

02

Спектрально-люминесцентные свойства новых фотоуправляемых мультимодальных алмазосодержащих наноконструкций для тераностики различных заболеваний

© Ю.А. Кальвинковская¹, Т.А. Павич¹, А.А. Таболич¹, Динг Ван Чунг², В.А. Лапина¹

¹ Институт физики им Б.И. Степанова Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Институт физики Вьетнамской академии наук и технологий, Ханой, Вьетнам

e-mail: juliet@ifanbel.bas-net.by

Поступила в редакцию 26.06.2024 г.

В окончательной редакции 26.06.2024 г.

Принята к публикации 18.12.2024 г.

Синтезированы гибридные комплексы тетрааминофенилпорфирина с наноалмазами и гиалуроновой кислотой. Спектроскопическими методами изучены их основные фотофизические свойства. Показано, что порфирины в составе комплексов способны выступать в качестве фотосенсибилизаторов, поскольку сохраняют свою способность генерировать синглетный кислород. Оценены значения квантовых выходов генерации синглетного кислорода относительным методом. Такие комплексы могут быть перспективны для разработки методов оптической тераностики.

Ключевые слова: наноразмерные алмазы, гибридные комплексы, тетрааминофенилпорфирин, гиалуроновая кислота, спектрально-люминесцентные свойства, генерация синглетного кислорода, оптическая тераностика.

DOI: 10.61011/OS.2024.12.59805.6820-24

Введение

Одним из основных направлений биомедицинской оптики является создание мультимодальных наноструктур для оптической тераностики различных заболеваний, сочетающих диагностические и терапевтические функции, объединенные в единый последовательный или одновременный процесс в рамках общей технологической платформы [1,2]. Наноконструкции для оптической тераностики состоят из наночастицы-носителя, оптически активного терапевтического агента и селективного вектора. Поиск таких композиций для использования в биомедицине является актуальной проблемой.

Сегодня хорошо известны наноконструкции для тераностики, состоящие из различных наночастиц (мицелл, полимерных матриц, липосом, квантовых точек, наночастиц углерода и т.д.) и инкапсулированных в них веществ для лечения и диагностики опухолей, которые имеют большие перспективы в медицине [3,4]. Новые возможности для этих исследований открываются благодаря использованию различных углеродных наноструктур в качестве несущей платформы. Поверхностная активация углеродных наноструктур биологически активными соединениями, например порфиринами, является одним из путей создания медицинских средств, в частности новых типов фотосенсибилизаторов [5,6].

Порфирины являются бесценными синтетическими строительными блоками для получения различных комплексов, поскольку они обладают замечательными фотофизическими свойствами, которые могут быть использо-

ваны как для оптической визуализации, так и для фотодинамической терапии [7]. Благодаря своему строению, наличию тетрапиррольных макроциклов, они обладают широкими возможностями, как для химической модификации координационной сферы, так и периферии макроциклов с целью создания разнообразных химических структур. Также макроциклическая структура с высокой степенью π -сопряжения порфиринов обуславливает высокую степень поглощения света в ультрафиолетовом и видимом оптическом диапазонах.

В качестве таргетирующего агента была выбрана гиалуроновая кислота (Hyal). Гиалуроновая кислота — это природный биополимер, относящийся к классу гликозаминогликанов, которая обладает высоким сродством к биологическим тканям, в которых содержится в значительном количестве [8]. Она может обеспечить защиту доставляемого лекарственного препарата и улучшить растворимость гидрофобных лекарств. Гиалуроновая кислота играет сигнальную роль в различных клеточных процессах, таких как морфогенез, воспаление, восстановление поврежденных тканей, процессы, протекающие в тканях опухолей [9]. Обнаружено, что она также обладает высоким сродством к рецепторам RHAMM (рецептор опосредованной подвижности, гиалуронан), которые переэкспрессируются клетками некоторых видов рака и локализуются на их поверхности [10]. Показано, что гиалуроновая кислота — перспективный модификатор поверхности углеродных препаратов на их основе [11].

Поверхность наноалмазов (ND) содержит кислородсодержащие группы, например, карбоксильные, карбо-

Таблица 1. Свойства используемых ND-порошков

Характеристики	Единица измерения	Образцы ND
Средний размер микрокристаллитов	nm	4–8
Средний размер первичных агрегатов	nm	20–30
Удельная площадь поверхности (ВЕТ)	m ² /g	300–350
Электрокинетический потенциал (рН 7.36)	mV	–20 – 25

нильные и гидроксильные, а также первичные аминогруппы, благодаря чему на них можно с достаточно высокой эффективностью иммобилизовать различные порфирины и биомакромолекулы. Наночастицы на основе гиалуроновой кислоты способны узнавать RНАММ-экспрессирующие клетки, связываться с ними и, таким образом, точно доставлять связанные с частицами лекарственные препараты к раковой клетке.

