисахарид, получаемый из биомассы аэробной ферментацией микроорганизмом *Sphingomonas elodea* [1,2]. Повторяющееся звено геллана в макромолекулярной структуре состоит из остатков 4 полисахаридов: 1,3-β-D-глюкозы, 1,4-β-D-глюкуроновой кислоты, 1,4-β-D-глюкозы и 1,4-α-L-рамнозы в соотношении 2:1:1 [3,4].

В зависимости от степени деацелирования глицератных и ацетатных групп геллан имеет высоко- и низкоацильную (или деацелированную) форму (ВАГ и НАГ) (рисунок 1).

Производство геллана в настоящее время налажено компанией Kelco в Японии и США. Продукт выпускается под названиями: Kelcogel®, Gelrite®, Phitogel®. Геллановая камедь в основном используется в пищевой промышленности в качестве загустителя, эмульгатора и стабилизатора, в микробиологии как альтернатива агар-агару. Систематические исследования, проведенные нами в лабораторных и полевых условиях показали перспективу использования геллана в бурении и нефтедобыче [5, 6]. Молекулярная масса ВАГ составляет несколько миллионов Дальтон, тогда как молекулярная масса НАГ – порядка несколько сот тысяч Дальтон. ВАГ хорошо растворим в горячей воде и образует гибкий и мягкий гель при

охлаждении до 65 °С, а НАГ растворяется в холодной воде и образует жесткий и ломкий гель при ниже 40 °С [7]. Связь между характеристической вязкостью и молекулярной массой НАГ в 0.025 М растворе тетраметиламмоний хлорида при 25 °С описывается уравнением Марка-Куна-Хаувинка: $[\eta] = 7.48 \times 10^{-3} \times M^{0.91}$ [8].

Общепринято [9-13], что геллан претерпевает конформационный переход клубок-спираль при изменении температуры и в присутствии низкомолекулярных солей, сопровождаемый гелеобразованием за счет образования двойных спиралей. При этом эффективность гелеобразования в ряду однозарядных ионов щелочных

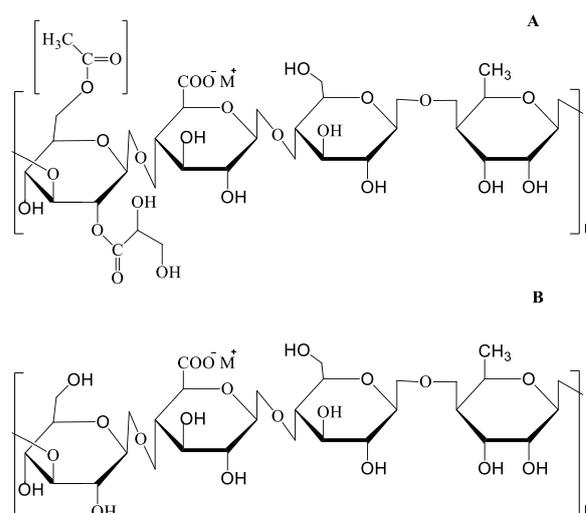


Рисунок 1 – Структура повторяющихся мономерных единиц ВАГ (А) и НАГ (Б) геллана

металлов изменяется в ряду: $Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$ и удовлетворительно согласуется с последовательностью увеличения радиуса ионов [14-16]. В случае двух- и трехзарядных ионов металлов агрегирование двойных спиралей увеличивается в следующем порядке: $Al^{3+} > Ba^{2+} > Ca^{2+} > Mg^{2+}$ [17-19]. Более эффективное гелеобразование в присутствии многозарядных катионов по сравнению с однозарядными связано с дополнительной сшивкой глюконоратных остатков двух- и трехзарядными катионами за счет кооперативного связывания (или «мостикобразования»). Формированию и упрочнению структуры геля также способствует образование сетки водородных связей между гидроксильными и карбоксильными группами геллана [20-22].

Благодаря уникальным свойствам, среди которых ключевыми являются биосовместимость, биodeградируемость, гипоаллергенность, мукоадгезивность, в настоящее время на основе геллана и его модифицированных производных разрабатывается целый ряд лекарственных форм для биотехнологии и медицины в виде нано- и микрочастиц, микросфер, гранул, капсул, таблеток, пленок, гелей различной консистенции [2, 23-31].

2. Мукоадгезивные свойства геллана и его модифицированных производных

Одним из уникальных свойств геллана и его модифицированных производных является мукоадгезивность, связанная с адгезионной способностью к поверхности слизистых тканей в теле человека или животных [32]. Это приводит к пролонгированному действию лекарственных препаратов и их контролируемому выходу. Нагруженный лекарственным препаратом геллан может применяться в фармацевтике в качестве оральных, буккальных, назальных, офтальмологических, вагинальных и других форм [1, 33]. Однако геллан часто подвергается микробной атаке при долговременном хранении в водной среде, что приводит к уменьшению молекулярной массы, вязкости и ухудшению гелеобразующих и механических свойств. Во избежание этих недостатков его подвергают химической модификации путем введения различных функциональных групп. Например, при модификации геллана метакриловым ангидридом усиливается его стабильность и мукоадгезивность и он в комбинации с пилокарпином является эффективным препаратом в лечении конъюнктивита [34]. Введение аминных групп в состав геллана придает макромолекуле полиамфолитный характер и тем самым расширяет круг иммобилизуемых лекарственных веществ в полимерную матрицу [35]. Исчерпывающие сведения о методах модификации синтетических и природных полимеров с целью получения нового поколения мукоадгезивных макромолекулярных систем, содержащих тиольные-, катехольные-, боронатные-, акрилатные-, малеимидные-, N-гидрокси(сульфо)сукцинимидные группы представлены

в работе [36]. Широкое применение геллана в качестве ингредиента в офтальмологических препаратах, связано с его гелеобразующими свойствами в среде слезной жидкости, которая состоит из 142 ммоль Na^+ , 19 ммоль K^+ и 0.6 ммоль Ca^{2+} . Предполагается, что при создании глазных капель пролонгированного действия глазная жидкость способствует образованию на поверхности глаза тонкой пленки геллана. Нами в рамках Международного проекта Европейского Союза «Горизонт-2020» проводятся совместные исследования с иностранными партнерами по созданию лекарственных форм геллана, модифицированного полиоксазолинами, применительно в офтальмологии.

