

## Люминесцентные наноматериалы, допированные редкоземельными ионами, и перспективы их биомедицинского применения (обзор)

© И.Н. Бажукова<sup>1</sup>, В.А. Пустоваров<sup>1</sup>, А.В. Мышкина<sup>1</sup>, М.В. Улитко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет,  
620002 Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН,  
620049 Екатеринбург, Россия

e-mail: i.n.sedunova@urfu.ru

Поступила в редакцию 29.04.2020 г.

В окончательной редакции 07.05.2020 г.

Принята к публикации 07.07.2020 г.

Представлен обзор последних достижений в области разработки люминесцентных неорганических наночастиц, допированных редкоземельными ионами, которые могут быть использованы для биомедицинских применений. Люминесцентные наноматериалы, допированные редкоземельными ионами, характеризуются такими физико-химическими свойствами, как длительное время свечения, большие стоксовы и/или антистоксовы сдвиги, узкие полосы люминесценции, высокая фотостабильность и низкая токсичность. Данные материалы можно рассматривать как новое поколение биосенсоров наряду с такими традиционными молекулярными зондами, как органические красители, квантовые точки и лантаноидные метки на основе органических хелатов.

**Ключевые слова:** наноматериалы, люминесценция, ап-конверсия, редкоземельные ионы, визуализация.

DOI: 10.21883/OS.2020.12.50334.146-20

### 1. Введение

Люминесцентные наноматериалы, допированные редкоземельными ионами (РЗИ), характеризуются такими физико-химическими свойствами, как длительное время свечения (до нескольких миллисекунд), большие стоксовы и/или антистоксовы сдвиги, узкие полосы люминесценции, высокая фотостабильность и низкая токсичность. Данные материалы можно рассматривать как новое поколение биосенсоров наряду с такими традиционными молекулярными зондами, как органические красители, квантовые точки и лантаноидные метки на основе органических хелатов. В последние годы наблюдается значительный интерес к изучению функциональных наноматериалов на основе редкоземельных элементов [1–36].

К настоящему времени достигнуты значительные успехи в области синтеза и управления размером, морфологией и люминесцентно-оптическими свойствами наноматериалов, допированных РЗИ [1,2,14–17]. Это очень важно для последующего применения этих объектов в качестве хемо- и биосенсоров, для биовизуализации, доставки лекарств, фотодинамической терапии и терапии онкологических заболеваний [1,4–11,13–36]. За последние годы было опубликовано большое количество работ, посвященных синтезу и исследованию свойств люминесцентных наночастиц, допированных РЗИ. Необходимо подчеркнуть, что в литературе есть подробные обзоры, посвященные исследованию люминесцентно-оптических свойств наночастиц, описанию технологий

их химического синтеза и потенциальных биомедицинских применений *in vivo* наночастиц, легированных РЗИ [5–11,13–16,18–36]. В то же время существует ограниченное число работ, посвященных обзору люминесцентных методов диагностики *in vitro* с использованием неорганических наночастиц, активированных РЗИ [4,6,11,22].

Целью настоящей работы является представление обзора последних достижений в области разработки люминесцентных неорганических наночастиц, допированных РЗИ, которые могут быть использованы для биомедицинских применений. В работе подробно рассмотрены физические особенности преобразования энергии в данных материалах, люминесцентные свойства объектов и влияние на них различных факторов, особенности контролируемого синтеза материалов и модификации их поверхности для дальнейших биологических исследований. Акцент сделан на обзоре основных перспективных направлений применения наночастиц, допированных РЗИ, в биомедицинской практике как в области разработки гетерогенных и гомогенных методов анализов *in vitro* по обнаружению биомаркеров, так и для мультимодальной визуализации *in vivo*.

### 2. Особенности электронной структуры редкоземельных ионов

К группе редкоземельных элементов относятся лантаноиды, а также элементы скандий Sc, иттрий Y и

лантан La. Лантаноиды характеризуются наличием постепенно заполняющейся  $4f$ -оболочки, которая расположена под слоем внешних  $5s$ -,  $5p$ - и  $6s$ -оболочек. В общем виде электронная конфигурация лантаноидов может быть записана следующим образом:  $[\text{Xe}] 4f^{0-14}5d^{0-1}6s^2$ . В электронной конфигурации редкоземельных элементов выделяют валентные  $6s^2$ -электроны, отрыв которых соответствует образованию РЗИ в зарядовом состоянии  $+2$  (обозначаются как  $\text{Re}^{2+}$ ), или  $6s^25d^1$ -электроны (единственный  $5d$ -электрон имеется у Ce, Lu, Gd), или  $6s^24f$ -электроны, отрыв которых соответствует образованию РЗИ в зарядовом состоянии  $+3$  ( $\text{Re}^{3+}$ ); экранирующие  $5s^25p^6$ -электроны, которые образуют две полностью заполненные оболочки, остаются неизменными при ионизации и защищают глубже лежащие  $4f$ -электроны от влияния внешнего кристаллического поля; неспаренные  $4f^n$ -электроны, которые входят в достаивающуюся  $4f$ -оболочку и обуславливают спектры поглощения и люминесценции. Специфика заполнения глуболежащего энергетического  $4f$ -уровня объясняет близость химических свойств элементов этой группы.

Все РЗИ в нормальных условиях являются трехвалентно положительными. Природа их внешних энергетических уровней такова, что три электрона легко отрываются от нейтрального атома, образуя ион  $\text{Re}^{3+}$  с конфигурацией  $4f^n$ . Однако некоторые из редкоземельных ионов в более жестких условиях способны проявлять „аномальную“ валентность: для Ce, Pr и Tb равную четырем, а для Sm, Eu и Yb равную двум. Такой переход в состояние „аномальной“ валентности объясняется их электронными структурами.

Среди РЗИ выделяются своей устойчивостью ионы трех электронных конфигураций. Первая и наиболее устойчивая из них — конфигурация  $\text{La}^{3+}$ , представляющая собой систему, изoeлектронную системе благородного газа ксенона. Вторая конфигурация — конфигурация  $\text{Gd}^{3+}$  — имеет наполовину заполненную  $4f$ -оболочку ( $4f^7$ ). Наконец, у  $\text{Lu}^{3+}$  устойчивость конфигурации объясняется предельным заполнением  $4f$ -уровня. При переходе из обычного валентного состояния с валентностью три в „аномальное“ РЗИ стремятся принять электронную конфигурацию ближайшего из устойчивых ионов ( $\text{La}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Lu}^{3+}$ ). Например, церий при окислении может терять еще один электрон с  $4f$ -уровня, достигая при этом конфигурации типа  $\text{La}^{3+}$ . Электронная структура иттербия Yb такова, что у нормально ионизованного состояния на  $4f$ -уровне недостает одного электрона, чтобы он мог принять устойчивую конфигурацию типа  $\text{Lu}^{3+}$ . Поэтому в сильно восстановительных условиях оказывается возможным присоединение одного электрона к  $4f$ -уровню. Такого рода переход обуславливает возможность существования иттербия в двухвалентном состоянии. Стремление к созданию конфигурации типа  $\text{Gd}^{3+}$  обуславливает переход европия Eu и самария Sm в двухвалентное состояние, а тербия Tb — в четырехвалентное. В состоянии „аномальной“ валентности элементы приобретают

химические свойства, резко отличающиеся от свойств остальных элементов группы, и благодаря этому могут быть от них отделены [2,37–41].

Электронная структура, валентность и ионные радиусы редкоземельных ионов приведены в табл. 1 [41]. Ионные радиусы для элементов в трехвалентном состоянии (табл. 1) с увеличением порядкового номера меняются в небольших пределах и с отрицательным градиентом (от 0.106 nm у  $\text{La}^{3+}$  до 0.085 nm у  $\text{Lu}^{3+}$ ). Это явление получило название „лантаноидного сжатия“. Оно обусловлено тем, что по мере заполнения  $4f$ -оболочки вследствие действия сил притяжения между электронами и ядром происходит сжатие всех электронных оболочек, понижение их энергий и уменьшение их радиального распространения.

Принципы формирования энергетических уровней РЗИ определяются тремя правилами Хунда и принципом Паули [38,39]. Рассмотрим основной невозбужденный терм системы. В соответствии с первым правилом Хунда спин системы должен быть максимальным (т.е. электроны заполняют орбитали по одному со спином  $+1/2$ ). Согласно второму правилу Хунда, орбитальное квантовое число должно быть максимальным. Это значит, что электроны заполняют орбитали, начиная с тех, для которых орбитальное квантовое число максимально. Третье правило Хунда гласит, что в случае менее чем наполовину заполненных оболочек суммарный момент электрона  $J = S + L$  должен быть минимален, а в случае более чем наполовину заполненных — максимален.

Из электронной конфигурации РЗИ однозначно определяется полная схема их энергетических уровней. Вывод возможных термов для всех электронных  $4f^n$ -конфигураций рассмотрен Дике [42]. Дике впервые были построены схемы энергетических уровней всех  $4f^n$ -конфигураций в инфракрасной, видимой и ультрафиолетовой областях спектра. Данные диаграммы с достаточной точностью справедливы для РЗИ в различных кристаллических матрицах из-за малого расщепления кристаллическим полем. Однако диаграмма Дике была ограничена энергетическим диапазоном 0–5 eV. Поэтому позже была предложена расширенная диаграмма Дике с диапазоном до  $\sim 8.7$  eV [43].

Основные свойства РЗИ, связанные с процессами поглощения или излучения света, определяются внутриконтригационными переходами между  $4f^n$ -состояниями, а также межконтригационными переходами между  $4f^n$ - и  $5d$ -состояниями [37–39].

Внутриконтригационные  $4f^n \leftrightarrow 4f^n$  переходы ( $f-f$ -переходы) происходят в пределах частично заполненной  $4f^n$ -конфигурации РЗИ и наблюдаются в спектрах поглощения и люминесценции, состоящих из слабых узких линий. Эти переходы являются электрическими дипольными переходами между состояниями, связанными с одной и той же конфигурацией, и запрещены правилом Лапорта, согласно которому четность начального и конечного состояний при переходах должны быть противоположны [38]. В кристаллах

Таблица 1. Электронная структура, валентность и ионные радиусы РЗИ [15]

Элемент	Порядковый номер	Электронные уровни нейтральных атомов и ионов				Характерная валентность	Ионный радиус $Re^{3+}$ , nm
		$Ln^0$	$Ln^{2+}$	$Ln^{3+}$	$Ln^{4+}$		
Y	39	$4d5s^2$		—		3	0.088
La	57	$5d6s^2$		—		3	0.1061
Ce	58	$4f5d6s^2$		$4f$	—	3,4	0.1034
Pr	59	$4f^36s^2$		$4f^2$		3,4	0.1013
Nd	60	$4f^46s^2$		$4f^3$		3	0.0995
Pm	61	$4f^56s^2$		$4f^4$		3	0.0979
Sm	62	$4f^66s^2$	$4f^6$	$4f^5$		2,3	0.0964
Eu	63	$4f^76s^2$	$4f^7$	$4f^6$		2,3	0.0950
Gd	64	$4f^85d6s^2$		$4f^7$		3	0.0938
Tb	65	$4f^96s^2$		$4f^8$	$4f^7$	3,4	0.0923
Dy	66	$4f^{10}6s^2$		$4f^9$		3	0.0908
Ho	67	$4f^{11}6s^2$		$4f^{10}$		3	0.0894
Er	68	$4f^{12}6s^2$		$4f^{11}$		3	0.0881
Tm	69	$4f^{13}6s^2$		$4f^{12}$		3	0.0869
Yb	70	$4f^{14}6s^2$	$4f^{14}$	$4f^{13}$		2,3	0.0858
Lu	71	$4f^{14}5d6s^2$		$4f^{14}$		3	0.0848

благодаря нецентросимметричным взаимодействиям этот запрет ослабляется. Сила осциллятора  $f$ , характеризующая вероятность  $4f^n \leftrightarrow 4f^{n-1}5d$ -переходов, составляет от  $10^{-8}$  до  $10^{-5}$ .

Межконфигурационные переходы  $4f^n \leftrightarrow 4f^{n-1}5d$  (переходы между термами основной  $4f^n$ - и смешанной  $4f^{n-1}5d$ -конфигурациями) по своему характеру резко отличаются от переходов внутри экранированной  $4f^n$ -конфигурации. Эти переходы разрешены правилом Лапорта и приводят к появлению широких полос в спектрах поглощения и люминесценции. Сила осциллятора  $f$  для этих переходов может составлять от  $10^{-2}$  до  $10^{-5}$ , т.е. значительно больше, чем для запрещенных  $4f^n \leftrightarrow 4f^n$ -переходов [37–39].

### 3. Оптическая спектроскопия наночастиц, допированных РЗИ

Люминесценция трехвалентных РЗИ является результатом электронных переходов при условии достаточно большого энергетического зазора между уровнями (обычно более 5 фононов) и низкой вероятности безызлучательной релаксации. В соответствии с диаграммой Дике для многих ионов лантаноидов энергетические щели между  $f-f$ -уровнями соответствуют вышеупомянутому требованию [37–39]. В частности, энергетический зазор для перехода  ${}^6P_{7/2} \rightarrow {}^8S_{7/2}$  в ионе  $Gd^{3+}$  составляет  $\sim 32000 \text{ cm}^{-1}$ , для перехода  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_6$  в ионе  $Eu^{3+}$  —  $\sim 12000 \text{ cm}^{-1}$ , для перехода  ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_0$  в ионе  $Tb^{3+}$  —  $\sim 14000 \text{ cm}^{-1}$ . В результате при допировании соответствующих кристаллических матриц редкоземельными ионами может наблюдаться интенсивное свечение в широком спектральном диапазоне —

от ультрафиолетового ( $Gd^{3+}$ ) и видимого света ( $Eu^{3+}$ ,  $Tb^{3+}$ ,  $Sm^{3+}$ ,  $Dy^{3+}$  и  $Tm^{3+}$ ) до излучения в ближней инфракрасной области спектра ( $Ho^{3+}$ ,  $Nd^{3+}$ ,  $Er^{3+}$  и  $Yb^{3+}$ ) [39,44]. В силу того, что внутрiconфигурационные  $f-f$ -переходы в ионах РЗИ являются запрещенными, то в спектрах обычно наблюдаются узкие полосы люминесценции с длительным временем свечения (до десятков миллисекунд).

#### 3.1. Симметрия локального окружения РЗИ в нанокристаллах

Оптические свойства ионов РЗИ очень чувствительны к их локальному координационному окружению, а интенсивность люминесценции наночастиц, допированных РЗИ, сильно зависит от кристаллической структуры матрицы [2,3,44]. Небольшие изменения локальной структуры могут привести к значительному изменению оптических свойств ионов РЗИ. Для нанокристаллов характерны разупорядочение структуры и образование поверхностных дефектов. Таким образом, в кристаллической решетке наночастиц возникает множество ионов РЗИ с различным локальным окружением [2,30,45–48]. В результате ионы, имеющие разное координационное окружение, будут проявлять различную фотолюминесценцию. Исследование оптических свойств нанокристаллов методами люминесцентной спектроскопии с временным разрешением позволяет определять симметрию локального окружения РЗИ, встроенных в наночастицы.