Целью настоящей работы является разработка фотоуправляемой мультимодальной композиции, основанной на ND-частицах, обладающей фотодинамической активностью для использования в тераностике заболеваний. В основе решения поставленной цели лежит сочетание уникальных свойств порфиринов (возможность связывания с ND-частицами, эффективные фотолюминесцентные свойства, способность генерировать синглетный кислород) и эксклюзивных свойств ND (наноразмерность, высокая химическая стабильность, способность к модификации, биосовместимость, отсутствие токсичности).

Экспериментальная часть

Задачей настоящей работы было сконструировать структуру потенциального фотосенсибилизатора (РС) в виде гибридного органо-неорганического комплекса таким образом, чтобы сохранить ключевые характеристики порфиринового макроцикла, благодаря которым он может быть максимально эффективным РС, и минимизировать побочные реакции, потенциально приводящие к нежелательным дополнительным эффектам в последующих экспериментах *in vitro*. В частности, фиксация молекул порфирина на частицах ND предотвратит их взаимодействие друг с другом с образованием димеров и тримеров и т.д., что способствует сохранению их спектральных и люминесцентных свойств. Учитывая эти условия и анализируя доступные подходы к синтезу замещенных порфиринов с наночастицами, был выбран 5,10,15,20-(тетра-4-аминофенил)порфирин (ТАРР) и ND, характеристики которых представлены в табл. 1 [12].

Приготовление образцов

Синтез гибридного комплекса тетрааминофенилпорфирина с ND и гиалуроновой кислотой (ND-TAPP-Hyal) проводился в два этапа:

1) взаимодействие частиц ND в реакции ацилирования карбоксильных групп на функционализированных частицах ND и аминогрупп периферийных заместителей порфирина с образованием амидной связи,

2) активация карбоксильных групп на гиалуроновой кислоте и проведение реакции ацилирования свободных аминогрупп на 5,10,15,20-(тетра-4-аминофенил)порфирине в конъюгате ND-TAPP и карбоксильных групп на гиалуроновой кислоте.

Синтез конъюгата ND-TAPP

Для синтеза конъюгата порфирина с ND мы использовали тетрааминофенилпорфирин от PorphyChem (Франция), ND детонационного синтеза) от производителя НП ЗАО „Синта“ (г. Минск, Республика Беларусь), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI), диметиламинопиридин (DMAP) и диметилсульфоксид (DMSO) производства фирмы „Sigma-Aldrich“, диэтиловый эфир марки (х. ч.).

Химический синтез: 20 ml безводного DMSO добавляли к порошку ND (100 mg) в круглодонную колбу вместимостью 50 ml, перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 h и диспергировали в течение 10 min. Полученный коллоид обрабатывали ультразвуком (22 kHz) в течение 40 min и перемешивали в течение 3 h при температуре 40°C на магнитной мешалке в атмосфере аргона. Далее к приготовленной суспензии в DMSO добавляли 15 mg TAPP и перемешивали на магнитной мешалке в течение 48 h при комнатной температуре. Реакционную смесь центрифугировали (20 min при 10000 rpm) и получали темный осадок с лёгким зеленоватым оттенком.

Синтез конъюгата ND-TAPP-Hyal

15 ml безводного DMSO и 3 ml безводного пиридина добавляли в круглодонную колбу вместимостью 50 ml с 50 mg гиалуроновой кислоты и перемешивали на магнитной мешалке в течение 1 h, а затем добавляли 30 mg 1,1-карбонилдиимидазола и перемешивали в течение 3 h при 60°C на магнитной мешалке в атмосфере аргона. Затем к реакционной смеси добавляли ND-TAPP (50 mg), полученный в ходе предыдущего синтеза, в 10 ml безводного DMSO и обрабатывали ультразвуком (22 kHz) в течение 40 min. Затем добавляли 10 mg DMAP и продолжали перемешивать на магнитной мешалке в течение 24 h при 60°C.

