

07

Наночастицы $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+}$ @ SiO_2 как термосенсоры и зонды для люминесцентной томографии биопрепаратов

© А.В. Леонтьев,¹ Л.А. Нуртдинова,¹ Е.О. Митюшкин,¹ А.Г. Шмелев,¹ Д.К. Жарков,¹ В.В. Андрианов,^{1,2} Л.Н. Муранова,² Х.Л. Гайнутдинов,^{1,2} Р.Р. Заиров,^{3,4} А.Р. Хазиева,⁴ А.Р. Мустафина,⁴ В.Г. Никифоров¹

¹ Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского КазНЦ РАН, 420029 Казань, Россия

² Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский федеральный университет, 420008 Казань, Россия

³ Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет, 420008 Казань, Россия

⁴ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088 Казань, Россия
e-mail: vgnik@mail.ru

Поступило в Редакцию 13 марта 2024 г.

В окончательной редакции 26 июля 2024 г.

Принято к публикации 30 июля 2024 г.

В качестве нанозондов для биомедицинских задач протестированы наночастицы диоксида кремния SiO_2 размером 55 nm, содержащие комплексы трис(2, 2'-бипиридил) рутения (II) $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+}$. Показано, что калибровка спектральных особенностей люминесцентного отклика на основе ратиометрического метода позволило использовать наночастицы в биологических средах в качестве термосенсоров с точностью $\pm 2^\circ\text{C}$ в биологически значимом диапазоне температур 20–50°C. Предложен и реализован метод люминесцентной томографии. В результате получена трехмерная модель поверхности живой нервной системы виноградной улитки *Helix lucorum* крымской популяции с разрешением 10 μm , что позволило выполнить демонстрационный эксперимент по удаленному измерению локальной температуры выбранной области на поверхности нейрона.

Ключевые слова: наноломинофоры, люминесцентные нанотермометры, наноразмерные био зонды, температурная чувствительность, ратиометрический метод, биовизуализация, люминесцентная томография.

DOI: 10.61011/JTF.2024.09.58680.83-24

Введение

Создание наноразмерных сенсоров и зондов является одной из перспективных и быстро развивающихся областей нанотехнологии. Особое внимание заслуживают материалы, у которых параметры люминесцентного отклика (интенсивность, форма спектра эмиссии, положение пиков, время затухания люминесценции и др.) зависят от состояния локального окружения [1–6]. Данная особенность позволяет создавать люминесцентные сенсоры для удаленного мониторинга характеристик среды с минимальным воздействием на окружение, что особенно актуально в работе с биологическими объектами [7–10].

Одним из важнейших физиологических параметров является температура. На сегодняшний день в качестве сенсоров температуры с высоким пространственным разрешением предлагаются флуоресцентные белки [11,12], квантовые точки [13,14], наноалмазы [15], золотые нанокластеры [16], молекулярные системы [17,18], лантаноидные наночастицы [19], полимерные и апконверсионные наночастицы [20–22]. К сожалению, среди довольно большого разнообразия люминесцентных наноматериалов нельзя отдать предпочтение какому-либо одному типу сенсоров, подходящему для широкого круга

биологических задач, в связи с чем поиск и разработка новых систем продолжается постоянно.

Еще одной важнейшей биомедицинской задачей является визуализация, когда внедренные в биопрепарат зонды позволяют детектировать их положение с помощью методов люминесцентной спектроскопии, которые отличаются высокой чувствительностью (с возможностью регистрации оптического сигнала от одиночного нанообъекта в режиме счета фотонов). Данная технология лежит в основе таких актуальных задач, как визуализация отдельных органов, транспорт лекарств, селективное воздействие на отдельные участки биоткани, тест-системы и др. [23–25].

В настоящей работе мы тестируем наночастицы (НЧ) диоксида кремния, размером 55 nm, инкапсулированные комплексами трис(2, 2'-бипиридил) рутения (II) $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+}$, на их пригодность в роли люминесцентных био зондов. Данные НЧ предложены в работе [26], где использовались их магнитно-флуоресцентные свойства в экспериментах по управлению активностью мотонейронов, полученных из спинного мозга новорожденных (P1–P3) крыс Wistar. Магнитная функция НЧ обеспечивалась за счет дополнительной инкапсуляции НЧ суперпарамагнитного оксида железа. С целью расшире-

ния функционала НЧ (без магнитных наночастиц) для их применения в более широком кругу биологических задач проведено изучение спектральных свойств комплексов $[Ru(dipy)_3]^{2+}$ внутри оболочки диоксида кремния в биологически значимом интервале температур 20–50°C. Эти исследования позволили провести калибровку спектральной интенсивности люминесцентного отклика НЧ в физиологическом растворе для реализации удаленного измерения температуры.

