

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
“Национальный исследовательский университет ИТМО”

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
МАГНИТО-ЛЮМИНЕСЦИРУЮЩИХ НАНОКОМПОЗИТОВ

Автор: Матюшкина Анна Андреевна
(Фамилия, Имя, Отчество)

Направление подготовки (специальность): 12.03.03
(код, наименование)

Фотоника и оптоинформатика

Квалификация: бакалавр
(бакалавр, магистр, инженер) *

Руководитель ВКР: Орлова А.О., доцент, д-р физ.-мат. наук
(Фамилия, И., О., ученое звание, степень)

Санкт-Петербург, 2020 г.

Обучающийся _____ Матюшкина Анна Андреевна _____

(ФИО полностью)

Группа V3436 Факультет Фотоники и оптоинформатики _____

Направленность (профиль), специализация Физика наноструктур _____

Дата защиты “ _____ ” _____ 2020 г.

Секретарь ГЭК _____ Вовк Илья Александрович _____
(ФИО)

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИТМО"

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель ОП

Орлова Анна Олеговна _____
(Фамилия, И.О.) (подпись)

« ____ » « _____ » 2020 г.

ЗАДАНИЕ
НА ВЫПУСКНУЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ

Обучающемуся Матюшкиной Анне Андреевне
(ФИО полностью)

Группа V3436 Факультет Фотоники и оптоинформатики

Руководитель ВКР Орлова Анна Олеговна, доцент, д-р физ.-мат. наук, профессор,
(ФИО, ученое звание, степень, место работы, должность)

Университет ИТМО

1 Наименование темы: Синтез и исследование оптических свойств
магнито-люминесцирующих нанокompозитов

Направление подготовки (специальность) 12.03.03. Фотоника и оптоинформатика
(код, название направления подготовки)

Направленность (профиль) Физика наноструктур

Квалификация бакалавр
(магистр, инженер, бакалавр)**

2 Срок сдачи студентом законченной работы до « ____ » « _____ » 2020 г.

3 Техническое задание и исходные данные к работе

1. Синтезировать магнито-люминесцирующие нанокompозиты путем последовательного наращивания полупроводниковых оболочек CdSe и ZnS на магнитное SPION-ядро и охарактеризовать их. 2. Зарегистрировать спектры оптической плотности, люминесценции, возбуждения люминесценции, а также кинетики люминесценции полученных образцов и провести их анализ. 3. На основе полученных данных оценить квантовый выход люминесценции образцов SPION/CdSe и SPION/CdSe/ZnS, а также долю «темной» фракции в SPION/CdSe/ZnS. 4. Зарегистрировать спектры магнитного кругового дихроизма образцов при изменении внешнего магнитного поля от 0 до $\pm 1,5$ Т с шагом 0,3 Т. Данные спектры разложить на полосы с максимумами на длинах волн 303, 350 и 430 нм,

аппроксимированные Гауссовой функцией. Для каждой полосы рассчитать g-фактор и построить зависимость его от индукции внешнего магнитного поля. Проанализировать влияние наличие оболочек на величину g-фактора, то есть на магнитооптические свойства нанокompозитов. 5. Повторно зарегистрировать спектры люминесценции и распределения по размерам нанокompозитов SPION/CdSe/ZnS через 2 месяца после синтеза для анализа их стабильности во времени.

4 Содержание выпускной квалификационной работы (перечень подлежащих разработке вопросов)

1. Синтез магнито-люминесцирующих нанокompозитов
2. Характеризация нанокompозитов методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света
3. Исследование их спектрально-люминесцентных, а также магнитооптических свойств
4. Анализ стабильности нанокompозитов во времени

5 Перечень графического материала (с указанием обязательного материала)

6 Исходные материалы и пособия

1. Олейников В. А. Квантовые точки в биологии и медицине //Природа. – 2010. – №. 3. – С. 22-28.
2. Вишератина А.К. Оптические свойства гибридных структур на основе полупроводниковых квантовых точек и хиральных молекул: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2018. – 180 с.
3. Колесова Е.П. ФОТОФИЗИКА ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК И НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА ТИТАНА: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2019. – 125 с.
4. Han B. et al. Magnetic Circular Dichroism in Nanomaterials: New Opportunity in Understanding and Modulation of Excitonic and Plasmonic Resonances //Advanced Materials. – 2018. – С. 1801491.
5. Gromova Y. A. et al. Magnetic and optical properties of isolated and aggregated CoFe₂O₄ superparamagnetic nanoparticles studied by MCD spectroscopy //The Journal of Physical Chemistry C. – 2018. – Т. 122. – №. 21. – С. 11491-11497.
6. Gao X. et al. Detecting electronic structure evolution of semiconductor nanocrystals by magnetic circular dichroism spectroscopy //Nanoscale. – 2019. – Т. 11. – №. 41. – С. 19380-19386.

7 Дата выдачи задания « ____ » « _____ » 2020 г.

