

## Наночастицы на основе лексан–полимерной матрицы и иттербиевого комплекса порфирина: синтез, спектрально–люминесцентные свойства и перспективы использования для диагностики новообразований

Н. П. Ивановская,<sup>a</sup> И. П. Шилов,<sup>b</sup> К. С. Щамхалов,<sup>b</sup> В. М. Маркушев,<sup>c</sup>  
А. В. Иванов,<sup>d</sup> В. Д. Румянцева,<sup>b,e@</sup> А. Ф. Миронов<sup>e</sup>

<sup>a</sup>ФГУП “ГосНИИ биологического приборостроения” ФМБА, 125424 Москва, Россия

<sup>b</sup>ФГБУН “Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова” РАН, Фрязинское отделение, 141190 Фрязино, Московская обл., Россия

<sup>c</sup>ФГБУН “Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова” РАН, 125009 Москва, Россия

<sup>d</sup>ФГБУ “Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина” РАМН, 115478 Москва, Россия

<sup>e</sup>Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571 Москва, Россия

@E-mail: vdrum@mail.ru

*С целью разработки новых нефототоксичных и чувствительных способов обнаружения новообразований проведен синтез и исследованы основные спектрально-люминесцентные свойства наночастиц, содержащих иттербиевый комплекс диметилового эфира протопорфирина IX (Yb-ПП) в полимерной матрице на основе лексана (ЛПМ). Наночастицы обладают увеличенным квантовым выходом и временем жизни люминесценции в ближней инфракрасной области (БИК) (~980 нм) и практически полным отсутствием флуоресценции свободного основания порфирина в красной области спектра по сравнению с его комплексом в аналогичных концентрациях, что показывает несомненную перспективность использования полученных наночастиц для диагностических целей.*

**Ключевые слова:** Лексановые наночастицы, порфирины, комплексы иттербия, люминесценция в ближней инфракрасной области спектра, онкодиагностика.

## Nanoparticles Based on Lexan Polymer Matrix and the Ytterbium Complex of Porphyrin: Synthesis, Spectral–Luminescence Properties and Prospects of Using for Neoplasm Diagnostics

Nina P. Ivanovskaya,<sup>a</sup> Igor P. Shilov,<sup>b</sup> Kamil S. Shchamkhalov,<sup>b</sup> Valery M. Markushev,<sup>c</sup>  
Andrey V. Ivanov,<sup>d</sup> Valentina D. Rumyantseva,<sup>b,e@</sup> and Andrey F. Mironov<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Federal State Unitary Enterprise “State Research Institute of Biological Engineering”, 125424 Moscow, Russia

<sup>b</sup>V.A. Kotel’nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of RAS, Fryazino Branch, 141190 Fryazino, Russia

<sup>c</sup>V.A. Kotel’nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of RAS, 125009 Moscow, Russia

<sup>d</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478 Moscow, Russia

<sup>e</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, 119571 Moscow, Russia

@Corresponding author E-mail: vdrum@mail.ru

*Nanoparticles, containing ytterbium complex of protoporphyrin dimethyl ester IX (Yb-PP) in a polymer matrix based on Lexan, have been synthesized to develop new nonphototoxic and sensitive detection methods of neoplastic diseases. The particles have an increased quantum yield and lifetime of luminescence in near infra-red range (~980 nm) and practically do not have a fluorescence of porphyrin base in the red spectral range in comparison with unbound complex in comparable concentrations. There is a certain application prospectiveness of using nanoparticles for diagnostic goals.*

**Keywords:** Lexan nanoparticles, porphyrins, ytterbium complexes, near infra-red luminescence, cancer luminescence diagnostics.

## Введение

В связи с тенденцией роста заболеваемости населения злокачественными новообразованиями и высокой смертностью от них<sup>[1]</sup> остро стоит вопрос о ранней диагностике рака, в частности, совершенствовании методов люминесцентной диагностики (ЛД). До последнего времени при диагностировании посредством люминесцентного анализа используются те же реагенты – фотосенсибилизаторы (ФС), которые применяются в фотодинамической терапии: Фотофрин-2, Фоскан, Фотогем, Фотодитазин, Фотосенс (Фталоцианин), Аласенс, Хлорин- $e_6$  и др.