Для тестирования откалиброванных НЧ в роли термосенсоров были выбраны наземные легочные моллюски — виноградные улитки *Helix lucorum* крымской популяции. Данные животные вместе с другими видами моллюсков в настоящее время являются одними из наиболее востребованных объектов биологических исследований по изучению работы нервной системы и поведенческих реакций [27,28]. В частности, виноградные улитки широко используются в экспериментах по анализу механизмов обучения и памяти из-за своей относительно простой нервной системы, которая тем не менее обеспечивает богатое разнообразие поведенческих реакций. Их широкий спектр определяется сложными взаимодействиями безусловных рефлексов, модулируемых процессами привыкания, сенситизации и ассоциативного обучения. При этом довольно узкий ансамбль нейронов для той или иной поведенческой реакции надежно обеспечивает функционал нервной системы виноградной улитки. Важным фактором является то, что размеры тел нейронов до 200–300 μm в диаметре дают возможность безошибочно идентифицировать расположение клеток особей данного вида. Это важное обстоятельство открывает большие возможности для реализации различных экспериментов с применением биовизуализации на основе люминесцентных нанозондов. Помимо этого, интересной особенностью является поверхностный характер расположения нейронов в ганглиях.

В настоящей работе мы предлагаем использовать НЧ в качестве люминесцентных зондов на живых тканях изолированной нервной системы виноградной улитки для реализации топографического картирования их поверхности. В этой технике НЧ выступают в роли локальных источников люминесценции, положение которых в трехмерной системе координат определяется методами оптической конфокальной микроскопии, которая способна регистрировать излучение от единичных НЧ в режиме счета фотонов с латеральным разрешением 1 μm . В частности, такая техника в отличие от методов традиционной магнитно-резонансной томографии с разрешением порядка 1 mm позволяет детально исследовать объекты на клеточном уровне. В нашем эксперименте по люминесцентной томографии получена трехмерная цифровая модель с пространственным разрешением 10 μm . Это позволило не только в деталях определить морфологию отдельных участков, но и обеспечить прецизионный доступ к интересующим объектам для дальнейшей работы с ними. Поскольку

используемые для люминесцентной томографии НЧ одновременно являются и сенсорами температуры, был выполнен демонстрационный эксперимент по измерению локальной температуры на поверхности отдельного заранее выбранного нейрона, доступ к которому был осуществлен с помощью трехмерной модели.

1. Эксперимент

В качестве люминесцентных зондов были использованы комплексы $[Ru(dipy)_3]^{2+}$, инкапсулированные в оболочку SiO_2 размером 55 ± 5 nm (рис. 1, *a*). Известно, что инкапсуляция флуоресцентных органических или неорганических соединений в кремниевые наночастицы является одним из эффективных способов защиты от негативного воздействия поверхностных тушителей люминесценции в биологических средах [29,30]. В настоящей работе для создания люминесцентных НЧ были использованы подходы, подробно изложенные в [26], где также представлена их детальная характеристика.

Изучение температурной зависимости люминесцентных свойств НЧ, помещенных в физиологический раствор, проводилось на конфокальном микроскопе. В качестве возбуждающего источника был использован диодный лазер с длиной волны 405 nm. Лазерное облучение вызывало интенсивную люминесценцию, хорошо видимую невооруженным глазом (рис. 1, *b*). Система регистрации позволяла детектировать спектр люминесценции в диапазоне длин волн 350–1100 nm. Четырехкратный объектив, собирающий излучение, и система позиционирования лазерного луча обеспечивали пространственное латеральное разрешение микроскопа 10 μm .

Регистрация данных в эксперименте по люминесцентной томографии проходила следующим образом. Образец, представляющий собой живую изолированную нервную систему виноградной улитки в физиологическом растворе, помещался в фокальной плоскости объектива. Далее производилось многократное сканирование объекта с помощью системы позиционирования на основе гальванометрического сканера, перемещающей лазерный луч вдоль поверхности образца. Аксиальное сканирование осуществлялось регулировкой высоты предметного столика микроскопа. Таким образом собирался массив данных, представляющий собой зависимость интенсивности люминесценции от координат фокального пятна. Площадь сканируемой поверхности составила 2.7×2.7 mm. Спектр регистрируемой люминесценции, представленный на рис. 1, *b*, а также в работе [26], соответствовал характерной широкой бесструктурной линии комплексов $[Ru(dipy)_3]^{2+}$.

