

02

Флуоресцентные наночастицы CdSe/ZnS как нанозонды локального pH в диагностике онкологических заболеваний

© И.Г. Мотевич¹, Н.Д. Стрекаль¹, А.В. Шульга², С.А. Маскевич³

¹ Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, 230023 Гродно, Беларусь

² Гродненский государственный медицинский университет, 230009 Гродно, Беларусь

³ Белорусский государственный университет, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова, 220070 Минск, Беларусь

e-mail: i.motevich@grsu.by

Поступила в редакцию 29.11.2017 г.

Рассмотрены спектры флуоресценции, полученные от множества точек гистологических срезов тканей толстой кишки разного уровня патологии, окрашенных гидрофильными полупроводниковыми наночастицами CdSe/ZnS, модифицированными по оригинальной методике на границе раздела фаз. Смещения в спектрах флуоресценции, зарегистрированные для окрашенных клеток при разных патологиях описываются в рамках электрохромизма наночастиц. В качестве системы, моделирующей кислотность биологических сред, исследованы водные растворы наночастиц CdSe/ZnS с различными значениями pH. Показано, что смещения полос флуоресценции наночастиц CdSe/ZnS связаны с изменением локального электрического поля, вызванного сольватированными ионами у их поверхности при разных значениях pH растворов. В рамках этой модели обсуждается применение наночастиц CdSe/ZnS в качестве нанозондов локального pH в биологических тканях.

DOI: 10.21883/OS.2018.05.45939.277-17

В настоящее время в диагностике онкологических заболеваний в качестве флуоресцентных меток широко используются полупроводниковые наночастицы (НЧ) CdSe/ZnS [1–3]. Наночастицы обладают уникальными фотолюминесцентными свойствами, а именно высоким квантовым выходом, широким спектром возбуждения и узкой полосой испускания, положение которой подстраивается в широком диапазоне видимой области спектра [4,5]. При этом, как правило, такие НЧ используют в качестве флуоресцентных меток, конъюгированных со специфическими антителами-онкомаркерами [6–8]. В ряде случаев [9] НЧ используют в качестве флуоресцентных зондов для неспецифического окрашивания гистологических срезов. При этом важно учитывать функциональную зависимость флуоресцентных характеристик НЧ определенного размера (положение спектра, квантовый выход и длительность свечения) и физико-химических свойств их микроокружения в биологической среде.

Высокое отношение площади поверхности к объему НЧ проявляется в значительной зависимости структуры и оптических свойства НЧ от процессов, происходящих у их поверхности. При отсутствии внешней оболочки из сульфида цинка спектр флуоресценции НЧ селенида кадмия CdSe, покрытого остатками оксида триоктилфосфина (ОТОФ), характеризуется широкой и слабой по интенсивности полосой флуоресценции в области 700–800 nm, обусловленной излучательными переходами неравновесных носителей заряда из поверхностных

ловушек [10]. Использование сульфида цинка как полупроводника с более широкой запрещенной зоной в качестве оболочки ядра CdSe обеспечивает пассивацию оборванных связей, повышение потенциального барьера для носителей заряда на границе и способствует повышению квантового выхода фотолюминесценции (ФЛ) за счет усиления локализации неравновесных носителей заряда в ядре [11]. В спектре флуоресценции НЧ CdSe/ZnS наблюдается батохромный сдвиг (~ 5 nm) максимума по сравнению с НЧ CdSe [10].

Поверхность НЧ CdSe/ZnS непосредственно после высокотемпературного синтеза является гидрофобной из-за остатков ОТОФ и триоктилфосфина (ТОФ) [12,13], поэтому для использования НЧ в биологических системах необходимо модифицировать поверхность бифункциональными лигандами, которые могут связываться с поверхностными атомами цинка или серы, замещая остатки ОТОФ и придавая НЧ свойство гидрофильности. При этом можно менять знак заряда внешних молекулярных остатков, получая катионные или анионные покрытия в зависимости от заряда концевых ионогенных групп на молекулах используемого лиганда [5]. Использование того или иного бифункционального лиганда влияет не только на леофильность, но и на оптические свойства исследуемых НЧ. Так, в работе [14] было показано, что люминесценция наночастиц CdSe/ZnS, солюбилизированных меркаптоуксусной кислотой (МУК), чувствительна к pH и присутствию в растворе миллимолярных концентраций двухвалентных катионов. Интенсивность

люминесценции увеличивается в несколько раз с повышением pH или при добавлении ионов кадмия.