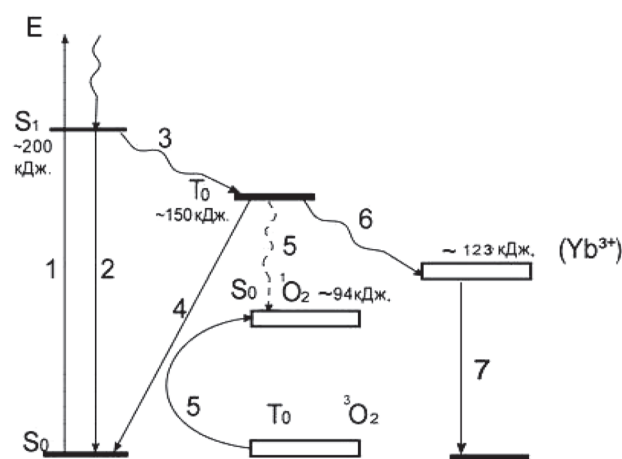
Однако, с точки зрения первичной диагностики рака, указанные ФС, как и аналогичные терапевтические ФС, малоперспективны именно из-за того, что их люминесценция в тканях всегда сопровождается процессом эффективной генерации синглетного кислорода как в злокачественных, так и в здоровых тканях организма, что вызывает ряд побочных нежелательных реакций. Попытки снизить до безопасного уровня указанную крайне вредную при ЛД роль синглетного кислорода за счет снижения дозы ФС бесперспективны, т.к. это неизбежно приводит к резкому снижению чувствительности самого метода.

Иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП) в последнее время привлекают все большее внимание исследователей, разрабатывающих люминесцентные способы детектирования злокачественных новообразований. Обладая, наряду с другими порфириновыми соединениями достаточной туморотропностью,<sup>[2-6]</sup> они в то же время имеют ряд преимуществ, главное из которых снижение фотохимической активности. Дело в том, что введение ионов иттербия  $Yb^{3+}$  в молекулу порфирина в значительной степени снижает квантовый выход генерации синглетного кислорода. Это связано с тем, что люминесцентный уровень иона  $Yb^{3+}$  лежит несколько ниже триплетного уровня органической части молекулы, но выше, чем у синглетного кислорода. В итоге возбуждение порфириновой матрицы под влиянием внешнего светового излучения передается не на кислород, а перехватывается ионом  $Yb^{3+}$ , тем самым резко снижая сенсибилизированную порфирином генерацию синглетного кислорода (Рисунок 1).

В результате фототоксичность у таких ИКП значительно снижается, а при возбуждении  $\pi$ -электронной системы органической части молекулы помимо характерной для порфиринов «красной флуоресценции» наблюдается люминесценция в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне спектра (900-1100 нм), обусловленная переходами  $4f$  электронов иона  $Yb^{3+}$ :  ${}^2F_{5/2} \rightarrow {}^2F_{7/2}$ .

Следует также отметить, что данный спектральный диапазон находится в так называемом «окне прозрачности» биотканей, где практически отсутствуют фоновые поглощение и люминесценция эндогенных порфиринов, что делает этот спектральный диапазон очень перспективным для медицинских исследований.

Помимо этого, времена жизни люминесценции ИКП, в зависимости от природы порфириновой части и окружения молекул комплекса, лежат в микросекундном диапазоне,<sup>[7-9]</sup> что, при использовании временного разрешения люминесценции, может помочь отстраиваться от фоновой аутолюминесценции тканей.



**Рисунок 1.** Схема электронных переходов порфириновых сенсибилизаторов и образования синглетного кислорода: 1 – поглощение, 2 – флуоресценция, 3 – интеркомбинационная конверсия, 4 – фосфоресценция, 5 – перенос возбуждения на кислород и образование синглетного кислорода  ${}^1O_2$ , 6 – перенос возбуждения на ион  $Yb^{3+}$ , 7 – люминесценция иона  $Yb^{3+}$ .

Однако недостатком этого вида металлопорфиринов является их сравнительно невысокая стабильность, особенно при разведении до концентраций, используемых в процедурах безопасной диагностики. Обусловлено это тем обстоятельством, что  $Yb^{3+}$ , обладая достаточно большим ионным радиусом ( $1.01 \text{ \AA}$  при координационном числе 6<sup>[10]</sup>), образует комплекс с четырьмя пиррольными азотами вне плоскости порфиринового кольца. Более прочному связыванию иона способствует добавление еще одного лиганда (ацетилацетона (асас) в случае органорастворимых комплексов).<sup>[5]</sup> Но и в этом случае прочность связывания  $Yb^{3+}$  в ИКП недостаточна, о чем можно судить по наличию остаточной флуоресценции основания порфирина в красной области спектра.<sup>[8,11,12]</sup>

Кроме того, известно,<sup>[13]</sup> что люминесценция лантанидов в их комплексах, в том числе и порфириновых, тушится колебаниями ОН-осцилляторов, и потому в водных растворах и содержащих гидроксильную группу растворителях она имеет меньшие значения квантового выхода и времени жизни люминесценции. Подобным действием, но в меньшей степени, обладают и СН-осцилляторы.<sup>[5,13]</sup> БИК люминесценция ионов лантанидов в комплексах снижается также с увеличением полярности растворителя.<sup>[8]</sup> Все вышеперечисленные факторы свидетельствуют о том, что для увеличения диагностического потенциала ИКП необходимо повышать стабильность комплексов и изолировать их от тушающего действия водной среды.