3. Иммобилизация противоопухолевых препаратов в матрицу геллана

Целенаправленная доставка противоопухолевых препаратов в пораженный раком участок клетки является ключевой концепцией наномедицины [37-40]. Согласно анализу литературных данных [41] всего 7 препаратов из 1000 более или менее приемлемы для предклинических испытаний. Современное состояние и перспективы применения стимул-чувствительных полимеров, используемых в онкологических исследованиях, приводятся в обзорной статье Пеппас (Peppas) и др. [42]. Авторами [43, 44] разработаны наногидрогелевые системы на основе геллана и преднизолона, который химически связан с карбоксильными группами полимера, а также паклитаксела, который физически включен в матрицу гидрогеля. Эффективность лекарственных препаратов значительно повышается за счет улучшения растворимости (совместимости) паклитаксела и преднизолона в наногеле. Наблюдается синергетический (противовоспалительный и противораковый) эффект в отношении злокачественных клеток NIH/3T3 и опухоли. Выход преднизолона достигает 40% после 30 мин, 70% в течение 1 ч и почти 100%-ный выход наблюдается через сутки. Высвобождение преднизолона из матрицы наногеля связано с гидролизом сложноэфирных связей эстеразой.

Обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный препарат - диклофенак натрия иммобилизован в матрицу геллана, привитого в полиметакриламид, и изучена кинетика его выхода в условиях *in vitro* [45]. Показано, что диклофенак натрия высвобождается в течение 8 ч, а его профиль описывается кинетической моделью Хигучи и определяется диффузией Фика.

Эффективность большинства противоопухолевых препаратов ограничена из-за трудности доставки лекарств к целевому участку в достаточных концентрациях для оказания фармакологического действия, не вызывая при этом необратимых и нежелательных повреждений здоровых тканей и клеток. В указанном аспекте наночастицы золота (НЧЗ) с контролируемой геометрией, оптическими и

коллоидно-химическими свойствами выдвигаются в разряд перспективных объектов для диагностики и лечения онкологических заболеваний [46, 47].

4. Противоопухолевые свойства наночастиц золота и серебра, иммобилизованных в матрицу геллана

Противоопухолевое действие НЧЗ, стабилизированных гелланом (НЧЗ-геллан), изучено в отношении эмбрионных фибробластных клеток мыши, NIH 3T3 и глиомы клетки человека LN-229 [48]. Показано, что НЧЗ-геллан в основном локализуется в раковых клетках, находящихся в цитоплазме и околоядерной области. Пероральный ввод НЧЗ-геллан не оказывает токсического действия в течение 28 дней и не приводит к изменению гематологической, биохимической и гистопатологической функции органов белых крыс. Кроме того, нами показано, что НЧЗ-геллан устойчив в течение 36 дней [49]

Цитотоксичность хорошо известного противоракового препарата гидрохлорида доxorубина (Doxorubicin, DOX), включенного в состав НЧЗ-геллан [50] с последующим конъюгированием с софоролипидом (sophorolipid, SL) [51] изучена по отношению к глиоме клетки человека LN-229 и глиоме стволовых клеток человека HNGC-2. Авторы [52] показали антибактериальную активность наночастиц серебра (НЧС), стабилизированных гелланом (НЧС-геллан), и их цитотоксичность против эмбрионных фибробластных клеток NIH 3T3 в ходе *in vitro* диффузии НЧС-геллан через кожу крысы. Оказалось, что НЧС в составе геллана пассивируются и вполне пригодны для лечения раковых клеток.

5. Плазменная фототермическая терапия раковых клеток с помощью наночастиц золота, иммобилизованных в матрицу геллана

Плазменная фототермическая терапия (ПФТТ) раковых клеток в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений в диагностике опухолей, лечении рака и инфекционных заболеваний [53-56]. Суть ее заключается в следующем: НЧЗ, имеющие максимум поглощения в видимой или ближней ИК-области (БИК) локально нагреваются при резонировании со светом определенной длины волны. Например, мультифункционализированные противоопухолевым препаратом – доxorубином (DOX) и иммуностимулятором – цитозин-гуанозин олигодеоксинуклеотидом (ОДН), НЧЗ осуществляют одновременную химиотерапию, гипертермию и иммунотерапию в отношении раковых клеток после облучения БИК [57]. Если НЧЗ расположены внутри или вокруг клеток-мишеней (которые могут быть достигнуты путем конъюгирования наночастиц золота с антителами или другими молекулами), то эти клетки разрушаются в результате термической денатурации. ПФТТ раковых клеток связана с присутствием НЧЗ с

размерами 20-40 нм, которые преобразуют 20 наносекундное лазерное излучение (514 нм) в локальное тепло (до 40-45 °С) и селективно убивают раковые клетки или подавляют их рост [58-61]. ПФТТ имеет большой потенциал в диагностике и лечении раковых клеток [62, 63]. Успешное применение НЧЗ в медицине связано с их биосовместимостью, низкой токсичностью, способностью поглощать в видимой или БИК области, фотостабильностью и доступностью в различных морфологиях [64]. Среди НЧЗ наиболее применимы для ПФТТ наноболочки [65] и наностержни золота [66], благодаря их перестраиваемой продольной плазмонной полосе в области БИК [67].

Наностержни золота, покрытые гелланом [68] использованы для внутриклеточной доставки лекарств и визуализации. Стратегия синтеза наностержней золота состоит в том, что сначала получают наноразмерные сферические частицы золота, затем их выращивают в виде наностержня в присутствии катионного поверхностно-активного вещества, например, цетилтриметиламмоний бромида (ЦТМАБ). Для предотвращения агрегации, наностержни покрывают нанослоем полиэлектролитов (LbL), состоящих из полиакриловой кислоты (ПАК) и полиаллиламмоний хлорида (ПААХ) [69]. На последней стадии нанопалочки обволакиваются гелем геллана.