Известно, что гидрофильные НЧ являются pH-чувствительными. Однако влияние pH на интенсивность флуоресценции квантовых точек в ряде работ описывается и интерпретируется по-разному [15,16]. Чувствительность интенсивности и положения максимума флуоресценции НЧ к кислотности среды зависит от поверхностных модификаций и эффектов захвата носителей заряда ловушками на поверхности [17,18]. Это может быть весьма полезным в приложениях, использующих НЧ в качестве зондов pH. В работе [19] отмечается, что интенсивность ФЛ НЧ уменьшается на 90% при снижении pH от 8 до 5. Обратимое увеличение pH добавлением гидроксил-ионов OH^- не сопровождается восстановлением интенсивности ФЛ НЧ. Поэтому авторы предполагают, что тушение флуоресценции НЧ ионами H^+ является необратимым. Это связано с тем, что пассивация ядра CdSe не является совершенной настолько, что ионы H^+ в кислых растворах могут проникать через слой оболочки НЧ и взаимодействовать с ядром, при этом часть НЧ может быть разрушена добавлением H^+ . Помимо этого в спектрах флуоресценции НЧ CdTe/ZnS, покрытых меркаптопропионой кислотой, наблюдается длинноволновый сдвиг максимума при уменьшении pH, хотя полуширина полосы остается неизменной. Длинноволновый сдвиг полосы флуоресценции авторы связывают с присутствием у поверхности НЧ катионов водорода H^+ и предлагают простой и специфичный метод быстрого определения кинетики ферментативных реакций.

В работе [20] квантовые точки CdSe/ZnSe/ZnS, покрытые МУК, используются в качестве внутриклеточного pH-сенсора для раковых клеток линии SKOV-3. Интенсивность флуоресценции внутриклеточных НЧ с МУК монотонно возрастает с повышением pH. Авторы работы предполагают, что при низких значениях pH МУК диссоциирует с наружной оболочки ZnS, а это в свою очередь приводит к потере гидрофильности и растворимости квантовых точек в водно-буферных и биологических средах и их агрегации.

В ряде работ показано, что НЧ, модифицированные бифункциональными лигандами, такими как цистеин, карбоксильные кислоты, имеющие на своих окончаниях либо положительный, либо отрицательный заряд, хорошо проникают внутрь клеток [21–23]. В то время как НЧ, модифицированные полиэтиленгликолем, не проникают внутрь клетки из-за своего достаточно большого размера.

Хорошо известно, что фенотипические изменения в развитии раковых клеток проявляются в молекулярных перегруппировках в эпителиальных клетках. В работах [24,25] показано, что подобные изменения происходят также и в строме. Роль стромы весьма разнообразна. Она выполняет не только структурную функцию матричной фиксации, но и функцию передачи сигнала между

клеткой и микроокружением. Речь идет о сигналах пролиферации, дифференцировки, апоптоза и других. Таким образом, экстраклеточный матрикс (stroma) имеет решающее значение для поддержания нормального микроокружения и выполнения нормальной функции клеточной ткани. Иногда некоторые генетические изменения в строме могут даже предшествовать генотипическим изменениям в эпителиальных клетках [26].

Микроморфометрические исследования стромы в различных опухолях показали, что стромальные изменения становятся более очевидными, чем изменения в собственных клетках желез (паренхиме). Поэтому изучение взаимодействий паренхимы и стромы имеет важное значение для выяснения механизмов опухолевой прогрессии и может быть источником прогностических факторов в диагностике. Достоверная оценка прогноза онкологических заболеваний толстой кишки возможна только при параллельном исследовании паренхимы и стромы опухолей [27].

Целью настоящей работы является сравнительный анализ параметров флуоресцентного свечения НЧ CdSe/ZnS в растворах при различных pH и клеток толстой кишки с различной патологией. Наночастицы CdSe/ZnS солюбилизованы по оригинальной методике [28] на границе раздела фаз несмешивающихся жидкостей и использованы для окраски гистологических срезов тканей толстой кишки по стандартной методике с целью контрастирования их изображений при анализе морфологии. Влияние кислотности окружения НЧ на спектры флуоресценции моделируется в рамках эффекта электрохромизма, обусловленного эффектом Штарка.

Эксперимент

В качестве НЧ нами были использованы гидрофобные квантовые точки CdSe/ZnS с размерами 3.2 и 4 nm, любезно предоставленные М.В. Артемьевым, заведующим лабораторией нанохимии НИИ физико-химических проблем БГУ. Перенос частиц из гидрофобной среды в гидрофильную был осуществлен на границе раздела фаз двух несмешивающихся жидкостей водный раствор цистеина–хлороформ [29]. В результате такой солюбилизации на поверхности НЧ формируется монослой цистеина, и благодаря наличию концевой ионогенной группы NH_3^+ они становятся катионными флуоресцентными зондами. В дальнейшем такие НЧ CdSe/ZnS будем называть флуоресцентными нанозондами (ФНЗ).