После завершения реакции смесь центрифугировали (20 min при 10000 rpm) и после отделения жидкостинаполнителя получали осадок с зеленоватым оттенком. Полученный конъюгат ND-TAPP-Hyal очищали от свободной гиалуроновой кислоты и побочных продуктов реакции путем трехкратной промывки в 10 ml DMSO

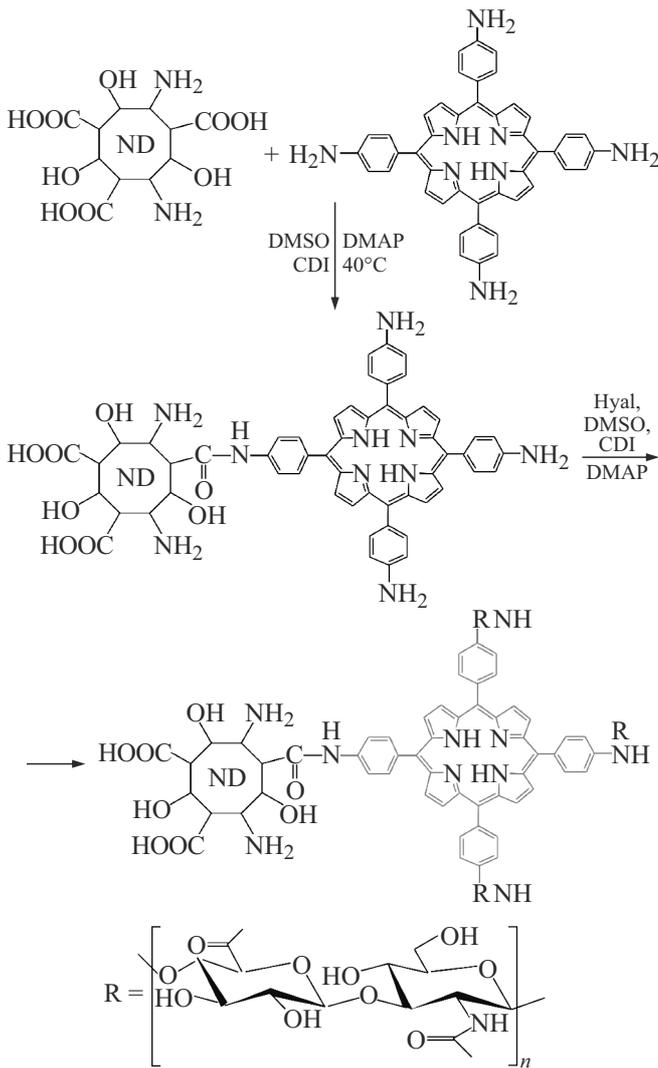


Рис. 1. Схема синтеза комплекса ND-TAPP-Hyal.

и 10 ml диэтилового эфира с последующим центрифугированием (20 min при 10000 rpm). Было получено 70 mg мелкодисперсного серо-зелёного порошка конъюгата ND-TAPP-Hyal. На рис. 1 показана схема синтеза комплекса ND-TAPP-Hyal.

Спектральные измерения

Для записи спектров поглощения, а также спектров флуоресценции, возбуждения флуоресценции и кинетики флуоресценции были приготовлены растворы свободного основания TAPP и гибридных комплексов ND-TAPP, ND-TAPP-Hyal в DMSO при $T = 293$ K. Спектры поглощения растворов TAPP и в составе комплексов в DMSO регистрировались на двухлучевом спектрофотометре Varian Cary 500 (США). Измерения проводились в кварцевых кюветках толщиной 1 см.

Измерения стационарных спектров флуоресценции, возбуждения флуоресценции проводились с исполь-

зованием многофункционального спектрофлуориметра Fluorolog-3 (Horiba Scientific, США-Франция-Япония). В стационарных измерениях в качестве источника возбуждения флуоресценции выступала непрерывная ксеноновая лампа Ushio UXL-450SO мощностью 450 W, излучение которой пропускалось через двойной монохроматор 180DF для выделения нужной длины волны возбуждения.

Все спектральные измерения проводились в стандартной 90-градусной геометрии при комнатной температуре. В канале регистрации флуоресценции использовался дифракционный спектрометр iHR320 (Horiba Scientific) и термоэлектрически охлаждаемый ФЭУ PPD-850 (Horiba Scientific) в качестве детектора. Спектры флуоресценции и спектры возбуждения флуоресценции были скорректированы на спектральную чувствительность прибора.

