

Углеродные наночастицы, легированные медью, как двух-модальный нанозонд для люминесцентной и магнитно-резонансной визуализации

© Е.А. Степаниденко^{1,¶}, А.А. Ведерникова¹, С.О. Ондар^{1,2}, З.Ф. Бадриева³, Е.А. Бруй³, М.Д. Мирущенко¹, О.В. Волина⁴, А.В. Королева⁴, Е.В. Жижин⁴, Е.В. Ушакова¹

¹Международный научно-образовательный центр физики наноструктур, Университет ИТМО, 197101 Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт, 190013 Санкт-Петербург, Россия

³Физический факультет, Университет ИТМО, 197101 Санкт-Петербург, Россия

⁴Научный парк, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Россия

¶e-mail: eastepanidenko@itmo.ru

Поступила в редакцию 05.05.2023 г.

В окончательной редакции 26.05.2023 г.

Принята к публикации 26.05.2023 г.

Разработаны углеродные наночастицы, легированные ионами меди, обладающие излучением в широком спектральном диапазоне и способные изменять времена релаксации протонов воды во время магнитно-резонансного (МР) сканирования. Получено высокое значение релаксивности $r_1 = 0.92 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, которое выше известных нам значений для наночастиц меди. Разработанные углеродные наночастицы перспективны для применения их в качестве двухмодальных нанопроб для биовизуализации.

Ключевые слова: углеродные наночастицы, длинноволновая фотолюминесценция, магнитно-резонансная визуализация, контрастные вещества.

DOI: 10.21883/OS.2023.07.56134.4983-23

Введение

Люминесцентные углеродные наночастицы относятся к большому классу современных углеродных наноматериалов, активные исследования которых набирают популярность с каждым годом. Такой интерес ученых связан с возможностью контролировать морфологию и оптические свойства углеродных наночастиц, варьируя методы синтеза и типы используемых прекурсоров, а также применяя различные процедуры пост-синтетической обработки. Кроме того, углеродные наночастицы являются биосовместимым и низкотоксичным наноматериалом, что обуславливает их безопасное и экологичное производство. Все эти преимущества углеродных наночастиц позволяют применять их в различных сферах: фотонике и оптоэлектронике [1–3], аналитической химии [4–6], кодировании ценных бумаг [7–9] и биомедицине [10,11].

Особенно важным направлением исследований является создание люминесцентных проб на основе углеродных наночастиц для биовизуализации. Актуальны разработки частиц с оптическими переходами в красной и ближней инфракрасной (ИК) областях спектра, так как этот диапазон попадает в окно прозрачности биологических тканей, а эффективность фотолюминесценции (ФЛ) углеродных частиц в этом диапазоне обычно не превышает нескольких процентов [12,13]. В нашем прошлом

исследовании были разработаны наночастицы из ИК красителя с ФЛ на 1085 nm с максимальным на тот момент квантовым выходом (КВ) ФЛ 0.2% [14]. В работе [15] были достигнуты высокие значения КВ ФЛ водных растворов до 21.9% для углеродных точек из лимонной кислоты (ЛК) и формамида, которые эффективно применялись для люминесцентной биовизуализации. Кроме того, было показано, что углеродные наночастицы с длинноволновой ФЛ могут быть использованы для одновременной визуализации и лечения заболеваний [16].

Другим эффективным методом визуализации является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая основана на регистрации и кодировании в пространстве сигнала ядерного магнитного резонанса, в основном от протонов воды. Контраст между тканями в МРТ обусловлен различиями во временах продольной (T1) и поперечной (T2) релаксации, а также протонной плотности. Нативный контраст между здоровыми и патологическими тканями не всегда достаточен для визуального анализа. Для увеличения контрастности отдельных тканей используют контрастные вещества — препараты на основе парамагнитных или переходных металлов, содержащие неспаренные электроны на внешнем уровне (гадолиний Gd, марганец Mn, диспрозий Dy и др.), которые способны изменять времена T1 и/или T2 в заданных тканях [17]. Основной характеристикой этих

веществ является релаксивность (r), которая отражает то, как скорости релаксации $R1$ или $R2$ зависят от концентрации контрастного вещества. Большинство препаратов на сегодняшний день содержат в своем составе Gd, это эффективные и изученные контрастные вещества, которые имеют некоторые недостатки, такие как дороговизна и возможные побочные эффекты [18].

Ведутся поиски более доступных, дешевых и безопасных материалов на замену препаратов на основе гадолиния. Парамагнитный ион меди Cu^{2+} содержит неспаренный $3d$ -электрон и перспективен для разработки более дешевых контрастных веществ. На сегодняшний день все еще мало работ посвящено исследованиям материалов на основе меди, более популярными являются микро- и наночастицы и комплексные соединения на основе железа или марганца [19]. Так, значения релаксивности $r1$ большинства наночастиц на основе меди составляли не более $0.5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ [20,21]. В работе [22] были предложены наночастицы из полиакриловой кислоты, покрытые $Cu_2(OH)PO_4$, которые были эффективны для одновременной ИК, МР-визуализации и терапии опухолей, где продольная релаксивность $r1$ достигала $0.62 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Наиболее высокое, насколько нам известно, значение $r1$, равное $0.7331 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, было получено в недавнем исследовании для дендримеров с $Cu(II)$, которые были использованы в качестве контрастного вещества, люминесцентной пробы, а также для химиодинамической терапии рака [23].

