Письма в ЖЭТФ, том 122, вып. 9, с. 538 – 544

Влияние ионизирующего излучения на электростатические свойства золотых наночастиц

М. Ю. Азаркин[1], *М. Р. Киракосян*[1]

Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 9 августа 2025 г.
После переработки 12 сентября 2025 г.
Принята к публикации 23 сентября 2025 г.

В данной работе с помощью Монте-Карло моделирования в программном пакете Geant4 произведена численная оценка влияния γ-излучения типичных коммерческих медицинских источников на базе рентгеновских трубок и линейных ускорителей на электростатические свойства радиосенсибилизирующих золотых наночастиц, находящихся в тканеподобной среде. Показано, что для реалистических доз облучения существенная доля золотых наночастиц, вплоть до $\sim 10^{-1}$, может, по крайней мере, временно изменять свой поверхностный заряд достаточно сильно для перехода анионных золотых наночастиц в катионные, что может приводить к цитотоксическим эффектам.

DOI: 10.31857/S0370274X25110044

1. Введение. Радиотерапия (РТ) является эффективным и широко используемым методом лечения рака. К главным недостаткам РТ следует отнести сопутствующий ущерб, который получают окружающие опухоль здоровые ткани. С целью увеличения терапевтического индекса, начиная с 1960-х гг., активно изучаются вещества, способные увеличить эффективную дозу в зоне опухоли [1, 2]. Довольно новым подходом к этой проблеме является использование радиосенсибилизирующих наночастиц (НЧ) [3], т.е. частиц с размерами от нескольких до ≈ 100 нм. Такие частицы, как правило, обладают способностью проникать сквозь кровеносную систему в опухолевую ткань и проходить через клеточные мембраны в цитоплазму, а их поверхность может быть функционализована с целью лучшего накопления в зоне опухоли и приобретения НЧ дополнительных терапевтических свойств [4].

НЧ, состоящие из тяжелых элементов, рассматриваются с теоретической точки зрения как наиболее очевидные усилители дозы в фотонной радиотерапии (ФРТ) благодаря огромным фотоэлектрическим сечениям, которые пропорциональны Z^3–Z^5. Образующиеся фотоэлектроны и часто сопровождающие их электроны Оже достаточно мягкие и имеют длины поглощения в тканях до ~ 1 мкм, что приводит к значительному увеличению локальной поглощенной дозы. Среди тяжелых НЧ в настоящее время в контексте ФРТ наиболее широко изучаются золотые наночастицы (ЗНЧ) благодаря своим уникальным свойствам: простоте изготовления и получения желаемых форм и размеров, высокой биосовместимости, легкости функционализации поверхности ЗНЧ. Множество исследований демонстрируют усиление эффективной дозы при ФРТ с ЗНЧ как *in vitro*, так и *in vivo* [5, 6]. Следует отметить, что НЧ из благородных металлов, в частности, из золота, находят широкое применение в биомедицине, как в диагностике, так и терапии довольно-таки широкого спектра заболеваний. Например, помимо упомянутой радиосенсибилизации раковых опухолей, ЗНЧ используются для фотосенсибилизации злокачественных образований. Кроме того, изучается использование ЗНЧ для лечения офтальмологических заболеваний, подавления бактериальных и вирусных инфекций, кардиоваскулярных и неврологических патологий. Также, благодаря уже упомянутой высокой биосовместимости и легкости функционализации, ЗНЧ могут использоваться для доставки различных биологически активных соединений в клетки [7].

Существует множество расчетов, выполненных методом Монте-Карло с использованием различных физических моделей и допущений, в которых исследуется как локальное, так и глобальное усиление дозы в присутствии радиосенсибилизирующих НЧ, в основном золотых. Весьма подробный обзор такого рода вычислений для ЗНЧ представлен в [8]. На сегодняшний день в этой области сложился консенсус о том, что усиление эффективной биологической дозы никоим образом не может быть объяснено увеличением поглощенной дозы [9, 10]. В тех работах, где такое увеличение было продемонстрировано для фо-