Среди всех РЗИ ион  $Eu^{3+}$  считается наиболее удобным спектроскопическим зондом ввиду его невырожденных возбужденного  ${}^5D_0$ - и основного  ${}^7F_0$ -уровней [44,46,49,50]. Разные положения ионов  $Eu^{3+}$  в

различных кристаллических матрицах можно идентифицировать методами люминесцентной спектроскопии. Например, в работе [51] исследовали различное локальное окружение ионов  $\text{Eu}^{3+}$  в наночастицах  $\text{ZnO}$ , измеряя спектры фотолюминесценции при  $T = 10\text{ K}$ . Были обнаружены два люминесцентных центра: первый центр свечения демонстрировал широкие полосы люминесценции (для наиболее интенсивной полосы свечения в области  $615\text{ nm}$   $\text{FWHM} \cong 8\text{ nm}$ ), в то время как второй центр характеризовался более четкими линиями излучения и интенсивной полосой люминесценции в области  $615\text{ nm}$  ( $\text{FWHM} \cong 0.9\text{ nm}$ ). Полученные результаты позволили сделать вывод о высокой степени кристалличности локального окружения второго центра свечения, ассоциированного с ионом  $\text{Eu}^{3+}$ .

Позже в работах [49,52] методами люминесцентной спектроскопии с высоким разрешением был показан универсальный характер нарушения кристаллографической симметрии в неупорядоченных кристаллах, допированных РЗИ, в которых два или более катиона статистически могут занимать один и тот же узел решетки. В качестве кристаллической матрицы был исследован кристалл  $\text{NaYF}_4$  в форме кубической и гексагональной фаз. Было обнаружено, что симметрия иона  $\text{Eu}^{3+}$  понижается с кубической  $O_h$  и гексагональной  $C_{3h}$  до моноклинной  $C_s$  соответственно. Однозначное спектроскопическое обнаружение нарушения симметрии локального окружения примесных ионов в этом семействе неупорядоченных кристаллов имеет важное значение для оптимизации их оптических характеристик для дальнейшего применения.

### 3.2. Влияние размерных эффектов на оптические свойства РЗИ

Физические свойства материалов при переходе в наноразмерное состояние могут сильно отличаться от свойств их объемных аналогов в результате искажения кристаллической структуры и образования поверхностных дефектов. Исследование и оптимизация оптических свойств этих материалов очень важны для их последующего технологического применения. Квантово-размерные эффекты могут влиять на интенсивность люминесценции, кинетику свечения, процессы безызлучательной релаксации и переноса энергии электронных возбуждений.

Установлено, что для глубоко лежащих  $4f$ -электронных состояний РЗИ отсутствует существенное влияние размера кристалла на положение энергетических уровней [1–3]. В работах [1–3,39–40] установлен ряд механизмов, способных опосредованно влиять на оптические процессы в наночастицах, допированных РЗИ. Среди подобных механизмов прежде всего выделяют следующие: влияние квантово-размерного эффекта на фононную подсистему наноразмерного кристалла; влияние диэлектрической среды, которая окружает нанокристалл; влияние повышенной роли поверхности нанокристалла. В результате для нанокристаллов можно

наблюдать такие новые спектроскопические свойства, как длительная кинетика затухания люминесценции и аномальная термализация [1–3,53–56].

В наноразмерных кристаллах существует множество факторов, которые могут влиять на скорость излучательной и безызлучательной релаксации и, следовательно, время затухания люминесценции РЗИ. Так, например, для нанокристаллов  $\text{Y}_2\text{O}_3 : \text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Gd}_2\text{O}_3 : \text{Eu}^{3+}$  было обнаружено уменьшение кинетики затухания люминесценции РЗИ с уменьшением размера частиц и увеличением концентрации допанта, что в основном связано с увеличением скорости безызлучательной релаксации [57,58]. Увеличение отношения поверхности к объему в наночастицах приводит к образованию большого количества поверхностных дефектов, которые могут представлять собой безызлучательные каналы релаксации электронных возбуждений.

Однако для наноматериалов, допированных РЗИ, также может наблюдаться и противоположное явление — необычное увеличение времени затухания люминесценции ионов  $\text{Ln}^{3+}$  [59,60]. Увеличение времени жизни  $^5\text{D}_0$ -состояния иона  $\text{Eu}^{3+}$  может быть обусловлено влиянием кристаллического окружения матрицы и изменением постоянной кристаллической решетки [2,39]. Кроме того, в нанокристаллах возможны эффекты, обусловленные взаимодействием примесных ионов с окружающей средой и поверхностью [1,2,56]. Это связано с тем, что размер нанокристаллов мал по сравнению с длиной волны видимого света. Поэтому эффективный показатель преломления среды, в которой находятся примесные ионы, определяется показателем преломления как наночастиц, так и среды, заполняющей пространство между ними.

Кинетика люминесценции других РЗИ, являющихся активаторами в неорганических наночастицах, может иметь более сложный характер. Так, для наночастиц  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ , допированных ионами  $\text{Er}^{3+}$ , было обнаружено, что времена жизни возбужденных состояний  $^4\text{S}_{3/2}$  и  $^4\text{F}_{9/2}$  при возбуждении в области  $980\text{ nm}$  более длительные, чем для объемных образцов, и наоборот, при возбуждении в области  $488\text{ nm}$  более короткие [61]. Такая сложная динамика может быть следствием конкуренции между несколькими процессами: многофононной релаксацией электронных возбуждений из-за наличия на поверхности наночастиц молекул  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  (которая ускоряет безызлучательную релаксацию) и апконверсионными процессами преобразования энергии (которые приводят к удлинению кинетики свечения).

Одной из главных особенностей фононного спектра нанокристаллов является наличие минимальной частоты колебаний кристаллической решетки. Колебания более низких частот в нанокристалле отсутствуют. Кроме того, плотность фононных состояний наноразмерного кристалла является дискретной [39,41]. Подобная модификация плотности фононных состояний нанокристалла способна оказывать значительное влияние на процессы безызлучательной релаксации электронных возбуж-

дений. Кроме этого, модификация фононного спектра нанокристалла может оказывать значительное влияние на процессы уширения спектральных линий. Аномально слабое температурное уширение спектральных линий РЗИ было показано для наночастиц  $Y_2SiO_5:Pr^{3+}$  и  $YVO_4:Eu^{3+}$  и интерпретировано как результат модификации фононного спектра нанокристалла [62,63].

Энергия электронных возбуждений РЗИ в нанокристаллах передается преимущественно с помощью электрон-фононного механизма взаимодействия [64]. Кроме того, модификация плотности фононных состояний в наночастицах может влиять на эффективность переноса энергии электронных возбуждений, так как скорость передачи энергии сильно зависит от расстояния между донором и акцептором. В результате для очень маленьких наночастиц перенос энергии электронных возбуждений ограничен из-за низкой вероятности процесса.

### 3.3. Ап-конверсионная люминесценция РЗИ в нанокристаллах

Так называемый „ап-конверсионный“ процесс преобразования энергии в люминофорах является нелинейно-оптическим процессом, при котором два или более фотона с низкой энергией превращаются в один фотон с более высокой энергией [38,65]. Появление недорогих мощных инфракрасных диодных лазеров (например, лазера с длиной волны 980 nm) стимулировало изучение ап-конверсионной люминесценции РЗИ с точки зрения потенциального применения этого эффекта в биомедицинской практике [65].

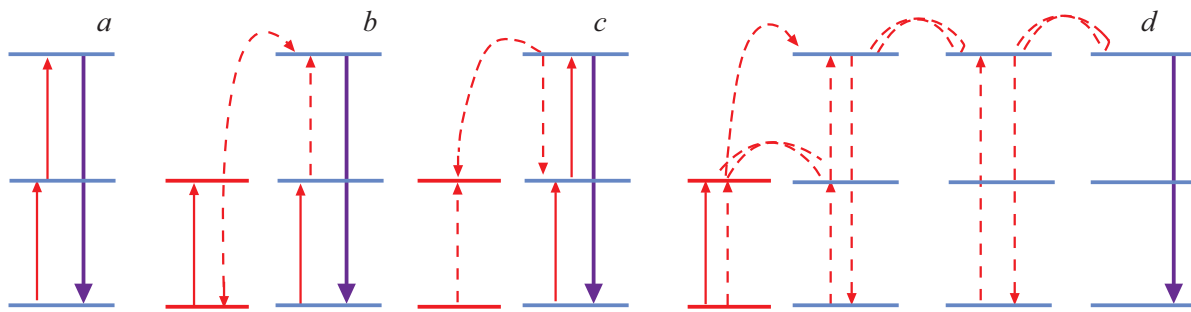
Элементарные процессы, участвующие в формировании ап-конверсионной (или антистоксовой) люминесценции, включают оптическое поглощение возбуждающего света ионами как в основном, так и в возбужденном состояниях, излучательные и безызлучательные распады и процессы передачи энергии [24–26,65,66]. Процессы передачи энергии, известные под названием „миграция или диффузия энергии“, могут происходить как между различными ионами, так и между одним и тем же видом ионов. Кроме того, они могут быть резонансными или происходить с участием фононов. Скорость безызлучательного многофононного распада зависит от числа фононов, требуемых для релаксации на следующий ниже лежащий уровень. Известно, что скорость релаксации уменьшается экспоненциально с увеличением энергетического зазора между энергетическими уровнями. Для объяснения ап-конверсионной люминесценции РЗИ было предложено несколько механизмов: последовательное поглощение из основного и возбужденного состояний, прямая и обратная передача энергии между взаимодействующими ионами, безызлучательная внутрицентровая релаксация и миграция по ионам одного типа [65,66]. Схематическая иллюстрация этих механизмов показана на рис. 1.

Самый простой вариант ап-конверсионного преобразования задействует только один оптический центр, так называемое двухступенчатое поглощение. При этом два фотона последовательно поглощаются одним ионом: сначала происходит поглощение одного фотона из основного состояния, а затем поглощение из возбужденного состояния (рис. 1, *a*). В 1970-х годах появились сообщения об эффективной сенсibilизированной ап-конверсии при легировании двумя типами ионов, что вызвало повышенный интерес к этой теме, который только усилился после получения первых ап-конверсионных наноматериалов [67]. Сенсibilизированная ап-конверсионная люминесценция возникает при передаче энергии между двумя типами взаимодействующих ионов. Ионы-сенсibilизаторы поглощают возбуждающее излучение и безызлучательно передают энергию ионам активаторам, которые излучают ап-конверсионную люминесценцию при релаксации в основное состояние. Преобразование может происходить за счет двух актов передачи энергии (рис. 1, *b*) или же ион активатор в момент передачи энергии может уже находиться в возбужденном состоянии за счет поглощения из основного состояния (рис. 1, *c*).

Для генерации ап-конверсионной люминесценции в основном используют РЗИ с метастабильными и долгоживущими энергетическими уровнями, которые служат для накопления энергии накачки. Так, ионы  $Er^{3+}$  и  $Tm^{3+}$  имеют множество энергетических уровней, которые способствуют последовательному поглощению и передаче фотонов с последующим испусканием света в видимой области спектра. Поэтому эти ионы чаще всего используются в качестве легирующих добавок [68–70].

Для повышения эффективности ап-конверсионной люминесценции наряду с ионами  $Er^{3+}$  и  $Tm^{3+}$  в качестве сенсibilизатора часто используют ионы  $Yb^{3+}$  [71–73]. Зеленые и красные полосы ап-конверсионной люминесценции в основном связаны с электронными переходами  $^2H_{11/2}$ ,  $^4S_{3/2} \rightarrow ^4I_{15/2}$  и  $^4F_{9/2} \rightarrow ^4I_{15/2}$  в ионе  $Er^{3+}$ , в то время как излучение в синей и ближней инфракрасной областях спектра связаны с переходами  $^1D_2 \rightarrow ^3F_4$ ,  $^1G_4 \rightarrow ^3F_6$  и  $^3H_4 \rightarrow ^3H_6$  в ионе  $Tm^{3+}$ . Возможность точной настройки цвета ап-конверсионной люминесценции в наночастицах, допированных РЗИ, представляет значительный интерес для их потенциальных применений в биоаналитических методах, медицинской визуализации и терапии [74,75]. В последние годы в качестве легирующей добавки часто используют ионы  $Nd^{3+}$  (поглощение в области 800 nm), однако в качестве сенсibilизатора добавляют ионы  $Yb^{3+}$  для уменьшения вероятности перегрева ткани [5,18].

Цветом излучения наночастиц можно управлять с помощью подбора комбинаций „кристаллическая матрица–легирующая добавка“, концентраций легирующих добавок, а также фазы, размера, формы, кристалличности и наличия поверхностных лигандов наночастиц. В работе [76] сообщено об одном из самых ранних примеров



**Рис. 1.** Процессы преобразования энергии в ап-конверсионных материалах: (a) последовательное поглощение из основного и возбужденного состояний; (b, c) прямая и последовательная передача энергии; (d) миграция энергии по ионам одного типа.

генерации многоцветной ап-конверсионной люминесценции. Совместное легирование наночастиц  $\text{NaYF}_4$  допантами  $\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  и  $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  привело к формированию интенсивной люминесценции в желтой и синей областях спектра. Аналогично в работе [77] было продемонстрировано, что коллоидные наночастицы  $\text{LiYF}_4 : \text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  имеют несколько полос люминесценции в широком спектральном диапазоне (от ультрафиолетового до ближнего инфракрасного), причем интенсивностью полос люминесценции можно было управлять с помощью изменения концентрации примесного иона  $\text{Yb}^{3+}$ .

По сравнению с многоцветными ап-конверсионными материалами наночастицы, имеющие одну монохроматическую полосу люминесценции в красной области спектра, более предпочтительны для визуализации *in vivo* глуболежащих тканей, поскольку красное излучение в диапазоне 600–700 нм находится в пределах „оптического окна“ биологических тканей. В последние годы было приложено много усилий для решения этой задачи [78–81]. Так, в работе [82] появились сообщения об увеличении отношения интенсивностей красной и зеленой люминесценции при увеличении концентрации примесного иона  $\text{Yb}^{3+}$  в наночастицах  $\text{NaYF}_4$ . Кроме того, было обнаружено, что дополнительное легирование ионами  $\text{Mn}^{2+}$  наночастиц, содержащих пары РЗИ  $\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  и  $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$ , приводит к формированию однополосной люминесценции [81]. Это обусловлено эффективным переносом энергии между ионами  $\text{Mn}^{2+}$  и РЗИ. В работе [78] описан другой подход к созданию материалов с монохроматическим излучением: в качестве матрицы для допирования РЗИ была выбрана кристаллическая решетка  $\text{KMnF}_3$ . Было обнаружено, что однополосная люминесценция, наблюдаемая в наночастицах  $\text{KMnF}_3$ , не зависит от концентрации легирующей примеси, мощности накачки и температуры, что делает этот материал особенно привлекательным в качестве идеального оптического биозонда для визуализации *in vivo*.