Цитотоксичность НЧЗ, покрытых гелланом тестировали в отношении саркомы SaOS-2, используемой в качестве остеобластической модели человеческой клетки [70]. Показано, что НЧЗ, покрытые гелланом нетоксичны при культивировании в течение 14 дней и расположены внутри мультимеллярной везикулы – лизосомы.

Выбор БИК лазера обусловлен высокой проницаемостью клетки без повреждения. Эксперименты *in vitro* показывают, что облучение БИК лазером приводит к нагреву опухолевой клетки в присутствии НЧЗ, но лазерное облучение в отсутствие НЧЗ в незначительной степени разрушает здоровые клетки [71]. Без биосовместимых полимеров НЧЗ не способны проникнуть в кровеносный сосуд, поэтому их концентрация увеличивается в плазме. Абляция опухоли в условиях *in vivo* может поднять температуру до 48-50 °С.

Мультислойные НЧЗ, полученные путем нанесения НЧЗ на наночастицы диоксида кремния, тестированы против трижды негативного рака молочной железы (ТНРМ) [72]. Сравнивалась эффективность действия НЧЗ по отношению к ТНРМ мыши. Инъектирование НЧЗ и обработка в области БИК (мощность лазера 2 Вт×см⁻², время облучения 5 мин) приводит к полному исчезновению раковой опухоли в течение 2-х месяцев. Напротив, облучение раковых клеток лазером в физиологическом растворе в отсутствие НЧЗ значительно увеличивает размер опухоли в течение 18 дней. Таким образом, показана способность НЧЗ уничтожать раковые клетки методом ПФТТ.

На сегодняшний день ПФТТ еще только проходит стадию предклинических и клинических испытаний по

некоторым видам онкологических заболеваний. Дальнейшее развитие ПФТТ и ее внедрение в клиническую практику зависит от успеха в решении множества проблем, связанных с 1) выбором наночастиц с оптимальными оптическими свойствами; 2) увеличением концентрации наночастиц в опухолях и снижением токсичности; 3) поиском альтернативных источников излучения, сочетающих в себе высокую проникаемость с возможностью нагрева НЧЗ. Критерии отбора ПФТТ зависят от 1) способности НЧЗ поглощать в БИК области; 2) размеров наночастиц (обычно менее 100 нм); 3) низкой токсичности (с точки зрения исключения или замены токсичного цетилтриметиламмоний бромида (ЦТАБ)); 4) хорошей биосовместимости и легкой биоразлагаемости полимерных покрытий, используемых для покрытия наночастиц золота. Кроме того, агрегированные НЧЗ должны быть разрушены и удалены из органов, не вызывая повреждения тканей или токсических действий нанометаллов.

6. Заключение

Ключевая роль геллана в качестве матрицы для иммобилизации противоопухолевых препаратов и наночастиц золота для лечения раковых клеток очевидна. Однако судя по литературным данным, участие геллана в такого рода исследованиях отражено слабо за исключением эпизодических работ. Одним из перспективных

направлений в лечении раковых и инфекционных заболеваний является ПФТТ, суть которой заключается в локальном нагреве пораженной клетки за счет плазмонного резонанса наночастиц золота под воздействием лазерного излучения определенной длины волны, в результате чего происходит термолит раковых клеток. При этом окружающие здоровые ткани не повреждаются. Для дальнейшего развития и последующего внедрения ПФТТ в клиническую практику необходима разработка оптимальных стратегий дозирования и накопления наночастиц в опухолевой клетке и тщательная оценка их возможного токсического воздействия на печень, селезенку и почки, которые накапливают, изолируют или удаляют наночастицы из организма. Ожидается, что внимание исследователей в этом направлении будет сосредоточено на изучении взаимодействия наночастиц золота с органами и тканями, что позволит открыть новые перспективы в лечении онкологических заболеваний и решить некоторые фундаментальные и прикладные проблемы наноонкологии.

Благодарности

Обзор написан в рамках программы грантового финансирования МОН РК: АР 08052594 «Получение наночастиц золота для лечения раковых клеток методом плазмонной фототермической терапии» 2020-2022 гг.

Литература

- 1 Osmalek T., Froelich A., Tasarek S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine // International Journal of Pharm. – 2014. – Vol. 466. – P. 328-340.
- 2 Bajaj I.B., Survase S.A., Saudagar P.S., Singhal R.S. Gellan gum: Fermentative production, downstream processing and applications (Review) // Food Technol. Biotechnol. – 2007. – Vol. 45, No. 4. – P. 341-354.
- 3 Morris E.R., Nishinari N., Rinaudo M. Gelation of gellan – A review // Food Hydrocolloids. – 2012. – Vol. 28. – P. 373-411.
- 4 Giavasis I., Harvey L.M., McNeil B. Gellan Gum // Critical Reviews in Biotechnology. – 2000. – Vol. 20, No.3. – P. 177-211.
- 5 Gussenov I., Nuraje N., Kudaibergenov S. Bulk gels for permeability reduction in fractured and matrix reservoirs // Energy Reports. – 2019. – Vol. 5. – P. 733-746.
- 6 Zh. Nurakhmetova. Synthetic and natural polymers for oil production and development of drilling fluids. PhD Thesis, Satbayev University. – 2018. - P. 101.
- 7 Chen Q., Ma H., Yuan Y., Han X., Zhu J., Zhang H. Rheological behavior of high acyl gellan gum solution at gel point // International Journal of Food Properties. – 2017. – Vol. 20, No.3. – P. 2332-2341.
- 8 Kirchmayer D.M., Steinhoff B., Warren H., Clark R., Panhuis M. Enhanced gelation properties of purified gellan gum // Carbohydrate Research. – 2014. – Vol. 388, No.1. – P.125-129.
- 9 Emako M., Tomohisa T., Peter A., Katsuyoshi N. Effects of sodium chloride and calcium chloride on the interaction between gellan gum and konjac glucomannan // Journal of Agricultural Food Chem. – 1996. – Vol. 44, No. 9. – P. 2486-2495.
- 10 Kanesaka Sh., Watanabe T., Matsukawa Sh. Binding effect of Cu²⁺ as a trigger on the sol-to-gel and the coil-to-helix transition processes of polysaccharide, gellan gum // Biomacromolecules. – 2004. – Vol. 5. – P. 863-868.
- 11 Kohei K., Junichi H., Shiro M. Effects of monovalent cation and anion species on the conformation of gellan chains in aqueous systems // Carbohydrate Polymers. – 2005. – Vol. 61. – P. 168-173.
- 12 Hans G., Olav S. Gelation of Gellan Gum // Carbohydrate Polymers. – 1997. – Vol. 7. – P. 371-393.
- 13 Lin D., Xinxing L., Zhen T. Critical behavior at sol-gel transition in gellan gum aqueous solutions with KCl and CaCl₂ of different concentrations // Carbohydrate Polymers. – 2010. – Vol. 81, No. 2. – P. 207 - 212.