Для изучения контрастности и морфологии тканей использовались гистологические срезы толстой кишки. В качестве патологических элементов выбраны железистые эпителиальные новообразования толстой кишки: клетки злокачественной опухоли — аденокарцинома, доброкачественной опухоли — аденома. В качестве образца сравнения использовались препараты кишечника без патологии. Морфологическая часть работы проводилась на кафедре патологической анатомии Гродненского

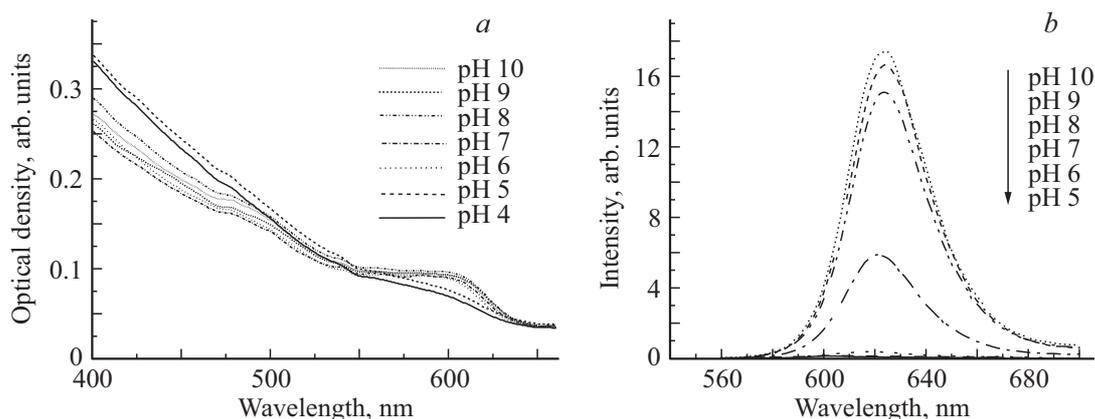


Рис. 1. Спектры поглощения (а) и флуоресценции (b) наночастиц CdSe/ZnS при разных значениях pH.

государственного медицинского университета. Фиксация материала проводилась в универсальном растворе для гистологических исследований морфологического материала (формалин, pH 7.4) в течение 24 h. Серийные срезы толщиной 4–5 μm были приготовлены из парафиновых блоков и смонтированы на подготовленных стеклах (толщиной 0.17 mm). Для увеличения адгезии стекла предварительно обрабатывали 0.3% раствором альбумина или раствором желатина (1.25 g желатина типа А, 1 g хромкалиевых квасцов, 0.001 g тимола и 250 g дистиллированной воды). Стекла опускали в данные растворы и высушивали в термостате при 37°C. Далее на срезы, очерченные восковым карандашом, наносили 100–150 μl предварительно подготовленных растворов гидрофильных квантовых точек с концентрацией 5 $\mu\text{M/l}$ и помещали на 12 h в темную увлажненную камеру при 4°C. Далее срезы двукратно промывали в трисбуфере (pH 7.4), обезвоживали в спирте, обрабатывали ксилолом и заключали в канадский бальзам.

Для регистрации оптических, флуоресцентных изображений срезов и спектров флуоресценции с пространственным разрешением использован 3D-сканирующий конфокальный микроскоп со спектрометром Nanofinder S (SOL Instruments, Беларусь). Флуоресцентное изображение образцов регистрировалось в виде массива, представляющего собой набор спектров флуоресценции, измеренных в каждой точке сканируемого изображения. Это позволяет проанализировать сигналы нескольких флуорофоров, присутствующих в исследуемом образце, а также изучить изменения, вызванные взаимодействием флуорофоров с микроокружением. Статистическая достоверность полученных результатов достигалась за счет проведения измерений на выборке однотипных срезов тканей нескольких пациентов.

Результаты и обсуждение

Рассмотрим влияние pH на спектры поглощения и флуоресценции ФНЗ в модельных системах, представ-

ленные на рис. 1. Спектр поглощения ФНЗ чувствителен к изменению pH (рис. 1, а). При уменьшении pH в диапазоне от pH 6 до pH 5 амплитуда экситонного пика уменьшается, а при дальнейшем уменьшении до pH 4 (увеличении концентрации катионов H^+ в растворе) практически исчезает (рис. 1, а). Необходимо отметить, что интенсивность и положение максимума спектра флуоресценции ФНЗ также очень чувствительны к pH среды (рис. 1, b), однако ширина спектра флуоресценции ФНЗ не зависит от pH. Максимум полосы флуоресценции НЧ при pH 6 приходится на 621 nm. При более низких значениях pH растворов наблюдается тушение и значительное смещение максимума флуоресценции ФНЗ в коротковолновую область. При увеличении pH в диапазоне от pH 6 до pH 10 наблюдается противоположная тенденция: интенсивность возрастает, а максимум полосы свечения ФНЗ смещается в длинноволновую область на 4 nm. Таким образом, коротковолновое и длинноволновое смещение максимума флуоресценции ФНЗ может быть следствием влияния ионов двойного слоя Гельмгольца у их поверхности, структура которого меняется в зависимости от pH раствора.