На сегодняшний день большинство исследований, посвященных ап-конверсионным наночастицам, были в основном ограничены рассмотрением ионов  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$  и  $\text{Ho}^{3+}$  в качестве активаторов. Другие РЗИ (напри-

мер, ионы  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$ ) характеризуются большими энергетическими зазорами между уровнями и длительными кинетиками затухания фотолюминесценции, что делает их перспективными кандидатами для генерации ап-конверсионной люминесценции. Однако задача формирования эффективной люминесценции при традиционном совместном допировании материалов ионами  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Eu}^{3+}$  (или  $\text{Tb}^{3+}$ ) является достаточно сложной [49,83]. Это обусловлено большим несоответствием энергетических зазоров ( $\sim 7000$  и  $\sim 10000 \text{ cm}^{-1}$ ) между электронным переходом  ${}^2F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$  в ионе  $\text{Yb}^{3+}$  и переходами  ${}^7F_0 \rightarrow {}^5D_0$  и  ${}^7F_6 \rightarrow {}^5D_4$  в ионах  $\text{Eu}^{3+}$  и  $\text{Tb}^{3+}$  соответственно. Для решения этой проблемы в работе [84] были впервые синтезированы наночастицы  $\text{NaGdF}_4$ , которые состояли из ядра  $\text{NaGdF}_4 : \text{Yb}/\text{Tm}$  и оболочки  $\text{NaGdF}_4 : \text{Eu}$ . Полученные наночастицы характеризовались интенсивной ап-конверсионной люминесценцией, возникающей в результате электронных переходов  ${}^5D_2 \rightarrow {}^7F_3$  (510 нм),  ${}^5D_1 \rightarrow {}^7F_1$  (536 нм),  ${}^5D_1 \rightarrow {}^7F_2$  (556 нм),  ${}^5D_1 \rightarrow {}^7F_3$  (584 нм),  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$  (591 нм),  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$  (615 нм) и  ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_4$  (696 нм) в ионе  $\text{Eu}^{3+}$  при возбуждении в ближней инфракрасной области спектра (976 нм). Использование структуры типа „ядро@оболочка“ позволило устранить возможные перекрестные релаксации между ионами  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Tm}^{3+}$ , что привело к многократному увеличению ап-конверсионной люминесценции  $\text{Eu}^{3+}$  по сравнению с традиционным допированием наночастиц [49,83,85–86].

Дополнительным преимуществом этого подхода является возможность интеграции интенсивного ап-конверсионного свечения с превосходными парамагнитными свойствами ионов  $\text{Gd}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$  в одной нанокристаллической системе, что позволит создать уникальную платформу для изготовления нового класса многофункциональных наноматериалов, которые одновременно могут использоваться в качестве люминесцентного биозонда и контрастирующего агента в методе магнитно-резонансной томографии (МРТ). Недавно были синтезированы наночастицы со структурой  $\text{NaGdF}_4 : \text{Yb}/\text{Tm} @ \text{NaGdF}_4 : \text{Ln}^{3+}$  (где  $\text{Ln} = \text{Tb}, \text{Eu}, \text{Dy}$ ) [87,88]. Генерация эффективной ап-конверсионной люминесценции в этих наночастицах, в первую очередь,

связана с процессами миграции энергии, обусловленными подрешеткой ионов  $Gd^{3+}$ . Таким образом, на основе этих спектральных данных был предложен новый механизм ап-конверсионного преобразования энергии, связанный с миграцией энергии по ионам одного типа.

#### 4. Технологии синтеза и поверхностной модификации наночастиц, допированных РЗИ

Разработка технологии синтеза для создания высококачественных люминесцентных наночастиц, допированных трехвалентным РЗИ, с контролируемыми кристаллическими фазами, формами и размерами имеет важное значение для получения материалов с заданными физико-химическими свойствами и изучения их потенциальных биомедицинских приложений. В качестве кристаллической матрицы в основном используются материалы на основе иттрия Y, гадолиния Gd или лютеция Lu. Процентное содержание ионов-активаторов  $Yb^{3+}$  или  $Nd^{3+}$  обычно составляет 10–30%, ионов-активаторов  $Tm^{3+}$ ,  $Er^{3+}$ ,  $Ho^{3+}$ ,  $Pr^{3+}$  — не более 2%. Для использования в клинической медицине наночастицы должны обладать высокой коллоидной стабильностью, биосовместимостью, водорастворимостью, низкой цитотоксичностью и иметь функциональные группы для биоконъюгации с различными молекулами. Поэтому в последнее десятилетие было предпринято много усилий для разработки методов поверхностной модификации и биоконъюгации неорганических наночастиц [1,89–93].

##### 4.1. Синтез наночастиц

К настоящему времени предложено большое количество химических и физических методов синтеза неорганических наночастиц, среди которых методы термического разложения, высокотемпературного соосаждения, гидро- и сольвотермального синтеза, золь-гель технологии, а также синтез на основе ионных жидкостей [89–117]. Для синтеза люминесцентных наночастиц, допированных РЗИ, наиболее часто используются первые три метода.

Метод термического разложения обычно использует металлоорганические соединения в качестве прекурсоров, которые разлагаются при повышенной температуре в органическом растворителе с высокой температурой кипения [94]. Тщательно подбирая типы растворителей, концентрации прекурсоров, температуру и время реакции, можно синтезировать наночастицы с узким распределением по размеру, хорошей кристаллическостью и требуемыми оптическими свойствами. На сегодняшний день с помощью метода термического разложения получены следующие люминесцентные наночастицы, допированные РЗИ:  $LiYF_4$ ,  $NaYF_4$ ,  $NaGdF_4$ ,  $NaLuF_4$ ,  $BaYF_5$ ,  $KY_3F_{10}$ ,  $BaGdF_5$ ,  $CaF_2$ ,  $SrF_2$ ,  $BaF_2$ ,  $YOF$ ,  $LuOF$ ,  $LaOF$  и

$GdOF$  [94–98]. Несмотря на то, что этот метод синтеза позволяет получать высококачественные наночастицы, следует иметь в виду, что он требует дорогостоящих токсичных прекурсоров и приводит к образованию вредных побочных продуктов (например, плавиковой кислоты HF), что ограничивает широкомасштабное использование этой технологии.

Высокотемпературный метод соосаждения является другим хорошо разработанным методом синтеза люминесцентных наночастиц, допированных РЗИ. По сравнению с методом термического разложения этот подход отличается относительно мягкими условиями реакций, низкой стоимостью необходимого оборудования, простыми протоколами и быстротой [99]. В работе [100] данный метод был оптимизирован для синтеза наночастиц  $NaYF_4 : Yb/Er/Tm$  с контролируемой формой, размерами и интенсивной ап-конверсионной люминесценцией. Технология синтеза была основана на образовании небольших аморфных копреципитатов  $NaYF_4$  при комнатной температуре с последующим ростом нанокристаллов при повышенных температурах (300°C). С тех пор этот метод широко применяется другими исследовательскими группами для получения монодисперсных наночастиц, допированных РЗИ:  $LiYF_4$ ,  $NaYF_4$ ,  $NaGdF_4$ ,  $NaTbF_4$ ,  $NaLuF_4$ ,  $KGdF_4$ ,  $NaScF_4$  и  $CaF_2$  [101–104].

В отличие от предыдущих методов гидро- и сольвотермальный синтез обычно проводится в специализированных реакционных сосудах для обеспечения герметичной среды высокого давления и ускорения реакций между твердыми прекурсорами. В результате этот подход позволяет получать высококристаллические наноматериалы при относительно мягких условиях синтеза [105]. Во время синтеза обычно добавляют некоторые органические добавки и/или поверхностно-активные вещества (например, олеиновая кислота, полиэтиленмин, ЭДТА и т.п.) для контроля кристаллической фазы, размера и морфологии наночастиц, а также с целью поверхностной функционализации материала. Используя этот метод, были синтезированы различные наночастицы, допированные РЗИ:  $NaYF_4$ ,  $NaLuF_4$ ,  $BaGdF_5$ ,  $YF_3$ ,  $LaF_3$ ,  $LaOF$ ,  $GdF_3$ ,  $CaF_2$ ,  $SrF_2$ ,  $BaF_2$  и  $KMnF_4$  [105–108]. Кроме наночастиц фторидов, с помощью метода гидро- и сольвотермального синтеза могут быть получены монодисперсные наночастицы оксидов:  $ZrO_2$ ,  $ZnO$ ,  $Y_2O_3$ ,  $Gd_2O_3$  и  $TiO_2$  [109–111].

В последние годы значительный прогресс был достигнут в развитии технологий синтеза композитных наночастиц со структурой „ядро@оболочка“. Такие наночастицы представляют собой отличную платформу для объединения различных функциональных блоков в одном объекте. Впервые нанокомпозитный материал  $NaYF_4 : Yb/Tm@NaYF_4$  со средним диаметром 10 nm был получен в работе [112]. Впоследствии этот подход был усовершенствован и в настоящее время представляет собой технологию для синтеза разнообразных наночастиц со структурой типа „ядро@оболочка“:  $NaYF_4@CaF_2$ ,

$\text{NaYF}_4@ \text{NaGdF}_4$ ,  $\text{NaGdF}_4 : \text{Yb/Tm}@ \text{NaGdF}_4 : \text{Tb}$ ,  
 $\text{NaGdF}_4 : \text{Yb/Er}@ \text{NaGdF}_4 : \text{Yb}$ ,  $\text{NaGdF}_4 : \text{Nd}@ \text{NaGdF}_4$  и  
 $\text{KGdF}_4 : \text{Yb/Tm}@ \text{KGdF}_4$  [112–117].

## 4.2. Поверхностная модификация наночастиц

Вследствие гидрофобной природы используемых во время синтеза лигандов большинство методов синтеза позволяют получать наночастицы с гидрофобной поверхностью, что делает их малорастворимыми в воде и биологических средах. Этот факт значительно ограничивает биомедицинское применение наночастиц, так как свойство гидрофильности является обязательным условием.

Таким образом, одной из важнейших проблем, стоящих перед использованием гидрофобных наночастиц для биомедицинских приложений, является модификация и функционализация их поверхности для улучшения водорастворимости и обеспечения наличия реакционноспособных групп для последующего биоконъюгирования. В последние годы для решения этой задачи было разработано множество технологий модификации: методы обмена или окисления лигандов, технология синтеза наночастиц без лигандов, использование амфифильных полимеров, метод электростатической послойной сборки и силанизация поверхности наночастиц [93,118–121].

В настоящее время технология обмена лигандов является наиболее популярным методом модификации поверхности гидрофобных наночастиц [122]. Процедура подразумевает обмен между исходными лигандами (например, олеиновой кислотой), находящимися на поверхности наночастицы, и бифункциональными органическими молекулами или полимерами. К настоящему времени известны технологии, позволяющие модифицировать поверхность наночастиц следующими соединениями: полиэтиленгликоли, полиакриловая кислота, 3-меркаптопропионовая кислота, адипиновая кислота, 2-аминоэтилдигидрофосфат [122–128]. Следует отметить, что такой метод модификации поверхности наночастиц может приводит к снижению интенсивности люминесценции РЗИ за счет гашения свечения высокочастотными колебательными группами ( $-\text{OH}$  и  $-\text{NH}_2$ ), введенными во время процедуры обмена [118]. С другой стороны, дополнительное легирование люминесцентных наночастиц с целью модификации кристаллического поля в области центра сечения может привести к увеличению интенсивности люминесценции. В работе [129] наблюдали увеличение интегральной интенсивности люминесценции наночастиц  $\text{KLaF}_4 : \text{Yb/Er}$  после допирования ионами  $\text{Al}^{3+}$ .

Технология окисления лигандов основана на окислении ненасыщенных углеродных двойных связей лигандов (например, олеиновой кислоты) и превращении их в группы карбоновых кислот с образованием водорастворимых наночастиц. В работе [130] впервые продемонстрировали превращение покрытых олеиновой кислотой

наночастиц  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er}$  в водорастворимые с сохранением морфологии, дисперсности и интенсивности люминесценции. В результате на поверхности наночастиц образовались карбоксильные группы, которые не только сделали частицы растворимыми в воде, но и обеспечили возможность дальнейшего биоконъюгирования. Несмотря на то, что этот метод модификации достаточно прост в реализации, он применим только к ограниченному числу лигандов, содержащих ненасыщенные углеродные двойные связи [131].

Технология синтеза наночастиц без лигандов была разработана с целью полного удаления олеатного лиганда с поверхности наночастиц с использованием простого процесса обработки кислотой и/или этанолом под действием ультразвука. В результате полученные наночастицы способны к прямому конъюгированию в водном растворе с гидрофильными и биосовместимыми молекулами с электроотрицательными группами ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$  и  $-\text{OH}$ ) [132,133].

Использование амфифильных полимеров для модификации поверхности наночастиц основано на гидрофобных ван-дер-ваальсовых взаимодействиях между специально подобранными амфифильными полимерами и исходным гидрофобным лигандом. В этом методе гидрофобная часть амфифильных полимеров взаимодействует с органическим поверхностным слоем наночастиц посредством гидрофобного притяжения, в то время как гидрофильная часть взаимодействует с водным растворителем, делая таким образом частицу растворимой в воде. Предполагается, что этот метод позволит получить исключительно стабильные водорастворимые наночастицы с сохранением их оптических свойств. В настоящее время наиболее часто используют следующие амфифильные полимеры: поли(малеиновый ангидрид-октадецен), аминокaproновая кислота и полиакриловая кислота [131,134]. В отличие от предыдущего метода технология послойной сборки основана на электростатическом притяжении между противоположно заряженными веществами для достижения успешной поверхностной модификации наночастиц [131].

Технология силанизации поверхности наночастиц (или покрытия с помощью диоксида кремния) является единственным методом модификации поверхности неорганическими материалами. Этот метод позволяет создавать гибридные нанокompозиты, состоящие из люминесцентных наночастиц с оболочкой из аморфного кремнезема. Такая оболочка не только является водорастворимой, фотостабильной и биосовместимой, но также обеспечивает поверхностную карбоксильную функционализацию для дальнейшего биоконъюгирования. В зависимости от типа лигандов на поверхности наночастиц методы нанесения кремнеземных покрытий можно разделить на две основные категории: метод обратной микроэмульсии и метод Штобера. Наночастицы с гидрофобными лигандами могут быть покрыты  $\text{SiO}_2$  методом обратной микроэмульсии, тогда как наночастицы



с гидрофильными лигандами можно покрыть методом Штобера [135–137].

Мезопористый диоксид кремния ( $mSiO_2$ ) привлекает значительное внимание, так как может быть использован в качестве средства доставки лекарств, благодаря своим уникальным свойствам: большой площади поверхности, большому объему пор с узким распределением и хорошей химической и термической стабильности [137–139]. Интеграция  $mSiO_2$  с наночастицами, допированными РЗИ, для создания однородных нанокомпозитов со структурой „ядро@оболочка“ представляет интерес для получения мультимодальных агентов (например, для люминесцентной и магнитно-резонансной визуализации), адресной доставки лекарств и фотодинамической терапии.