- 14 Nickerson M., Paulson A., Speers A. Rheological properties of gellan solutions: effect of calcium ions and temperature on pre-sol formation // *Food Hydrocolloids*. – 2003. – Vol. 17. – P 577-583.
- 15 Nickerson M., Paulson A., Hallett F. Pre-gel solution properties of gellan polysaccharides: Effect of potassium and calcium ions on chain associations // *Food Research International*. – 2008. – Vol. 41. – P. 462-471.
- 16 Juming T., Marvin A., Yanyin Z. Compression strength and deformation of gellan gels formed with mono- and divalent cations // *Carbohydrate Polymers*. – 1996. – Vol. 29. No.1. – P. 11-16.
- 17 Nitta Y., Takahashi R., Nishinari K. Viscoelasticity and phase separation of aqueous Na-type gellan solution // *Biomacromolecules*. – 2010. – Vol. 11. – P. 187–191.
- 18 Nishinari K., Miyoshi E. Rheological and thermal properties near the sol-gel transition of gellan gum aqueous solutions // *Prog. Colloid Polym. Sci.* – 1999. – Vol. 114. – P. 68-82.
- 19 Kudaibergenov S.E., Tatykhanova G.S., Sigitov V.B., Nurakhmetova Z.A., Blagikh E.V., Gussenov I. Sh., Seilkhanov T. M. Physico-Chemical and Rheological Properties of Gellan in Aqueous-Salt Solutions and Oilfield Saline Water // *Macromol. Symp.* – 2016. – Vol. 363. – P. 20-35.
- 20 Ogawa E., Matsuzawa H., Iwahashi M. Conformational transition of gellan gum of sodium, lithium and potassium types in aqueous solutions // *Food*. – 2002. – Vol. 16, No. 1. – P. 1-9.
- 21 Fukada H., Takahashi K., Kitamura S., Yuguchi Y., Urakawa H., Kajiwara K. Thermodynamics and structural aspect of the gelling process in the gellan gum/metal salt aqueous solutions // *Journal of Thermal Analysis Calorimetry*. – 2002. – Vol. 70. – P. 797-806.
- 22 Yuguchi Y., Urakawa H., Kitamura S., Wataoka I., Kajiwara K. The sol-gel transition of gellan gum aqueous solutions in the presence of various metal salts // *Prog. Colloid Polym. Sci.* – 1999. – Vol. 114. – P. 41-47.
- 23 Oliveira J.T., Martins L., Picciochi R., Malafaya P.B., Sousa R.A., Neves N.M., Mano J.F., Reis R.L. Gellan gum: A new biomaterial for cartilage tissue engineering applications / J.T. Oliveira, // *Journal of Biomater. Res. Part A*. – 2010. – Vol. 93, No. 3. – P. 852-863.
- 24 Narkar M., Sher P., Pawar A. Stomach-Specific controlled release Gellan beads of acid-soluble drug prepared by ionotropic gelation method // *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 267-277.
- 25 Agnihotri S.A., T.M. Aminabhavi. Drug Development and Industrial Pharmacy // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2005. – Vol. 31. – P. 491-503.
- 26 Emeje M.O., Franklin-Ude P.I., Ofoefule S.I. Evaluation of the fluid uptake kinetics and drug release from gellan gum tablets containing metronidazole // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2010. – Vol. 47. – P. 158-163.
- 27 Shah D.P., Jani G.K. // A Newer application of physically modified gellan gum in tablet formulation using factorial design. *ARS Pharm.* – 2010. – Vol. 51. – P. 28-40
- 28 Ranade V.V. Drug delivery systems. – CRC Press, Hoboken, 2011.
- 29 Nandi C., Patra P., Priyadarshini R., Kaity S., Ghosh L.K. Synthesis, characterization and evaluation of methacrylamide grafted gellan as sustained release tablet matrix // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2015. – Vol. 72. – P. 965-974.
- 30 Muthukumar T., Song J.E., Khang G. Biological role of gellan gum in improving scaffold drug delivery, cell adhesion properties for tissue engineering applications // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, No. 24. – P.4514.
- 31 Mohammadinejad R., Kumar A., Ranjbar-Mohammadi M., Ashrafizadeh Mi., Han S.S., Khang G., Roveimiab Z. Recent Advances in Natural Gum-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: A Review // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12. – P. 176.
- 32 Татыханова Г.С., Асеев В.А., Кудайбергенов С.Е. Мукоадгезивные свойства геллана и его модифицированных производных // *Review Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol.10. – No. 1-2. (в печати).
- 33 Prezotti F.G., Siedle I., Boni F.I., Chorilli M., Mueller I., Cury B.S.F. Mucoadhesive films based on gellan gum/pectin blends as potential platform for buccal drug delivery // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2019. – Vol. 25, No.2, – P.159-167.
- 34 Agibayeva L. E., Kaldybekov D. B., Porfiryeva N. N., Garipova V. R., Mangazbayeva R. A., Moustafine R. I., Semina I. I., Mun G. A., Kudaibergenov S. E., Khutoryanskiy V. V. Gellan gum and its methacrylated derivatives as in situ gelling mucoadhesive formulations of pilocarpine: In vitro and in vivo studies // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2020. – Vol. 577. – P. 119093.
- 35 Jelkman M., Lechner C., Zaichik S., Laffleur F., Bernkop-Schnurch A. A gellan gum derivative as in-situ gelling cationic polymer for nasal drug delivery // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 158. – P. 1037.
- 36 Brannigan R.P., Khutoryanskiy V.V. Progress and current trends in the synthesis of novel polymers with enhanced mucoadhesive properties // *Macromolecular Bioscience*. – 2019. – Vol. 19. – P. 1900194.
- 37 Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nat. Nanotechnol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 751-760.
- 38 Rao W., Wang H., Han J., Zhao S., Dumbleton J., Agarwal P., Zhang W., Zhao G., Yu J., Zynger D., Lu X., He X. Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells // *ACS Nano*. – 2015. – Vol. 9, No. 6. – P. 5725-5740.
- 39 Min Y., Caster J.M., Eblan M.J., Wang A.Z. Clinical translation of nanomedicine // *Chem. Rev.* – 2015. – Vol. 115, No.19. – P.