В качестве биопрепарата была выбрана изолированная нервная система наземного легочного моллюска *Helix lucorum* (виноградная улитка) крымской популяции. Нервная система препарата включала в себя подглоточный комплекс ганглиев, состоящий из плевральных, париетальных, педальных и висцерального ган-

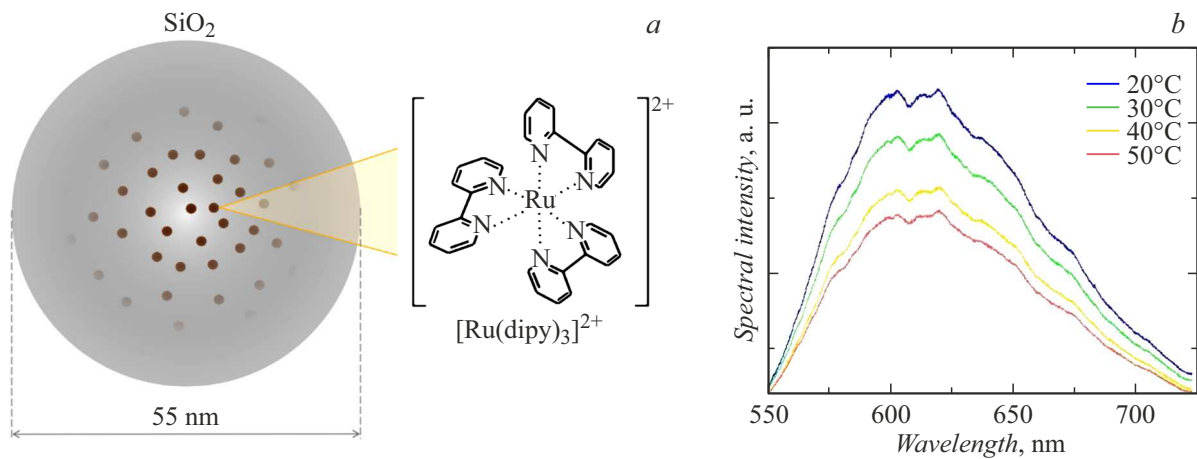


Рис. 1. Схематическое изображение рутениевых комплексов $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+}$, помещенных в кремниевую оболочку SiO_2 (a). Температурная зависимость спектров люминесценции при лазерном возбуждении на длине волны 405 nm (b).

глий. Вольфрамовые скобки использовались для фиксации окологлоточного кольца. Соединительно-тканые оболочки на поверхности нервных клеток удалялись с помощью пинцетов и миниатюрного скальпеля под бинокулярным микроскопом. Биопрепарат помещался в физиологический раствор следующего состава: NaCl — 80 mM, KCl — 4 mM, CaCl_2 — 7 mM, MgCl_2 — 5 mM, NaHCO_3 — 5 mM; $\text{pH} = 7.6\text{--}7.8$.

2. Температурная калибровка нанолюминофоров

Известно, что в результате поглощения света в области 405 nm в комплексе $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+}$ возникает состояние с переносом заряда от металла к лиганду. Процесс релаксации данного возбужденного состояния проходит через несколько этапов. Сначала за счет быстрых интеркомбинационных процессов синглетное возбужденное состояние переходит в триплетное. Затем следуют переходы по механизмам многофононной и излучательной релаксации. В свою очередь, излучательные переходы приводят к появлению широкой эмиссионной полосы от оранжевого до ближнего инфракрасного диапазона, характерный вид спектра которой представлен на рис. 1, b [31,32].

Исследование температурной зависимости и проверка возможности удаленного измерения температуры были выполнены следующим образом. Известно, что водная среда и ее температура могут оказывать существенное влияние на параметры люминесценции НЧ. Поскольку осуществлять вариацию температуры НЧ внутри живого биопрепарата не представлялось возможным, в качестве модельной среды, близкой к живому биопрепарату, был выбран физиологический раствор. Таким образом, НЧ были помещены в физиологический раствор, температура которого медленно варьировалась в биологически значимом диапазоне 20–50°C. Именно эти спектраль-

ные интенсивности, полученные на оптическом конфокальном микроскопе, показаны на рис. 1, b.

Видно, что яркость люминесценции, представляющую собой полную интегральную интенсивность, имеет выраженную температурную зависимость. Однако использовать данный параметр для температурной калибровки НЧ и последующего измерения температуры нецелесообразно. Это связано с огромным количеством сопутствующих факторов (таких, как геометрия эксперимента, длина оптического пути, рассеяние в среде, параметры лазера, параметры регистрирующей системы и др.), которые в совокупности оказывают значительное влияние на интенсивность регистрируемого сигнала. На практике их одновременный контроль представляет собой довольно сложную задачу, многократно усложняющую эксперимент. Пренебрежение этими факторами приводит к очень плохой повторяемости результатов из-за постоянно возникающих систематических ошибок.

Существует иной подход, использующий ратиометрический принцип. Он основан на анализе температурных зависимостей относительных интенсивностей различных участков спектра люминесценции. Главное преимущество ратиометрического подхода состоит в том, что он позволяет нивелировать систематические ошибки, связанные с регистрацией абсолютных значений интенсивности люминесценции.