## 5. Применение наночастиц, допированных РЗИ, для диагностики *in vitro*

Высококочувствительное обнаружение и количественное определение различных биологических молекул, в частности онкологических биомаркеров, имеют важное значение для ранней тераностики заболеваний. Для достижения этой цели были разработаны новые эффективные методы анализа: флуоресцентный анализ с временным разрешением (ФАВР) и методы, основанные на явлении флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET — fluorescence resonance energy transfer). В этих методах широко используются люминесцентные наночастицы, допированные РЗИ. В общем, данные методы можно разделить на две группы: гетерогенные и гомогенные методы анализа [5,7,11–14,22,25].

### 5.1. Гетерогенные методы анализа

Гетерогенные методы анализа основаны на обнаружении следового количества аналитического вещества (аналита) в двухфазной системе. В медицинской и лабораторной практике наибольшее распространение получили методы гетерогенного твердофазного анализа. В этом случае на первой стадии захватывающие молекулы (антиген или антитело) используют в иммобилизованном состоянии, и формирование специфического иммунокомплекса проходит на твердой фазе. Для реализации метода обычно применяют 96-луночные полистирольные планшеты. Первые (захватывающие) молекулы сорбируют на стенках лунок. Исследуемый материал (аналит) вносят в лунку, при этом аналит фиксируется в ней. Затем лунки тщательно промывают буферным раствором, чтобы удалить неадсорбированные вещества. Затем вносят вторые (детектирующие) молекулы, меченые люминесцентными наночастицами. Таким образом, аналит захватывается как молекулами, иммобилизованными на твердой фазе, так и молекулами, мечеными наночастицами. После инкубации лунку снова

промывают, чтобы удалить несвязавшиеся молекулы, и затем проводят измерение фотолюминесценции. В результате можно количественно определить концентрацию аналита, измеряя оптический сигнал от молекул, меченых наночастицами. Регистрируемый оптический сигнал прямо пропорционален концентрации анализируемого вещества.

В работе [140] продемонстрирован один из самых ранних примеров конкурентного гетерогенного анализа, основанного на люминесцентных наночастицах, допированных РЗИ, где в качестве люминесцентного зонда для обнаружения гербицида атразина использовался коммерческий порошок  $Eu_2O_3$ . Предел обнаружения аналита составил 0.5 ng/ml, что сопоставимо с пределами детекции (0.1 ng/ml) традиционной системы иммуноферментного анализа (ИФА). Позже в работе [141] было продемонстрировано успешное применение наночастиц  $Gd_2O_3 : Eu$  для выявления феноксибензойной кислоты (продукт метаболизма пиретроидных пестицидов) с пределом обнаружения 1.4 g/L. Кроме того, в работе [142] исследовали наночастицы  $YVO_4 : Eu$ , функционализированные биотином, для обнаружения иммуноглобулинов класса G (IgG).

Следует отметить, что рассмотренные ранее методы анализа были выполнены с использованием возбуждающего источника света в ультрафиолетовом диапазоне. При практическом применении подобных источников света неизбежно снижается чувствительности регистрации за счет автофлуоресценции клеток и светорассеяния. Для того чтобы минимизировать эти побочные негативные эффекты, был разработан метод флуоресцентного анализа с временным разрешением (ФАВР). Этот метод основан на том, что время жизни РЗИ в возбужденном состоянии обычно составляет порядка нескольких десятков миллисекунд, что намного больше, чем короткоживущий фоновый сигнал от биологической ткани [143–150].

Наночастицы  $GdF_3 : Dy$  стали одним из первых нано-биозондов для обнаружения следовых количеств авидина в методе ФАВР [145,148]. Позже для этого метода были синтезированы и исследованы в качестве чувствительных зондов ультрамалые наночастицы  $CaF_2$ , допированные РЗИ [146,150]. Результаты исследований однозначно показали, что долгоживущая люминесценция РЗИ в сочетании с методикой временного разрешения особенно эффективны для устранения нежелательной короткоживущей фоновой автофлуоресценции клеток и тканей.

Ап-конверсионные наночастицы, допированные РЗИ, представляют собой перспективные материалы с точки зрения их использования в гетерогенных методах анализа. Это обусловлено тем, что люминесценция этих наночастиц возбуждается с помощью излучения в ближней инфракрасной области (980 nm) и в результате этого не происходит автофлуоресценция биологических клеток и тканей [22]. Впервые ап-конверсионные наночастицы были использованы для биоаналитического

Таблица 2. Пределы обнаружения биомолекул в гетерогенных методах анализа

Наночастицы	Размер, nm	Тип анализа	Анализируемое вещество	Предел обнаружения, nM	Источник
LiLuF <sub>4</sub> : Yb/Er	50	UCL	Гонадотропин хорионический ( $\beta$ -hCG)	12.1	[144]
GdF <sub>3</sub> : Tb	30–50	TRPL	Авидин	0.74	[145]
CaF <sub>2</sub> : Ce/Tb	< 5		Авидин	0.48	[146]
Sr <sub>2</sub> YF <sub>7</sub> : Eu	10		Авидин	0.41	[184]
Sr <sub>2</sub> YF <sub>7</sub> : Eu	10		Карциноэмбриональный антиген (CEA)	0.95	[184]
NaGdF <sub>4</sub> : Yb/Tm	25	UCL	Альфа-фетопротеин (AFP)	0.00087	[85]
NaYF <sub>4</sub> : Yb/Er	30	UCL	Простатспецифический антиген (PSA)	0.53	[90]

Таблица 3. Пределы обнаружения биомолекул в гомогенных методах анализа

Наночастицы	Размер, nm	Тип анализа	Анализируемое вещество	Предел обнаружения, nM	Ссылка
NaYF <sub>4</sub> : Ce/Tb	20–40	TR FRET	Авидин	4.8	[147]
KGdF <sub>4</sub> : Tb	20–30	TR FRET	Авидин	5.5	[207]
ZrO <sub>2</sub> : Tb	< 5	TR FRET	Авидин	3.0	[160]
CaF <sub>2</sub> : Ce/Tb	~ 5	TR FRET	Авидин	0.164	[146]
CaF <sub>2</sub> : Ce/Tb	~ 5	TR FRET	Рецептор урокиназы (suPAR)	0.328	[146]
LiYF <sub>4</sub> : Ce/Tb	20	TR FRET	Глифосат	780	[149]
LaF <sub>3</sub> : Ce/Tb	25	TR FRET	Глюкоза	650	[158]

анализа в 1999 г. [151]. С тех пор разработано множество биолюминесцентных зондов на основе таких частиц. Так, в работе [152] показано первое экспериментальное подтверждение перспектив и преимуществ использования ап-конверсионных люминофоров в гетерогенных методах анализа. В этом исследовании использование наночастиц Y<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S : Yb/Er позволило достигнуть предела обнаружения ДНК-зонда 1.0 ng/L, что почти в четыре раза превышает чувствительность обнаружения с помощью стандартных методов. Аналогичные результаты были получены для обнаружения таких биомаркеров, как хорионический гонадотропин ( $\beta$ -hCG), карциноэмбриональный антиген (CEA), простатспецифический антиген (PSA) и альфа-фетопротеин (AFP) в диапазоне 1–1200 pM, что соответствует стандартным требованиям в клинической практике (табл. 2). В настоящее время для своевременной диагностики заболеваний крайне необходимы сверхчувствительное обнаружение и мониторинг новых онкологических маркеров широкого спектра. Таким образом, ожидается, что новые аналитические наборы, основанные на ап-конверсионных наночастицах, допированных РЗИ, будут играть одну из важнейших ролей в ранней диагностике и терапии онкологических заболеваний [15,29,153–156].

## 5.2. Гомогенные методы анализа

К гомогенным относятся методы анализа, осуществляемые в однофазной системе и не требующие стадии механического разделения образовавшихся комплексов. Все гомогенные методы относятся к конкурентным и основаны на одновременном взаимодействии с антигенами анализируемого и меченого антигенов. После

образования в растворе соответствующего иммунохимического комплекса проводят измерение его активности, которая пропорциональна концентрации свободного или связанного меченого лиганда.

Один из распространенных методов гомогенного анализа основан на явлении безызлучательного индуктивно-резонансного переноса энергии между двумя молекулами различных люминофоров, располагающихся в непосредственной близости друг от друга, и известен под названием FRET (fluorescence resonance energy transfer) анализ [157].

Применительно к биологическим объектам для достижения FRET в биологическую молекулу вводят два люминофора — донорный и акцепторный, которые ковалентно связываются с определенными функциональными группами биополимера. Выбор меток проводят, исходя из условия, что спектры свободных (несвязанных) люминофоров должны частично перекрываться. Тогда при иницировании люминесценции за счет FRET возбуждение одного (донорного) люминофора будет инициировать излучение второго (акцепторного). На основе наночастиц, допированных РЗИ, разрабатываются эффективные материалы для FRET-анализа. Так, в работе [158] показано эффективное использование наночастиц LaF<sub>3</sub> : Ce/Tb, модифицированных цитозаном, для определения глюкозы методом FRET. В оптимизированных условиях исследования концентрация глюкозы определялась в диапазоне от 0.65 до 18.5  $\mu$ M (табл. 3).

Использование метода FRET с временным разрешением (TR-FRET) является эффективным способом устранения помех, связанных со светорассеянием и автофлуоресценцией клеток и тканей [30,159]. Принцип метода TR-FRET аналогичен вышеупомянутому мето-

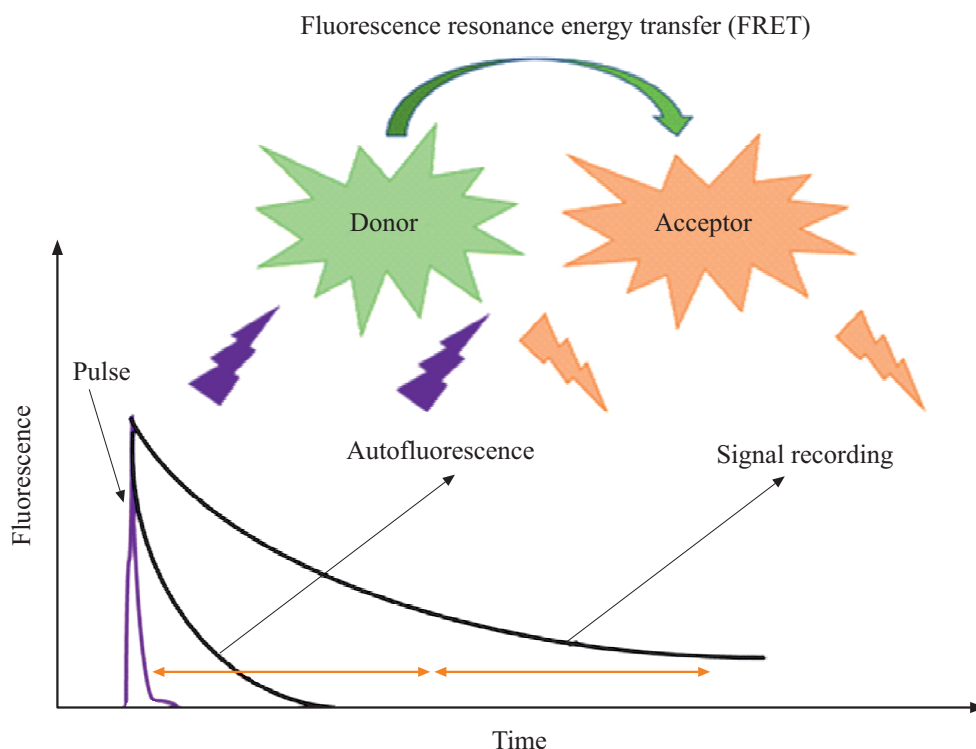


Рис. 2. Схематическое изображение принципа метода FRET с временным разрешением (TR-FRET).

ду, за исключением того, что флуоресцентный сигнал регистрируется после определенного времени задержки (обычно 50–100 с) (рис. 2). В работе [147] сообщали об исследовании одного из первых биосенсоров для метода TR-FRET на основе функционализированных биотином наночастиц  $\text{NaYF}_4 : \text{Ce/Tb}$  в качестве донора и изотиоцианата флуоресцеина (FITC) в качестве акцептора. Этот сенсор использовали для обнаружения следового количества молекул авидина (табл. 3). В работе наблюдали явление переноса энергии между донором и акцептором посредством специфического взаимодействия между авидином и биотином.

По сравнению с люминесцентными фторидными наноматериалами наночастицы оксидов, допированные РЗИ, характеризуются лучшими фото-, химической и термической стабильностями и поэтому являются перспективными материалами для использования в качестве люминесцентных зондов для метода TR-FRET. В работе [160] впервые была продемонстрирована попытка синтезировать высокочувствительные оксидные биосенсоры для метода TR-FRET для обнаружения молекул авидина. В работе были исследованы ультрамалые (5 nm) наночастицы  $\text{ZrO}_2$ , допированные РЗИ и функционализированные биотином. Кроме того, эти наночастицы продемонстрировали специфическую способность распознавания опухолевых клеток, экспрессирующих рецептор урокиназы (uPAR), после конъюгации с урокиназным активатором плазминогена (uPA). Этот результат является очень важным для дальнейшего применения материалов для диагностики онкологических заболеваний [15,29,94,153].

Метод анализа FRET, основанный на использовании ап-конверсионных люминофоров в качестве донора, был впервые предложен и экспериментально подтвержден в работе [161], где успешно продемонстрировано чувствительное обнаружение биотина с использованием ап-конверсионных люминофоров, конъюгированных со стрептавидином в качестве доноров и биотинилированных фикобилипротеинов в качестве акцепторов. Основным преимуществом ап-конверсионных люминесцентных биозондов является снижение помех, обусловленных автофлуоресценцией и светорассеянием клеток и тканей, за счет возбуждения в ближней инфракрасной области спектра. В связи с этим в последние годы были синтезированы различные типы ап-конверсионных наночастиц для различных биологических применений, в том числе для FRET анализа и биовизуализации [18,22,25,162–165]. Наиболее исследованными материалами являются наночастицы  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er}$ ,  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Tm}$  и  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er/Tm}$  [166,167].

## 6. Применение наночастиц, допированных РЗИ, для исследований *in vivo*

В настоящее время применение неорганических наночастиц в качестве биомедицинских зондов представляет значительный интерес вследствие их уникальных оптических и магнитных свойств. Визуализация *in vivo* с использованием наночастиц, легированных РЗИ, пред-

лагает новые возможности для морфологических исследований и, таким образом, является мощным неинвазивным инструментом для исследования широкого спектра биологических процессов [5–11,15–17,22,23,26–29].