[1]e-mail: kirakosyanmr@lebedev.ru; azarkinmy@lebedev.ru

тонных полей киловольтного [11] и, значительно реже, мегавольтного диапазонов [8], значимые факторы усиления достигались за счет рассмотрения нереалистичных концентраций НЧ, вплоть до десятков мг/мл, что существенно превышает концентрации, типичные для экспериментов, и неприемлемо для терапевтической практики. Из имеющихся расчетов можно сделать практически однозначный вывод о том, что наблюдаемые эффекты радиосенсибилизации связаны со значительным локальным усилением дозы (на масштабах до 100 нм) и радиационно-индуцированными физико-химическими свойствами НЧ [12]. Помимо этого, следует отметить, что НЧ, состоящие из элементов с не слишком большими значениями атомного числа (Z), также показывают радиосенсибилизирующие свойства. Так, например, увеличение эффективной дозы наблюдалось для НЧ, состоящих из TiO_2, ZnO, меркаптододекабората натрия [13–15].

Вышеприведенные факты указывают на то, что для объяснения эффекта радиосенсибилизации требуется несколько механизмов, в том числе радиационно-индуцированные физико-химические процессы, приводящие к значительной цитотоксичности НЧ, и синергетическое с РТ воздействие НЧ на биологические механизмы. В данном письме мы ограничимся рассмотрением некоторых физико-химических свойств. В настоящее время довольно широко обсуждается усиление каталитических свойств, способствующих рождению активных форм кислорода (АФК) [16], избыток которых приводит к окислительному стрессу и дезорганизует биологические процессы в клетках, и радиационно-индуцированные электростатические, также влияющие на рождение АФК. Хотя указанные каталитические свойства НЧ [10] и могут на качественном уровне быть объяснены теоретически, однако их количественные характеристики определяются только экспериментально. В частности, есть указания на то, что под действием ионизирующего излучения могут изменяться оптические свойства растворов с НЧ [17], увеличиваться образование поверхностных плазмонных резонансов, НЧ могут приобретать поверхностный положительный заряд [10, 18]. Последний процесс может оказаться важным для объяснения радиосенсибилизации НЧ. Установлено, что положительно заряженные НЧ значительно хуже поглощаются фагоцитами и, наоборот, лучше проникают через клеточные мембраны нефагоцитарных клеток, а также более цитотоксичны в сравнении с НЧ с отрицательными и нейтральными поверхностными зарядами [19–21]. Кроме того, положительно заряженные НЧ могут вызывать оксидативный стресс [22], влиять на клеточную сигнальную систему, подавлять репарацию ДНК, деполяризовывать и повреждать мембраны (в том числе мембраны митохондрий) [19, 23, 24].

Изменение поверхностного заряда НЧ под действием ультрафиолета (УФ) – хорошо известный эффект для самых разных типов НЧ [25]. Например, показано, что предварительно облученные НЧ TiO_2 изменяют свой заряд и значительно усиливают свою цитотоксичность [26, 27]. Однако на данный момент исследования радиационно-индуцированных электростатических свойств НЧ малочисленны. К числу таких стоит отнести [28], где был продемонстрирован эффект кластеризации ЗНЧ под действием гамма-излучения, что может быть связано с уменьшением значений отрицательного поверхностного заряда, типичного для ЗНЧ, или даже появлением отдельных положительно заряженных НЧ. Значимость влияния электрических полей, возникающих в результате перемещения электронов из НЧ в окружающую ее среду, обсуждалась в [10]. В работе [18] было отмечено, что электростатические свойства НЧ могут оказаться существенными для объяснения радиационно-индуцированной цитотоксичности. Тем не менее, на сегодняшний день в литературе отсутствуют количественные оценки изменения электростатических потенциалов на поверхности НЧ под действием ионизирующего излучения. Принципиальная оценка их изменения может быть получена с использованием формулы потенциала сферической системы вне сферы:

$$\phi(r) = \frac{Q}{4\pi\varepsilon_0\varepsilon r}, \tag{1}$$

где Q – полный заряд системы, r – расстояние от центра системы, ε_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума, ε – диэлектрическая проницаемость среды. В данной работе интерес представляет значение потенциала на поверхности ЗНЧ (т.е. $r = R_{\mathrm{GNP}}$, где R_{GNP} – радиус ЗНЧ и $\varepsilon = 1$), так как вероятные механизмы радиосенсибилизации связаны с непосредственным, практически контактным, взаимодействием с мембранами, белками, и другими макромолекулами. Стоит отметить, что имеется значительная неоднородность диэлектрических свойств микроокружения НЧ в биологических средах, а также то, что поведение потенциалов в такой среде на малых масштабах весьма нетривиально [29]. Так, в соответствии с (1), всего один электрон, выбитый из НЧ радиусом 20 нм, может добавить к ее поверхностному потенциалу до ≈ 75 мВ. Экспериментально измеряемый ζ-потенциал, имеющий тот же знак и порядок величины, что и поверхностный потенциал, для большинства НЧ лежит в диапазоне абсолютных значений в несколько десятков мВ. Таким образом, весьма вероятно, что ионизирующее излучение может увеличить поверхностный потенциал хотя бы некоторой доли НЧ, значительно изменив их биологические свойства. В данной работе мы впервые произведем оценку количества покинувших ЗНЧ электронов в окружающую цитоплазму под действием γ-излучений кэВного и МэВного диапазонов, получаемых в медицинских источниках на базе рентгеновских трубок и линейных ускорителей, а также соответствующее изменение поверхностных потенциалов с помощью Монте-Карло моделирования в программном пакете Geant4.

2. Методы. Для численного расчета методом Монте-Карло прохождения γ-квантов и e^- через тканеэквивалентную среду использовался программный пакет Geant4 11.3.0 [30, 31]. Взаимодействия γ-квантов, а также вторичных e^- и фотонов с веществом клеток и ЗНЧ в данной работе моделировались с использованием дискретных микроскопических моделей взаимодействий, внедренных в расширение Geant4DNA [32]. Такие вычисления требуют значительного времени, поэтому в данном исследовании использовался мультимасштабный подход, который ранее уже применялся авторами в микродозиметрических исследованиях [33]. А именно, весь процесс моделирования был разбит на макроскопический и микроскопический этапы, при этом на втором этапе степень детализации численного расчета увеличивается по мере приближения частиц ионизирующего излучения к ЗНЧ (см. рис. 1).

На первом этапе пучки γ-квантов с энергетическими спектрами 140 кэВ или 6 МэВ, соответствующие типичным коммерческим медицинским источниками γ-квантов на базе рентгеновских трубок и линейных ускорителей, пропускались через слой вещества с характерным для мягких тканей химическим составом толщиной 7 см, что весьма приблизительно соответствует средней глубине залегания опухолей у человека. Первичные энергетические спектры и спектры, полученные после прохождения слоя мягких тканей, показаны на рис. 2. Стоит отметить, что прохождение γ-квантов через слой вещества с энергетическим спектром 6 МэВ приводит к увеличению доли γ-квантов в области энергий до 200 кэВ, весьма значимому для процессов фотоионизации атомов золота. На этом этапе компьютерного расчета использовался один из стандартных наборов физических моделей QBBC, часто используемый в медицинских

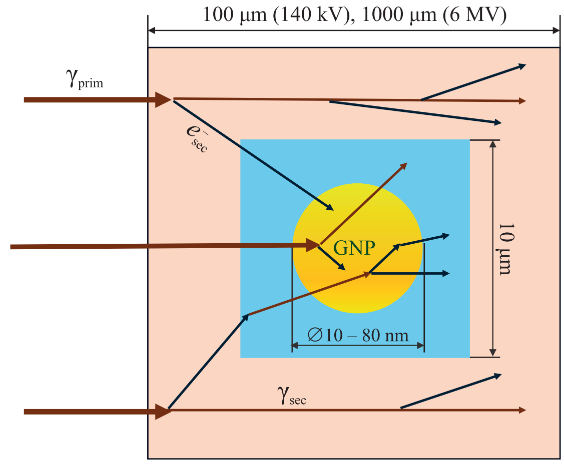

Рис. 1. (Цветной онлайн) Схематическое изображение моделируемой системы (не в масштабе). Жирные красные линии обозначают первичные γ-кванты, тонкие красные и черные – вторичные γ-кванты и электроны соответственно