Будем рассматривать наблюдаемые изменения в спектрах НЧ в рамках физической модели как результат изменения локального электрического поля, вызванного сольватированными ионами у их поверхности, при разных значениях pH растворов. Используя метод Штарковской спектроскопии, можно непосредственно оценить такие параметры электронного перехода, как изменение дипольного момента и поляризуемости. Спектр Штарка представляет собой разность между спектрами поглощения ФНЗ во внешнем электрическом поле (при разных значениях pH водных растворов) и спектром поглощения ФНЗ при отсутствии поля (в неполярном растворителе, например, в хлороформе). Спектр Штарка при этом может быть представлен суперпозицией спектра поглощения, его первой и второй производными.

Изменение частоты перехода $\Delta\nu$ молекулы из начального в конечное состояние во внешнем электрическом поле напряженностью E может быть представлено в

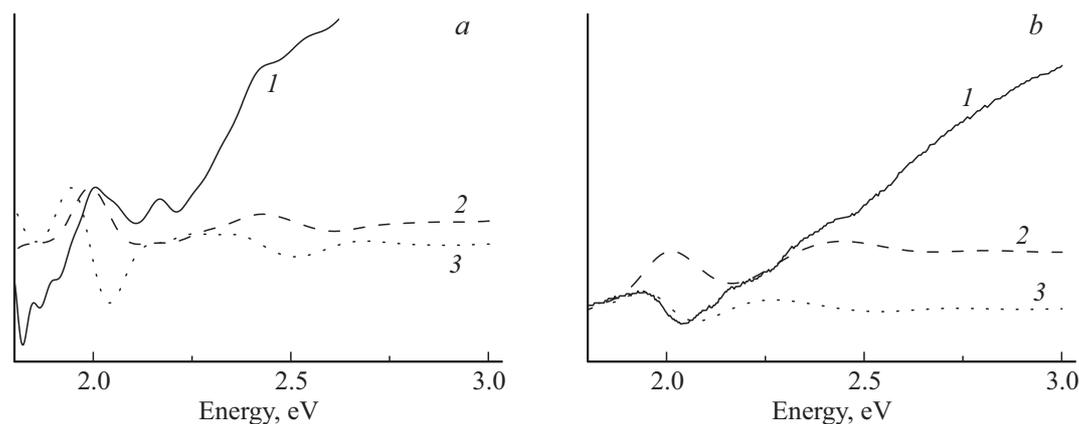


Рис. 2. (1) Спектры Штарка, полученные путем вычитания спектров поглощения ФНЗ в хлороформе (без поля) из спектров поглощения ФНЗ в водных растворах с различным рН (поле включено), (2) первая производная спектра поглощения ФНЗ в водных растворах с различным рН, (3) вторая производная спектра поглощения ФНЗ в водных растворах с различным рН. (а) рН 8, (b) рН 5.

виде $\Delta\nu = -\Delta\mu E - 1/2E\Delta\alpha E$. Если переход обусловлен исключительно изменением поляризуемости молекулы (при отсутствии дипольного момента у молекулы), то спектр Штарка представляет из себя первую производную от спектра поглощения, что соответствует квадратичному эффекту Штарка. Если переход обусловлен исключительно изменением дипольного момента молекулы, то спектр Штарка описывается второй производной спектра поглощения, что соответствует линейному эффекту Штарка [30].

На рис. 2 приведены спектры Штарка (кривая 1), а также первая производная спектра поглощения ФНЗ в водных растворах разного значения рН (кривая 2), вторая производная спектра поглощения ФНЗ в водных растворах разного значения рН (кривая 3).

Необходимо отметить, что спектр Штарка, полученный для ФНЗ в кислых растворах, хорошо аппроксимируется второй производной от спектра поглощения НЧ при низких рН (кривые 1 и 3, рис. 2, b), в то время как в щелочных растворах — первой производной (кривые 1 и 2, рис. 2, a).