## 6.1. Биовизуализация

**6.1.1. Оптическая визуализация.** Оптические свойства РЗИ обуславливают активное использование наночастиц на их основе для различных биомедицинских приложений, в том числе для оптической визуализации. В настоящее время большинство исследований посвящено материалам, допированным ионами  $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$  и  $\text{Dy}^{3+}$ , которые имеют интенсивные полосы люминесценции [49,168,169]. Необходимо подчеркнуть, что одним из основных недостатков люминесцентной оптической визуализации является то, что наиболее эффективное поглощение энергии наночастицами обычно происходит в ультрафиолетовой или видимой областях, что может вызвать автофлуоресценцию клеток и тканей. Чтобы избежать этого недостатка, были разработаны такие методы, как флуоресцентный анализ с временным разрешением и оптическая визуализация с использованием ап-конверсионных наночастиц. В 1990 г. впервые было продемонстрировано изображение, полученное с помощью флуоресцентного анализа с временным разрешением на основе неорганических люминесцентных меток, легированных  $\text{Ln}^{3+}$  [170].

Другим препятствием для визуализации *in vivo* является тот факт, что ультрафиолетовый или видимый возбуждающий свет имеет довольно низкую проникаемость для организма. Кроме того, ультрафиолетовое излучение может привести к повреждению клеток. Для решения этих проблем были предложены люминесцентные биозонды с постоянным свечением (persistent luminescence). Постоянное свечение — это оптическое явление, при котором возбуждающий свет сохраняется материалом в течение нескольких минут с последующим медленным высвобождением при тепловой активации, что приводит к излучению света, которое может длиться в течение нескольких часов [171,172]. Это свойство представляет особый интерес для визуализации *in vivo*, поскольку оно позволяет полностью избежать повреждения клеток и возникновения сигнала автофлуоресценции при возбуждении наночастиц ультрафиолетовым или видимым светом. В работе [173] впервые было продемонстрировано подтверждение концепции визуализации *in vivo* с использованием таких люминесцентных наночастиц. В этом исследовании использовали наночастицы  $\text{Ca}_{0,2}\text{Zn}_{0,9}\text{Mg}_{0,9}\text{Si}_2\text{O}_6 : \text{Eu}^{2+}/\text{Dy}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$ , которые демонстрировали длительную люминесценцию в красной области спектра.

В этих материалах ионы  $\text{Dy}^{3+}$  являются центрами захвата энергии электронных возбуждений, а ионы  $\text{Mn}^{2+}$  являются центрами излучения, поглощающими энергию в результате электронно-дырочной рекомбинации. Миграция энергии между ионами  $\text{Dy}^{3+}$  и  $\text{Mn}^{2+}$  происходит

в течение нескольких часов, что обуславливает длительную постоянную люминесценцию. Для визуализации *in vivo* непосредственно перед введением препарата лабораторным животным наночастицы возбуждали ультрафиолетовым излучением. В результате наблюдалось постоянное свечение в течение 1 h. В последние годы для подобной визуализации *in vivo* были разработаны некоторые новые наночастицы, допированные РЗИ [4–7,174–176].

Другим подходом для реализации оптической визуализации является использование ап-конверсионных материалов. По сравнению с традиционными люминесцентными наноматериалами ап-конверсионные наночастицы имеют ряд преимуществ: отсутствие автофлуоресценции, низкая фототоксичность и достаточно большая глубина проникновения излучения в ткани. Это обусловлено тем, что для возбуждения этих наночастиц используют излучение в ближней инфракрасной области спектра. В настоящее время в качестве легирующих примесей в ап-конверсионных биозондах часто используют ионы  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$  и  $\text{Ho}^{3+}$  [65].

В 1999 г. впервые было получено биологическое изображение с использованием ап-конверсионных частиц  $\text{Y}_2\text{O}_3\text{:Yb/Tm}$  субмикронного размера (0.2–0.4  $\mu\text{m}$ ) [151]. Наночастицы  $\text{Y}_2\text{O}_3\text{:Yb/Tm}$  были помечены антителами для специфического связывания с антигенами на интактных клетках. При возбуждении инфракрасным светом с длиной волны 980 nm эти частицы демонстрировали интенсивную люминесценцию в видимой области (синей, зеленой и красной), которую можно было регистрировать с помощью эпифлуоресцентного микроскопа. Исследование показало, что использование ап-конверсионных наночастиц приводит к хорошему отношению сигнал/шум из-за отсутствия автофлуоресценции [177,178]. Кроме того, эти наночастицы не были подвержены фотообесцвечиванию, что способствовало проведению длительной микроскопии. Впоследствии идея биовизуализации с применением ап-конверсионных наночастиц была реализована с использованием других оксисульфидных и оксидных наноматериалов (например,  $\text{Y}_2\text{O}_3 : \text{Yb/Er}$  и  $\text{Gd}_2\text{O}_3 : \text{Yb/Er}$  [179,180]).

В отличие от оксидных матриц фториды считаются более подходящими кристаллическими матрицами для допирования РЗИ с целью достижения наиболее интенсивного ап-конверсионного излучения. Это обусловлено более низкими энергиями фононов и, как следствие, минимизацией процессов безызлучательной рекомбинации возбужденных состояний ионов РЗИ [23,24]. В последние годы были разработаны наночастицы фторидов, допированных РЗИ, с контролируемыми кристаллическими фазами, формами и размерами [181–184]. Среди них матрицы  $\text{NaYF}_4$  и  $\text{NaGdF}_4$  хорошо зарекомендовали себя как наиболее эффективные материалы для реализации ап-конверсионного механизма передачи энергии. Таким образом, эти материалы широко используются для визуализации *in vitro* и *in vivo* [18,22–23,175,185,186]. Благодаря высокой эффективности ап-конверсии эти нано-

частицы позволяют получать качественные изображения биологических объектов.

### 6.1.2. Магнитно-резонансная визуализация.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — это мощный неинвазивный медицинский метод визуализации, широко используемый в современной клинической практике. Одним из важных преимуществ МРТ по сравнению с оптической визуализацией является возможность получения томографической информации о биологических образцах с высоким пространственным разрешением [187,188]. Медицинские изображения получаются в результате регистрации МР-сигнала от протонов биологической ткани. Система сбора данных МР-томографа регистрирует выделение энергии во время релаксации предварительно возбужденных протонов. Небольшие локальные различия в окружении воды в разных тканях приводят к разным скоростям релаксации, обеспечивая контраст между тканями на МР-изображениях. Полученный контраст зависит от времени спин-решеточной релаксации ( $T_1$ ) и спин-спиновой релаксации ( $T_2$ ) протонов ткани.

Чтобы сократить времена релаксации и обеспечить более качественные МР-изображения, используются контрастирующие агенты (парамагнитные, суперпарамагнитные или ферромагнитные материалы), поскольку они могут увеличить скорость релаксации протонов в тканях. Некоторые вещества изменяют спин-решеточную релаксацию протонов и являются положительными ( $T_1$ ) контрастирующими агентами, так как делают изображение более ярким. Напротив, некоторые соединения в основном влияют на спин-спиновую релаксацию и затемняют изображение; таким образом, они являются отрицательными ( $T_2$ ) контрастирующими агентами. Способность контрастирующих веществ снижать времена  $T_1$  или  $T_2$  описывается продольной ( $r_1$ ) или поперечной ( $r_2$ ) релаксивностью (единица измерения —  $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Чем выше значение  $r_1$  или  $r_2$ , тем сильнее снижение  $T_1$  или  $T_2$  и тем контрастнее МР-изображения.

В настоящее время для контрастирования в МРТ широко применяются соединения на основе иона  $\text{Gd}^{3+}$  с использованием органических хелатов. Это обусловлено тем, что ион  $\text{Gd}^{3+}$  имеет семь неспаренных  $f$ -электронов и симметричное  $S$ -состояние, что определяет, с одной стороны, большой магнитный момент, а с другой — медленную релаксацию ядерной намагниченности [189]. Однако в силу известной токсичности ионов  $\text{Gd}^{3+}$  активно ведется поиск новых биосовместимых контрастирующих агентов, в том числе на основе наночастиц оксидов металлов. Существует два подхода при разработке контрастирующих веществ на основе неорганических наночастиц. Наночастицы могут быть непосредственным активным контрастирующим агентом, например оксид железа, фторид гадолиния, оксид марганца или другие материалы [188,190]. И наоборот,

наночастицы могут быть покрыты МР-контрастирующим материалом [191]. Кроме того, возможно создавать композитные материалы на основе неорганических наночастиц для получения двойных  $T_1/T_2$  контрастирующих агентов, которые в последнее время вызывают значительный интерес, поскольку позволяют получать точную диагностическую информацию [192]. Например, в работе [193] описана технология синтеза наночастиц, в которых контрастирующие материалы  $T_1$  ( $\text{Gd}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2$ ) и  $T_2$  ( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ) были разделены слоем  $\text{SiO}_2$ . Изменение толщины слоя  $\text{SiO}_2$  позволяло варьировать соотношение между временами релаксации  $T_1$  и  $T_2$ . Это позволило создать новые контрастирующие агенты с настраиваемым  $T_1$ - или  $T_2$ -сигналами. Однако большие гидродинамические размеры наночастиц могут привести к короткому времени их циркуляции в кровеносном русле и плохой коллоидной стабильности в физиологических условиях.

Неорганические наночастицы на основе  $\text{Gd}^{3+}$  по-прежнему являются наиболее востребованными  $T_1$ -контрастирующими агентами в современной клинической практике [194,195]. Многие неорганические наночастицы на основе ионов  $\text{Gd}^{3+}$  ( $\text{NaGdF}_4$ ,  $\text{KGdF}_4$ ,  $\text{GdF}_3$ ,  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  и  $\text{GdVO}_4$ ) демонстрируют высокие значения релаксивности  $r_1$ . В последние годы фторидные наночастицы на основе  $\text{Gd}^{3+}$  ( $\text{GdF}_3$  и  $\text{NaGdF}_4$ ) привлекают все больше внимания из-за низких значений энергии фоонов в этих матрицах, что благоприятно для эффективной излучательной рекомбинации при допировании РЗИ [23,24]. В работе [87] сообщили о контролируемом синтезе наночастиц  $\text{NaGdF}_4$  разных размеров. Значения релаксивности  $r_1$  увеличивались с 3.0 до  $7.2 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  по мере уменьшения размера частиц, причем релаксивность самых маленьких частиц (2.5 nm) была почти в два раза выше, чем релаксивность клинически используемого препарата Gd-DTPA.

Наиболее популярным  $T_2$ -контрастирующим агентом в МРТ являются суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (SPIO) [187,196]. Среди  $T_2$ -контрастирующих агентов, связанных с РЗИ, следует отметить соединения, содержащие ионы  $\text{Dy}^{3+}$ . До настоящего времени были исследованы несколько органических хелатов, содержащих  $\text{Dy}^{3+}$  (например,  $\text{Dy}^{3+}$ -DTPA), и наночастиц (например,  $\text{Dy}_2\text{O}_3$ ,  $\text{NaDyF}_4$ ) [197,198]. Одним из основных ограничений, существующих в настоящее время для клинически используемых органических контрастирующих веществ, является снижение их эффективности при более высоких магнитных полях [199–201]. В работе [201] была исследована релаксивность наночастиц  $\text{NaDyF}_4$  при высоких значениях магнитного поля (9.4 Т). Соотношение  $r_2/r_1$  для наночастиц  $\text{NaDyF}_4$  было почти в десять раз выше, чем у коммерческого контрастного препарата Resovist. Это результаты свидетельствуют о большом потенциале наночастиц, допированных  $\text{Dy}^{3+}$ , в качестве  $T_2$ -контрастирующих агентов в ультравысоких магнитных полях.

## 6.2. Мультимодальные агенты

### 6.2.1. Мультимодальная визуализация.

Поскольку разные методы визуализации имеют разные пространственное разрешение, локализации зон интереса и области применения, то мультимодальная визуализация, которая основана на интеграции данных, полученных с помощью разных методов, открывает новые возможности для получения комплексной диагностической информации. Интеграция возможностей люминесцентной визуализации и МРТ-контрастирования в одном наноматериале представляет собой общую стратегию развития технологий мультимодальной визуализации [5,7,22,35,202–209].

В настоящее время уже реализована двухмодальная визуализация (сочетающая оптическую и МР-визуализацию) с использованием наночастиц, легированных РЗИ (например,  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{LaF}_3 : \text{Yb/Er}$ ,  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er/Gd}$  и  $\text{Gd}_2\text{O}_3 : \text{Yb/Er}$ ) [202–205]. Позже был продемонстрирован режим трехмодальной визуализации (сочетающей оптическую и МР-визуализации с методом позитронной эмиссионной томографии) [208]. В этой работе исследовали наночастицы  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er}$ , покрытые оболочкой из ионов  $\text{Gd}^{3+}$  и меченые радиоактивным изотопом  $^{18}\text{F}$ . Частицы характеризовались ярким ап-конверсионным излучением и высоким  $T_1$ -контрастированием благодаря допированию ионами  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$  и  $\text{Gd}^{3+}$ . Аналогичным образом авторы работы в последующем исследовании [209] синтезировали наночастицы  $\text{NaLuF}_4$ , допированные ионами  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$  (или  $\text{Tm}^{3+}$ ), и также продемонстрировали возможности трехмодальной визуализации (сочетающей оптическую и МР-визуализации с методом компьютерной томографии).

**6.2.2. Тераностика.** В последние годы значительное внимание уделяется разработке и исследованию мультимодальных наночастиц, которые одновременно выполняли бы доставку лекарств, диагностику и терапию [26,210–212]. В частности, неорганические наночастицы с контролируемыми оптическими/магнитными свойствами являются перспективной системой для адресной доставки лекарств и тераностики заболеваний.

Одной из наиболее важных задач в клинической медицине является повышение специфичности терапевтических препаратов. Для реализации этой задачи в последние годы были разработаны различные адресные системы доставки лекарств. Например, на основе наночастиц, легированных РЗИ, были разработаны лекарственные носители для доставки препаратов к клеткам-мишеням путем модификации поверхности частиц определенными биологическими молекулами или в результате воздействия света или внешнего магнитного поля [213,214]. В качестве идеальных носителей для доставки лекарств рассматриваются наночастицы с покрытием из диоксида кремния с мезопористой структурой вследствие их высокой удельной поверхности и пористости. В работе [215] исследовали наночастицы  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er}@m\text{SiO}_2$

как систему для загрузки противоопухолевого препарата в оболочку пористого диоксида кремния. Кроме того, было показано, что данный материал можно использовать для люминесцентной визуализации клеток. Для традиционной системы адресной доставки лекарств, основанной на неорганических наночастицах, используется поверхностная модификация частиц специфическими биомолекулами. Например, при конъюгировании наночастиц  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er}@m\text{SiO}_2$  с сигнальным пептидом в работе [216] осуществили загрузку противоопухолевого препарата доксорубицин (DOX) в наночастицы и одновременно наблюдали за клеточным поглощением этих частиц с помощью бимодальной визуализации (оптической и магнитно-резонансной).

Сочетание оптических и магнитных свойств в мультимодальных наночастицах обеспечивает уникальную возможность одновременной диагностики и терапии заболеваний. Например, наночастицы могут одновременно являться контрастирующими агентами в клиническом методе МРТ и быть использованы для фототерапии. К методам фототерапии относятся фототермическая абляция (ФТА) и фотодинамическая терапия (ФДТ), в которых свет используется для лечения различных заболеваний, в том числе онкологических [210,211,217,218].