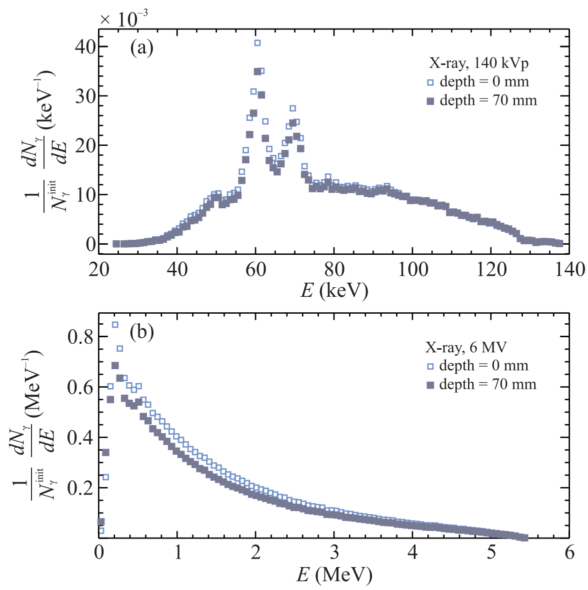

Рис. 2. (Цветной онлайн) Энергетические спектры γ-квантов рентгеновских установок с энергией электронов до 140 кэВ (a) и 6 МэВ (b)

приложениях. Далее эти модифицированные спектры были использованы для моделирования взаимодействия γ-полей с тканью и ЗНЧ на масштабах от субмиллиметровых до нанометровых.

На втором этапе было проведено детальное моделирование взаимодействия γ-полей с тканями и ЗНЧ. Моделируемый объем на данном этапе разделяется на две разных по масштабу и степени точности расчетов области. Схематическое представление моделируемой системы дано на рис. 1. Для учета влияния длиннопробежных вторичных частиц от взаимодействия γ-квантов с веществом равномерно распределенные в поперечной плоскости к оси пучка γ-кванты пропускались через миллиметровый куб ($1 \times 1 \times 1\,\text{мм}^3$) тканеподобного вещества. В этой области использовался один из стандартных наборов моделей взаимодействия e^- и γ-квантов с веществом G4EmStandardPhysics_option4 [34]. С целью получения наилучшей точности расчета взаимодействия первичных и вторичных частиц вблизи ЗНЧ вокруг нее была выделена специальная область, представляющая собой водный куб размером $10 \times 10 \times 10\,\text{мкм}^3$ с помещенной в центре ЗНЧ. В этой области используются микроскопические модели взаимодействия γ-квантов и e^- с водой и золотом. А именно, использовались модели Livermore для описания транспорта γ-квантов в воде, взаимодействие же e^- с водной средой описывалось моделями, развиваемыми в рамках проекта Geant4DNA, тогда как для описания столкновений e^- с атомами золота использовались дискретные модели [35]. Вышеупомянутые модели взаимодействий позволяют детально описывать транспорт электронов от энергий 10 эВ и выше. Однако в связи с тем, что электроны достаточно быстро теряют энергию в ЗНЧ, и тем, что первая энергия ионизации золота ~ 9 эВ, электроны с энергиями < 10 эВ не будут вносить сколь-либо существенный вклад в приобретенный ЗНЧ заряд.

Использованный подход учитывает взаимодействия вторичных e^- и γ-квантов с веществом, что особенно важно для моделирования ФРТ на линейных ускорителях с энергией 6 МВ, так как пробег вторичных e^- в тканях может достигать сотен микрометров [36]. На этапе 2 поперечный размер поля излучения выбирался таким образом, чтобы минимизировать вычислительное время и одновременно в достаточной степени учесть вторичные электроны. Для каждого типа излучения величина поля выбиралась таким образом, чтобы результаты компьютерного моделирования были стабильными и дальнейшее увеличение размера поля не изменяло заряда, приобретенного ЗНЧ. Так, для γ-квантов со спектром 140 кэВ достаточно (даже с некоторым запасом) было размера поля излучения 100×100 мкм, тогда как для γ-квантов со спектром 6 МВ – 1×1 мм.