Таким образом, ратиометрический метод был положен в основу калибровки температурной зависимости НЧ в физиологическом растворе. Сначала с помощью фурье-преобразования спектры люминесценции были „очищены“ от высокочастотной фурье-компоненты, связанной с низкочастотными случайными флуктуациями сигнала. Далее была произведена нормировка сглаженных спектральных зависимостей на их максимальные значения. Обработанные таким образом температурные зависимости спектров люминесценции показаны на рис. 2, a.

В целом хорошо видно, что спектральный профиль нормированной люминесценции довольно слабо меня-

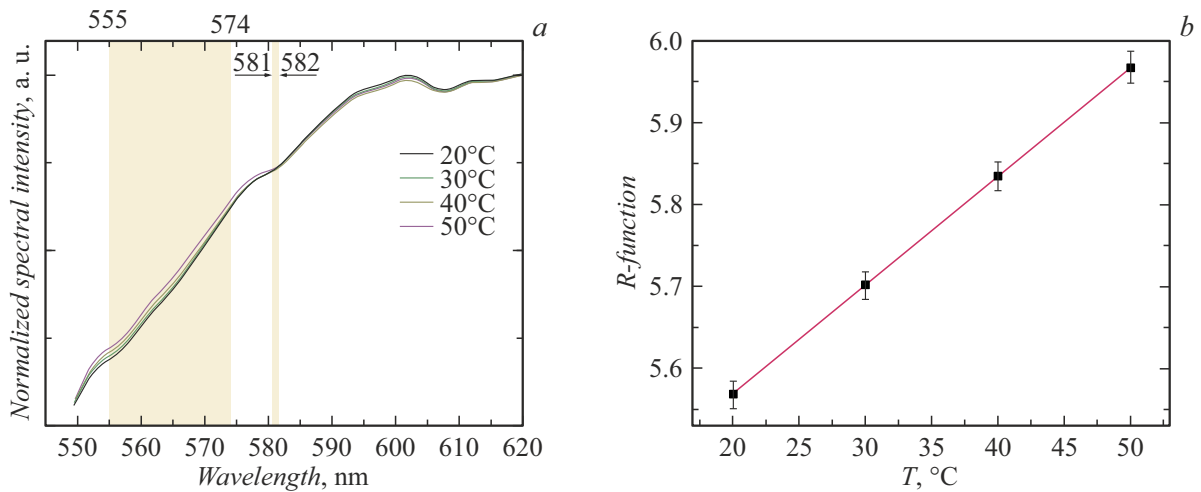


Рис. 2. *a* — сглаженные и нормированные спектральные интенсивности люминесценции в зависимости от температуры. Цветом выделены области 555–574 и 581–582 nm для вычисления R -функции (I); *b* — температурная зависимость R -функции, которую можно использовать в качестве калибровки для удаленного измерения температуры (красная линия). Черные квадраты — результат экспериментального измерения.

ется в заданном температурном диапазоне. Между тем существуют участки, где спектральная интенсивность заметно зависит от температуры. Так, явные изменения сигнала люминесценции присутствуют в областях 550–580 и 590–610 nm.

Был проведен сравнительный анализ изменений различных областей нормированной спектральной интенсивности с температурой для поиска оптимальных параметров. В результате установлено, что наилучший результат по чувствительности и соотношению сигнал/шум достигается в случае выбора R -функции, определенной как отношение интенсивностей для спектральных диапазонов 555–574 nm (I_1) и 581–582 nm (I_2):

$$R = I_1/I_2. \tag{1}$$

В области температур 20–50°C данная R -функция хорошо аппроксимируется линейной зависимостью вида

$$R(T) = 0.012 \cdot T + 5.638. \tag{2}$$

Важно отметить, что выражение (2) одновременно является и калибровочной функцией для удаленного измерения температуры (рис. 2, *b*). В условиях нашего эксперимента путем вычисления среднего квадратичного отклонения на основе калибровочной функции (2) при многократных измерениях установлено, что точность определения температуры составляет величину $\pm 2^\circ\text{C}$. Следует пояснить, что данная величина главным образом определяется параметрами регистрирующей системы оптического конфокального микроскопа. Известно, что накопление сигнала (например, в тех же самых условиях без увеличения времени регистрации, а путем сужения спектральных диапазонов до значимых областей 555–574 и 581–582 nm) может существенно повысить точность измерения температуры предложенным методом.