В методе ФДТ молекулы фотосенсибилизатора возбуждаются светом с определенной длиной волны, и это приводит к образованию цитотоксичных активных форм кислорода (в частности, синглетного кислорода  $^1\text{O}_2$ ) для разрушения опухолевых клеток [219]. Обычные фотосенсибилизаторы, используемые в ФДТ, в основном возбуждаются ультрафиолетовым и/или видимым светом с низкой проникающей способностью, что ограничивает их применение для лечения глубоколежащих опухолей. Ап-конверсионные наночастицы представляют значительный интерес для использования в ФДТ для передачи энергии к фотосенсибилизаторам, так как эти частицы возбуждаются глубоко проникающим излучением в ближней инфракрасной области спектра. При возбуждении ап-конверсионных частиц они излучают свет в видимом диапазоне спектра и активируют органический фотосенсибилизатор, который приводит к образованию синглетного кислорода [220]. Такой фототерапевтический процесс может контролироваться как с помощью оптической визуализации, так и методом МРТ. В связи с этим было разработано несколько сопряженных с фотосенсибилизаторами мультимодальных ап-конверсионных наночастиц, таких как  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb/Er}@m\text{SiO}_2$  и  $\text{NaYF}_4 : \text{Er/Yb/Gd}@m\text{SiO}_2$  [221].

Среди рассмотренных люминесцентных наночастиц особый интерес для исследования привлекают материалы на основе наночастиц оксида церия  $\text{CeO}_2$ , в том числе допированных РЗИ [222]. Вследствие наличия разновалентных форм  $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$  на поверхности наночастиц они проявляют уникальные окислительно-восстановительные свойства, благодаря чему могут быть использованы для терапии различных хронических заболеваний, обусловленных окислительным стрессом кле-

ток и тканей. В наших работах исследован антиоксидантный потенциал данных наночастиц [223–225]. Кроме того, были показаны низкая цитотоксичность  $\text{CeO}_2$  и избирательное ингибирование опухолевых клеток наночастицами [47], что представляет значительный интерес для биомедицинских приложений. Допирование  $\text{CeO}_2$  РЗИ приводит к усилению биологической активности наночастиц и может быть использовано для реализации мультимодальной визуализации [226].

Помимо вышеупомянутых биомедицинских приложений, люминесцентные наночастицы могут в дальнейшем быть использованы для антиоксидантной терапии [222–224], радиотерапии [225], оптогенетики [4], нанотермометрии [227,228]. К сожалению, большинство из упомянутых направлений пока не использует люминесцентные наночастицы. Кроме того, требуются специальные технические средства для их визуализации. Тем не менее, данные направления представляют интерес для исследователей в ближайшем будущем.

## 7. Заключение

Неорганические наноматериалы, допированные трехвалентным редкоземельным ионом, представляют новый класс люминесцентных биозондов. В последние годы наблюдается значительный интерес к разработке и биомедицинским исследованиям этих материалов. Наночастицы, содержащие  $\text{Ln}^{3+}$ -примеси, проявляют такие физико-химические свойства, как длительные времена свечения, большие стоксовы и/или антистоксовы сдвиги, узкие полосы люминесценции, высокая фотостабильность и низкая токсичность. На основе данных материалов были разработаны эффективные биоаналитические методы, основанные на регистрации фотолюминесценции с временным разрешением (метод ФАВР) и индуктивно-резонансном переносе энергии (FRET). Кроме того, наночастицы, допированные РЗИ, могут быть использованы для медицинской визуализации *in vivo*, фотодинамической терапии и адресной доставки лекарств.

Несмотря на то, что рассматриваемые новые материалы практически не используются в клинической практике, к настоящему времени достигнуты значительные успехи как в области фундаментальных исследований физических и химических свойств этих объектов, так и в области их потенциальных биомедицинских применений. В настоящее время ведутся активные работы по разработке гетерогенных и гомогенных биосенсоров на основе новых наноматериалов с ультрамалыми размерами (менее 10 nm) и высоким квантовым выходом. Одной из основных технологических проблем остается синтез ультрамалых наночастиц с высокой эмиссионной способностью вследствие квантово-размерных эффектов. Одной из приоритетных работ в будущем является дальнейшее улучшение пределов обнаружения для различных опухолевых маркеров. Такая цель может быть достигнута путем повышения эффективности фотолюми-

несценции наночастиц и оптимизации текущих протоколов синтеза наноматериалов и разработки биозондов для аналитических тестов.

Технологии создания ап-конверсионных наночастиц будут играть все более важную роль в различных биомедицинских приложениях. Для практического применения этих материалов в клинической практике необходимо разработать простую, дешевую и коммерческую систему визуализации с временным разрешением. Люминесцентный анализ с временным разрешением является уникальным аналитическим методом, который может полностью устранить фоновые омеги.

## Финансирование работы

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-12-50240.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] *Chen X., Liu Y., Tu D.* Lanthanide-doped luminescent nanomaterials. Berlin: Springer-Verlag, 2014. 208 p.
- [2] *You W., Tu D., Zheng W., Huang P., Chen X.* // *J. Luminescence*. 2018. V. 201. P. 255.
- [3] *Feofilov S.P.* // *Phys. Solid State*. 2002. V. 44. N 8. P. 1407.
- [4] *Huang P., Zheng W., Gong Z., You W., Wei J., Chen X.* // *Materials Today Nano*. 2019. V. 5. P. 100031.
- [5] *Ma Q., Wang J., Li Z., Lv X., Liang L., Yuan Q.* // *Small*. 2019. V. 15. N 32. P. 1804969.
- [6] *Kim H., Beack S., Han S., Shin M., Lee T., Park Y., Kim K.S., Yetisen A.K., Seok H.Y., Kwon W., Hahn S. K.* // *Advanced Materials*. 2018. V. 30. N 10. P. 1701460.
- [7] *Escudero A., Becerro A.I., Carrillo-Carrion C., Núñez N.O., Zyuzin M.V., Laguna M., González-Mancebo D., Ocaña M., Parak W.J.* // *Nanophotonics*. 2017. V. 6. N 5. P. 881.
- [8] *Ibarra-Ruiz A.M., Rodríguez Burbano D.C., Capobianco J.A.* // *Advances in Physics: X*. 2016. V. 1. N 2. P. 194.
- [9] *Dong H., Du S.R., Zheng X.Y., Lyu G.M., Sun L.D., Li L.D., Zhang P.Z., Zhang C., Yan C.H.* // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. N 19. P. 10725.
- [10] *Wolfbeis O.S.* // *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. N 14. P. 4743.
- [11] *Zhang J.J., Cheng F., Li J., Zhu J.J., Lu Y.* // *Nano Today*. 2016. V. 11. N 3. P. 309.
- [12] *Wang X., Chang H., Xie J., Zhao B., Liu B., Xu S., Pei W., Ren N., Huang L., Huang W.* // *Coordination Chem. Rev.* 2014. V. 273. P. 201.
- [13] *Liu Y., Tu D., Zhu H., Chen X.* // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. N 16. P. 6924.
- [14] *Hänninen P., Härmä H.* Lanthanide luminescence: photo-physical, analytical and biological aspects. Berlin: Springer-Verlag, 2011. 388 p.
- [15] *Teo R.D., Termini J., Gray H.B.* // *J. Medicinal Chem.* 2016. V. 59. N 13. P. 6012.
- [16] *Bouzigues C., Gacoin T., Alexandrou A.* // *ACS Nano*. 2011. V. 5. N 11. P. 8488.

- [17] Wang M., Abbineni G., Clevenger A., Mao C., Xu S. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2011. V. 7. N 6. P. 710.
- [18] Kang D., Jeon E., Kim S., Lee J. // *BioChip J.* 2020. V. 14. P. 124.
- [19] Chen B., Wang F. // *Trends in Chemistry*. 2020. V. 2. N. 5. P. 427.
- [20] Mandl G.A., Cooper D.R., Hirsch T., Seuntjens J., Capobianco J.A. // *Methods and Appl. in Fluorescence*. 2019. V. 7. N 1. P. 012004.
- [21] Zheng K., Loh K.Y., Wang Y., Chen Q., Fan J., Jung T., Nam S.H., Suh D.S., Liu X. // *Nano Today*. 2019. V. 29. P. 100797.
- [22] Tsang M.K., Wong Y.T., Hao J. *Nanotechnology Characterization Tools for Biosensing and Medical Diagnosis*. Berlin: Springer-Verlag, 2018. 592 p.
- [23] del Rosal B., Jaque D. // *Methods and Appl. in Fluorescence*. 2019. V. 7. N 2. P. 022001.
- [24] Tessitore G., Mandl G.A., Brik M.G., Park W., Capobianco J.A. // *Nanoscale*. 2019. V. 11. N 25. P. 12015.
- [25] Chen C., Li C., Shi Z. // *Advanced Sci.* 2016. V. 3. N 10. P. 1600029.
- [26] Chung J.W., Gerelkhuu Z., Oh J.H., Lee Y.I. // *Appl. Spectroscopy Rev.* 2016. V. 51. N 7–9. P. 678.
- [27] Chen G., Qiu H., Prasad P.N., Chen X. // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. N 10. P. 5161.
- [28] DaCosta M.V., Doughan S., Han Y., Krull U.J. // *Analytica Chim. Acta*. 2014. V. 832. P. 1.
- [29] Jafari M., Rezvanpour A. // *Advanced Powder Technology*. 2019. V. 30. N 9. P. 1731.
- [30] Liu R.S. *Phosphors, Up Conversion Nano Particles, Quantum Dots and Their Applications*. Singapore: Springer, 2016. 523 p.
- [31] Wen S., Zhou J., Zheng K., Bednarkiewicz A., Liu X., Jin D. // *Nature Commun.* 2018. V. 9. N 1. P. 1.
- [32] Wilhel S. // *ACS Nano*. 2017. V. 11. N 11. P. 10644.
- [33] Hemme E., Acosta-Mora P., Méndez-Ramos J., Fischer S. // *J. Materials Chem. B*. 2017. V. 5. N 23. P. 4365.
- [34] Xu J., Gulzar A., Yang P., Bi H., Yan D., Gai S., He F., Lin J., Xing B., Jin D. // *Coordination Chem. Rev.* 2019. V. 381. P. 104.
- [35] Fan Y., Zhang F. // *Advanced Optical Materials*. 2019. V. 7. N 7. P. 1801417.
- [36] Генералова А.Н., Зубов В.П., Хайдуков Е.В. // *Природа*. 2016. N 11. P. 24.
- [37] Пустоваров В.А. Люминесценция и релаксационные процессы в диэлектриках. Учебное электронное текстовое издание. 2015. Режим доступа: <https://study.urfu.ru/Aid/Publication/13420/1/Pustovarov.pdf>.
- [38] Пустоваров В.А. Люминесценция твердых тел. Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2017. 128 с.
- [39] Dhoble S.J., Pawade V.B., Swart H.C., Chopra V. *Spectroscopy of lanthanide doped oxide materials*. Woodhead Publishing, 2019. 480 p.
- [40] Bünzli J.C.G. // *Trends in Chemistry*. 2019. V. 1. N 8. P. 751.
- [41] Рябчиков Д.И., Рябухин В.А. Аналитическая химия редкоземельных элементов и иттрия. М.: Наука, 1966. 382 с.
- [42] Dieke G.H., Crosswhite H.M., Crosswhite H. *Spectra and energy levels of rare earth ions in crystals*. NY: Interscience Publishers, 1968. 401 p.
- [43] Wegh R.T., Meijerink A., Lamminmäki R.J., Hölsä J. // *J. Luminescence*. 2000. V. 87. P. 1002.
- [44] Eliseeva S.V., Bünzli J.C.G. // *Chem. Soc. Rev.* 2010. V. 39. N 1. P. 189.
- [45] Yan B. // *Accounts of Chem. Res.* 2017. V. 50. N 11. P. 2789.
- [46] Gupta S.K., Reghukumar C., Kadam R.M. // *Rsc Advances*. 2016. V. 6. N 59. P. 53614.
- [47] Bazhukova I.N., Sokovnin S.Y., Ilves V.G., Myshkina A.V., Vazirov R.A., Pizurova N., Kasyanova V.V. // *Optical Materials*. 2019. V. 92. P. 136.
- [48] Myshkina A.V., Bazhukova I.N., Pustovarov V.A., Sokovnin S.Y. // AIP Publishing LLC. 2019. V. 2174. N 1. P. 020141.
- [49] Tu D., Zheng W., Huang P., Chen X. // *Coordination Chem. Rev.* 2019. V. 378. P. 104.
- [50] Arakcheeva A., Logvinovich D., Chapuis G., Morozov V., Eliseeva S.V., Bünzli J.C.G., Pattison P. // *Chem. Sci.* 2012. V. 3. N 2. P. 384.
- [51] Liu Y., Luo W., Li R., Liu G., Antonio M.R., Chen X. // *J. Physical Chem. C*. 2008. V. 112. N 3. P. 686.
- [52] Tu D., Liu Y., Zhu H., Li R., Liu L., Chen X. // *Angewandte Chemie International Edition*. 2013. V. 52. N 4. P. 1128.
- [53] Liang L., Liu X. // *Nature Photonics*. 2018. V. 12. N 3. P. 124.
- [54] Van Hest J.J., Blab G.A., Gerritsen H.C., de Mello Donega C., Meijerink A. // *J. Phys. Chem. C*. 2018. V. 122. N 7. P. 3985.
- [55] Pereira A., Conte G., Faceto A.D., Nunes L.A., Quirino W.G., Legnani C., Gallardo H., Cremona M., Bechtold I.H., Guimarães F.E. // *J. Appl. Phys.* 2019. V. 126. N 16. P. 165501.
- [56] Meltzer R.S., Yen W.M., Zheng H., Feofilov S.P., Dejneka M.J., Tissue B., Yuan H.B. // *J. Luminescence*. 2001. V. 94. P. 217.
- [57] Kolesnikov I.E., Povolotskiy A.V., Mamonova D.V., Lähderanta E., Manshina A.A., Mikhailov M.D. // *RSC Advances*. 2016. V. 6. N 80. P. 76533.
- [58] Alamar T., Cybinska J., Campbell P.S., Mudring A.V. // *J. Luminescence*. 2016. V. 169. P. 587.
- [59] Zhu D., Li J., Guo X., Li Q., Wu H., Meng L., Liu Z. // *Molecules*. 2019. V. 24. N 4. P. 759.
- [60] Wu M., Gua G., Yao B., Teng C.P., Liu S., Tee S.Y., Ong B.C., Dong Z., Han M.Y. // *ACS Appl. Nano Materials*. 2019. V. 2. N 3. P. 1421.
- [61] Boyer J.C., Vetrone F., Capobianco J.A., Speghini A., Bettinelli M. // *J. Phys. Chem. B*. 2004. V. 108. N 52. P. 20137.
- [62] Masalov A., Klochkov V., Maksimchuk P., Viagin O., Seminko V., Vazankov D., Malyukin Y. // *Наноструктурное материаловедение*. 2010. N 3. P. 14.
- [63] Maksimchuk P.O., Masalov A.A., Seminko V.V., Viagin O.G., Klochkov V.K., Malyukin Y.V. // *Ukrainian J. Phys.* 2012. V. 57. N 2. P. 193.
- [64] Neto A.N.C., Moura Jr R.T., Malta O.L. // *J. Luminescence*. 2019. V. 210. P. 342.
- [65] Auzel F. // *J. Luminescence*. 2019. V. 223. P. 116900.
- [66] Nadort A., Zhao J., Goldys E.M. // *Nanoscale*. 2016. V. 8. N 27. P. 13099.
- [67] Bril A., Sommerdijk J.L., De Jager A.W. // *J. Electrochemical Soc.* 1975. V. 122. N 5. P. 660.
- [68] Trofimova E.S., Pustovarov V.A., Zatsëpin A.F. // *Phys. Solid State*. 2019. V. 61. N 5. P. 763.