11147-11190.

- 40 Kudaibergenov S.E., Xu S., Tatykhanova G.S. Gellan gum immobilized anticancer drugs and gold nanoparticles in nanomedicine // *Academ. J. Polym. Sci.* – 2019. – Vol. 2, No.3. – P. 555588 (1-10).
- 41 Wilhelm S., A.J. Tavares, Q. Dai, S. Ohta, J. Audet, H.F. Dvorak, W.C.W. Chan Analysis of nanoparticle delivery to tumours // *Nature Reviews/Materials.* – 2016. – Vol. 1. – P. 1-12.
- 42 Wagner A.M., Spencer D.S., Peppas N.A. Advanced architectures in the design of responsive polymers for cancer nanomedicine // *Journal of Appl. Polym. Sci.* – 2018. – Vol.135. – P. 46154.
- 43 D'Arrigo G., Navarro G., Di Meo C., Matricardi P., Torchilin V. Gellan gum nanohydrogel containing anti-inflammatory and anti-cancer drugs: a multi-drug delivery system for a combination therapy in cancer treatment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2014. – Vol. 87, No.1, – P. 208-216.
- 44 D'Arrigo G., Di Meo C., Gaucci E., Chichiarelli S., Coviello T., Capitani D., Alhaaique P., Matricardi P. Self-assembled gellan gum nanohydrogel as a tool for prednisolone delivery // *Soft Matter.* – 2012. – Vol. 8. – P.11557-11564.
- 45 Nandi G., Patra P., Priyadarshini K.S., Ghosh L.K. Synthesis, characterization and evaluation of methacrylamide grafted gellan as sustained release tablet matrix // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2015. – Vol. 72. – P. 965-974.
- 46 Riley R. S., Day E. S. Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cancer treatment // *Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology.* – 2017. – Vol. 9, No. 4. – P. 16.
- 47 Shan J., Tenhu H. Recent advances in polymer protected gold nanoparticles: Synthesis, properties and applications (Review) // *Chem. Commun.* – 2007. – Vol. 44. – P.4580-4598.
- 48 Dhar S., Mali V., Bodhankar S., Shiras A., Prasad B.L.V., Pokharkar V. Biocompatible gellan gum-reduced gold nanoparticles: cellular uptake and subacute oral toxicity studies // *Journal of Appl. Toxicol.* – 2011. – Vol. 31, No.5. – P. 411-420.
- 49 Nurakhmetova Zh.A., Azhkeyeva A. N., Klassen I. A., Tatykhanova G. S. Synthesis and stabilization of gold nanoparticles using water-soluble polymers // *Polymers.* – 2020. – Vol. 12. – P. 2625-2640
- 50 Dhar S., Reddy E.M., Pokharkar V., Prasad B.L.V. Natural gum reduced stabilized gold nanoparticles for drug delivery formulations // *Chem. Eur. J.* – 2008. – Vol. 14. – P. 10244-10250.
- 51 Dhar S., Reddy E.M., Prabhune A., Pokharkar V., Shiras A., Prasad B.L.V. Cytotoxicity of sophorolipid-gellan gum-gold nanoparticle conjugates and their doxorubicin loaded derivatives towards human glioma stem cell lines // *Nanoscale.* – 2011. – Vol. 3, No. 2. – P. 575-580.
- 52 Dhar S., Murawala P., Shiras A., Pokharkar V., Prasad B.L.V. Gellan gum capped silver nanoparticle dispersions and hydrogels: cytotoxicity and in vivo diffusion studies // *Nanoscale.* – 2012. – Vol. 4. – P. 563-567.
- 53 Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Afanasyeva G.A., Terentyuk G.S., Navolokin B. N.A., Zlobina O.V., Chumakov D.S., Bashkatov A. N., Genina E. A., Khlebtsov N. G., Tuchin V. V. The morpho-functional assessment of plasmonic photothermal therapy effects on transplanted liver tumor // *J. Innovat. Optical Health Sci.* – 2015. – Vol. 8, No. 3. – P. 8.
- 54 Bucharskaya A.B., Maslyakova G. N., Dikht N. I., Navolokin N. A., Terentyuk G. S., Bashkatov A. N., Genina E. A., Khlebtsov N. G., Khlebtsov N. G., Tuchin V. V. Plasmonic photothermal therapy of transplanted tumors in rats at multiple intravenous injection of gold nanorods. // *Bionanoscience.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 216-221.
- 55 Патент № 2614507 РФ. Способ плазмонно-резонансной фототермической терапии опухолей в эксперименте // Бучарская А. Б., Маслякова Г.Н., Дикт Н.И., Терентюк Г.С., Наволокин Н. А., Башкатов А. Н., Генина Э.А., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г., Тучин В.В. – Оpubл. 2017. Бюл. № 10.
- 56 Vial S., Reis R.I., Oliveira J.M. Recent advances using gold nanoparticles as promising multimodal tool for tissue engineering and regenerative medicine // *Curren Opinion in Solid State and Materials Science.* – 2017. – Vol. 21, No. 2. – P. 92 – 112.
- 57 Tao Y., Ju E., Dong K., Qu X. Engineered self-assembled near-infrared photothermal agents for combined tumor immunotherapy and chemo-photothermal therapy // *Biomaterials.* – 2014. – Vol. 35. – P. 6646-6656.
- 58 Huang X.H., Jain P.K., El-Sayed I.H. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles El-Sayed // *Lasers in Medical Science.* – 2008. – Vol. 23. – P. 217-228.
- 59 Huang X., Neretina S., El-Sayed M.A. Gold nanorods: From synthesis and properties to biological and biomedical applications // *Adv. Mater.* – 2009. – Vol. 21. – P. 4880-4910.
- 60 Lim W.Q., Gao Z. Plasmonic nanoparticles in biomedicine // *Nano Today.* – 2016. – Vol. 11. – P. 168-188.
- 61 Zhang Y., Zhan X., Xiong J., Peng Sh., Huang W., Joshi R., Cai Y., Liu Y., Li R., Yuan K., Zhou N., Min W. Temperature-dependent cell death patterns induced by functionalized gold nanoparticle photothermal therapy in melanoma cells // *Scientific Reports.* – 2018. – Vol. 8. – P. 8720.
- 62 Huang X.H., Jain P.K., El-Sayed I.H., El-Sayed M. F. // Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostic and therapy *Nanomedicine.* – 2007. – V. 2. – P. 681-693.
- 63 Hirsch L. R., Stafford R. J., Bankson J. A., Sershen Rivera B., Price R. E., Hazle J. D., Halas N.J., West J.L. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, No.