Создание многомодальных нанопроб на основе углеродных наночастиц, применимых как для ФЛ- и МР-визуализации является перспективным и малоизученным направлением. Легирование наночастиц парамагнитными или переходными металлами позволяет создавать такие многофункциональные системы, сочетающие в себе уникальные фотофизические свойства углеродных наночастиц и способность предложенных металлов влиять на релаксационные свойства протонов. В литературе сообщается о двухмодальных нанопробах на основе углеродных наночастиц, легированных Gd [24–27], лантаноидами [28–30], Mn [31–34]. Также есть несколько работ, где были предложены углеродные наночастицы, легированные Cu, однако авторы изучали их использование в качестве высокочувствительных оптических сенсоров в аналитической химии [6,35,36] и платформ для мониторинга каталитических процессов [37], для фототермической терапии рака [36] и др. Таким образом, на сколько нам известно, еще никто не исследовал подобные системы в качестве двухмодальных нанопроб для люминесцентной и МР-визуализации.

В данной работе были синтезированы углеродные наночастицы CD–Cu, легированные ионами меди, и обладающие люминесценцией в сине-зеленой (420–530 nm) и в красной области спектра (600 nm). Полученный образец CD–Cu был исследован на возможность применения его в качестве контрастного вещества во время T1- и T2- МРТ: наблюдалось изменение времен релаксации в присутствии CD–Cu. Кроме того, были рассчитаны

значения релаксивностей $r1$ и $r2$, которые составили 0.92 и $2.66 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Таким образом, в данной работе было получено наибольшее значение релаксивности $r1$ для наночастиц с медью. Полученные оптические свойства совместно с результатами МР-сканирования подтверждают возможность применения данных частиц в качестве двухмодальной нанопробы для биовизуализации.

Материалы и методы исследований

Материалы

В работе использовали растворители: формамид ($\geq 99.0\%$, ReagentPlus, GC, Sigma-Aldrich, Германия), этанол (98%, Ленреактив, Россия). Реагенты: лимонная кислота (ЛК, $\geq 99.5\%$), дигидрат хлорида меди (II) ($CuCl_2$, $\geq 99.99\%$). Все химические реагенты были использованы в том виде, в котором они были получены. В качестве растворителя при регистрации МР-карт использовали физиологический раствор 0.9% (SOLOPHARM, Grotex, Россия). В ходе экспериментов использовалась деионизированная (DI) вода (вода Milli-Q).

Синтез углеродных наночастиц

Углеродные наночастицы, легированные медью, были получены одностадийным сольвотермальным методом. Для этого 0.5 g ЛК и 0.127 g $CuCl_2$ растворяли в 5 ml формамида. Смесь прекурсоров перемешивали до полного растворения и помещали в автоклавы из нержавеющей стали с тефлоновым покрытием и нагревали при 180°C в течение 12 h . После реакции автоклав естественным образом охлаждали до комнатной температуры. Для удаления непрореагировавших прекурсоров и молекулярных флуорофоров полученный раствор растворяли в 30 ml этанола и осаждали центрифугированием при 6000 rpm в течение 15 min . Эту процедуру повторяли 3 раза, пока надосадочная жидкость не изменила цвет с темно-красного на светло-фиолетовый, затем осадки растворяли в DI воде и диализировали (порог отсека по молекулярной массе (Molecular weight cut-off, MWCO) 3.5 kDa) против DI воды в течение 24 h . Полученный раствор наночастиц после диализа центрифугировали при 6000 rpm в течение 5 min для удаления крупных агрегатов. Полученный образец был назван CD–Cu.

Методы исследования

Анализ размеров образцов проводили методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) на микроскопе Solver PRO-M microscope (NT-MDT, Россия) в полу-контактном режиме. Инфракрасные (ИК) спектры с преобразованием Фурье получали на спектрофотометре Tenzor II (Bruker, США). Для элементного анализа