3. Результаты. В данном исследовании с помощью моделирования взаимодействия γ-излучений с энергетическими спектрами, характерными для коммерческих медицинских источников на базе рентгеновских трубок и линейных ускорителей с напряжениями 140 кэВ и 6 МэВ соответственно, с ЗНЧ и окружающим их тканеподобным веществом, были получены распределения приобретенного дополнительного заряда (ΔQ) ЗНЧ с диаметрами 10, 20, 40, 80 нм. Расчет был произведен для типичной терапевтической фракции в 2 Гр. Полученные распределения продемонстрированы на рис. 3. Как видно из представленных распределений, облучение γ-квантами с более мягким спектром показывает значительно большую вероятность получения дополнительного заряда и бóльшим его средним значением, что ожидаемо следует из зависимости сечений взаимодействий γ-квантов с веществом от энергии. Яркой особенностью этих распределений является то, что бóльшая часть ЗНЧ при такой дозовой фракции не испытывает никаких взаимодействий, а те ЗНЧ, что испытали, распределены довольно полого по ΔQ. Такая картина автоматически переносится и на микродозиметрические измерения, и должна быть принята во внимание для количественных расчетов при оценке эффекта радиосенсибилизации. С целью получения более наглядной картины ФТР, дополненной использованием ЗНЧ, в табл. 1 приведены данные о среднем количестве ЗНЧ (N_{GNP}) в типичной клетке человека объемом $1000\,\text{мкм}^3$ при реалистичной терапевтической концентрации ЗНЧ 100 мг/л, доля ЗНЧ, изменивших заряд под действием радиации (f_{ch}), среднее изменение заряда ($\langle\Delta Q\rangle$) и поверхностного потенциала($\Delta\phi_s$) у изменивших заряд НЧ для различных диаметров ЗНЧ (D_{GNP}).

Также, как можно увидеть из табл. 1, среднее изменение заряда НЧ при облучении потоком γ-квантов довольно нетривиально зависит от диаметра ЗНЧ. Так, при одинаковой концентрации золота максимум приобретенного заряда достигается для наименьшего из исследуемых диаметров – 10 нм, тогда как минимум наблюдается при 40 нм с последующим ростом. Этот факт демонстрирует, что для оценки подобных эффектов крайне важно проведение моделирования. В данном случае имеются несколько конкурирующих процессов: вместе с ростом диаметра ЗНЧ увеличивается не только вероятность взаимодействия γ-квантов с ЗНЧ, но и поглощение образовавшихся электронов в веществе, и, как следствие, возрастает роль взаимодействий в поверхностном слое. Так, весьма мягкие Оже-электроны с бóльшей вероятностью покидают ЗНЧ меньших размеров, а при росте размеров ЗНЧ возрастают вероятности многократного взаимодействия γ-квантов и вторичных e^- с ЗНЧ и развития каскада от более энергичных фотоэлектронов. Однако поверхностный потенциал ЗНЧ монотонно падает вместе с увеличением радиуса ЗНЧ, что является тривиальным следствием его обратной пропорциональности диаметру.