Отметим, что, несмотря на сравнительно высокую абсолютную чувствительность S_A в выбранном диапазоне температур

$$S_A = \frac{dR(T)}{dT} = 12 \cdot 10^{-3} (\text{°C})^{-1}, \tag{3}$$

довольно большая погрешность измерения свидетельствует о дополнительных факторах, влияющих на регистрируемую люминесценцию. Возможно, одним из таких факторов может быть фотодеградация НЧ под действием интенсивного облучения. Изучение фотостабильности НЧ и влияние продолжительного лазерного воздействия в рамках настоящей работы не проводились. Отметим важность такой информации для практического использования НЧ в роли термосенсоров с учетом того, что интенсивность лазерного возбуждения в оптическом конфокальном микроскопе достигает значений порядка 10^3 W/mm^2 [33]. Изучение параметров и механизмов предполагаемой фотодеградации являются предметом дальнейших исследований.

С точки зрения практического применения большое значение имеет относительная чувствительность:

$$S_R(T) = \frac{S_A}{R(T)} = \frac{1}{T + 469.8}. \tag{4}$$

Ее максимальное значение в диапазоне температур 20–50°C составляет $0.002 (\text{°C})^{-1}$, что также указывает на существенную зависимость точности измерения температуры от экспериментальной погрешности измерения сигнала люминесценции.

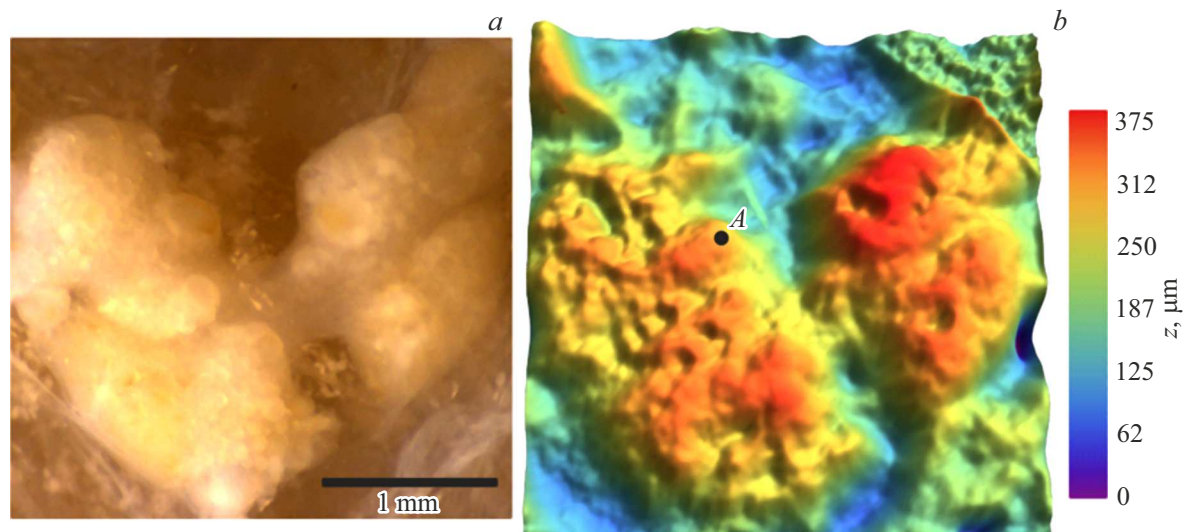


Рис. 3. Поверхность подглоточного комплекса ганглиев (нервная система виноградной улитки). *a* — изображение оптического микроскопа; *b* — трехмерная поверхность биологического образца на основе послойного сканирования люминесцентного сигнала наночастиц $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+} @ \text{SiO}_2$. Точкой *A* обозначена поверхность нейрона, где измерялась локальная температура.

3. Определение морфологии поверхности нервной системы виноградной улитки

Для реализации люминесцентной томографии поверхность изолированной нервной системы виноградной улитки была покрыта люминесцентными НЧ. Для этого в биопрепарат было добавлено 0.1 ml водного коллоидного раствора с концентрацией НЧ, равной 0.5 g/l. Эффективная адсорбция SiO_2 -наночастиц на биотканях [34] привела к быстрому осаждению большинства НЧ $[\text{Ru}(\text{dipy})_3]^{2+} @ \text{SiO}_2$ на поверхность нервной системы.

Используемая конфигурация конфокального микроскопа обеспечила регистрацию оптического сигнала от какого-либо объекта с аксиальным разрешением $10 \mu\text{m}$. С помощью гальванометрического сканера достигалось латеральное изменение координаты поверхности с разрешением $10 \mu\text{m}$. В результате данная техника позволила провести измерение интенсивности оптического сигнала в зависимости от положения на заданной плоскости сканирования (оптический срез).