- [69] Serazetdinov A.R., Smirnov A.A., Pustovarov V.A., Isaenko L.I. // AIP Publishing LLC. 2018. V. 2015. N 1. P. 020092.
- [70] Kiselev S.A., Pustovarov V.A. // AIP Publishing LLC. 2018. V. 2015. N 1. P. 020040.
- [71] Pustovarov V.A., Trofimova E.S., Kuznetsova Y.A., Zatspepin A.F. // Technical Phys. Lett. 2018. V. 44. N 7. P. 622.
- [72] Meijer M.S., Rojas-Gutierrez P.A., Busko D., Howard I.A., Frenzel F., Würt C., Resch-Genger U., Richards B.S., Turshatov A., Capobianco J.A., Bonnet S // Phys. Chem. Chem. Phys. 2018. V. 20. N 35. P. 22556.
- [73] Kuznetsova Y.A., Zatspepin A.F., Tselybeev R.A., Rychkov V.N., Pustovarov V.A. // J. Physics: Conference Series. IOP Publishing. 2016. V. 741. N 1. P. 012089.
- [74] Choi S. Photonanotechnology for Therapeutics and Imaging. Elsevier, 2020. 422 p.
- [75] Sun T., Ai F., Zhu G., Wang F. // Chemistry — An Asian J. 2018. V. 13. N 4. P. 373.
- [76] Heer S., Kömpe K., G'udel H.U., Haase M. // Advanced Materials. 2004. V. 16. N 23-24. P. 2102.
- [77] Gao W., Dong J., Wang Z., Zhang Z., Zheng H. // Materials Research Bulletin. 2017. V. 91. P. 77.
- [78] Ding M., Xu M., Lu C., Xi J., Ji Z., Chen D. // J. Alloys and Compounds. 2017. V. 721. P. 531.
- [79] Liu Y., Zhao J., Zhang Y., Zhang H., Zhang Z., Gao H., Mao Y. // J. Alloys and Compounds. 2019. V. 810. P. 151761.
- [80] Kim D.H., Moon B.S. U.S. Patent Application No. 16/264,813, 2019.
- [81] Yuan M., Wang R., Zhang C., Yang Z., Yang X., Han K., Ye J., Wang H., Xu X. // Nanoscale Res. Lett. 2019. V. 14. N 1. P. 103.
- [82] Wang F., Liu X. // J.American Chem. Soc. 2008. V. 130. N 17. P. 5642.
- [83] Vieira S.A., Rakov N., de Araújo C.B., Falcão-Filho E. L. // Optical Materials Express. 2019. V. 9. N 10. P. 3952.
- [84] Liu Y., Tu D., Zhu H., Li R., Luo W., Chen X. // Advanced Materials. 2010. V. 22. N 30. P. 3266.
- [85] Liu Y., Zhou S., Zhuo Z., Li R., Chen Z., Hong M., Chen X. // Chem. Sci. 2016. V. 7. N 8. P. 5013.
- [86] Gu H., Wang J., Li Y., Wang Z., Fu Y. // Materials Research Bulletin. 2018. V. 108. P. 219.
- [87] Li D., Ma Q., Xi X., Dong X., Yu W., Wang J., Liu G. // Chemical Engineering J. 2017. V. 309. P. 230.
- [88] Thangaraju D., Santhana V., Matsuda S., Hayakawa Y. // J. Electronic Materials. 2018. V. 47. N 8. P. 4555.
- [89] Kassab L.R., Rangel-Rojo R., Ribeiro S. Nanocomposites for Photonic and Electronic Applications. Elsevier, 2020. 296 p.
- [90] You W., Tu D., Zheng W., Shang X., Song X., Zhou S., Liu Y., Li R., Chen X. // Nanoscale. 2018. V. 10. N 24. P. 11477.
- [91] Zhao N., Yan L., Zhao X., Chen X., Li A., Zheng D., Zhou X., Dai X., Xu F.J. // Chem. Rev. 2018. V. 119. P. 1666.
- [92] Sun L., Wei R., Feng J., Zhang H. // Coordination Chem. Rev. 2018. V. 364. P. 10.
- [93] Chang H., Xie J., Zhao B., Liu B., Xu S., Ren N., Xie X., Huang L., Huang W. // Nanomaterials. 2015. V. 5. N 7. P. 075005.
- [94] Odularu A.T. // Bioinorganic chemistry and applications. 2018. V. 6. P. 1.
- [95] Zhang D., De G., Zi L., Xu Y., Liu S. // Materials Research Express. 2016. V. 3. N 7. P. 075005.
- [96] Liu L., Cheng L., Xu S., Qi X., Liu Z., Zhang X., Chen B., Hua R. // Materials Research Bulletin. 2018. V. 106. P. 353.
- [97] Maurya S.K., Kushawaha R., Tiwari S.P., Kumar A., Kumar K., da Silva J.C.E. // Materials Research Express. 2019. V. 6. N 8. P. 086211.
- [98] Xu J., Zhou S., Tu D., Zheng W., Huang P., Li R., Chen Z., Huang M., Chen X. // Chem. Sci. 2016. V. 7. N 4. P. 2572.
- [99] Yan C., Zhao H., Perepichka D.F., Rosei F. // Small. 2016. V. 12. N 29. P. 3888.
- [100] Li Z., Zhang Y., Jiang S. // Advanced Materials. 2008. V. 20. N 24. P. 4765.
- [101] Kumar D., Verma K., Verma S., Chaudhary B., Som S., Sharma V., Kumar V., Swart H.C. // Physica B: Condensed Matter. 2018. V. 535. P. 278–286.
- [102] Nocolak A., Podhorodecki A. // Nanotechnology. 2017. V. 28. N 17. P. 175706.
- [103] Fedorov P.P., Mayakova M.N., Kuznetsov S.V., Voronov V.V., Baranchikov A.E. // Наносистемы: физика, химия, математика. 2017. V. 8. N 4. P. 462.
- [104] Pudovkin M.S., Korableva S.L., Koryakovtseva D.A., Lukinova E.V., Lovchev A.V., Morozov O.A., Semashko V.V. // J. Nanoparticle Research. 2019. V. 21. N 12. P. 266.
- [105] Zhan F. Photon Upconversion Nanomaterials. Berlin: Springer-Verlag, 2015. 416 p.
- [106] Ladol J., Khajuria H., Khajuria S., Sheikh H.N. // Bulletin of Materials Science. 2016. V. 39. N 4. P. 943.
- [107] Li H., Hao S., Yang C., Chen G. // Nanomaterials. 2017. V. 7. N 2. P. 34.
- [108] Сагайдачная Е.А., Конохова Ю.Г., Казадаева Н.И., Доронкина А.А., Янина И.Ю., Скапцов А.А., Правдин А.Б., Кочубей В.И. // Квант. электрон. 2020. Т. 50. N 2. С. 109.
- [109] Bugrov A.N., Rodionov I.A., Zvereva I.A., Smyslov R.Y., Almjashva O.V. // International J. Nanotechnology. 2016. V. 13. N 1-3. P. 147.
- [110] Yin Yan L.I., Shiqing X.U. // J.Rare Earths. 2016. V. 34. N 6. P. 618.
- [111] Kaszewski J., Godlewski M.M., Witkowski B.S., Stońska A., Wolska-Kornio E., Wachnicki Ł., Przybylińska H., Kozankiewicz B., Szal A., Domino M.A., Mijowska E., Godlewski M. // Optical Materials. 2016. V. 59. P. 157.
- [112] Yi G.S., Chow G.M. // Chemistry of Materials. 2007. V. 19. N 3. P. 341.
- [113] Fan Y., Liu L., Zhang F. // Nano Today. 2019. V. 25. P. 68.
- [114] Shi Z., Duan Y., Zhu X., Wang Q., Li D., Hu K., Feng W., Li F., Xu C. // Nanotechnology. 2018. V. 29. N 9. P. 094001.
- [115] Hudry D., Howard I.A., Popescu R., Gerthsen D., Richards B.S. // Advanced Materials. 2019. V. 31. N 26. P. 1900623.
- [116] Chen G., Ågren H., Ohulchanskyy T.Y., Prasad P.N. // Chem. Soc. Rev. 2015. V. 44. N 6. P. 1680.
- [117] Li D., Qin W., Zhao D., Aidilibike T., Chen H., Liu S., Zhang P., Wang L. // Optical Materials Express. 2016. V. 6. N 1. P. 270.
- [118] Sedlmeier A., Gorris H.H. // Chem. Soc. Rev. 2015. V. 44. N 6. P. 1526.
- [119] Jia F.F., Cong H.L., Shen Y.Q., Yu B. // Integrated Ferroelectrics. 2019. V. 199. N 1. P. 138.
- [120] Chen Y., D'Amario C., Gee A., Duong H.T., Shimoni O., Valenzuela S.M. // Acta Biomaterialia. 2020. V. 102. P. 384.
- [121] Vazirov R.A., Demin A.M., Bazhukova I.N., Myshkina A.V., Sokovnin S.Y., Ilves V.G., Minin A.S. // AIP Publishing LLC. 2019. V. 2063. N 1. P. 030024.

- [122] Benayas A., Hemmer E., Hong G., Jaque D. Near Infra-red-Emitting Nanoparticles for Biomedical Applications. Springer International Publishing, 2020. 384 p.
- [123] Que Y., Feng C., Lu G., Huang X. // ACS Appl. Materials & Interfaces. 2017. V. 9. N 17. P. 14647.
- [124] Generalova A.N., Kochneva I.K., Khaydukov E.V., Semchishen V.A., Guller A.E., Nechaev A.V., Shekhter A.B., Zubov V.P., Zvyagin A.V., Deyev S.M. // Nanoscale. 2015. V. 7. N 5. P. 1709.
- [125] Generalova A.N., Rocheva V.V., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Sholina N.V., Semchishen V.A., Zubov V.P., Koroleva A.V., Chichkov B.N., Khaydukov E.V. // RSC Advances. 2016. V. 6. N 36. P. 30089.
- [126] Chen R., Zhang W., Dai T., He J., Ye H., Wang Y. // Materials Lett. 2020. V. 273. P. 127874.
- [127] Graña-Suárez L., Verboom W., Sarkar S., Mahalingam V., Huskens J. // ChemistrySelect. 2016. V. 1. N 13. P. 4068.
- [128] Sarkar D., Ganguli S., Samanta T., Mahalingam V. // Langmuir. 2018. V. 35. N 19. P. 6211.
- [129] Zhou H., Wang X., Lai Y., Cheng S., Zheng Q., Yu J. // Appl. Phys. A. 2017. V. 123. N 10. P. 645.
- [130] Chen Z., Chen H., Hu H., Yu M., Li F., Zhang Q., Zhou Z., Yi T., Huang C. // J. Am. Chem. Soc. 2008. V. 130. N 10. P. 3023.
- [131] Muhr V., Wilhelm S., Hirsch T., Wolfbeis O.S. // Accounts of Chem. Res. 2014. V. 47. N 12. P. 3481.
- [132] Guo S., Xie X., Huang L., Huang W. // ACS Appl. Materials & Interfaces. 2016. V. 8. N 1. P. 847.
- [133] Becerro A.I., González-Mancebo D., Cantelar E., Cussó F., Stepien G., de la Fuente J.M., Ocaña M. // Langmuir. 2016. V. 32. N 2. P. 411.
- [134] Ai X., Ho C.J.H., Aw J., Attia A.B.E., Mu J., Wang Y., Liu X., Chen H., Gao M., Chen X., Yeow E.K.L., Liu G., Olivo M., Xing B. // Nature Commun. 2016. V. 7. N 1. P. 1.
- [135] Kumar D., Verma S., Sharma V., Kumar V. // Vacuum. 2018. V. 157. P. 492.
- [136] Bagheri A., Arandiyani H., Boyer C., Lim M. // Advanced Sci. 2016. V. 3. N 7. P. 1500437.
- [137] Ansari A.A., Khan A., Labis J.P., Alam M., Manthrammel M.A., Ahamed M., Akhtar M.J., Aldabahi A., Ghaitan H. // Materials Sci. and Engineering: C. 2019. V. 96. P. 365.
- [138] Liu J., Liu S., Li Y., Xue J., He Y., Liu F., Yang L., Hu J., Xiong Z., Long L. // RSC Advances. 2019. V. 9. N 70. P. 40835.
- [139] Feofilov S.P., Kulinkin A.B., Eurov D.A., Kurdyukov D.A., Golubev V.G. // Materials Res. Express. 2014. V. 1. N 2. P. 025019.
- [140] Feng J., Shan G., Maquieira A., Koivunen M.E., Guo B., Hammock B.D., Kennedy I.M. // Analytical Chem. 2003. V. 75. N 19. P. 5282.
- [141] Nichkova M., Dosev D., Gee S.J., Hammock B.D., Kennedy I.M. // Analytical Chem. 2005. V. 77. N 21. P. 6864.
- [142] Shen J., Sun L.D., Zhu J.D., Wei L.H., Sun H.F., Yan C.H. // Advanced Functional Materials. 2010. V. 20. N 21. P. 3708.
- [143] Zhang K.Y., Yu Q., Wei H., Liu S., Zhao Q., Huang W. // Chem. Rev. 2018. V. 118. N 4. P. 1770.
- [144] Huang P., Zheng W., Zhou S., Tu D., Chen Z., Zhu H., Li R., Ma E., Huang M., Chen X. // Angewandte Chemie International Edition. 2014. V. 53. N 5. P. 125.
- [145] Ju Q., Liu Y., Tu D., Zhu H., Li R., Chen X. // Chemistry—A European J. 2011. V. 17. N 31. P. 8549.
- [146] Zheng W., Zhou S., Chen Z., Hu P., Liu Y., Tu D., Zhu H., Li R., Huang M., Chen X. // Angewandte Chemie International Edition. 2013. V. 52. N 26. P. 6671.
- [147] Tu D., Liu L., Ju Q., Liu Y., Zhu H., Li R., Chen X. // Angewandte Chemie International Edition. 2011. V. 50. N 28. P. 6306.
- [148] Zheng W., Tu D., Huang P., Zhou S., Chen Z., Chen X. // Chemical Commun. 2015. V. 51. N 20. P. 4129.
- [149] Wang M., Ye H., You L., Chen X. // ACS Appl. Materials & Interfaces. 2016. V. 8. N 1. P. 574.
- [150] Wei J., Zheng W., Shang X., Li R., Huang P., Liu Y., Gong Z., Zhou S., Chen Z., Chen X. // Science China Materials. 2019. V. 62. N 1. P. 130.
- [151] Zijlmans H.J.M.A.A., Bonnet J., Burton J., Kardos K., Vail T., Niedbala R.S., Tanke H.J. // Analytical Biochemistry. 1999. V. 267. N 1. P. 30.
- [152] Van De Rijke F., Zijlmans H., Li S., Vail T., Raap A.K., Niedbala R.S., Tanke H.J. // Nature Biotechnology. 2001. V. 19. N 3. P. 273.
- [153] Lu L., Tu D., Liu Y., Zhou S., Zheng W., Chen X. // Nano Research. 2018. V. 11. N 1. P. 264.
- [154] Guo H., Song X., Lei W., He C., You W., Lin Q., Zhou S., Chen X., Chen Z. // Angewandte Chemie. 2019. V. 131. N 35. P. 12323.
- [155] Zheng W., Zhou S., Xu J., Liu Y., Huang P., Liu Y., Chen X. // Advanced Science. 2016. V. 3. N 11. P. 1600197.
- [156] Rocheva V.V., Khochenkov D.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Semchishen V.A., Stepanova E.V., Sokolov V.I., Khaydukov E.V., Panchenko V.Y. // Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics. 2016. V. 80. N 4. P. 467.
- [157] Goryacheva O.A., Beloglazova N.V., Vostrikova A.M., Pozharov M.V., Sobolev A.M., Goryacheva I.Y. // Talanta. 2017. V. 164. P. 377.
- [158] Liu Y., Tu D., Zheng W., Lu L., You W., Zhou S., Huang P., Li R., Chen X. // Nano Research. 2018. V. 11. N 6. P. 3164.
- [159] Zhao X., Chen L.J., Zhao K.C., Liu Y.S., Liu J.L., Yan X.P. // TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2019. V. 118. P. 65.
- [160] Liu Y., Zhou S., Tu D., Chen Z., Huang M., Zhu H., Ma E., Chen X. // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. N 36. P. 15083.
- [161] Kuningas K., Rantanen T., Ukonaho T., Lövgren T., Soukka T. // Analytical Chem. 2005. V. 77. N 22. P. 7348.
- [162] Dos Santos M.C., Hildebrandt N. // TrAC Trends in Analytical Chem. 2016. V. 84. P. 60.
- [163] Mendez-Gonzalez D., Lopez-Cabarcos E., Rubio-Retama J., Laurenti M. // Advances in Colloid and Interface Science. 2017. V. 249. P. 66.
- [164] Wang Y., Wei Z., Luo X., Wan Q., Qiu R., Wang S. // Talanta. 2019. V. 195. P. 33.
- [165] Kang D., Lee S., Shin H., Pyun J., Lee J. // Biosensors and Bioelectronics. 2020. V. 150. P. 111921.
- [166] Chen F., Lu Q., Zhang Y., Yao S. // Sensors and Actuators B: Chemical. 2019. V. 297. P. 126751.
- [167] Sun L., Wang T., Sun Y., Li Z., Song H., Zhang B., Zhou G., Zhou H., Hu J. // Talanta. 2020. V. 207. P. 120294.
- [168] Generalova A.N., Chichkov B.N., Khaydukov E.V. // Advances in Colloid and Interface Science. 2017. V. 245. P. 1.
- [169] Qi W., Zhao M., Fu Y., He H., Tian X., Wu D., Zhang Y., Hu P.P. // Dyes and Pigments. 2020. V. 172. P. 107797.
- [170] Beverloo H.B., Van Schadewijk A., van Gelderen-Boele S., Tanke H.J. // Cytometry: J. International Society for Analytical Cytology. 1990. V. 11. N 7. P. 784.