Проанализируем полученные результаты с использованием данных времяразрешенной флуоресцентной спектроскопии. Кривые затухания флуоресценции НЧ хорошо аппроксимируются суммой трех экспонент. При этом среднее время затухания флуоресценции возрастает при переходе из кислой (1.29 ns) в щелочную среду (4.95 ns). При кислых значениях рН наибольший вклад в кинетику затухания флуоресценции вносит короткоживущая компонента (41.9%). Ионы H^+ , которые присутствуют в кислых растворах в избыточном количестве, являются центрами притяжения неравновесных электронов в НЧ, увеличивая этим вероятность локализации неравновесных носителей заряда в ловушках и формируя заряженный экситон с коротким временем жизни [31]. Это в свою очередь вызывает формирование в НЧ дипольного момента. Эти результаты хорошо со-

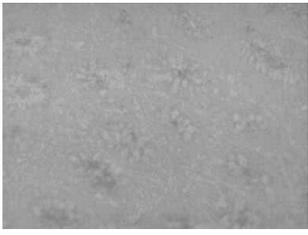
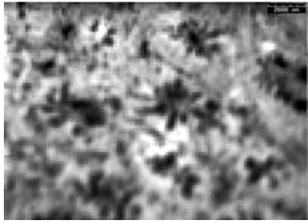
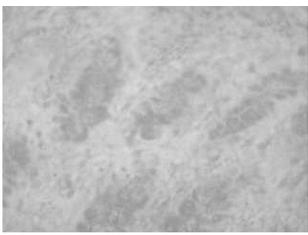
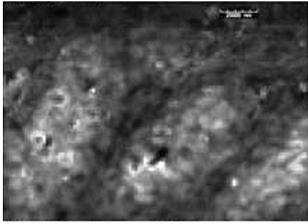
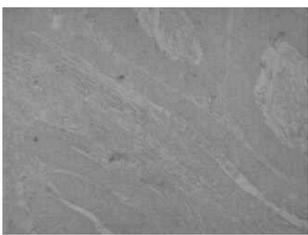
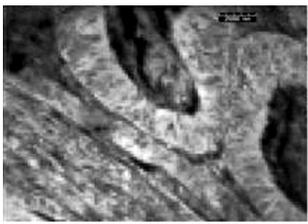
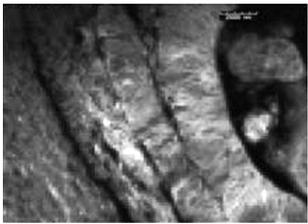
гласуются с данными о проявлении линейного эффекта Штарка для ФНЗ в водных растворах с низким рН (кривые 1 и 3, рис. 2, b).

При рассмотрении кинетики затухания флуоресценции ФНЗ в щелочных растворах видно, что наибольший вклад вносит долгоживущая компонента (35.7%). Благодаря наличию электростатических взаимодействий между положительно заряженными группами цистеина, покрывающими НЧ, и гидроксил-анионами у поверхности число свободных ионов вблизи поверхности НЧ минимально. Вероятность притяжения и захвата электронов ловушками на поверхности минимальна, что создает благоприятные условия для затухания флуоресценции по каналу межзонной рекомбинации с долгоживущей компонентой затухания. Поэтому переходы, происходящие в ФНЗ в щелочных средах, обусловлены изменением поляризуемости НЧ.

В таблице приведены оптические и флуоресцентные микроскопические изображения гистологических срезов, окрашенных ФНЗ. В таблице указаны также положения максимумов спектров флуоресценции ФНЗ и отношение интегральных интенсивностей флуоресценции от желез и стромального окружения. Сравнивая представленные в таблице оптические и флуоресцентные изображения образцов, хорошо видно, что качество (яркость и контрастность) флуоресцентных изображений всех проб значительно лучше, чем оптических. В тканях без патологии спектральное положение полосы флуоресценции ФНЗ, локализованных в железах и в стромальном окружении, близки друг к другу: максимум флуоресценции в железах приходится на 587 nm, в строме — 590 nm (таблица). При этом флуоресцентное свечение НЧ в стромальном окружении является в 2 раза более интенсивным.

При переходе от здоровых тканей к срезам тканей толстой кишки с воспалением максимум полосы флуоресценции ФНЗ смещается одинаково на 4–5 nm в синюю область как в клетках желез, так и в строме (таб-

Оптические и флуоресцентные изображения гистологических срезов разного уровня патологии, окрашенные ФНЗ, положения максимума полосы флуоресценции от желез (λ_2) и стромального окружения (λ_1) и отношение их интегральных интенсивностей флуоресценции