С этой целью в данной работе изучено влияние дополнительного комплексообразователя – триоктилфосфиноксида (ТОФО) и наличия полимерной матрицы на спектрально-люминесцентные характеристики  $Yb$ -ИП.

Протопорфирин IX принадлежит к классу нетоксичных природных порфиринов и его диметилловый эфир и  $Yb^{3+}$  комплекс также должны обладать меньшей цитотоксичностью по сравнению с синтетическими порфиринами. ТОФО – лиганд, широко используемый для стабилизации комплексов РЗЭ и создающий вокруг центрального иона

гидрофобную оболочку, вытесняющую из его ближней сферы молекулы воды, что и приводит в результате к повышению квантового выхода люминесценции комплексов.<sup>[14]</sup> Yb-ПП инкорпорировали в матрицу на основе лексана – биосовместимого полимера на основе поликарбоната. При переводе в водную фазу растворенного в органической фазе полимера и комплекса Yb<sup>3+</sup> в зависимости от количественного соотношения органополимерной и водной фаз образовывались наночастицы определенного размера. Для придания поверхности частиц гидрофильности, а, следовательно, меньшей агрегируемости и более длительной циркуляции в организме, в органическую фазу вводили также неионогенный детергент Тритон X-100, содержащий полиэтиленгликолевую цепочку из 9–10 остатков этиленгликоля.

Преимущества включения ИКП в полимерную матрицу оценивали сравнением спектров возбуждения, эмиссии и времени жизни люминесценции Yb<sup>3+</sup>, а также остаточной флуоресценции порфириновой части комплекса с аналогичными характеристиками комплекса в растворе тетрагидрофурана (ТГФ) и водном растворе бычьего сывороточного альбумина (БСА).

## Экспериментальная часть

Yb-ПП в виде ацетилацетонатного комплекса был получен в соответствии с методом<sup>[5]</sup>. Лексан – производства

компании General Electric Plastics (США), БСА, ТГФ, ТОФО, Тритон X-100 – производства компании Sigma-Aldrich, США.

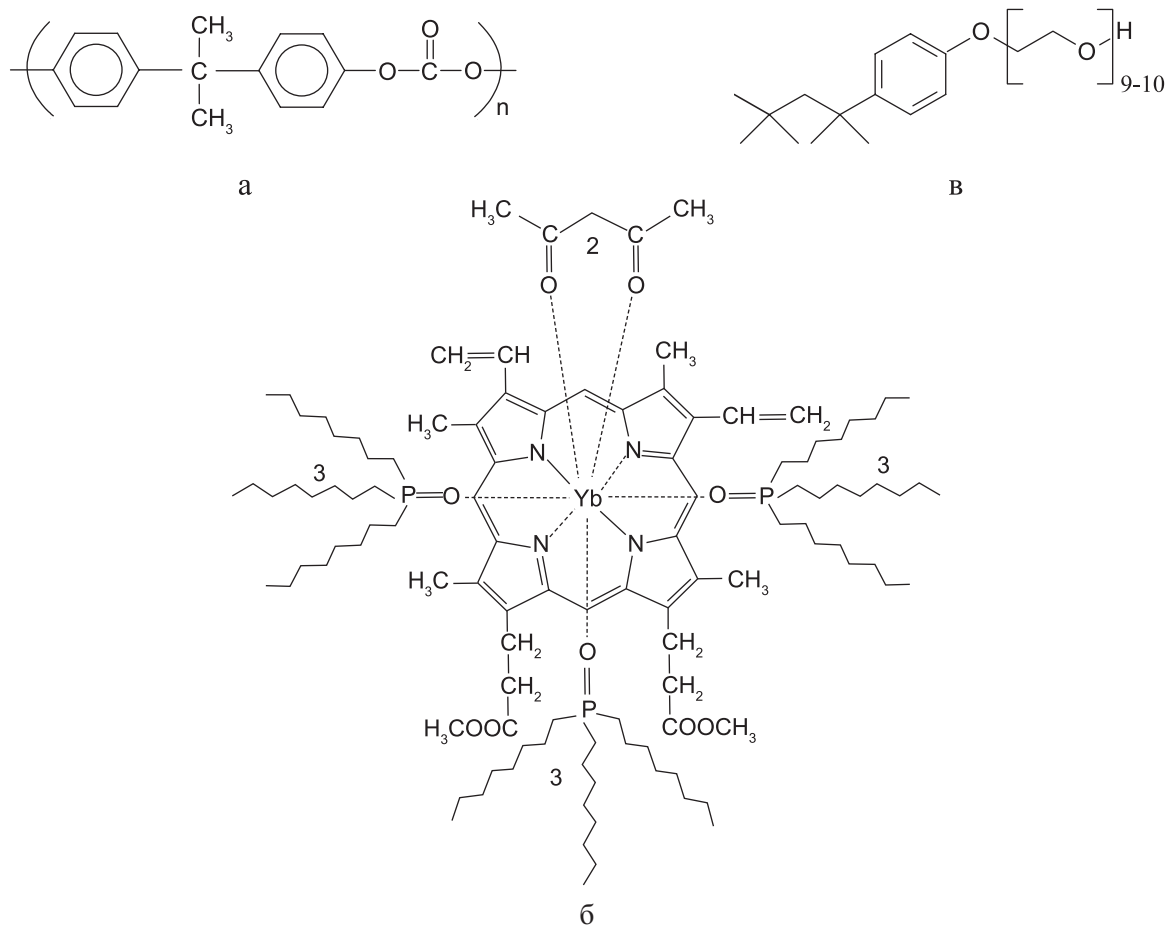
Включение ТОФО в ИКП проводили в растворе тетрагидрофурана (ТГФ) за 15 мин до синтеза наночастиц.