Кинетики затухания флуоресценции регистрировались методом время-коррелированного счета одиночных фотонов. В качестве источника возбуждения флуоресценции использовался импульсный светодиод PLS-400 (PicoQuant, Германия) с длиной волны 406 nm и длительностью импульса на полувысоте 780 ps. Затухание сигнала флуоресценции аппроксимировалось в программном обеспечении DAS6 (Horiba Scientific) двух- либо трехэкспоненциальной зависимостью с использованием соотношения [13]:

$$I_f(t) = B + \sum_i A_i \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right),$$

где $I_f(t)$ — зависимость интенсивности флуоресценции от времени, τ_i — постоянные времени затухания, B , A_i — экспериментальные константы.

Весовой вклад f_i компоненты с постоянной времени τ_i оценивался в соответствии с формулой

$$f_i = \frac{A_i \tau_i}{\sum_i A_i \tau_i}.$$

Среднее время жизни возбужденного состояния τ_0 для случая регистрации затухания свечения определялось как

$$\tau_0 = \frac{\sum_i A_i \tau_i^2}{\sum_i A_i \tau_i}.$$

Аппроксимация проводилась с использованием метода наименьших квадратов, качество аппроксимации оценивалось по приведенному параметру χ_2 .

Регистрация люминесценции синглетного кислорода (1O_2) выполнена прямым методом путем измерения люминесценции 1O_2 в области $\lambda = 1270$ nm с использованием охлаждаемого жидким азотом ПЗС-детектора Symphony II спектрофлуориметра Fluorolog-3 (Horiba Scientific, Франция). В канале регистрации дополнительно устанавливали оптический фильтр LP02-1064RE-25 (Semrock, USA), отсекающий излучение с длиной волны менее 1064 nm. Возбуждение генерации синглетного кислорода проводилось в кварцевых кюветках с длиной оптического пути $l = 10$ mm ксеноновой лампой, длина

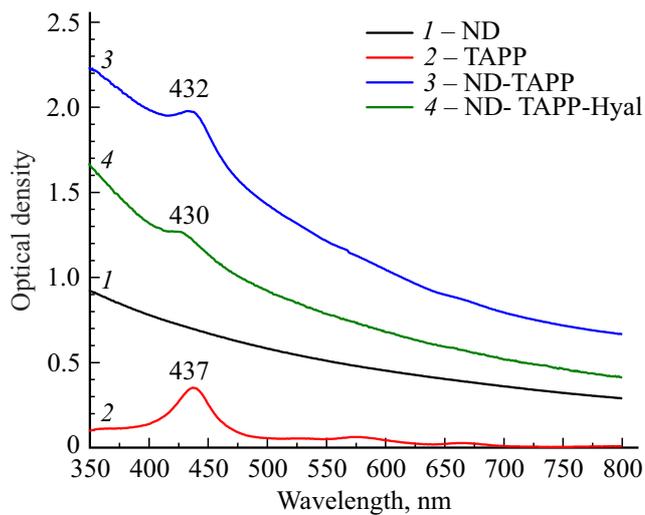


Рис. 2. Спектры поглощения растворов: 1 — ND, 2 — TAPP, 3 — ND-TAPP, 4 — ND-TAPP-Hyal в DMSO.

волны возбуждения $\lambda_{ex} = 430$ nm. Оптические оси возбуждения и регистрации составляли угол 90° .

Результаты и их обсуждение

На рис. 2 приведены спектры поглощения растворов ND, TAPP и комплексов ND-TAPP, ND-TAPP-Hyal в DMSO. В спектрах поглощения комплексов имеется вклад рассеяния из-за присутствия в растворе алмазных наночастиц, размер которых много меньше длины волны света, что приводит к видимому различию оптической плотности в максимуме поглощения.

Для чистого TAPP наблюдается интенсивная основная полоса Sore в диапазоне 410 – 440 nm (B-полоса) с максимумом при 437 nm и слабо выраженные, так называемые Q-полосы в области 550 – 700 nm с максимумами при 576 nm и 668 nm. Видно, что при комплексообразовании полоса Sore претерпевает небольшой гипсохромный сдвиг (5 nm) (кривая 3) и 7 nm (кривая 4), что указывает на образование связи между молекулами порфирина, наночастицами алмаза (кривые 3, 4) и гиалурононой кислотой.

На рис. 3,4,5 приведены спектры флуоресценции (длина волны возбуждения 430 nm) и спектры возбуждения флуоресценции (длина волны регистрации 670 nm) растворов TAPP и комплексов ND-TAPP, ND-TAPP-Hyal в DMSO. Спектральная ширина щели на выходе монохроматора составляла 1.5 nm.