Тип ткани	Оптические микроскопические изображения гистологических срезов, окрашенных ФНЗ	Флуоресцентные изображения гистологических срезов, окрашенных ФНЗ	$\lambda_1, \lambda_2, \frac{I_1}{I_2}$
Без патологии			$\lambda_1 = 590 \text{ nm}$ $\lambda_2 = 587 \text{ nm}$ $\frac{I_1}{I_2} = 2.26$
С воспалением			$\lambda_1 = 585 \text{ nm}$ $\lambda_2 = 583 \text{ nm}$ $\frac{I_1}{I_2} = 0.52$
Аденома			$\lambda_1 = 581 \text{ nm}$ $\lambda_2 = 591 \text{ nm}$ $\frac{I_1}{I_2} = 0.31$
Пограничные			$\lambda_1 = 577 \text{ nm}$ $\lambda_2 = 584 \text{ nm}$ $\frac{I_1}{I_2} = 0.63$

лица). Значительного изменения положения максимума полосы флуоресценции от разных составляющих ткани в пределах одной патологии не наблюдается, однако стоит отметить, что интенсивность флуоресценции ФНЗ в железах возрастает по сравнению со стромальным окружением в 2 раза.

При рассмотрении флуоресцентных изображений доброкачественных новообразований толстой кишки (аденома), а также спектров флуоресценции, полученных от различных точек на этих изображениях, максимум полосы флуоресценции ФНЗ в железах приходится на 591 nm, а в стромальном окружении на 581 nm (таблица), т.е. по сравнению со здоровыми железами наблюдается bathochromный сдвиг полосы флуоресценции в железах на 3–4 nm, в то время как в строме наблюдается

гипсохромный сдвиг на 8–9 nm. В стромальном окружении желез доброкачественных новообразований интенсивность флуоресценции ФНЗ значительно меньше по сравнению с железами. Следует отметить, что наблюдаемые тенденции изменения параметров свечения НЧ не зависят от размеров НЧ: аналогичные закономерности наблюдаются и для срезов, окрашенных ФНЗ с размером 3.2 и 4.0 nm.

В отдельную группу данных стоит выделить спектры, зарегистрированные от областей, находящихся в непосредственной близости к раковым новообразованиям (в дальнейшем по тексту обозначаемые как пограничные ткани). Для этих тканей характерен гипсохромный сдвиг максимума полосы флуоресценции ФНЗ как в железах, так и в стромальном окружении соответственно на 3 и

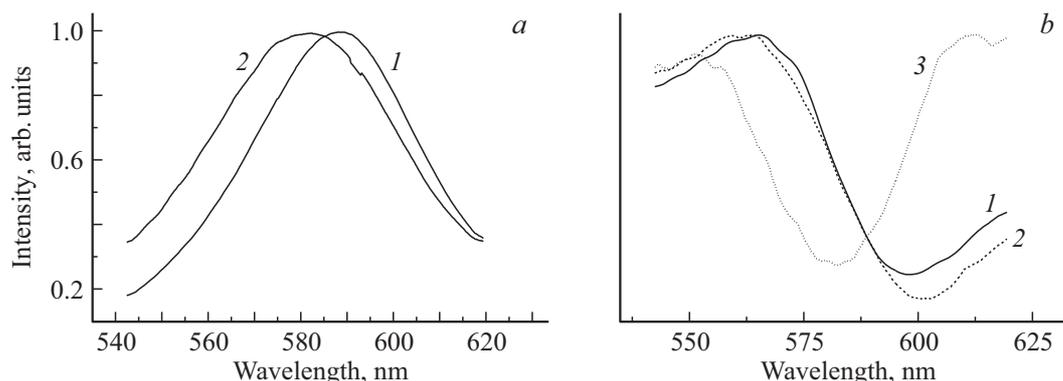


Рис. 3. (а) Спектры флуоресценции НЧ CdSe/ZnS в хлороформе (1) (без поля) и в тканях аденомы (2) (поле включено). (б) Спектр Штарка (1), первая производная спектра флуоресценции ФНЗ в срезах аденомы (2), вторая производная спектра флуоресценции ФНЗ в срезах аденомы (3).

13 nm по сравнению с клетками эпителия без патологии (таблица).

В раковых железах наблюдается ситуация, отличная от доброкачественных новообразований. Максимум полосы флуоресценции НЧ в строме приходится на 586 nm, а в железах — на 580 nm. Интенсивность свечения от желез и от стромального окружения одинаковая.

Следует отметить, что при переходе от желез без патологии к злокачественным новообразованиям, минуя доброкачественные образования и пограничные состояния, наблюдается значительное увеличение интенсивности свечения НЧ, достигающее максимального значения в железах аденокарциномы по сравнению со стромой. Исходя из этого, можно заключить, что катионные НЧ в большей степени накапливаются в патологических клетках желез. Это, по всей видимости, можно связать с тем, что электростатический потенциал мембраны клетки становится более отрицательным. Аналогичная картина наблюдается при взаимодействии катионных НЧ с анионным полиэлектролитом полистиролсульфонатом. При увеличении числа мономерных единиц полистиролсульфоната интенсивность свечения НЧ, полученных на границе раздела двух несмешивающихся жидкостей, увеличивается [32].