Синтез лексановых наночастиц, нагруженных Yb-ПП, осуществляли по аналогии с методом, предложенным в работе<sup>[15]</sup> для синтеза полифлуореновых наночастиц, содержащих Pt-октаэтилпорфирин, в нашей модификации, приводящей к получению частиц большего диаметра.<sup>[16]</sup> Для этого к 4.750–4.875 мл бидистиллированной воды прибавляли при обработке ультразвуком 0.125–0.250 мл раствора полимера в ТГФ (4 мг/мл), содержащем ИКП в концентрации порядка 10<sup>-6</sup>–10<sup>-5</sup> моль/л и 0.035 % (вес/объем) Тритон X-100 в пересчете на конечный объем суспензии. Перед исследованием из суспензии удаляли ТГФ подогревом при 50 °С.

Структурные формулы отдельных составляющих получаемых наночастиц представлены на Рисунке 2.

Спектры возбуждения люминесценции растворов и суспензий наночастиц, содержащих Yb-ПП, получали на макетной установке (разработка ГосНИИ БП), в которой использовался блок возбуждения от спектрофлуориметра Jobin Yvon 3D (Франция), а блок регистрации люминесценции представлял фотоприемное устройство на основе фотоиода, чувствительного к спектральной области 600–1000 нм, перед которым установлен набор светофильтров с максимумом пропускания 975 нм и полушириной полосы 70 нм.

Спектрально-кинетические характеристики (спектры в диапазоне 800–1060 нм и времена жизни люминесценции) получали с помощью разработанного в ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН измерительного стробоскопического стенда с возбуждением в видимом диапазоне спектра, предназначенного для



**Рисунок 2.** Структурные формулы отдельных компонентов наночастиц: а – лексан; б – ИКП, где 1 – Yb-ПП, 2 – ацетилацетон, 3 – ТОФО; в – Тритон X-100.

исследования кинетики люминесценции малотоксичных ФС на основе комплексов порфиринов с редкоземельными элементами (Yb, Nd).<sup>[17]</sup> Источником излучения служил импульсный лазер LS-2132 фирмы Lotis-Tii на кристалле алюмоиттриевого граната с ионами неодима с длиной волны излучения 532 нм (вторая гармоника основной длины волны излучения 1064 нм). Параметры лазерного излучения: частота следования импульсов 10 Гц, энергия в одиночном импульсе 100 мДж, длительность импульса по уровню 0.5–10 нс. В регистрационном канале использовали монохроматор МДР-23 с камерой ВИДЕОСКАН-285-USB на ПЗС матрице SONY ICX285AL (получение спектров эмиссии) или с ФЭУ-83 (снятие кинетических кривых). Времена жизни люминесценции для всех образцов получены при длине волны эмиссии 976 нм.

Размер наночастиц в суспензии определяли методом динамического рассеяния света на лазерном спектрометре «Курс-3»,<sup>[18]</sup> позволяющем проводить измерения в диапазоне от 0.5 до 10<sup>4</sup> нм.