Для выполнения томографии поверхности нервной системы на основе регистрации люминесцентного отклика при возбуждении лазером на длине волны 405 nm были сняты 17 оптических срезов S_{XYZ} с полем сканирования размером $2.7 \times 2.7 \text{ mm}$, где S_{XYZ} — это интенсивность люминесцентного сигнала, X и Y — координаты поверхности, Z — положение фокальной плоскости оптического конфокального микроскопа. Снятые 17 оптических срезов одного и того же участка образца отличались положением Z -координаты, что обеспечило информацию о глубине люминесцирующего слоя. Далее массив экспериментальных данных был обработан следующим

образом. Высота поверхности с заданными X - и Y -координатами H_{XY} находилась на основе анализа сигналов всех сканов:

$$H_{XY} = \frac{\sum_{Z=1}^{17} Z dZ S_{XYZ}}{\sum_{Z=1}^{17} S_{XYZ}}, \quad (5)$$

где dZ — расстояние между фокальными плоскостями соседних сканов, которое в условиях эксперимента равнялось $22 \mu\text{m}$. Результаты описанной процедуры представлены на рис. 3, где для сравнения также приведено изображение той же области, снятое на оптическом микроскопе. Видно, что полученная цифровая трехмерная поверхность с помощью обработки люминесцентного сигнала на конфокальном микроскопе однозначно соответствует оптическому снимку. Более того, она позволяет получить гораздо более детальную информацию о морфологии поверхности, чем двухмерное изображение оптического микроскопа.

Следующей многообещающей возможностью является доступ к любой точке отсканированной поверхности с возможностью воздействия лазерного излучения или регистрации оптического сигнала. При этом важно отметить, что методы конфокальной микроскопии могут обеспечить пространственное разрешение до $1 \mu\text{m}$.

В нашем случае используемые в люминесцентной томографии НЧ одновременно являются термосенсорами, что позволило осуществить мониторинг локальной температуры. На рис. 4 показаны результаты демонстрационного эксперимента по измерению температуры на поверхности нейрона — область *A* на рис. 3, *b*. Анализ спектра люминесценции на основе калибровочной R -функции (2) дает величину локальной температуры

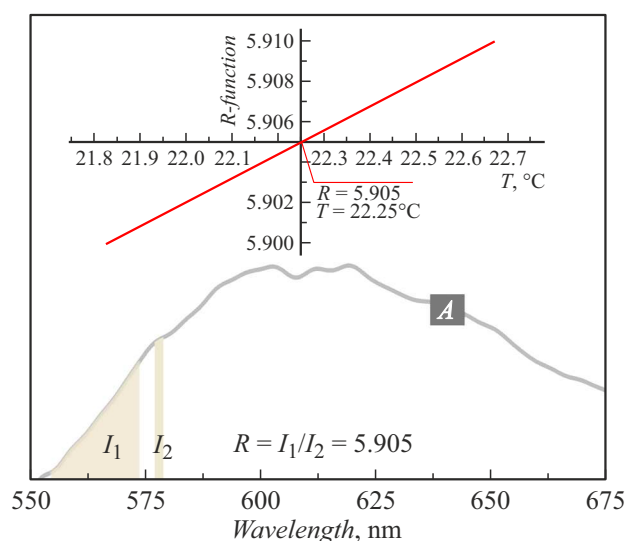


Рис. 4. Спектр люминесценции НЧ на поверхности нервной системы виноградной улитки в области А на рис. 3, на основании которого вычислено соотношение $R = I_1/I_2 = 5.095$. На вставке показана калибровочная R -функция и определена локальная температура $T = 22 \pm 2^\circ C$.

$22 \pm 2^\circ C$. Эти данные вполне согласуются температурой физиологического раствора $23 \pm 0.5^\circ C$, которая контролировалась классическим методом с помощью терморезистора.

Заключение

В работе представлены результаты применения синтезированных нами НЧ $[Ru(dipy)_3]^{2+}$ @ SiO_2 размером 55 nm в роли термосенсоров и люминесцентных зондов, пригодных для использования в живых биологических средах. На основе методов конфокальной микроскопии реализован ратиометрический способ удаленного измерения температуры путем калибровки спектральных особенностей люминесцентного отклика. В условиях проведенного эксперимента точность измерения в биологически значимом диапазоне температур 20–50°C составила $\pm 2^\circ C$.

Предложен метод люминесцентной томографии и выполнено картирование поверхности живой нервной системы виноградной улитки путем нанесения на нее НЧ и сканирования люминесцентного сигнала. Полученная цифровая трехмерная модель с пространственным разрешением 10 μm не только отражает полную информацию о морфологических особенностях поверхности, но и обеспечивает доступ к любой точке поверхности для дальнейших экспериментов. В частности, это позволило провести демонстрационный эксперимент по удаленному измерению температуры на поверхности выбранного нейрона с точностью $\pm 2^\circ C$. В заключении отметим, что представленные результаты, вместе с работой [26], свидетельствуют о многофункциональном характере и

универсальности подхода создания люминесцентных НЧ на основе кремневой оболочки SiO_2 и инкапсулированных комплексов $[Ru(dipy)_3]^{2+}$.