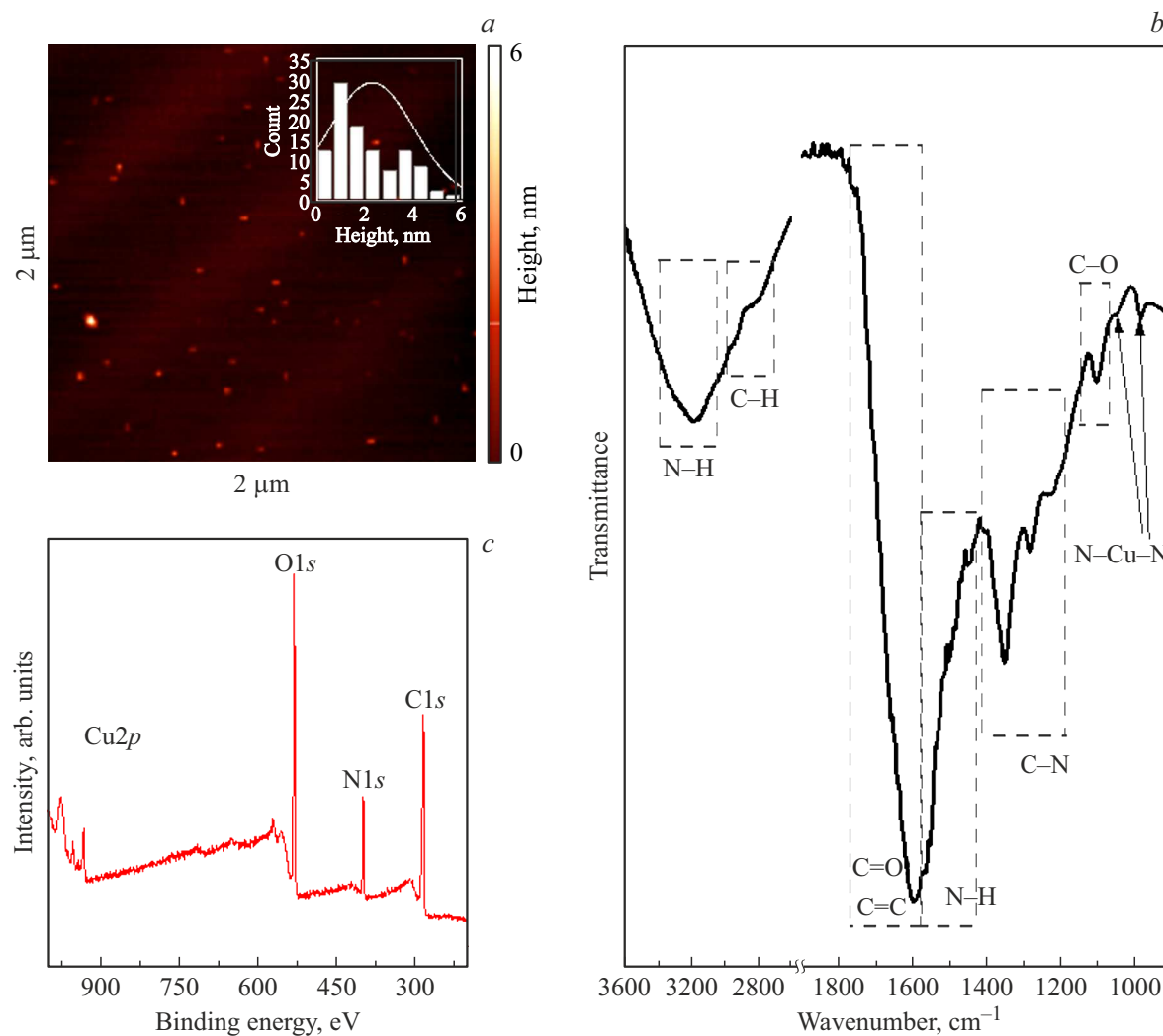


Рис. 1. Исследование морфологии CD–Cu: АСМ изображение размером $2 \times 2 \mu\text{m}$ (а), на вставке представлено соответствующее распределение высот наночастиц. ИК фурье-спектр CD–Cu (b), характеристические полосы колебаний разных групп выделены прямоугольниками и подписаны. Обзорный РФС спектр CD–Cu (c).

полученных наночастиц применяли метод рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФС), который осуществлялся с помощью фотоэлектронного спектрометра ESCALAB 250Xi (Thermo Fisher Scientific, США) (излучение $\text{AlK}\alpha$, энергия фотонов 1486.6 eV). Содержание металла в углеродных наночастицах определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES) с помощью эмиссионного спектрометра с индуктивно связанной плазмой (ICPE-9000, Shimadzu, Япония). Для проведения МРТ анализа углеродные наночастицы растворяли в 0.9% физиологическом растворе с различной концентрацией иона металла в диапазоне 0–1 mM. Релаксивность измеряли с помощью клинического МРТ-сканера с полем 1.5 T (Magnetom Espree, Siemens Healthineers, Германия). Значения релаксивностей (r_1, r_2) рассчитывали по наклонам линейных аппроксимаций зависимостей скоростей релаксации ($1/T_1$ и $1/T_2$) от содержания металла в

образцах. Спектр поглощения раствора был получен на спектрофотометре UV-3600 (Shimadzu, Япония); карты распределения интенсивности ФЛ в зависимости от длины волны возбуждения образца (PLE-PL карты) регистрировали на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Agilent, США).