## Результаты и обсуждение

Используемые для синтеза наночастиц соотношения органо-полимерной и водной фаз позволили получить частицы размером от 100 до 200 нм, что, по данным <sup>[19]</sup>, является оптимальным для их длительной циркуляции в организме и преимущественном накоплении в опухоли. Проведенная оценка распределения синтезированных частиц по размерам показала, что с увеличением концентрации полимера в реакционном объеме получают частицы большего диаметра. Полидисперсность суспензий не превышала 11 %, средний диаметр частиц составил от 138 (Таблица 1, серия частиц 5) до 180 нм (серия 6) при изменении концентрации полимера от 100 до 200 мкг/мл реакционного объема.

На Рисунках 3–5 приведены типичные примеры спектров возбуждения и эмиссии, а также кривых затухания люминесценции суспензий синтезированных наночастиц. В таблицу сведены полученные из этих

данных спектрально-люминесцентные характеристики различных серий суспензий в сравнении с аналогичными характеристиками Yb-ПП в среде органического растворителя (ТГФ) и в адсорбированном на БСА состоянии. Приведены также значения среднего гидродинамического диаметра частиц в зависимости от концентрации полимера в реакционной среде.

Прежде всего, следует отметить, что спектр возбуждения (Рисунок 3) люминесценции Yb<sup>3+</sup> во всех исследованных системах представляет собой типичный спектр поглощения металлопорфирина, содержащий полосу Core в области 415–419 нм и две обертональные Q полосы при 543–545 и 581–585 нм. Это доказывает, что и в ЛПМ 4f-люминесценция Yb<sup>3+</sup> происходит по механизму внутримолекулярного переноса энергии возбуждения с T-уровней порфириновой части комплекса на резонансный <sup>2</sup>F<sub>5/2</sub> уровень ионов Yb<sup>3+</sup>.

При этом характер конкретного спектра отражает полярность среды, в которой пребывает ион. В условиях большей полярности (водный раствор БСА и лексановые частицы (серия 2 без ТОФО)) максимумы возбуждения сдвинуты, в соответствии с уравнением Липперта,<sup>[20]</sup> в коротковолновую сторону по сравнению со спектрами, полученными от наночастиц, содержащих ТОФО (серии 3–9), и от раствора Yb-ПП в ТГФ.

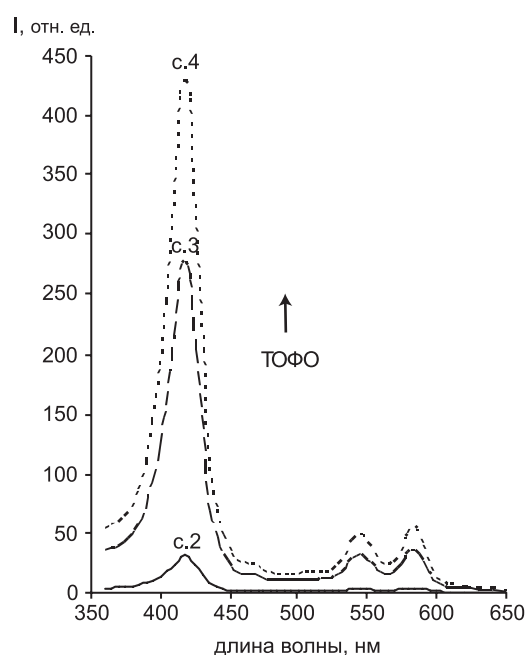
Представленный на Рисунке 4 спектр эмиссии наночастиц в БИК-диапазоне подтверждает, что в них сохраняется типичный для люминесценции ионов Yb<sup>3+</sup> характер: наличие наиболее интенсивной полосы в области 980 нм, обусловленной основным (<sup>2</sup>F<sub>5/2</sub> → <sup>2</sup>F<sub>7/2</sub>) переходом, и появление дополнительных полос в области 925 и 1010 нм, обусловленных внутримультиметными переходами, что и ранее наблюдалось в растворах ИКП.<sup>[5,7,21]</sup>

Из кинетических характеристик Yb<sup>3+</sup> люминесценции были определены времена жизни ИКП в различных средах. На Рисунке 5 представлены типичные

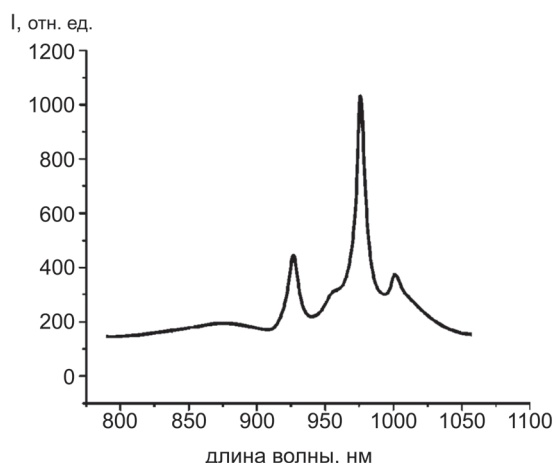
**Таблица 1.** Спектрально-люминесцентные характеристики нанокомпозитов, содержащих ИКП в ЛПМ.