23. – P. 13549-13554.
- 64 Jabeen F., Najam-ul-Haq M., Javeed R., Huck C.W., Bonn G.K. Au-nanomaterials as a superior choice for near-infrared photothermal therapy // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – P. 20580-20593.
- 65 Day E.S., Thompson P.A., Zhang L., Lewinski N.A., Drezek R.A., Blaney S.M., West J.L. Nanoshell-mediated photothermal therapy improves survival in a murine glioma model // *Journal of Neurooncol.* – 2011. – Vol. 104, No.1. – P. 55-63.
- 66 Mackey M.A., Ali M.R.K., Austin L.A., Near R.D., El-Sayed M.A. The most effective gold nanorod size for plasmonic photothermal therapy: Theory and in vivo experiments // *Journal of Phys. Chem. B*. – 2014. – Vol. 118, No.5. – P. 1319-1326.
- 67 Huang X., Neretina S., El-Sayed M.A. Gold nanorods: From synthesis and properties to biological and biomedical applications // *Adv. Mater.* – 2009. – Vol. 21, No.48. – P. 4880-4910.
- 68 Viera S., Vial S., Maia F., Carvalho M., Reis R.L., Granja P.L., Oliveira J.M. // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 77996-78005.
- 69 Nikoobakht B., El-Syed M.A. Preparation and growth mechanism of gold nanorods (NRs) using seed-mediated growth method // *Chem. Mater.* – 2003. – Vol. 15, No.10. – P. 1957-1962.
- 70 Pautke C., Schieker M., Tischer T., Kolk A., Neth P., Mutschler W., Milz S. Characterization of osteosarcoma cell lines MG-63, Saos-2 and U-2 OS in comparison to human osteoblasts // *Anticancer Res.* – 2004. – Vol. 24, No. 6. – P. 3743-3748.
- 71 Lim W.Q., Gao Z. Plasmonic nanoparticles in biomedicine // *Nano Today*. – 2016. – Vol. 11. – P. 168-188.
- 72 Ayala-Orozco C., Urban C., Knight M.W., Urban A.S., Neumann O., Bishnoi S.W., Mukherjee S., Goodman A.M., Charron H., Mitchell T. Au nanomatryoshkas as efficient near-infrared photothermal transducers for cancer treatment: benchmarking against nanoshells // *ACS Nano*. – 2014. – Vol. 8. – P. 6372-6381.