Из приведенных спектров видно, что во всех спектрах возбуждения флуоресценции проявляется интенсивная полоса Sore, характерная для порфиринов, в области 430 nm и полосы поглощения Q, обычно используемые для фотодинамической терапии, в оптическом диапазоне 450–650 nm. Изменения наблюдаются как в спектрах флуоресценции, так и в спектрах возбуждения флуо-

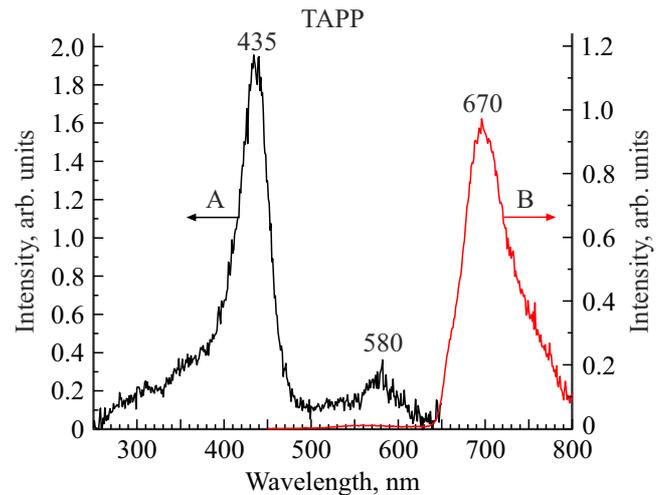


Рис. 3. Спектры возбуждения флуоресценции (A) и флуоресценции (B) TAPP в DMSO. Длина волны возбуждения 430 nm, длина волны регистрации 670 nm.

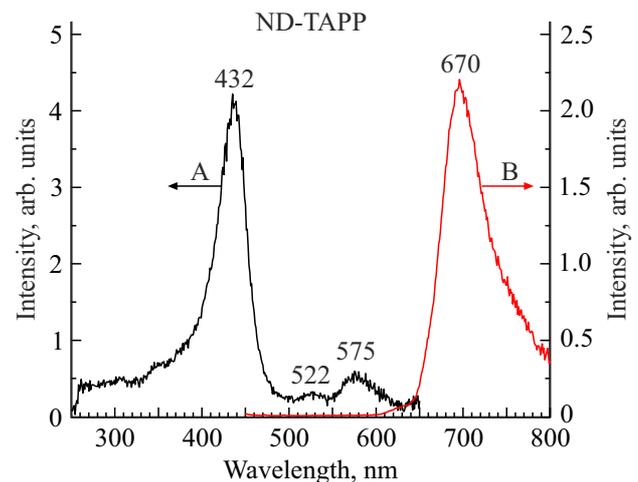


Рис. 4. Спектры возбуждения флуоресценции (A) и флуоресценции (B) ND-TAPP в DMSO. Длина волны возбуждения 430 nm, длина волны регистрации 670 nm.

ресценции. В спектре комплекса ND-TAPP наблюдаются четко выраженные Q-полосы при 522 и 575 nm, а для чистого TAPP наблюдается одна Q-полоса при 580 nm, а для комплекса с Hyal — три Q-полосы. Интенсивность возбуждения флуоресценции в полосе Sore для порфирина в комплексе с ND-частицами ND-TAPP в 2.2 раза выше, чем для чистого порфирина. Все наблюдаемые изменения спектра указывают на образование ковалентной связи между наночастицами алмаза и молекулами порфирина. Эти изменения подтверждаются данными по кинетике флуоресценции (табл. 2). Анализ спектров флуоресценции также показывает, что спектр флуоресценции порфирина в составе наноконкомплекса ND-TAPP-Hyal имеет изменения в основных полосах флуоресценции. Наблюдаются две полосы излучения в

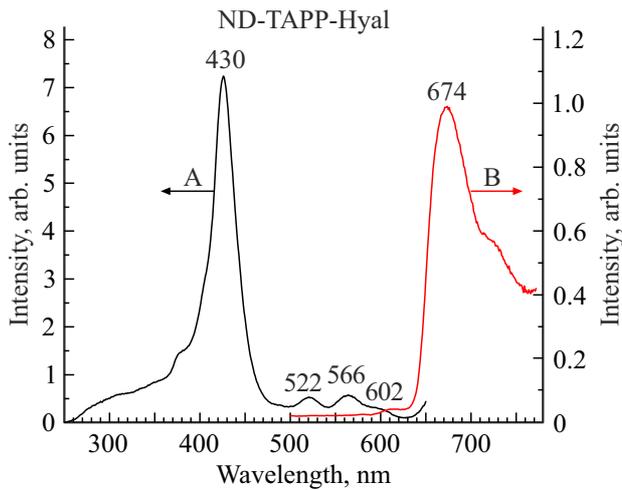


Рис. 5. Спектры возбуждения флуоресценции (A) и флуоресценции (B) ND-TAPP-Hyal в DMSO. Длина волны возбуждения 425 nm, длина волны регистрации 665 nm.