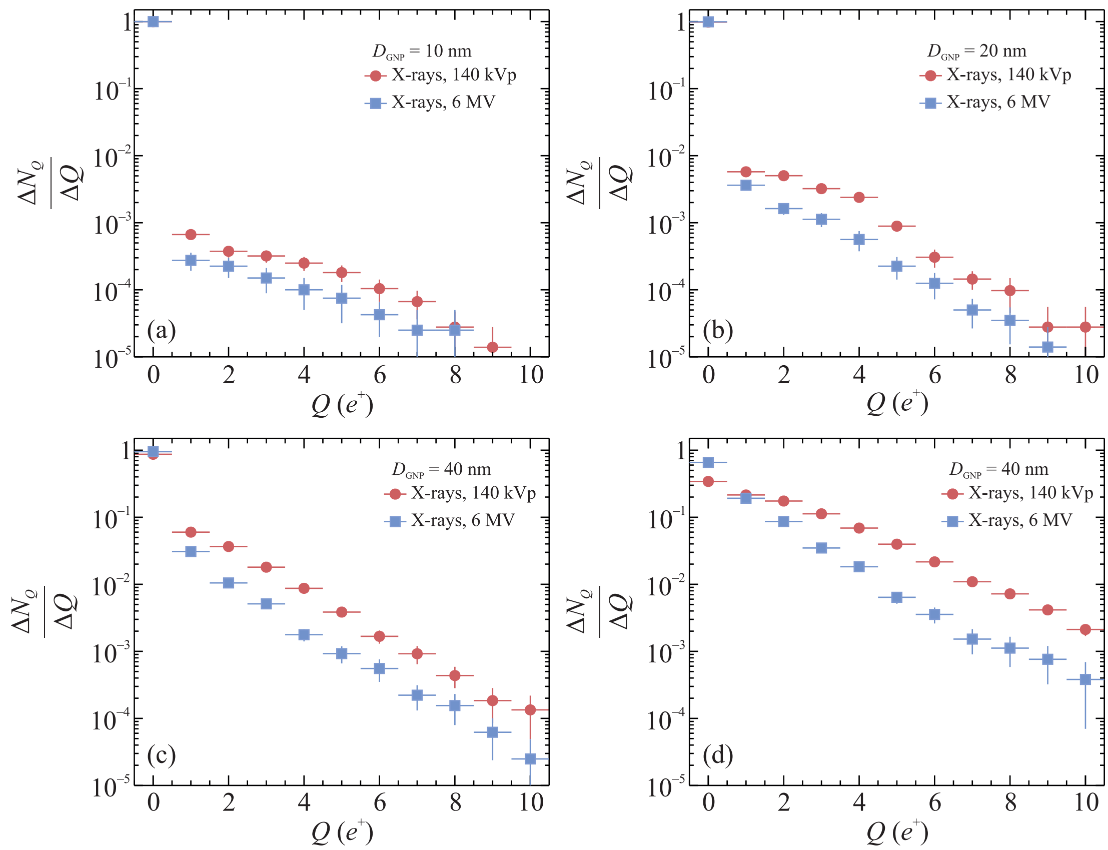

Рис. 3. (Цветной онлайн) Распределения приобретенного ЗНЧ заряда, выраженного в элементарных зарядах, в результате процессов, индуцированных γ-излучением со спектрами 140 кэВ и 6 МэВ. Распределения получены для ЗНЧ с диаметрами: (a) – 10 нм; (b) – 20 нм; (c) – 40 нм; (d) – 80 нм

Таблица 1. Количество ЗНЧ (N_{GNP}) в клетке объемом 1000 мкм^3; доля ЗНЧ (f_{ch}), изменивших свой заряд под действием ионизирующего излучения; среднее изменение заряда ЗНЧ $\Delta Q(e^+)$ у ЗНЧ изменивших заряд; среднее изменение потенциала на поверхности наночастицы ($\Delta\phi_s$) для различных значений диаметра ЗНЧ (D_{GNP}) для ЗНЧ изменивших заряд; расчеты представлены для концентрации НЧ в тканях 100 мг/л и дозы 2 Гр для различных значений диаметра ЗНЧ (D_{GNP})

D_{GNP}	10 нм	20 нм	40 нм	80 нм
N_{GNP}	10000	1250	160	20
Source type	X-ray tube, e^- energy up to 140 keV			
f_{ch}	1.8×10^{-3}	1.9×10^{-2}	1.3×10^{-1}	6.6×10^{-1}
$\Delta Q\ (e^+)$	3.0	2.2	2	2.6
$\Delta\phi_{\mathrm{s}}$ (mv)	900	330	150	98
Source type	linear accelerator, e^- energy up to 6 MeV			
f_{ch}	9×10^{-4}	7.2×10^{-3}	5×10^{-2}	3.4×10^{-1}
$\langle\Delta Q\rangle\ (e^+)$	2.8	1.9	1.7	1.8
$\Delta\phi_{\mathrm{s}}$ (mv)	840	280	135	68

Показательно и то, что доля изменивших заряд ЗНЧ с увеличением размера НЧ растет, но число таких ЗНЧ на одну клетку спадает.