References

- 1 Osmalek T, Froelich A, Tasarek S (2014) *Int J Pharm* 466:328-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.12.013>
- 2 Bajaj IB, Survase SA, Saudagar PS, Singhal RS (2007) *Food Technol Biotechnol* 45:341-354.
- 3 Morris ER, Nishinari N, Rinaudo M (2012) *Food Hydrocolloids* 28:373-411. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2012.10.012>
- 4 Giavasis I, Harvey LM, McNeil B (2000) *Crit Rev Biotechnol* 20:177-211. <https://doi.org/10.1080/07388550008984169>
- 5 Gussenov I., Nuraje N., Kudaibergenov S. (2019) *Energy Reports* 5:733-746. <https://doi.org/10.1016/j.egy.2019.06.012>
- 6 Nurakhmetova Zh. Synthetic and natural polymers for oil production and development of drilling fluids. (2018) PhD Thesis, Satbayev University 101.
- 7 Chen Q, Ma H, Yuan Y, Han X, Zhu J, Zhang H (2017) *Int J Food Prop* 20(3):2332-2341. <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1387138>
- 8 Kirchmayer DM, Steinhoff B, Warren H, Clark R, Panhuis M. (2014) *Carbohydr Res* 388:125-129. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.02.027>
- 9 Emako M, Tomohisa T, Peter A, Katsuyoshi N (1996) *J. Agric Food Chem* 44(9):2486-2495. <https://doi.org/10.1021/jf304857p>
- 10 Kanesaka Sh, Watanabe T, Matsukawa Sh (2004) *Biomacromol* 5:863-868. <https://doi.org/10.1021/bm500417v>
- 11 Kohei K, Junichi H. Shiro M (2005) *Carbohydr Polym* 61:168 – 173. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2005.04.011>
- 12 Hans G, Olav S (1997) *Carbohydr Polym* 7:371–393. [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(87\)90004-x](https://doi.org/10.1016/0144-8617(87)90004-x)
- 13 Lin D, Xinxing L, Zhen T. (2010) *Carbohydr Polym* 81(2):207 - 212. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.02.013>
- 14 Nickerson M, Paulson A, Speers A (2003) *Food Hydrocoll* 17:577-583. [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(02\)00075-9](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(02)00075-9)
- 15 Nickerson M, Paulson A, Hallett F (2008) *Food Research Int* 41:462-471. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2007.12.009>
- 16 Juming T, Marvin A, Yanyin Z (1996) *Carbohydr Polym* 29:11–16. <https://doi.org/10.2478/s11696-008-0085-0>
- 17 Nitta Y, Takahashi R, Nishinari K (2010) *Biomacromol* 11:187–191. <https://doi.org/10.1021/bm901063k>
- 18 Nishinari K, Miyoshi E (1999) *Prog Colloid Polym Sci* 114:68–82. https://doi.org/10.1007/3-540-48349-7_11
- 19 Kudaibergenov SE, Tatykhanova GS, Sigitov VB, Nurakhmetova ZA, Blagikh EV, Gussenov I Sh, Seilkhanov TM (2016) *Macromol Symp* 363:20-35. <https://doi.org/10.1002/masy.201500139>
- 20 Ogawa E, Matsuzawa H, Iwahashi M (2002) *Food* 16(1):1-9. [https://doi.org/10.1016/S0268-005X\(01\)00024-8](https://doi.org/10.1016/S0268-005X(01)00024-8).
- 21 Fukada H, Takahashi K, Kitamura S, Yuguchi Y, Urakawa H, Kajiwara K (2002) *J Therm Anal Calorim* 70:797-806. <https://doi.org/10.1023/A:1022200118799>
- 22 Yuguchi Y, Urakawa H, Kitamura S, Wataoka I, Kajiwara K (1999) *Prog Colloid Polym Sci* 114:41-47.
- 23 Oliveira JT, Martins L, Picciochi R, Malafaya PB, Sousa RA, Neves NM, Mano JF, Reis RL (2010) *J Biomater Res* 93(3):852-863. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32574>
- 24 Narkar M, Sher P, Pawar A (2010) *AAPS Pharm Sci Tech* 11(1):267-277. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9384-1>
- 25 Agnihotri SA, Aminabhavi TM (2005) *Drug Dev Ind Pharm* 31:491-503. <https://doi.org/10.1080/03639040500215875>
- 26 Emeje MO, Franklin-Ude PI, Ofoefule SI (2010) *Int J Biol Macromol* 47:158–163. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.05.005>
- 27 Shah DP, Jani GK (2010) *ARS Pharm* 51:28-40. <http://farmacia.ugr.es/ars/>
- 28 Ranade VV. CRC Press, Hoboken 2011.