Если проанализировать положение полосы флуоресценции НЧ CdSe/ZnS в железах, то можно отметить, что в железах с воспалением, в железах, находящихся в непосредственной близости к злокачественным новообразованиям, и в железах самой опухоли наблюдается смещение полосы люминесценции в синюю область по сравнению со здоровыми и в отличие от желез доброкачественных новообразований.

Проанализируем смещения полос флуоресценции ФНЗ в тканях разной патологии в рамках модели штарковской спектроскопии. На рис. 3 приведены спектры флуоресценции квантовых точек в хлороформе (без поля) и в тканях аденомы (поле включено) (а), спектр Штарка (кривая 1, б), полученный путем вычитания спектра флуоресценции ФНЗ в тканях аденомы (поле

включено) из спектра флуоресценции квантовых точек в хлороформе (без поля), первая производная спектра флуоресценции ФНЗ в срезах аденомы (кривая 2, б), вторая производная спектра флуоресценции ФНЗ в срезах аденомы (кривая 3, б).

Необходимо отметить, что спектр Штарка хорошо аппроксимируется первой производной от спектра испускания ФНЗ на поверхности клеток аденомы. В связи с этим на основании результатов, обсуждаемых выше, можно сделать предположение, что в клетках аденомы локальное pH соответствует щелочной среде, в то время как в клетках с воспалением, пограничных клетках и клетках аденокарциномы локальное pH соответствует кислой среде. Очевидно, высокая чувствительность параметров флуоресценции НЧ CdSe/ZnS к pH микроокружения является главным фактором, определяющим контрастирование изображений гистологических срезов после их обработки данными НЧ.

Заключение

Полупроводниковые НЧ CdSe/ZnS, модифицированные по оригинальной методике на границе раздела фаз несмешивающихся жидкостей, можно успешно применить в качестве контрастирующих агентов для исследования морфологии клеточных срезов тканей толстой кишки разного уровня патологии. Помимо эффекта контрастирования, необходимого для субъективного анализа морфологии клеток, обнаруживается возможность дифференцирования клеток по положению полосы флуоресценции НЧ. Положение полосы флуоресценции НЧ зависит от pH в водных растворах. Возможным физическим механизмом влияния pH на параметры флуоресценции гидрофильных CdSe/ZnS НЧ является эффект Штарка, обусловленный электростатическими взаимодействиями с ионами двойного слоя Гельмгольца у поверхности НЧ. В рамках этой модели показано, что спектры Штарка НЧ CdSe/ZnS, иммобилизованных на клетках толстой кишки, коррелируют со спектрами

Штарка НЧ CdSe/ZnS в водных растворах при различных pH. Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что спектральное положение максимума и интенсивность флуоресценции гистологических срезов толстой кишки, окрашенных НЧ CdSe/ZnS, локализованными в железах и строме, чувствительны к изменению локального pH клеток.

Таким образом, гидрофильные нанокристаллы CdSe/ZnS, полученные на границе раздела фаз, могут использоваться не только как контрастирующие агенты в биопсии, но одновременно и как флуоресцентные нанозонды локального pH. Значение локального pH в свою очередь может быть предложено как независимый цифровой параметр в дифференцировке патологии биологических тканей.

Настоящая работа выполнена в рамках ГПНИ „Конвергенция“, „Электроника и фотоника“, „Материаловедение и технологии новых материалов“, а также при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект Ф16Р-213).