Результаты и их обсуждение

Морфология полученных углеродных наночастиц была изучена методом АСМ, полученное изображение представлено на рис. 1, а вместе с распределением по высоте. Средняя высота наночастиц составила $2.3 \pm 1.1 \text{ nm}$, при этом размеры CD–Cu не превышают 10 nm. Химический состав образца был исследован с помощью ИК Фурье-спектроскопии (рис. 1, б). Пики на 2820 и 2956 cm^{-1} относятся к колебаниям алифатических групп C–H. Область поглощения в диапазоне

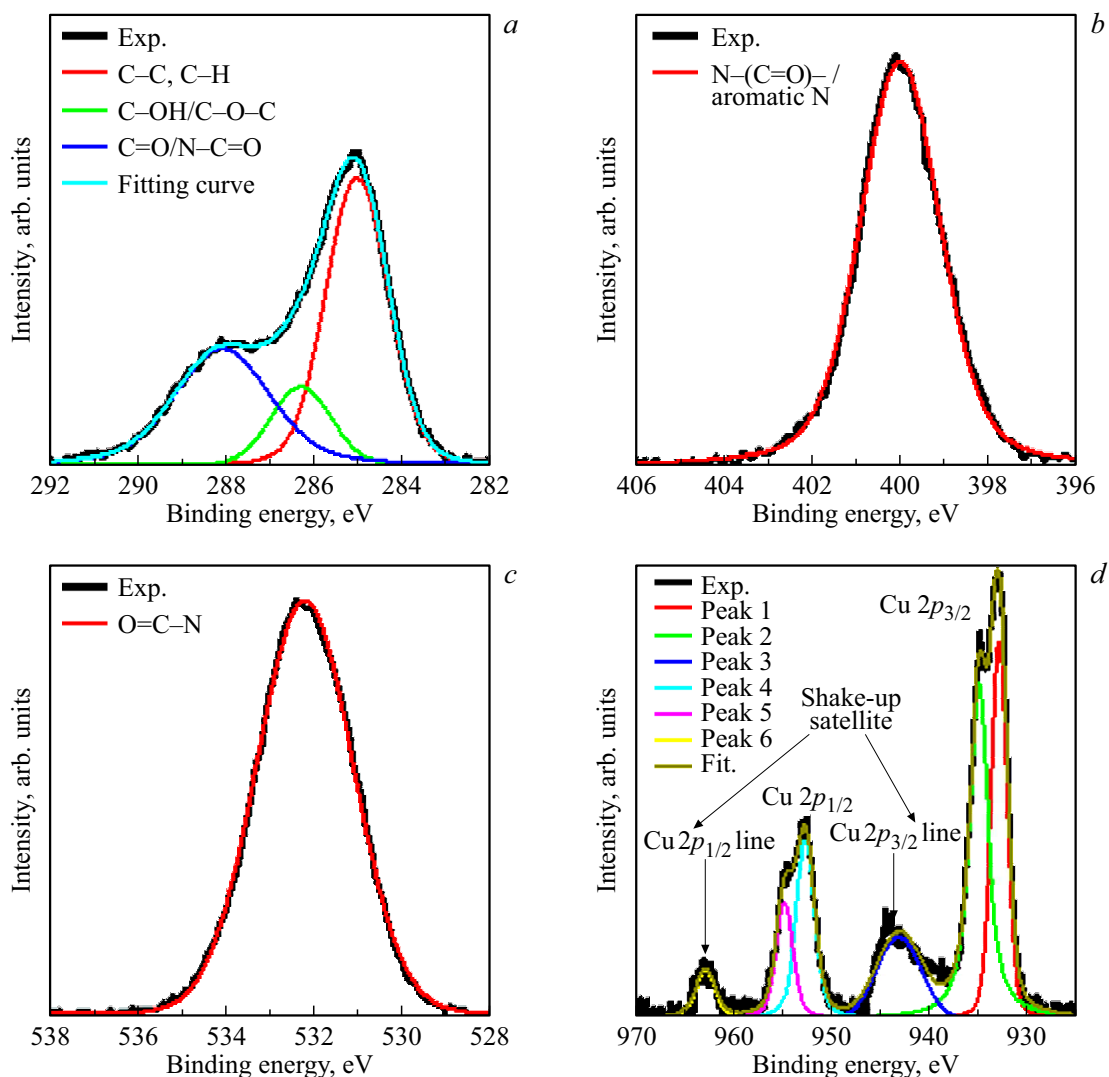


Рис. 2. РФС спектры высокого разрешения: (a) C 1s, (b) N 1s, (c) O 1s, (d) Cu 2p.