- 29 Nandi C, Patra P, Priyadarshini R, Kaity S, Ghosh LK (2015) *Int J Biol Macromol* 72: 965-974. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.052>
- 30 Muthukumar T, Song JE, Khang G. (2019) *Molecules* 24:4514. <https://doi.org/10.3390/molecules24244514>
- 31 Mohammadinejad R, Kumar A, Ranjbar-Mohammadi M, Ashrafizadeh Mi, Han SS, Khang G, Roveimiab Z. (2020) *Polymers* 12:176. <https://doi.org/10.3390/polym12010176>
- 32 Татыханова ГС, Асеев ВА, Кудайбергенов СЕ. (2020) *Review J Chem*10:1-2. (In Press)
- 33 Prezotti FG, Siedle I, Boni FI, Chorilli M, Mueller I, Cury BSF. (2020) *Pharmaceutical Development and Technology* 25:159-167. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1682608>
- 34 Agibayeva LE, Kaldybekov DB, Porfiryeva NN, Garipova VR, Mangazbayeva RA, Moustafine RI, Semina II, Mun GA, Kudaibergenov SE, Khutoryanskiy VV (2020) *Int J Pharm* 577:119093. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119093>
- 35 Jelkman M, Leichner C, Zaichik S, Laffleur F, Bernkop-Schnurch A (2020) *Int J Biolog Macromol.* 158:1037. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.114>
- 36 Brannigan RP, Khutoryanskiy VV (2019) *Macromolecular Bioscience* 19:1900194. <https://doi.org/10.1002/mabi.201900194>
- 37 Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R (2017) *Nat Nanotechnol* 2:751-760. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>
- 38 Rao W, Wang H, Han J, Zhao S, Dumbleton J, Agarwal P, Zhang W, Zhao G, Yu J, Zynger D, Lu X, He X (2015) *ACS Nano* 9(6):5725-5740. <https://doi.org/10.1021/nn506928p>
- 39 Min Y, Caster JM, Eblan MJ, Wang AZ (2015) *Chem Rev* 115(19):11147-11190. <http://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00116>
- 40 Kudaibergenov SE, Xu S, Tatykhanova GS (2019) *Academ. J. Polym. Sci.* 2(3):555588 (1-10). <https://doi.org/10.19080/AJOP.2019.02.555588>
- 41 Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, Ohta S, Audet J, Dvorak HF, Chan WCW (2016) *Nat Rev/Mater* 1:1-12. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.14>
- 42 Wagner AM, Spencer DS, Peppas NA (2018) *J Appl Polym Sci* 135:46154. <https://doi.org/10.1002/app.46154>
- 43 D'Arrigo G, Navarro G, Di Meo C, Matricardi P, Torchilin V (2014) *Eur J Pharm Biopharm* 87:208-216. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.11.001>
- 44 D'Arrigo G, Di Meo C, Gaucci E, Chichiarelli S, Coviello T, Capitani D, Alhaaïque P, Matricardi P (2012) *Soft Matter* 8:11557-11564. <https://doi.org/10.1039/C2SM26178B>
- 45 Nandi G, Patra P, Priyadarshini KS, Ghosh LK (2015) *Int J Biol Macromol* 72:965-974. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.09.052>
- 46 Riley RS, Day E S (2017) *Rev Nanomed Nanobiotechnol* 9:16. <https://doi.org/10.1002/wnan.1449>
- 47 Shan J, Tenhu H (2007) *Chem. Commun* 44:4580-4598. <https://doi.org/10.1039/b707740h>
- 48 Dhar S, Mali V, Bodhankar S, Shiras A, Prasad BLV, Pokharkar V (2011) *J Appl Toxicol* 31(5):411-420. <https://doi.org/10.1002/jat.1595>
- 49 Nurakhmetova Zh A, Azhkeyeva A N, Klassen I A, Tatykhanova G S (2020) *Polymers* 12:2625-2640 <https://doi.org/10.3390/polym12112625>
- 50 Dhar S, Reddy EM, Pokharkar V, Prasad BLV (2008) *Chem Eur J* 14:10244-10250. <https://doi.org/10.1002/chem.200801093>
- 51 Dhar S, Reddy EM, Prabhune A, Pokharkar V, Shiras A, Prasad BLV (2011) *Nanoscale* 3(2):575-580. <https://doi.org/10.1039/C0NR00598C>
- 52 Dhar S, Murawala P, Shiras A, Pokharkar V, Prasad BLV (2012) *Nanoscale* 4:563-567. <https://doi.org/10.1039/C1NR10957J>
- 53 Bucharskaya AB, Maslyakova GN, Afanasyeva GA, Terentyuk GS, Navolokin BN, Zlobina OV, Chumakov DS, Bashkatov AN, Genina EA, Khlebtsov NG, Tuchin VV (2015) *J Innovat Optical Health Sci* 8(3):1541004. <https://doi.org/10.1142/S1793545815410047>
- 54 Bucharskaya AB, Maslyakova GN, Dikht NI, Navolokin NA, Terentyuk GS, Bashkatov AN, Genina EA, Khlebtsov BN, Khlebtsov NG, Tuchin VV (2017) *Bionanoscience* 7(1):216-221. <https://doi.org/10.1007/s12668-016-0320-z>
- 55 Bucharskaya AB, Maslyakova GN, Dikht NI, Terentyuk GS, Navolokin NA, Bashkatov AN, Genina EA, Khlebtsov BN, Khlebtsov NG, Tuchin VV (2017) Method of plasmon resonance photothermal therapy of tumors in experiment. Patent of the Russian Federation. No 2614507. (In Russian)
- 56 Vial S, Reis RI, Oliveira JM (2017) *Curr Opin Solid State Mater Sci* 21(2):92-112. <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2016.03.006>
- 57 Tao Y, Ju E, Dong K, Qu X (2014) *Biomaterials* 35:6646-6656. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.073>
- 58 Huang XH, Jain PK, El-Sayed I., El-Sayed MA (2008) *Lasers Medic Sci* 23:217-228. <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0470-x>
- 59 Huang X, Neretina S, El-Sayed MA (2009) *Adv Mater* 21:4880-4910. <https://doi.org/10.1002/adma.200802789>
- 60 Lim W, Gao Z (2016) *Nano Today* 11:168-188. <https://doi.org/10.1016/j.nanotod.2016.02.2>
- 61 Zhang Y, Zhan X, Xiong J, Peng Sh, Huang W, Joshi R, Cai Y, Liu Y, Li R, Yuan K, Zhou N, Min W. (2018) *Scientific Reports* 8:8720. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26978-1>
- 62 Huang XH, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MF (2007) *Nanomedicine* 2:681-693. <https://doi.org/10.1002/adma.200802789>
- 63 Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Rivera SB, Price RE, Hazle JD, Halas NJ, West JL (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100:13549-

13554. <https://doi.org/10.1073/pnas.2232479100>

64 Jabeen F, Najam-ul-Haq M, Javeed R, Huck CW, Bonn GK (2014) *Molecules* 19:20580-20593. <https://doi.org/10.3390/molecules191220580>

65 Day ES, Thompson PA, Zhang L, Lewinski NA, Drezek RA, Blaney SM, West JL (2011) *J Neurooncol* 104:55-63. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0470-8>

66 Mackey MA, Ali MRK, Austin LA, Near RD, El-Sayed MA (2014) *J Phys Chem B* 118(5):1319-1326. <https://doi.org/10.1021/jp409298f>

67 Huang X, Neretina S, El-Sayed MA (2009) *Adv Mater* 21(48):4880-4910. <https://doi.org/10.1002/adma.200802789>

68 Viera S, Vial S, Maia F, Carvalho M, Reis RL, Granja PL, Oliveira JM (2015) *RSC Adv* 5: 77996-78005. <https://doi.org/10.1039/C5RA13556G>

69 Nikoobakht B, El-Syed MA (2003) *Chem Mater* 15:1957-1962. <https://doi.org/10.1021/cm020732l>

70 Pautke C, Schieker M, Tischer T, Kolk A, Neth P, Mutschler W, Milz S (2004) *Anticancer Res* 24(6):3743-3748. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01801-8>

71 Lim WQ, Gao Z (2016) *Nano Today* 11:168-188. <https://doi.org/10.1016/j.nanotod.2016.02>

72 Ayala-Orozco C, Urban C, Knight MW, Urban AS, Neumann O, Bishnoi SW, Mukherjee S, Goodman AM, Charron H, Mitchell T (2014) *ACS Nano* 8:6372-6381. <https://doi.org/10.1021/nn501871d>