Благодарности

Работа с биопрепаратом проводилась в рамках темы государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

Финансирование работы

Спектроскопические измерения выполнены при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-42-10012, <https://rscf.ru/project/23-42-10012/>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] C.D.S. Brites, A. Millan, L.D. Carlos. *Lanthanides in Luminescent Thermometry* (Elsevier, 2016)
- [2] C.D.S. Brites, S. Balabhadra, L.D. Carlos. *Adv. Opt. Mater.*, 7 (5), 1801239 (2019). DOI: 10.1002/adom.201801239
- [3] D. Wencel, T. Abel, C. McDonagh. *Analyt. Chem.*, 86, 15 (2014). DOI: 10.1021/ac4035168
- [4] S. Radun, H.R. Tschiche, D. Moldenhauer, U. Resch-Genger. *Sens. Actuators. B.*, 251, 490 (2017). DOI: 10.1016/j.snb.2017.05.080
- [5] Y. Choi, L. Kothhoff, L. Olejko, U. Resch-Genger, I. Bald. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 10 (27), 23295 (2018). DOI: 10.1021/acsami.8b03585
- [6] А.Г. Шмелев, Д.К. Жарков, А.В. Леонтьев, В.Г. Никифоров, Д.Н. Петров, М.А. Крылов, Х.Э. Клавихо, В.С. Лобков. *Изв. РАН. Сер. физ.*, 86 (12), 1719 (2022). DOI: 10.31857/S0367676522120262 [A.G. Shmelev, D.K. Zharkov, A.V. Leontyev, V.G. Nikiforov, D.N. Petrov, M.F. Krylov, J.E. Clavijo, V.S. Lobkov. *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.*, 86 (12), 1463 (2022). DOI: 10.3103/S1062873822120243]
- [7] А.Г. Шмелев, В.Г. Никифоров, Д.К. Жарков, В.В. Андрианов, Л.Н. Муранова, А.В. Леонтьев, Х.Л. Гайнутдинов, В.С. Лобков, М.Х. Алькатани, Ф.Р. Хеммер. *Изв. РАН. Сер. физ.*, 84 (12), 1696 (2020). DOI: 10.31857/S0367676520120352 [A.G. Shmelev, V.G. Nikiforov, D.K. Zharkov, V.V. Andrianov, L.N. Muranova, A.V. Leontyev, Kh.L. Gainutdinov, V.S. Lobkov, M.H. Alkahtani, P.R. Hemmer. *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.*, 84 (12) 1439 (2020). DOI: 10.3103/S1062873820120357]
- [8] Д.К. Жарков, О.Е. Митюшкин, А.В. Леонтьев, Л.А. Нуртдинова, А.Г. Шмелев, Н.М. Лядов, А.В. Пашкевич, А.П. Сайко, О.Х. Хасанов, В.Г. Никифоров. *Изв. РАН. Сер. физ.*, 87 (12), 1735 (2023). DOI: 10.31857/S036767652370299X [D.K. Zharkov, E.O. Mityushkin, A.V. Leontiev, L.A. Nurtdinova, A.G. Shmelev, N.M. Lyadov, A.V. Pashkevich, A.P. Saiko, O.K. Khasanov, V.G. Nikiforov. *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.*, 87, 1817 (2023). DOI: 10.1134/S1062873823704191]