Окружение ИКП Серия частиц	Yb-ПП, моль/л суспензии	ТОФО, моль/л суспензии	Лексан, мкг/мл суспензии	$\lambda_{\text{возб.}}$ , нм	I, отн.ед.	$\tau$ , мкс	Диаметр частиц, нм
ТГФ	2·10 <sup>-6</sup>	–	–	419, 545, 583	128	12	
БСА, 5 мг/мл	2·10 <sup>-6</sup>	–	–	415, 543, 581	72	3.5	
2	2·10 <sup>-6</sup>	–	100	415, н.о., н.о.	31	6.5	
3	2·10 <sup>-6</sup>	6·10 <sup>-6</sup>	100	419, 546, 585	270	10.0	
4	2·10 <sup>-6</sup>	12·10 <sup>-6</sup>	100	419, 546, 585	430	14.0	
5	2·10 <sup>-6</sup>	18·10 <sup>-6</sup>	100	419, 545, 585	440	–	138
7a	4·10 <sup>-6</sup>	36·10 <sup>-6</sup>	166	419, 545, 585	710	–	
8	8·10 <sup>-6</sup>	48·10 <sup>-6</sup>	166	419, 545, 585	685	–	165
9	8·10 <sup>-6</sup>	72·10 <sup>-6</sup>	166	419, 545, 585	560	–	
6	2·10 <sup>-6</sup>	18·10 <sup>-6</sup>	200	419, 545, 585	546	–	180
7	4·10 <sup>-6</sup>	36·10 <sup>-6</sup>	200	419, 545, 585	1100	17	

*Примечания:* значения интенсивности люминесценции I получены при возбуждении в максимуме полосы Core для каждого образца; н.о. – не определяется вследствие недостаточной чувствительности установки; водный раствор БСА (более гидрофобное окружение) выбран для сравнения потому, что в нем наблюдалась люминесценция комплекса, полностью ненаблюдаемая от 2·10<sup>-6</sup> М раствора Yb-ПП в воде.



**Рисунок 3.** Спектры возбуждения люминесценции наночастиц с различным содержанием ТОФО: серия 2 – 0, серия 3 –  $6 \cdot 10^{-6}$ , серия 4 –  $12 \cdot 10^{-6}$  моль/л ( $\lambda_{эм} = 975$  нм).

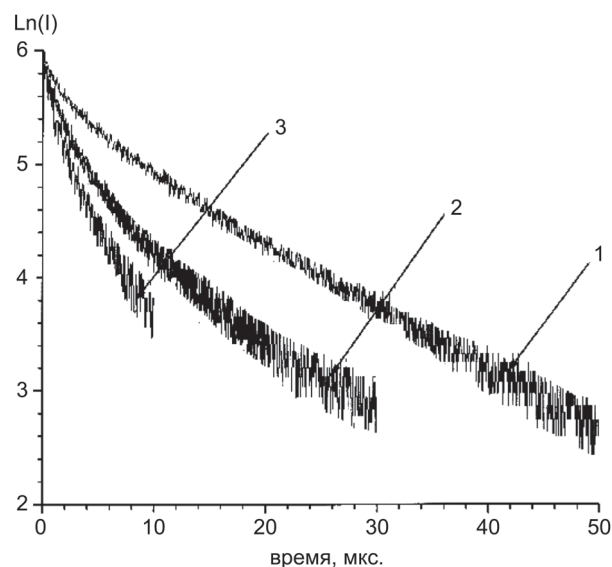


**Рисунок 4.** Спектр эмиссии наночастиц Yb-ПП-ЛПМ в БИК области ( $\lambda_{возб} = 532$  нм).

кривые затухания люминесценции водных суспензий Yb-ПП-ЛПМ.