области 650–750 nm. Из спектров видно, что конъюгация порфирина с наночастицами и гиалуроновой кислотой приводит к изменению состояния излучающих центров порфирина.

Кинетика затухания флуоресценции

Времена жизни флуоресценции TAPP и комплексов ND-TAPP, ND-TAPP-Hyal в DMSO были измерены для длины волн возбуждения $\lambda_{ex} = 405$ nm и длин волн регистрации $\lambda_{reg} = 660$ и 685 nm. Времена затухания флуоресценции с их относительными вкладами и средние времена жизни возбужденного состояния порфирина в трёх системах приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что для чистого TAPP наблюдаются три компоненты затухания, основная из которых имеет время жизни 5.8 ns со значительным вкладом 53.2%, более короткая компонента — 2.5 ns со вкладом 40.3% и третья компонента с наименьшим временем затухания — 0.3 ns (6.5%). Для комплекса ND-TAPP наблюдается перераспределение состояния излучающих центров при их возбуждении. Наибольшие изменения наблюдаются для комплекса с гиалуроновой кислотой. Для комплекса ND-TAPP-Hyal наблюдалось заметное увеличение значения самого короткого времени жизни до 0.8 ns и рост его вклада до 32.3%, что может быть соотнесено с усилением влияния механизма безызлучательной дезактивации возбужденного электронного состояния порфирина. Также наблюдаются изменения для τ_1 и τ_2 . В тоже время средние времена жизни возбужденного состояния для свободного TAPP ($\langle \tau \rangle = 4.1$ ns) и для комплекса ND-TAPP-Hyal ($\langle \tau \rangle = 3.9$ ns) различаются незначительно.

Синглетный кислород

На рис. 6 показаны спектры люминесценции синглетного кислорода при возбуждении TAPP и его комплексов ND-TAPP и ND-TAPP-Hyal излучением ксеноновой лампы с длиной волны возбуждения $\lambda_{ex} = 430$ ns в DMSO.

Видно, что все исследуемые соединения при возбуждении в их полосе поглощения оптическим излучением с длиной волны $\lambda = 430$ nm способны генерировать синглетный кислород. Об этом свидетельствует наличие пика в спектрах люминесценции с максимумом в области $\lambda = 1270$ nm.

Оценка значений квантовых выходов генерации синглетного кислорода Φ_{Δ} проводилась относительным методом [14]; путём сравнения площади под кривыми спектров люминесценции синглетного кислорода для исследуемого порфирина TAPP и его комплексов ND-TAPP и ND-TAPP-Hyal в растворе DMSO с эталоном-феналеноном в тяжелой воде при 293 K с учётом разницы в показателях преломления растворителя для исследуемого образца и эталона и оптической плотности растворов при $\lambda = 430$ nm. В табл. 3 представлены результаты измерений значений квантовых выходов генерации синглетного кислорода Φ_{Δ} для порфирина TAPP и его комплексов ND-TAPP и ND-TAPP-Hyal в растворе DMSO.

Следует отметить, что эффективность генерации синглетного кислорода порфирином в сочетании с ND в 2.6 раза выше, чем у чистого порфирина. Это может быть связано с тем, что в процессе химического синтеза, происходит связывание нескольких молекул порфирина, так как молекулы TAPP имеют 4 свободные аминогруппы, образующие связь с карбоксильными группами на ND-частице, что способствует увеличению Φ_{Δ} для двойного комплекса. Также это может быть связано с тем, что конъюгация порфирина с ND препятствует образованию