1680–1500 cm^{-1} с пиками около 1600 и 1568 cm^{-1} можно отнести к валентным и деформационным колебаниям амида I (C=O) и амида II (N–H) соответственно. Кроме того, интенсивное поглощение в районе 1700–1650 cm^{-1} также может быть вызвано колебанием связей C=O карбоксильных групп наряду с образованием C=C связей ароматической системы (домены ароматического углерода в sp^2 -гибридизации). Пик на 1350 cm^{-1} в спектре CD–Cu относится к группам C–N во вторичном амине, связанном с ароматическими углеродными доменами. Пики на 1282, 1221 и 1100 cm^{-1} могут свидетельствовать о наличии групп (NH) C=O и колебаниях C–O внутри углеродных наночастиц соответственно. Пики на 1045 и 983 cm^{-1} могут быть отнесены к валентным колебаниям N–Cu–N [38]. Таким образом, в образце CD–Cu наблюдается высокое содержание ароматических углеродных доменов, а также вторичных аминов и амидов. Далее был проведен РФС анализ образца, на рис. 1, с представлен обзорный РФС

Процентные содержания атомов C, N, O, Cu, рассчитанные из РФС анализа

| Элемент | Атомный % |
|---------|-----------|
| C | 56.8 |
| O | 28.1 |
| N | 13.5 |
| Cu | 1.5 |

спектр. В таблице представлены рассчитанные процентные содержания атомов C, N, O, Cu в образце CD–Cu.

Спектры РФС высокого разрешения для полос C 1s, N 1s, O 1s и Cu 2p и их разложение на пики, соответствующие различным связям, представлены на рис. 2. Полоса C 1s (рис. 2, a) состоит из пиков около 285, 286.5 и 288.4 eV, которые относятся к C–C/C–H, C–OH/C–O–C/C–N и связям R–C=O соответствен-

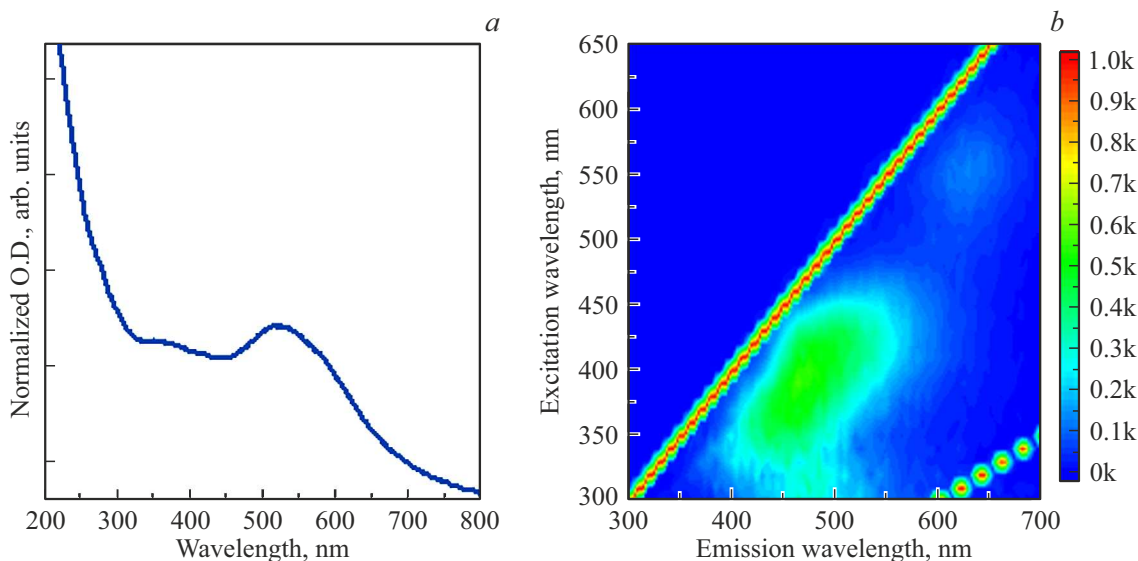


Рис. 3. Спектр поглощения (а) и PLE-PL карта (b) водного раствора CD-Cu.