Из представленных в Таблице 1 данных видно, что интенсивность ( $I$ ) и время жизни люминесценции ( $\tau$ ) иона  $Yb^{3+}$  растут по мере увеличения содержания ТОФО в полимерной матрице (серии 2–4), причем для получения наивысших значений требуется ~2-кратный его избыток над стехиометрическим количеством, необходимым для образования 9-дентатного комплекса (Рисунок 2б). Параллельно наблюдали снижение красной (остаточной) флуоресценции свободного основания порфирина в спектральном диапазоне 600–720 нм (Рисунок 6).

Дальнейшее увеличение количества ТОФО при прочих равных условиях (серия 5) практически не



**Рисунок 5.** Кинетика затухания люминесценции суспензии наночастиц Yb-ПП-ЛПМ. 1 – образец серии 7, 2 – образец серии 4, 3 – образец серии 2 ( $\lambda_{возб} = 532$  нм,  $\lambda_{эм} = 976$  нм).

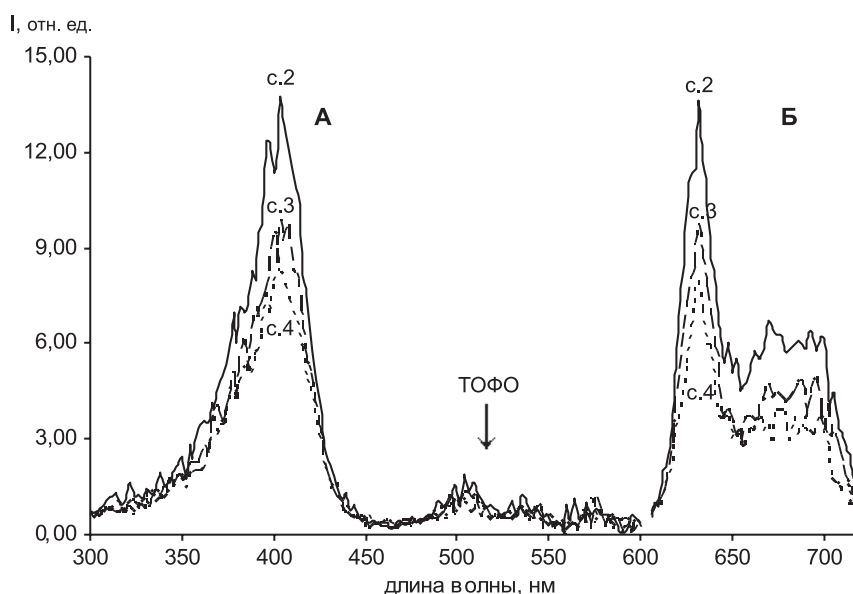
влияло на возрастание интенсивности люминесценции суспензии. Дополнительный рост интенсивности при том же соотношении Yb-ПП/ТОФО (серия 6) был получен при повышении концентрации полимера в реакционной среде. Это можно объяснить тем, что в данном случае образовывались наночастицы большего диаметра, в которых относительно больший процент комплекса  $Yb^{3+}$  оказывался во внутреннем гидрофобном окружении, а не на поверхности в контакте с водной средой (сравните серии 5 и 6), что и привело к увеличению квантового выхода люминесценции  $Yb^{3+}$ . Конечно, улучшению люминесцентно-спектральных характеристик способствует и повышение концентрации ИКП в частицах (серии 6 и 7), но лишь до определенных значений, ибо затем начинается концентрационное тушение (сравните серии 7а–9).

## Выводы

В процессе выполнения работы синтезированы наночастицы на основе лексана – поликарбонатного бисфенольного полимера, с инкорпорированными в него Yb-ПП. Показано, что включение ИКП в полимерную матрицу в присутствии дополнительного комплексообразователя ТОФО способствует увеличению интенсивности и времени жизни (вплоть до 17 мкс) люминесценции  $Yb^{3+}$  по сравнению со свободным комплексом при одновременном снижении остаточной флуоресценции основания порфириновой части комплекса.

Сохранение спектрально-люминесцентных характеристик водных дисперсий полученных частиц по крайней мере в течение 3 месяцев наблюдения свидетельствует об их агрегационной и кинетической стабильности.

Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов опухоли.



**Рисунок 6.** Спектры возбуждения (А,  $\lambda_{\text{эм}} = 632$  нм) и эмиссии (Б,  $\lambda_{\text{возб}} = 404$  нм) флуоресценции наночастиц Yb-ПП-ЛПМ, содержащих различные количества ТОФО: серия 2 – 0, серия 3 –  $6 \cdot 10^{-6}$ , серия 4 –  $12 \cdot 10^{-6}$  моль/л.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения синтезированных наночастиц для разработки чувствительных люминесцентных методов диагностики опухолей.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (№ проекта 4.128.2014/К).