Резюмируя, в данном *in silico* исследовании впервые получены распределения числа электронов, покинувших ЗНЧ при облучении γ-квантами с энергетическими спектрами медицинских рентгеновских аппаратов и линейных ускорителей кэВного и МэВного диапазонов. Продемонстрировано, что для типичной фракции в 2 Гр, например, доля ЗНЧ с $D = 20$–40 нм (наиболее исследуемые размеры), изменивших свой поверхностный электрический потенциал ϕ_{s}, может находится приблизительно в диапазоне 1–10 %, а увеличение ϕ_s может лежать в пределах ≈ 100–300 мВ. Полученные оценки приобретенного заряда следует принимать во внимание в исследованиях возможных механизмов радиосенсибилизации, связанных с электростатическими свойствами НЧ. Из работ [19–21] следует, что НЧ с положительными значениями ζ-потенциала, который, как уже было отмечено выше, имеет тот же знак и порядок значений, что и поверхностный потенциал, проявляют цитотоксичное воздействие при концентрациях уже ~ 10 мг/л. В соответствии с полученными выше оценками, облучение терапевтическими γ-пучками определенно существенно изменит поверхностный потенциал значимой доли ЗНЧ и, вероятно, даже способно изменить экспериментально измеряемый ζ-потенциал ЗНЧ с типичных для них $-50 - -20$ мВ на значительные положительные значения, а необходимые концентрации перезаряженных цитотоксичных частиц уже могут быть достигнуты при общей концентрации ЗНЧ в тканях порядка 100 мг/л. Тем не менее стоит отметить, что, хотя в исследовании учитывались процессы многократного рассеяния электронов, в том числе приводящие к возврату вторичных электронов в ЗНЧ, в данном исследовании не рассматривались электрохимические кинетические процессы, которые могут привести к разрядке ЗНЧ, а также не учитывались возможные отличия между потенциалом, определяемым формулой (1), и измеряемым в экспериментах ζ-потенциалом. Рассмотрение этого вопроса представляет собой сложную задачу и требует отдельного исследования. Принимая во внимание, что вместе с увеличением поверхностного потенциала происходит усиление дозы вблизи поверхности ЗНЧ (средние факторы доходят до 10^2), среди процессов, приводящих к смерти клеток, вероятным представляется повреждение и деполяризация мембран. Последний процесс имеет весьма малые характерные времена (1 мс) и, таким образом, может быть инициирован даже при кратковременном изменении поверхностных потенциалов ЗНЧ.

В целом, оценка влияния НЧ на биологические процессы в клетке во время РТ представляет собой существенно многофакторную задачу. Так, например, она зависит от типа клеток, их фазы, распределения НЧ в клетках в момент облучения, и требует как соответствующих экспериментальных данных, так и теоретических подходов для перехода от эмпирических исследований радиосенсибилизирующих свойств НЧ к созданию НЧ с заданными свойствами и выработке стратегии их применения. В заключение хочется отметить, что достаточно интересным может оказаться исследование тяжелых диэлектрических и полупроводниковых НЧ, обладающих высокими сечениями фотоионизации и теоретически способных дольше удерживать заряд, полученный при облучении. Особенно хочется подчеркнуть, что на данном этапе исследований эффекта радиосенсибилизации изучение свойств облученных суспензий НЧ критически важно для улучшения понимания механизмов его вызывающих.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения 075-15-2025-453 от 30.05.2025.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

1. L. Gong, Y. Zhang, C. Liu, M. Zhang, and S. Han, Int. J. Nanomed. **16**, 1083 (2021).
2. J. E. Moulder, Int. J. Radiat. Biol. **95**(7), 940 (2019).
3. D. Kwatra, A. Venugopal, and S. Anant, Translational Cancer Research **2**(4), 330 (2013).
4. R. Augustine, A. Hasan, R. Primavera, R. J. Wilson, A. S. Thakor, and B. D. Kevadiya, Materials Today Communications **25**, 101692 (2020).
5. S. Penninckx, A.-C. Heuskin, C. Michiels, and S. Lucas, Cancers (Basel) **12**, 2021 (2020).
6. Y. Chen, J. Yang, S. Fu, and J. Wu, Int. J. Nanomed. **15**, 9407 (2020).
7. O. V. Dement'eva and M. Kartseva, Colloid Journal **85**, 500 (2023).
8. E. Vlastou, S. Diamantopoulos, and E. P. Efstathopoulos, Physica Medica **80**, 57 (2020).
9. S. Rosa, C. Connolly, G. Schettino, K. T. Butterworth, and K. M. Prise, Cancer Nanotechnology **8**, 2 (2017).
10. P. Zygmanski, E. Sajo, and D. Brivio, Z. Med. Phys. **33**(2), 119 (2023).
11. M. A. Kolyvanova, A. V. Belousov, G. A. Krusanov, A. K. Isagulieva, K. V. Morozov, M. E. Kartseva, M. H. Salpagarov, P. V. Krivoshapkin, O. V. Dement'eva, V. M. Rudoy, and V. N. Morozov, Int. J. Mol. Sci. **22**(11), (2021).
12. M. Azarkin, M. Kirakosyan, and V. Ryabov, Int. J. Mol. Sci. **25**(17), 13400 (2024).
13. P. Bláha, C. Feoli, S. Agosteo et al. (Collaboration), Front. Oncol. **11**, 682647 (2021).
14. K. Morita, Y. Nishimura, S. Nakamura, Y. Arai, C. Numako, K. Sato, M. Nakayama, H. Akasaka, R. Sasaki, C. Ogino, and A. Kondo, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces **198**, 111451 (2021).
15. T. J. Meyer, A. Scherzad, H. Moratin, T. E. Gehrke, J. Killisperger, R. Hagen, G. Wohlleben, B. Polat, S. Dembski, N. Kleinsasser, and S. Hackenberg, Materials (Basel) **12**(24), (2019).