Список литературы

- [1] Alivisatos A.P., Gu W., Larabell C. // *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 2005. V. 7. P. 55–76.
- [2] Petryayeva E., Algar W.R. // *Appl. Spectr.* 2013. V. 67. P. 215–252.
- [3] Smith A.M., Dave S., Nie S., True L., Gao X. // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 2006. V. 6. P. 231–244.
- [4] Empedocles S.A., Bawendi M.G. // *Science.* 1997. V. 278. P. 2114–2117.
- [5] Олейников В.А., Суханова А.В., Набиев И.Р. // *Российские нанотехнологии.* 2007. Т. 2. № 1. С. 160–173.
- [6] Mahmoud W., Sukhanova A., Oleinikov V., Rakovich Y., Donegan J.F., Pluot M., Cohen J.H.M., Volkov Y., Nabiev I. // *Proteomics.* 2010. V. 10. P. 700–716.
- [7] Min F., Chun-wei P., Dai-wen P., Yan L. // *Cancer Biol. Med.* 2012. V. 9. P. 151–163.
- [8] Michalet X., Pinaud F.F., Bentolila L.A., Tsay J.M., Doose S., Li J.J., Sundaresan G., Wu A.M., Gambhir S.S., Weiss S. // *Science.* 2005. V. 307. P. 538–544.
- [9] Chun-Wei P., Xiu-Li L., Chuang C., Xiong L., Xue-Qin Y., Dai-Wen P., Xiao-Bo Z., Yan L. // *Biomaterials.* 2011. V. 32. P. 2907–2917.
- [10] Hines M.A., Guyot-Sionnes P. // *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100. P. 468–471.
- [11] Dabbousi B.O., Rodriguez-Viejo J., Mikulec F.V., Heine J.R., Mattoussi H., Ober R., Jensen K.F., Bawendi M.G. // *J. Phys. Chem. B.* 1997. V. 101. P. 9463–9475.
- [12] Peng X.G., Schlamp M.C., Kadavanich A.V., Alivisatos A.P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1997. V. 119. N 30. P. 7019–7029.
- [13] Peng X., Wickham J., Alivisatos A.P. // *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. N 21. P. 5343–5344.
- [14] Gao X., Chan W.C.W., Nie S. // *J. Biomed. Opt.* 2002. V. 7. P. 532–537.
- [15] Tomasulo M., Yildiz I., Raymo F.M.J. // *J. Phys. Chem. B.* 2006. V. 110. P. 3853–3855.
- [16] Zhang H., Zhou Z., Yang B., Gao M.Y. // *J. Phys. Chem. B.* 2003. V. 107. P. 8–13.
- [17] Gao M.Y., Kirstein S., Mohwald H., Rogach A., Kornowski A., Eychmuller A. // *J. Phys. Chem. B.* 1998. V. 102. P. 8360–8363.
- [18] Durisic N., Godin A.G., Walters D., Gitter P., Wiseman P.W., Heyes C.D. // *ACS Nano.* 2001. V. 5. P. 9062–9073.
- [19] Dahai Y., Zhi W., Yan L., Li J., Yueming C., Jianguang Z., Shugui C. // *Enzyme and Microbiol. Technol.* 2007. V. 41. P. 127–132.
- [20] Liu Y.S., Sun Y., Vernier P.T., Liang C.H., Ying S., Chong C., Gunderson M.A. // *J. Phys. Chem. C.* 2007. V. 111. P. 2872–2878.
- [21] Терпинская Т.И., Жавнерко Г.К., Яшин К.Д., Осипович В.С., Петрова Е.А., Артемьев М.В., Улащик В.С. // *Российские нанотехнологии.* 2015. Т. 10. № 3–4. С. 303–310.
- [22] Петрова Е.А., Терпинская Т.И., Артемьев М.В., Улащик В.С. // *Доклады НАН Беларуси.* 2015. Т. 59. № 5. С. 55–61.
- [23] Xiao Y., Forry S.P., Gao X., Holbrook R.D., Telford W.G., Tona A. // *J. Nanobiotechnol.* 2010. V. 8. P.13. doi: 10.1186/1477-3155-8-13
- [24] Zhang L.W., Monteiro-Riviere N.A. // *Toxicol. Sci.* 2009. V. 110. P. 138–155.
- [25] Bhowmick N.A., Neilson E.G., Moses H.L. // *Nature.* 2004. V. 432. P. 332–337.
- [26] Dolznig H., Rupp C., Puri C., Haslinger C., Schweifer N., Wieser E., Kerjaschki D., Garin-Chesa P. // *Am. J. Pathol.* 2011. V. 179. P. 487–501.
- [27] Ishiguro K., Yoshida T., Yagishita H., Numata Y., Okayasu T. // *Gut.* 2006. V. 55. P. 695–702.
- [28] Bychkov A., Dorosevich A. // *EurAsian J. BioMed.* 2008. V. 1. P. 5–10.
- [29] Стрекаль Н.Д., Маскевич С.А. // пат. 17735 BY. 2013.
- [30] Bublitz G.U., Boxer St.G. // *Ann. Rev.* 1997. V. 48. P. 213–243.
- [31] Javier A., Magana D., Jennings T., Strouse G.F. // *Appl. Phys. Lett.* 2003. V. 83. P. 1423.
- [32] Мотевич И.Г., Стрекаль Н.Д., Маскевич С.А. // *Наноструктурные материалы-2014.* Беларусь–Россия–Украина. Материалы IV Междунар. науч. конф. / Под ред. Витязь П.А. и др. Минск: Беларуская навука, 2014. С. 379–380.