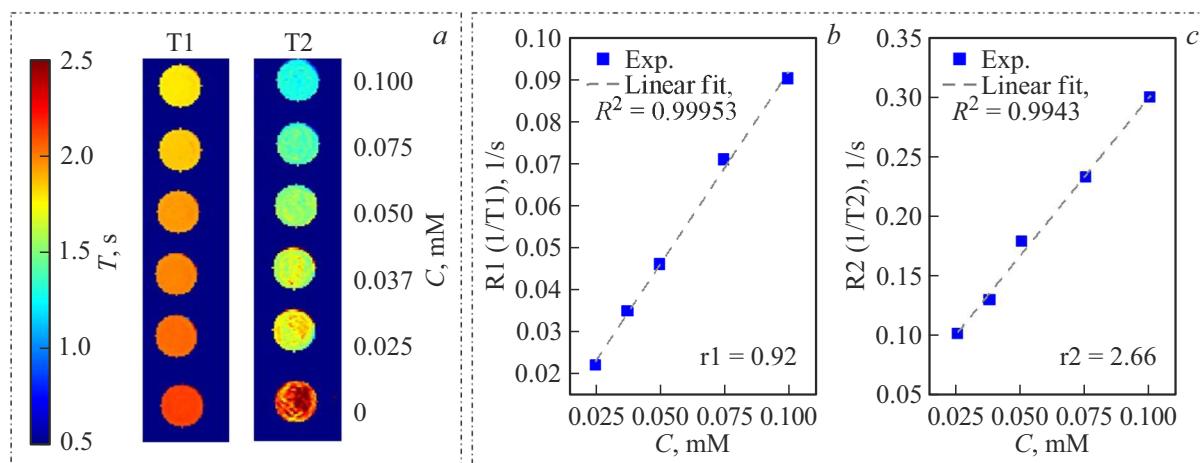


Рис. 4. Характеристики МРТ CD-Cu: (а) T1 и T2 карты, полученные из МР-изображений образцов с CD-Cu; (b) зависимость продольной R1 ($1/T1$) и (c) поперечной R2 ($1/T2$) скоростей релаксации от концентрации ионов меди (штриховыми линиями показана линейная аппроксимация). Расчетные значения релаксивностей ($r1, r2$) показаны на графиках (b) и (c).

но. Кислород находится в основном в составе групп N-C=O (рис. 2, b). Из спектра для N 1s (рис. 2, c) видно, что азот также находится в составе групп N-C=O и связан с ароматическими углеродными доменами. Таким образом, в образце наблюдается значительное содержание групп N-C=O. В спектре Cu 2p видно две полосы Cu 2p_{3/2} и Cu 2p_{1/2} в области 932.9–934.9 и 952.7–954.8 eV соответственно, и полосы сателлиты (рис. 2, d). Такой вид РФС спектра говорит о преимущественном содержании меди Cu (II) (2, 3, 5, 6 на рис. 2, d), с небольшим содержанием Cu (I) (1, 4 на рис. 2, d).

На рис. 3 представлены оптические свойства образца CD-Cu. В спектре поглощения (рис. 3, a) наблюдается монотонное увеличение оптической плотности в диапазоне 200–300 nm, что связано с образованием C=C связей и оптическими переходами карбонизован-

ного ядра. Согласно работе [39], поглощение в области 300–450 nm и широкая полоса поглощения на 500–600 nm с максимумом на ≈ 520 nm обусловлены переходами в оптических центрах на основе содержащих атомы N/O полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и их производных в ядрах углеродных наночастиц и на их поверхности соответственно. Монотонно убывающее поглощение в области 600–700 nm может быть связано с оптическими $n-\pi^*$ -переходами поверхностных молекулярных групп, связанных с sp^2 -доменами. На PLE-PL карте (рис. 3, b) наблюдается полоса ФЛ, зависящая от длины волны возбуждения, с пиком, смещающимся с 420 до 530 nm при изменении длины волны возбуждения от 350 до 430 nm. Положение длинноволнового пика ФЛ не зависит от возбуждения и наблюдается на 620 nm при возбуждении

с длиной волны 550 nm. Из сравнения полос поглощения и пиков возбуждения видно, что сине-зеленая ФЛ обусловлена различными легированными ПАУ внутри частиц, а красная полоса ФЛ обусловлена электронными переходами на поверхности наночастиц [39].

Синтезированные в работе углеродные наночастицы были исследованы *in vitro* в качестве контрастного вещества для МРТ. На рис. 4, *a* представлены МР карты времен релаксации T1 и T2 образцов и рассчитанные из них зависимости скоростей релаксаций (R1, R2) от концентрации металла в пробе (растворы CD–Cu в 0.9% физиологическом растворе) (рис. 4, *b*). Как видно из T1-/T2-карт, синтезированные CD–Cu способны действовать как контрастное вещество и снижать T1 и T2. Значения соответствующих релаксивностей r1 и r2, рассчитанные как наклон кривой зависимости скорости релаксации от концентрации металла, равны 0.92 и 2.66 mM⁻¹·s⁻¹ соответственно.

Считается, что отношение r2/r1 определяет тип контрастного вещества: если r2/r1 ≤ 5, то исследуемое вещество относят к положительным или T1-контрастным веществам, если отношение выше 10 — к отрицательным или T2-контрастным веществам [40]. Для синтезированных в данной работе наночастиц отношение r2/r1 = 2.9, что говорит о перспективе использования данных наночастиц в качестве T1-контрастных веществ.

Заключение

Были успешно разработаны наночастицы на основе лимонной кислоты, легированные медью, обладающие люминесценцией в широком спектральном диапазоне, в том числе красном, что делает их перспективными люминесцентными нанопробами для биовизуализации. Было также обнаружено, что полученные углеродные наночастицы способны изменять времена релаксации протонов воды во время МРТ, а рассчитанная релаксивность r1 достигла 0.92 mM⁻¹·s⁻¹, что является наиболее высоким значением для контрастных веществ на основе меди, насколько нам известно. Несмотря на то, что коммерческие контрастные вещества на основе гадолиния обладают более высокими значениями релаксивностей, предложенные наночастицы могут быть безопасной, дешевой и эффективной заменой существующим препаратам. Таким образом, полученные данные вносят важный вклад в развитие многофункциональных нанопроб на основе углеродных наночастиц.