- [171] Jain A., Kumar A., Dhoble S.J., Peshwe D.R. // *Renewable and Sustainable Energy Rev.* 2016. V. 65. P. 135.
- [172] Liang L., Chen N., Jia Y., Ma Q., Wang J., Yuan Q., Tan W. // *Nano Research.* 2019. V. 12. N 6. P. 1279.
- [173] De Chermont Q.L.M., Chanéac C., Seguin J., Pellé F., Maîtrejean S., Jolivet J.P., Gourier D., Bessodes M., Scherman D. // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2007. V. 104. N 22. P. 9266.
- [174] Liu J., Lécuyer T., Seguin J., Mignet N., Scherman D., Viana B., Richard C. // *Advanced Drug Delivery Rev.* 2019. V. 138. P. 193.
- [175] Francolon N., Boyer D., Leccia F., Jouberton E., Walte A., Bordeianu C., Parat A., Felder-Flesch D., Begin-Colin S., Miot-Noirault E., Chezal J.M., Mahiou R. // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 2016. V. 12. N 7. P. 2107.
- [176] Niu W., Wang Y., Wu S., Zhang S. // *Particle & Particle Systems Characterization.* 2018. V. 35. N 11. P. 1800267.
- [177] Li H., Tan M., Wang X., Li F., Zhang Y., Zhao L., Yang S., Chen G. // *Journal of the American Chemical Society.* 2020. V. 142. N 4. P. 2023.
- [178] Khaydukov E.V., Boldyrev K.N., Khaydukov K.V., Krylov I.V., Asharchuk I.M., Savelyev A.G., Rocheva V.V., Karimov D.N., Nechatv A.V., Zvyagin A.V. // *Opt. Spectrosc.* 2019. V. 126. N 1. P. 95.
- [179] Wu M., Guan G., Yao B., Teng C.P., Liu S., Tee S.Y., Ong B.C., Dong Z., Han M.Y. // *ACS Applied Nano Materials.* 2019. V. 2. N 3. P. 1421.
- [180] Ge K., Zhang C., Sun W., Liu H., Jin Y., Li Z., Liang X., Jia G., Zhang J. // *ACS Appl. Materials & Interfaces.* 2016. V. 8. N 38. P. 25078.
- [181] Wu Y., Ji Y., Xu J., Liu J., Lin Z., Zhao Y., Sun Y., Xu L., Chen K. // *Acta Materialia.* 2017. V. 131. P. 373.
- [182] Dai J. *et al.* // *Chem. Phys. Lett.* 2017. V. 670. P. 46.
- [183] Cohen B.E., Ostrowski A.D., Chan E.M., Gargas D.J., Katz E.M., Schuck P.J., Milliron D.J. U.S. Patent No. 9,556,379, 2017.
- [184] Yang Y., Tu D., Zheng W., Liu Y., Huang P., Ma E., Li R., Chen X. // *Nanoscale.* 2014. V. 6. N 19. P. 11098.
- [185] Shi Z., Duan Y., Zhu X., Wang Q., Li D., Hu K., Feng W., Li F., Xu C. // *Nanotechnology.* 2018. V. 29. N 9. P. 094001.
- [186] Cui W., Zhao X. *Theranostic Bionanomaterials.* Elsevier, 2019. 254 p.
- [187] Рунк П.А. Магнитный резонанс в медицине: основной учебник Европейского Форума по магнитному резонансу. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 256 с.
- [188] Estelrich J., Sánchez-Martín M.J., Busquets M.A. // *International J. Nanomedicine.* 2015. V. 10. P. 1727.
- [189] Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B. // *Chem. Rev.* 1999. V. 99. N 9. P. 2293.
- [190] Мышкина А.В., Бажукова И.Н., Злыгостева О.А., Бызов И.В., Касыанова В.В., Соконнин С.Я., Илес В.Г. // *J. Physics: Conf. Series.* 2020. V. 1461. N 1. P. 012111.
- [191] Esser L., Truong N.P., Karagoz B., Moffat B.A., Boyer C., Quinn J.F., Whittaker M.R., Davis T.P. // *Polymer Chemistry.* 2016. V. 7. N 47. P. 7325.
- [192] Anderson C.E., Donnola S.B., Jiang Y., Batesole J., Darrah R., Drumm M.L., Brady-Kalnay S.M., Steinmetz N.F., Yu X., Griswold M.A., Flask C.A. // *Scientific Rep.* 2017. V. 7. N 1. P. 1–10.
- [193] Zhou Z., Bai R., Munasinghe J., Shen Z., Nie L., Chen X. // *ACS Nano.* 2017. V. 11. N 6. P. 5227.
- [194] Cai W., Zhang Y., Wang J., Wang Z., Tian Y., Liu H., Pan H., Fu L., Chen W., Wu C., Wang X., Liu G. // *Chem. Engineering J.* 2020. V. 380. P. 122473.
- [195] Huang S., Han Q., Wang L., Gong T., Yuan Q. // *Chem. Research in Chinese Universities.* 2019. V. 35. N 3. P. 537.
- [196] Xiao Y.D., Paudel R., Liu J., Ma C., Zhang Z.S., Zhou S.K. // *International J. Molecular Medicine.* 2016. V. 38. N 5. P. 1319.
- [197] Polido Legaria E., Samouho M., Kessler V.G., Seisenbaeva G.A. // *Inorganic Chem.* 2017. V. 56. N 22. P. 13938.
- [198] Liu T., Li S., Liu Y., Guo Q., Wang L., Liu D., Zhou J. // *J. Materials Chem. B.* 2016. V. 4. N 15. P. 2697.
- [199] Moser E., Laistler E., Schmitt F., Kontaxis G. // *Frontiers in Physics.* 2017. V. 5. P. 33.
- [200] Biju S., Parac-Vogt T.N. // *Current Medicinal Chem.* 2020. V. 27. N 3. P. 352.
- [201] Zhang X., Blasiak B., Marengo A.J., Trudel S., Tomanek B., van Veggel F.C. // *Chem. of Materials.* 2016. V. 28. N 9. P. 3060.
- [202] Martín-Ramos P., Ramos-Silva M. *Lanthanide-Based Multifunctional Materials.* Elsevier, 2018. 490 p.
- [203] Luo Y., Zhang W., Liao Z., Yang S., Yang S., Li X., Zuo F., Luo J. // *Nanomaterials.* 2018. V. 8. N 7. P. 466.
- [204] Liu J., Huang L., Tian X., Chen X., Shao Y., Xie F., Chen D., Li L. // *International J. Nanomedicine.* 2017. V. 12. P. 1.
- [205] Xue Z., Yi Z., Li X., Li Y., Jiang M., Liu H., Zeng S. // *Biomaterials.* 2017. V. 115. P. 90.
- [206] Хлюв А.В., Логинова Д.А., Сергеева Е.А., Шахова М.А., Меллер А.Е., Турчин И.В., Кириллин М.Ю. // *Современные технологии в медицине.* 2017. Т. 9. N 4. С. 96.
- [207] Ju Q., Tu D., Liu Y., Li R., Zhu H., Chen J., Huang M., Chen X. // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. N 2. P. 1323.
- [208] Liu Q., Sun Y., Li C., Zhou J., Li C., Yang T., Zhang X., Yi T., Wu D., Li F. // *Acs Nano.* 2011. V. 5. N 4. P. 3146.
- [209] Zhou J., Zhu X., Chen M., Sun Y., Li F. // *Biomaterials.* 2012. V. 33. N 26. P. 6201.
- [210] Dai Z. *Advances in Nanotheranostics I.* Berlin: Springer-Verlag, 2016. 336 p.
- [211] Li Q., Li X., Zhang L., Zuo J., Zhang Y., Liu X., Tu L., Xue B., Chang Y., Kong X. // *Nanoscale.* 2018. V. 10. N 26. P. 12356.
- [212] Yanina I.Y., Navolokin N.A., Goryacheva I.Y., Kochubey V.I., Tuchin V.V. // *European Conference on Biomedical Optics.* Optical Society of America, 2019. V. EB101 of SPIE Proceedings. P. 11074\_43.
- [213] Sharma C.P. *Biointegration of Medical Implant Materials.* Woodhead Publishing, 2020. 510 p.
- [214] Bagheri A., Arandiyán H., Boyer C., Lim M. // *Advanced Science.* 2016. V. 3. N 7. P. 1500437.
- [215] Dai Y., Ma P.A., Cheng Z., Kang X., Zhang X., Hou Z., Li C., Yang D., Zhai X., Lin J. // *ACS Nano.* 2012. V. 6. N 4. P. 3327.
- [216] Zhao L., Ge X., Zhao H., Shi L., Capobianco J.A., Jin D., Sun L. // *ACS Appl. Nano Materials.* 2018. V. 1. N 4. P. 1648.
- [217] Сагайдачная Е.А., Янина И.Ю., Кочубей В.И. // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика.* 2018. Т. 18. N 4. С. 253.
- [218] Sholina N.V., Akasov R.A., Khochenkov D.A., Generalova A.N., Semchishen V.A., Khaydukov E.V. // *Almanac of Clinical Medicine.* 2019. V. 47. N 7. P. 647.
- [219] Xu F., Zhao Y., Hu M., Zhang P., Kong N., Liu R., Liu C., Choi S.K. // *Chem. Commun.* 2018. V. 54. N 68. P. 9525.

- [220] Wang X., Valiev R.R., Ohulchansky T.Y., Ågren H., Yang C., Chen G. // Chem. Soc. Rev. 2017. V. 46. N 14. P. 4150.
- [221] Yang Q., Zhao C., Zhao J., Ye Y. // Optical Materials Express. 2017. V. 7. N 3. P. 913.
- [222] Scire S., Palmisano L. Cerium Oxide (CeO): Synthesis, Properties and Applications. Elsevier, 2020. 402 p.
- [223] Kasyanova V.V., Bazhukova I.N., Myshkina A.V., Bakshiev E.O., Mashkovtsev M.A. // AIP Publishing LLC. 2019. V. 2174. N 1. P. 020222.
- [224] Vazirov R.A., Sokovnin S.Y., Ilves V.G., Bazhukova I.N., Pizurova N., Kuznetsov M.V. // J. Physics: Conference Series. 2018. V. 1115. N 3. P. 032094.
- [225] Vazirov R.A., Sokovnin S.Y., Ilves V.G., Myshkina A.V., Bazhukova I.N. // AIP Publishing LLC. 2018. V. 2015. N 1. P. 020110.
- [226] Gupta A., Das S., Neal C.J., Seal S. // J. Materials Chem. B. 2016. V. 4. N 19. P. 3195.
- [227] Brites C.D.S., Balabhadra S., Carlos L.D. // Advanced Optical Materials. 2019. V. 7. N 5. P. 1801239.
- [228] Романишкин И.Д., Поминова Д.В., Грачев П.В., Макаров В.И., Ванецев А.С., Орловская Е.О., Баранчиков А.Е., Силдос И., Лощенов В.Б., Орловский Ю.В., Рябова А.В. // Biomedical Photonics. 2018. V. 7. N 2. P. 25.