## Список литературы

### References

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *CA Cancer J. Clin.* **2013**, *63*, 11–30.
2. Gaiduk M.I., Grigoryants V.V., Mironov A.F., Chissov V.I., Rummyantseva V.D., Sukhin G.M. *J. Photochem. Photobiol., B: Biology* **1990**, *7*, 15–20.
3. Rummyantseva V.D., Gorshkova A.S., Mironov A.F. *Vestnik MITHT* **2014**, *9*, 3–17 (in Russ.).
4. Rummyantseva V.D., Mironov A.F., Shchamkhalov K.S., Sukhin G.M., Shilov I.P., Markushev V.M., Kuzmina Z.V., Polyanskaya N.I., Ivanov A.V. *Lazernaya Meditsina* **2010**, *14*, 20–25 (in Russ.).
5. Ivanov A.V., Rummyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Shilov I.P. *Laser Physics* **2010**, *20*, 2056–2065.
6. Kwong W.-L., Sun R.W.-Y., Lok C.-N., Siu F.-M., Wong S.Y., Low K.H., Che C.-M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 747–754.
7. Shilov I.P., Rummyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Markushev V.M., Ivanov A.V. *Med. Fizika* **2007**, *36*, 45–49 (in Russ.).
8. Wong W.-K., Zhu X., Wong W.-Y. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2386–2399.
9. Korovin U.V. *Complex Compounds of Lanthanides with Macrocyclic Ligands. Luminescent Properties in Infrared Region*. Diss. Doctor Chem. Sci., **2004** (in Russ.) [Коровин Ю.В. *Комплексные соединения лантанидов с макроциклическими*

*лигандами. Люминесцентные свойства в инфракрасной области*. Автореф. д.х.н., **2004**].

10. *Chemical Encyclopedia* (5 Vols.), Moscow: Sov. Entsiklopediya, **1990**, Vol. 2, p. 276 (in Russ.) [*Химическая энциклопедия* (в 5 томах), М.: Советская энциклопедия, **1990**, Т. 2, с. 276].
11. Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V., Bibikova O., Terentyuk G., Ivanov A., Rummyantseva V., Shilov I., Ryabova A., Loshchenov V., Khlebtsov N.G. *ACS Nano*. **2011**, *5*, 7077–7089.
12. Shirmanova M.V., Balalaeva I.V., Lekanova N.Yu., Mysyagin S.A., Brilkina A.A., Klapshina L.G., Zagainova E.V. *Biofizika* **2011**, *56*, 1117–1124 (in Russ.).
13. Beeby A., Clarkson I.M., Dickins R.S., Faulkner S., Parker D., Royle L., de Sousa A.S., Williams J.A.G., Woods M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 493–503.
14. Hemmilä I., Dakubu S., Mukkala V.M., Siitari H., Lovgren T. *Anal. Biochem.* **1984**, *137*, 335–343.
15. Wu C., Bull B., Christensen K., McNeill J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2741–2745.
16. Ivanovskaya N.P., Kovalenko L.I., Kostryukova T.S., Paramonov D.V., Osin N.S., Vasiliev N.V. *V<sup>th</sup> Troitsk Conf. "Medical Physics and Innovations in Medicine" (TCMF-5)*, Troitsk, Moscow Region, June 4–8, 2012. Book of Abstracts, **2012**, Vol. 1, 242–244 (in Russ.) [Ивановская Н.П., Коноваленко Л.И., Кострюкова Т.С., Парамонов Д.В., Осин Н.С., Васильев Н.В. *V Троицкая конф. «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ-5)*, Троицк, 4–8 июня 2012 г., Сборник материалов. **2012**, *1*, 242–244].
17. Ivanov A. V., Rummyantseva V.D., Shilov I.P., Markushev V.M., Panas A.I., Ryabov A.S., Mironov A.F., Terentyuk G.S., Rühm A., Barishnikov A. Yu., Shchamkhalov K.S. *Photon. Laser Med.* **2013**, *2*, 175–187.
18. Ivanov A.V., Pevkov V.G. *Integral* **2011**, *59*, 6–9.
19. Alexis F., Pridgen E., Molnar L.K., Farokhzad O.C. *Mol. Pharmacol.* **2008**, *5*, 505–515.
20. Lakowicz J.R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* (Russ. transl.), Moscow: Mir **1986**, p. 197.
21. Shushkevich I.K., Dvornikov S.S., Kachura T.F., Solovyov K.N. *Zh. Priklad. Spektrosk.* **1981**, *35*, 647–653 (in Russ.).

Received 08.07.2014

Accepted 15.09.2014