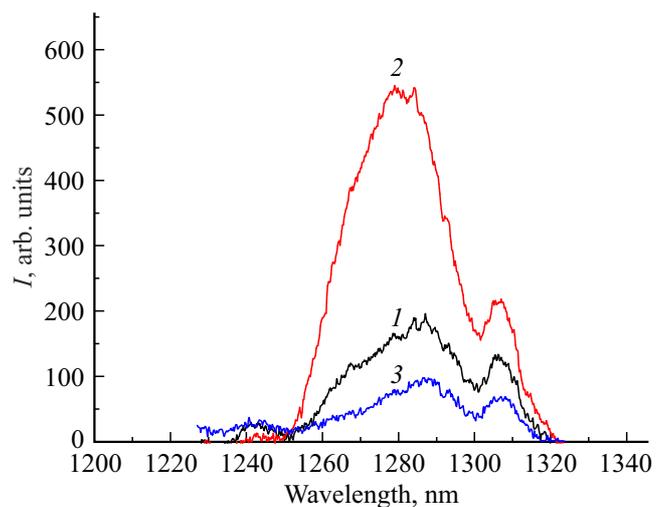


Рис. 6. Спектры люминесценции синглетного кислорода порфирина TAPP (1), комплекса ND-TAPP (2) и комплекса ND-TAPP-Hyal (3) в растворе DMSO, $\lambda_{ex} = 430$ nm.

Таблица 2. Времена жизни флуоресценции TAPP и комплексов ND-TAPP и ND-TAPP-Hyal в растворе DMSO для различных длин волн регистрации при возбуждении 405 nm

Sample	λ_{ex} , nm	$\lambda_{reg} = 660$ nm			$\lambda_{reg} = 685$ nm		
		τ , ns; (f_i , %)	$\langle \tau \rangle$, ns	χ^2	τ , ns; (f_i , %)	$\langle \tau \rangle$, ns	χ^2
TAPP	405	$\tau_1 = 5.8$ (53.2) $\tau_2 = 2.5$ (40.3) $\tau_3 = 0.3$ (6.5)	4.1	1.07	$\tau_1 = 4.6$ (62.6) $\tau_2 = 1.9$ (32.6) $\tau_3 = 0.2$ (4.8)	3.5	1.04
ND-TAPP	405	$\tau_1 = 6.8$ (56.8) $\tau_2 = 2.4$ (25.4) $\tau_3 = 0.6$ (17.8)	4.5	0.92	$\tau_1 = 4.8$ (54.6) $\tau_2 = 1.9$ (33.1) $\tau_3 = 0.1$ (12.4)	3.3	1.13
ND-TAPP-Hyal	405	$\tau_1 = 8.8$ (36.5) $\tau_2 = 2.6$ (36.5) $\tau_3 = 0.8$ (32.3)	3.9	1.14	$\tau_1 = 7.5$ (58.4) $\tau_2 = 2.6$ (24.8) $\tau_3 = 0.9$ (16.8)	5.2	0.96

Таблица 3. Значения квантовых выходов генерации синглетного кислорода (Φ_Δ) для TAPP и комплексов ND-TAPP и ND-TAPP-Hyal при 293 K

Образец	Φ_Δ
Феналенон (стандарт)	0.99
TAPP	0.15
ND-TAPP	0.39
ND-TAPP-Hyal	0.16

димеров, тримеров и т.д., что приводит к тушению триплетного состояния порфирина.

В тройном комплексе с Hyal наблюдается уменьшение Φ_Δ по сравнению с двойным комплексом. Очевидно, это связано с тем, что при растворении тройного комплекса в DMSO происходит образование прочных межмолекулярных водородных связей между атомами водорода в составе комплекса (благодаря наличию свободных –ОН и COOH-групп на ND, –ОН групп в составе Hyal, наличию акцепторных аминогрупп в составе макроциклов порфирина) с DMSO за счёт неподелённой электронной пары на кислороде в составе DMSO, что приводит к изменению микроокружения излучающих центров. Основной вклад в эти изменения вносит Hyal за счёт увеличения вязкости раствора [15], и, как результат, происходит уменьшение доступности кислорода за счёт уменьшения его скорости диффузии к комплексу.

Заключение

Таким образом, методами органо-неорганического синтеза были получены гибридные наноструктурированные комплексы ND-порфирин и ND-порфирин-гиалуриновая кислота. Изучены их спектрально-

люминесцентные свойства. Как видно из представленных результатов, структурные изменения в состоянии излучающих центров порфирина (т.е. переход от свободного порфирина к связанному в структуре комплексов) влияют на его фотофизические и фотохимические свойства. Наблюдаются изменения во временах жизни излучающих центров, спектрально-люминесцентных характеристиках, эффективности генерации синглетного кислорода. Все они могут быть объяснены конформационными изменениями комплексов по мере изменения (усложнения) их структуры, а также процессами растворения, изменения микроокружения, которые влияют на состояние излучающих порфириновых центров при их облучении.