- [9] P. Lu, J. Ai. *Talanta Open.*, **8**, 100248 (2023). DOI: 10.1016/j.talo.2023.100248
- [10] J.V. Jun, D.M. Chenoweth, E.J. Petersson. *Org. Biomol. Chem.*, **18** (30), 5747 (2020). DOI: 10.1039/d0ob01131b
- [11] J.S. Donner, S.A. Thompson, M.P. Kreuzer, G. Baffou, R. Quidant. *Nano Lett.*, **12** (4), 2107 (2012). DOI: 10.1021/nl300389y
- [12] S. Kiyonaka, T. Kajimoto, R. Sakaguchi, D. Shinmi, M. Omatsu-Kanbe, H. Matsuura, H. Imamura, T. Yoshizaki, I. Hamachi, T. Morii, Y. Mori. *Nature Meth.*, **10**, 1312 (2013). DOI: 10.1038/nmeth.2690
- [13] J. Yang, H. Yang, L. Lin. *ACS Nano*, **5**, 5067 (2011). DOI: 10.1021/nn201142f
- [14] L.M. Maestro, E.M. Rodriguez, F.S. Rodriguez, M.C. Iglesias-de la Cruz, A. Juarranz, R. Naccache, F. Vetrone, D. Jaque, J.A. Capobianco, J.G. Sole. *Nano Lett.*, **10**, 5109 (2010). DOI: 10.1021/nl1036098
- [15] G. Kucsko, P.C. Maurer, N.Y. Yao, M. Kubo, H.J. Noh, P.K. Lo, H. Park, M.D. Lukin. *Nature*, **500**, 54 (2013). DOI: 10.1038/nature12373
- [16] L. Shang, F. Stockmar, N. Azadfar, G.U. Nienhaus. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 11154 (2013). DOI: 10.1002/anie.201306366
- [17] S. Arai, S.-C. Lee, D. Zhai, M. Suzuki, Y.T. Chang. *Sci. Reports*, **4**, 6701 (2014). DOI: 10.1038/srep06701
- [18] S. Arai, M. Suzuki, S.J. Park, J.S. Yoo, L. Wang, N.-Y. Kang, H.-H. Ha, Y.-T. Chang. *Chem. Commun.*, **51**, 8044 (2015). DOI: 10.1039/C5CC01088H
- [19] R.R. Zairov, A.P. Dovzhenko, A.S. Sapunova, A.D. Voloshina, K.A. Sarkanich, A.G. Daminova, I.R. Nizameev, D.V. Lapaev, S.N. Sudakova, S.N. Podyachev, K.A. Petrov, A. Vomiero, A.R. Mustafina. *Sci Rep.*, **10** (1), 20541 (2020). DOI: 10.1038/s41598-020-77512-1
- [20] T. Tsuji, S. Yoshida, A. Yoshida, S. Uchiyama. *Analyt. Chem.*, **85**, 9815 (2013). DOI: 10.1021/ac402128f
- [21] T. Hayashi, N. Fukuda, S. Uchiyama, N. Inada. *PLoS ONE.*, **10** (2), e0117677 (2015). DOI: 10.1371/journal.pone.0117677
- [22] P. Li, M. Jia, G. Liu, A. Zhang, Z. Sun, Z. Fu. *ACS Appl. Bio Mater.*, **2** (4), 1732 (2019). DOI: 10.1021/acsabm.9b00115
- [23] H.S. Lahoti, S.D. Jogdand. *Cureus*, **14** (9), e28923 (2022). DOI: 10.7759/cureus.28923
- [24] P. Bon, L. Cognet. *ACS Photonics*, **9** (8), 2538 (2022). DOI: 10.1021/acsp Photonics.2c00606
- [25] J. Wallyn, N. Anton, S. Akram, T.F. Vandamme. *Pharm Res.*, **36** (6), 78 (2019). DOI: 10.1007/s11095-019-2608-5
- [26] S. Fedorenko, A. Stepanov, G. Sibgatullina, D. Samigullin, A. Mukhitov, K. Petrov, R. Mendes, M. Rummeli, L. Giebeler, B. Weise, T. Gemming, I. Nizameev, K. Kholin, A. Mustafina. *Nanoscale*, **11** (34), 16103 (2019). DOI: 10.1039/C9NR05071J
- [27] P.M. Balaban. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **26** (5), 597 (2002). DOI: 10.1016/S0149-7634(02)00022-2
- [28] V.V. Andrianov, T.K. Bogodvid, I.B. Deryabina, A.N. Golovchenko, L.N. Muranova, R.R. Tagirova, A.K. Vinarskaya, K.L. Gainutdinov. *Front. Behav. Neurosci.*, **9**, 1 (2015). DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00279
- [29] A.R. Mustafina, S.V. Fedorenko, O.D. Konovalova, A.Yu. Menshikova, N.N. Shevchenko, S.E. Soloveva, A.I. Konovalov, I.S. Antipin. *Langmuir*, **25** (5), 3146 (2009). DOI: 10.1021/la8032572
- [30] S.V. Fedorenko, O.D. Bochkova, A.R. Mustafina, V.A. Burilov, M.K. Kadirov, C.V. Holin, I.R. Nizameev, V.V. Skripacheva, A.Y. Menshikova, I.S. Antipin, A.I. Konovalov. *J. Phys. Chem. C*, **114** (14), 6350 (2010). DOI: 10.1021/jp912225u
- [31] V. Balzani, G. Bergamini, S. Campagna, F. Puntoriero. *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds* (Springer, Berlin, Heidelberg, 2007)
- [32] N.D. McClenaghan, Y. Leydet, B. Maubert, M.T. Indelli, S. Campagna. *Coord. Chem. Rev.*, **249**, 1336 (2005). DOI: 10.1016/j.ccr.2004.12.017
- [33] D.K. Zharkov, A.V. Leontyev, A.G. Shmelev, L.A. Nurtdinova, A.P. Chuklanov, N.I. Nurgazizov, V.G. Nikiforov. *Micromachines*, **14**, 1075 (2023). DOI: 10.3390/mi14051075
- [34] A. Rimola, D. Costa, M. Sodupe, J.-F. Lambert, P. Ugliengo. *Chem. Rev.*, **113** (6), 4216 (2013). DOI: 10.1021/cr3003054