Благодарности

Авторы выражают благодарность ЦКП „Нанотехнологии“ Университета ИТМО. РФС и ICP-OES исследования проводились на оборудовании Ресурсных центров „Физические методы исследования поверхности“ и „Методы анализа состава вещества“ Научного парка СПбГУ соответственно. МРТ исследования выполнены на оборудовании СПбГУ и НИИЦ им. В.А. Алмазова.

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 22–73–00090, <https://rscf.ru/project/22-73-00090/>. Часть работ, посвященных экспериментам с МРТ, поддержана грантом научной школы НШ-2359.2022.4. Е.В.У, А.А.В и М.Д.М. благодарят Федеральную программу академического лидерства „Приоритет 2030“ за финансовую поддержку.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] A.P. Litvin, X. Zhang, E.V. Ushakova, A.L. Rogach. *Adv Funct Mater*, **31** (18), 2010768 (2021). DOI: 10.1002/adfm.202010768
- [2] E.A. Stepanidenko, E.V. Ushakova, A.V. Fedorov, A.L. Rogach. *Nanomaterials*, **11** (2), 364 (2021). DOI: 10.3390/nano11020364
- [3] P.P. Falara, A. Zourou, K.V. Kordatos. *Carbon NY*, **195**, 219 (2022). DOI: 10.1016/j.carbon.2022.04.029
- [4] T. Rasheed. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **158**, 116841 (2023). DOI: 10.1016/j.trac.2022.116841
- [5] Z. Wang, L. Zhang, K. Zhang, Y. Lu, J. Chen, S. Wang, B. Hu, X. Wang. *Chemosphere*, (2022). DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.132313
- [6] X. Xu, Z. Chen, Q. Li, D. Meng, H. Jiang, Y. Zhou, S. Feng, Y. Yang. *Microchemical J.*, **160** (2021). DOI: 10.1016/j.microc.2020.105708
- [7] K. Jiang, Y. Wang, C. Cai, H. Lin. *Advanced Materials*, **30** (26), 1800783 (2018)
- [8] Z. Tian, D. Li, E.V. Ushakova, V.G. Maslov, D. Zhou, P. Jing, D. Shen, S. Qu, A.L. Rogach. *Advanced Science*, **5** (9), 1800795 (2018). DOI: 10.1002/advs.201800795
- [9] Y. Ding, X. Wang, M. Tang, H. Qiu. *Advanced Science*, **9** (3) (2022). DOI: 10.1002/advs.202103833
- [10] W. Su, H. Wu, H. Xu, Y. Zhang, Y. Li, X. Li, L. Fan. *Mater. Chem. Front.*, **4** (3), 821 (2020). DOI: 10.1039/c9qm00658c
- [11] S. Khan, A. Dunphy, M.S. Anike, S. Belperain, K. Patel, N.H.L. Chiu, Z. Jia. *International J. Molecular Sciences*, **22** (13), 6786 (2021). DOI: 10.3390/IJMS22136786
- [12] D. Li, E.V. Ushakova, A.L. Rogach, S. Qu. *Small*, **17** (43), 2102325 (2021). DOI: 10.1002/SMLL.202102325
- [13] H. Ding, X.X. Zhou, J.S. Wei, X.B. Li, B.T. Qin, X.B. Chen, H.M. Xiong. *Carbon NY*, (2020). DOI: 10.1016/j.carbon.2020.06.024
- [14] E.A. Stepanidenko, I.D. Skurlov, P.D. Khavlyuk, D.A. Onishchuk, A.V. Koroleva, E.V. Zhizhin, I.A. Arefina, D.A. Kuryukov, D.A. Eurov, V.G. Golubev, A.V. Baranov, A.V. Fedorov, E.V. Ushakova, A.L. Rogach. *Nanomaterials*, **12**(3) (2022). DOI: 10.3390/nano12030543
- [15] H. Zhang, G. Wang, Z. Zhang, J.H. Lei, T.M. Liu, G. Xing, C.X. Deng, Z. Tang, S. Qu. *Light: Science & Applications*, **11** (1), 1 (2022). DOI: 10.1038/s41377-022-00798-5
- [16] M. Zheng, Y. Li, S. Liu, W. Wang, Z. Xie, X. Jing. *ACS Appl Mater Interfaces*, **8** (36), 23533 (2016). DOI: 10.1021/acsami.6b07453