При интерпретации экспериментальных данных следует учитывать тот факт, что гиалуриновая кислота может образовывать вязкие гелевые растворы, свойства и поведение которых в сильной степени зависят от ее концентрации. В настоящей работе использовали низкомолекулярную Hyal. Уникальные физико-химические и биологические свойства Hyal, в том числе биосовместимость и высокая гидрофильность, позволяют использовать ее в различных областях медицины в виде жгутов, гелей, пленок различного композиционного состава [16]. Учитывая обнаруженную способность порфирина в составе тройного комплекса генерировать синглетный кислород, а также свойства Hyal, необходимо проведение дальнейших исследований в области разработки лекарственных средств и форм на основе гликозаминогликанов, поскольку они могут обеспечить эффективность использования таких комплексов как за счёт способности генерировать синглетный кислород, так и за счёт их целевой локализации и пролонгированности действия.

Изученные комплексы могут быть использованы как визуализаторы мест связывания с патологически измененными клетками с целью диагностики, с одной стороны, и могут проявлять фотодинамическую актив-

ность, оказывая влияние на процессы, протекающие в живой клетке с целью коррекции патологического состояния, с другой стороны. Это позволит диагностировать патогенез, индуцируемый различными повреждающими факторами, и разработать средства и методы устранения повреждения клеточных структур.

- [16] Н.Н. Сигаева, С.В. Колесов, П.В. Назаров, Р.Р. Вильданова. Вестник Башкирского университета, **17** (3), 1220 (2012).

Финансирование работы

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта БРФФИ (грант № Ф23В-008) и ВАНТ (Вьетнам) грант QTBY01.01/23-24.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] L.B. Josefsen, R.W. Boyle. *Theranostics*, **2** (9), 916 (2012). DOI: 10.7150/thno.4571
- [2] M.J. Garland, C.M. Cassidy, D. Woolfson, R.F. Donnelly. *Future Med. Chem.*, **1** (9), 667 (2009). DOI: 10.4155/fmc.09.55
- [3] S.H. Cheng, S.H. Lee, M.-C. Chen, J.S. Souris, F.-G. Tseng, C.-S. Yang. *J. Mater. Chem.*, **20** (29), 6149 (2010). DOI: org/10.1039/C0JM00645A
- [4] R. Bardhan, W. Chen, M. Bartels, et al. *Nano Letters*, **10** (12), 4928 (2010). DOI: org/10.1021/nl102889y
- [5] V.A. Lapina, S.B. Bushuk, T.A. Pavich, A.V. Vorobey. *J. Appl. Spectrosc.*, **83** (3), 344 (2016). DOI: 10.1007/s10812-016-0292-3
- [6] V. Lapina, T. Pavich, S. Bushuk, J. Kalvinkovskaya, A. Vorobey, B. Bushuk. *J. Nanomed. Nanosci.*, **1**, 1 (2019). DOI: 10.29011/2577-1477.100057
- [7] M. Imran, M. Ramzan, et al. *Biosensors*, **8** (4), 95 (2018). DOI: 10.3390/bios8040095
- [8] L. Schaefer, R.M. Schaefer. *Cell Tissue Res.*, **339** (1), 237 (2010). DOI: 10.1007/s00441-009-0821-y
- [9] M.G. Neuman, R.M. Nanau, L. Oruña-Sanchez, G. Coto. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **18** (1), 53 (2015). DOI: 10.18433/j3k89d
- [10] R. Edelman, Y.G. Assaraf, I. Levitzky, T. Shahar, Y.D. Livney. *Oncotarget*, **8** (15) 24337 (2017). DOI: 10.18632/oncotarget.15363
- [11] L. Hou, Q. Feng, Y. Wang, H. Zhang, et al. *J. Nanoparticle Res.*, **17** (2) 285 (2015). DOI: 10.1088/0957-4484/27/1/015701
- [12] V.A. Lapina, T.M. Gubarevich, G.S. Akhremkova, Yu. Schreiber. *Rus. J. Phys. Chem. A.*, **84** (2), 267 (2010). DOI: 10.1134/S0036024410020184
- [13] J.C. Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, 3rd ed (Springer Science+Business Media, NY., 2006).
- [14] P. Sen, C. Hirel, A.G. Gurek, C. Andraud, Y. Bretonniere, M. Lindgren. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **17** (1), 965 (2013). DOI: 10.1142/S1088424613500739
- [15] T. Kluge, A. Masuda, K. Yamashita, K. Ushida. *Photochem. Photobiol.*, **68** (5), 771 (1998). DOI: 10.1111/j.1751-1097.1998.tb02543.x