16. L. R. H. Gerken, A. Gogos, F. H. L. Starsich, H. David, M. E. Gerdes, H. Schiefer, S. Psoroulas, D. Meer, L. Plasswilm, D. C. Weber, and I. K. Herrmann, Nat. Commun. **13**, 3248 (2022).
17. I. Nurhasanah, A. Luthfia, and Z. Arifin, IOP Conference Series: Materials Science and Engineering **202**, 012027 (2017).
18. М. Шматов, Письма в ЭЧАЯ **14**(3) (208)), 330 (2017).
19. E. Fröhlich, Int. J. Nanomed. **7**, 5577 (2012).
20. H. Sun, C. Jiang, L. Wu, X. Bai, and S. Zhai, Front. Bioeng. Biotechn. **7** (2019); https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00414.
21. M. Adabi, M. Naghibzadeh, M. Adabi, M. A. Zarrinfard, S. S. Esnaashari, A. M. Seifalian, R. Faridi-Majidi, H. Tanimowo Aiyelabegan, and H. Ghanbari, Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. **45**(4), 833 (2016).
22. S. Bhattacharjee, L. H. de Haan, N. M. Evers, X. Jiang, A. T. Marcelis, H. Zuilhof, I. M. Rietjens, and G. M. Alink, Particle and Fibre Toxicology **7**, 25 (2010).
23. N. M. Schaeublin, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand, J. M. Miller, J. Hutchison, J. J. Schlager, and S. M. Hussain, Nanoscale **3**, 410 (2011).
24. S. May, C. Hirsch, A. Rippl, N. Bohmer, J.-P. Kaiser, L. Diener, A. Wichser, A. Bürkle, and P. Wick, Nanoscale **10**(33), 15723 (2018).
25. X. He, H. Gu, Y. Ma, Y. Cai, H. Jiang, Y. Zhang, H. Xie, M. Yang, X. Fan, L. Guo, Z. Yang, and C. Hu, Nat. Commun. **15**, 9843 (2024).
26. J. Sun, L.-H. Guo, H. Zhang, and L. Zhao, Environ. Sci. Technol. **48**(20), 11962 (2014).
27. J. Petković, T. Küzma, K. Rade, S. Novak, and M. Filipič, J. Hazard. Mater. **196**, 145 (2011).
28. X.-D. Zhang, M.-L. Guo, H.-Y. Wu, Y.-M. Sun, Y.-Q. Ding, X. Feng, and L.-A. Zhang, Int. J. Nanomed. **4**, 165 (2009).
29. K. Qamhieh, Molecules **29**, 2484 (2024)
30. S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako et al. (Collaboration), Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment **506**(3), 303 (2003).
31. J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis et al. (Collaboration), Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment **835**, 186 (2016).
32. S. Incerti, G. Baldacchino, M. Bernal, R. Capra, C. Champion, Z. Francis, P. Guèye, A. Mantero, B. Masciliano, P. Moretto, P. Nieminen, C. Villagrasa, and C. Zacharatou, Inter. J. Model., Simul. and Sci. Comput. **01**(02), 157 (2010).
33. M. Azarkin, M. Kirakosyan, and V. Ryabov, Int. J. Mol. Sci. **25**(17), 9525 (2024).
34. J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis et al. (Collaboration), IEEE Trans. Nucl. Sci. **53**(1), 270 (2006).
35. D. Sakata, I. Kyriakou, S. Okada, H. N. Tran, N. Lampe, S. Guatelli, M.-C. Bordage, V. Ivanchenko, K. Murakami, T. Sasaki, D. Emfietzoglou, and S. Incerti, Physica Medica **45**(5), 2230 (2018).
36. H. Nikjoo and L. Lindborg, Phys. Med. Biol. **55**, 109 (2010).