- [17] Y.D. Xiao, R. Paudel, J. Liu, C. Ma, Z.S. Zhang, S.K. Zhou. *Int J. Mol. Med.*, **38** (5), 1319 (2016). DOI: 10.3892/IJMM.2016.2744/HTML
- [18] Hazardous Substances Data Bank (HSDB: 7547 - PubChem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7547>. Accessed April 6, 2023
- [19] D. Zhuang, H. Zhang, G. Hu, B. Guo. *J. Nanobiotechnology*, **20** (1), 1 (2022). DOI: 10.1186/S12951-022-01479-6
- [20] O. Perlman, I.S. Weitz, H. Azhari. *Phys. Med. Biol.*, **60** (15), 5767 (2015). DOI: 10.1088/0031-9155/60/15/5767
- [21] O. Perlman, A. Borodetsky, Y. Kauffmann, Y. Shamay, H. Azhari, I.S. Weitz. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2** (10) (2019). DOI: 10.1021/acsnm.9b00791
- [22] Y. Chen, P. Liu, P. Sun, J. Jiang, Y. Zhu, T. Dong, Y. Cui, Y. Tian, T. An, J. Zhang, Z. Li, X. Yang. *Theranostics*, **9** (5), 1453 (2019). DOI: 10.7150/THNO.29987
- [23] C. Song, Z. Ouyang, Y. Gao, H. Guo, S. Wang, D. Wang, J. Xia, M. Shen, X. Shi. *Nano Today*, **41** (2021). DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101325
- [24] H. Chen, Y. Qiu, D. Ding, H. Lin, W. Sun, G.D. Wang, W. Huang, W. Zhang, D. Lee, G. Liu, J. Xie, X. Chen. *Advanced Materials*, **30** (36) (2018). DOI: 10.1002/adma.201802748
- [25] S. Zheng, N. Yu, C. Han, T. Xie, B. Dou, Y. Kong, F. Zuo, M. Shi, K. Xu. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **511** (2), 207 (2019). DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.01.098
- [26] Y. Huang, L. Li, D. Zhang, L. Gan, P. Zhao, Y. Zhang, Q. Zhang, M. Hua, C. Jia. *Magn. Reson. Imaging*, **68**, 113 (2020). DOI: 10.1016/j.mri.2020.02.003
- [27] L. Cardo, L. Martínez-Parra, M. Cesco, B.M. Echeverría-Beistegui, M. Martínez-Moro, N. Herrero-Álvarez, M. Cabrerizo, S. Carregal-Romero, P. Ramos-Cabrer, J. Ruiz-Cabello, M. Prato. *Small*, 2206442 (2023). DOI: 10.1002/smll.202206442
- [28] G.K. Das, N.J.J. Johnson, J. Cramen, B. Blasiak, P. Latta, B. Tomanek, F.C.J.M. van Veggel. *J. Phys. Chem. Lett.*, **3** (4), 524 (2012). DOI: 10.1021/jz201664h
- [29] T. Samanta, C. Hazra, V. Mahalingam. *New J. Chemistry*, **39** (1), 106 (2015). DOI: 10.1039/C4NJ01647E
- [30] F. Wu, L. Yue, L. Yang, K. Wang, G. Liu, X. Luo, X. Zhu. *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **175** (2019). DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.11.054
- [31] Z. Ji, P. Ai, C. Shao, T. Wang, C. Yan, L. Ye, W. Gu. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **4** (6), 2089 (2018). DOI: 10.1021/acsbmaterials.7b01008
- [32] Q. Jia, J. Ge, W. Liu, X. Zheng, S. Chen, Y. Wen, H. Zhang, P. Wang. *Advanced Materials*, **30** (13) (2018). DOI: 10.1002/adma.201706090
- [33] M. Zhang, T. Zheng, B. Sheng, F. Wu, Q. Zhang, W. Wang, J. Shen, N. Zhou, Y. Sun. *Chemical Engineering J.*, **373** (2019). DOI: 10.1016/j.cej.2019.05.107
- [34] S. Sun, L. Zhao, D. Wu, H. Zhang, H. Lian, X. Zhao, A. Wu, L. Zeng. *ACS Appl. Bio. Mater.*, **4** (2), 1969 (2021). DOI: 10.1021/acsbm.0c01597
- [35] P.P. Zhu, Z. Cheng, L.L. Du, Q. Chen, K.J. Tan. *Langmuir*, **34** (34), 9982 (2018). DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b01230
- [36] Y. Liu, P. Wu, X. Wu, C. Ma, S. Luo, M. Xu, W. Li, S. Liu. *Talanta*, **210** (2020). DOI: 10.1016/j.talanta.2019.120649
- [37] M. Najafu, M. Shahgolzari, F. Bani, A.Y. Khosroushahi. *ACS Omega*, **7** (38), (2022). DOI: 10.1021/acsomega.2c04484
- [38] J. Du, Y. Zhao, J. Chen, P. Zhang, L. Gao, M. Wang, C. Cao, W. Wen, C. Zhu. *RSC Adv*, **7** (54) (2017). DOI: 10.1039/c7ra05383e
- [39] B. Zhang, B. Wang, E.V. Ushakova, B. He, G. Xing, Z. Tang, A.L. Rogach, S. Qu. *Small*, 2204158 (2022). DOI: 10.1002/smll.202204158
- [40] S. Caspani, R. Magalhães, J.P. Araújo, C.T. Sousa. *Materials*, **13** (11), 2586 (2020). DOI: 10.3390/ma13112586