Руководитель ВКР Орлова А.О.
(подпись)

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИТМО"

АННОТАЦИЯ

ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Обучающийся _____ Матюшкина Анна Андреевна _____
(ФИО)

Наименование темы ВКР: Синтез и исследование оптических свойств
магнито-люминесцирующих нанокompозитов

Наименование организации, где выполнена ВКР Университет ИТМО

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫПУСКНОЙ КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1 Цель исследования Создание и исследование оптических свойств
магнито-люминесцирующей системы

2 Задачи, решаемые в ВКР

1. Синтезировать магнито-люминесцирующие нанокompозиты;
2. Охарактеризовать полученные нанокompозиты методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света;
3. Исследовать их спектрально-люминесцентные, а также магнитооптические свойства;
4. Провести анализ стабильности нанокompозитов во времени.

3 Число источников, использованных при составлении обзора 72

4 Полное число источников, использованных в работе 81

5 В том числе источников по годам

Отечественных			Иностранных		
Последние 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет	Последние 5 лет	От 5 до 10 лет	Более 10 лет
7	8	0	17	32	17

6 Использование информационных ресурсов Internet нет
(Да, нет, число ссылок в списке литературы)

7 Использование современных пакетов компьютерных программ и технологий (Указать, какие именно, и в каком разделе работы)

Пакеты компьютерных программ и технологий	Раздел работы
Microsoft Excel	Глава 3
OriginPro	Главы 3, 4

8 Краткая характеристика полученных результатов

В ходе данной работы были синтезированы коллоидные стабильные магнито-люминесцирующие нанокompозиты SPION/CdSe/ZnS. Нарастание пассивирующей оболочки ZnS привело к четырехкратному увеличению квантового выхода люминесценции нанокompозитов с 0,5% до 2% за счет уменьшения количества дефектов в слое CdSe.

Положение полос в спектрах МКД SPIONs согласуется с энергетическими переходами, характерными для данного материала. Аналогичные по положению и форме полосы проявляются и в спектрах МКД нанокompозитов. Полученные нанокompозиты полностью сохраняют свои люминесцентные свойства и монодисперсность в растворе в течение длительного хранения.

9 Полученные гранты, при выполнении работы _____
(Название гранта)

10 Наличие публикаций и выступлений на конференциях по теме выпускной работы да
(Да, нет)

а) 1 Matiushkina A. A. et al. Core-shell magneto-luminescent nanocomposites // Nanophotonics VIII. – International Society for Optics and Photonics, 2020. – Т. 11345. – С. 1134512.

(Библиографическое описание публикаций)

б) 1 Matiushkina A. A. et al. Magneto-optical properties and photoactivation of core-shell-shell nanocomposites // The 2nd International school-conference «Smart Nanosystems for Life» (Санкт-Петербург, 10-13 декабря 2019г.): тез. докл.–Санкт-Петербург, 2019. –С. 47-48.

(Библиографическое описание выступлений на конференциях)

2 Matiushkina A. A. et al. Core-shell magneto-luminescent nanocomposites // SPIE Photonics Europe 2020 (Страсбург, 6-10 апреля 2020г.): тез. докл. –Страсбург, 2020.

3 Матюшкина А.А. ФОРМИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ МАГНИТО-ЛЮМИНЕСЦИРУЮЩИХ НАНОКОМПОЗИТОВ // IX всероссийский конгресс молодых ученых (Санкт-Петербург, 15-18 апреля 2020г.): тез. докл. – Санкт-Петербург, 2020.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. Обзор литературы	7
1.1 Наноструктурированные люминофоры	7
1.1.1 Соединения, легированные лантаноидом	7
1.1.2 Перовскиты.....	7
1.1.3 Квантовые точки	8
1.1.4 Углеродные точки	17
1.2 Магнитные наночастицы	19
1.2.1 Характеристики МНЧ.....	20
1.2.2 Применение в биомедицине	25
1.3 Магнито-люминесцирующие системы	31
1.4 Магнитный круговой дихроизм.....	36
1.5 Выводы по главе	38
Глава 2. Материалы и методы	39
2.1 Материалы.....	39
2.2 Методы исследования	39
Глава 3. Синтез и характеристика нанокompозитов	42
3.1 Синтез нанокompозитов	42
3.1.1 Синтез магнитных наночастиц Fe_3O_4	42
3.1.2 Синтез нанокompозитов SPION/CdSe.....	42
3.1.3 Синтез нанокompозитов SPION/CdSe/ZnS	43
3.2 Характеризация нанокompозитов методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света	44
3.2.1 Метод сканирующей электронной микроскопии.....	44
3.2.2 Метод динамического рассеяния света	45
3.3 Выводы по главе	46
Глава 4. Исследование оптических свойств нанокompозитов	47
4.1 Спектрально-люминесцентные свойства нанокompозитов.....	47

4.2 Магнитооптические свойства нанокompозитов	53
4.3 Стабильность нанокompозитов	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	61

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большими темпами развивается такая область физики, как оптика наноструктур. Это связано с уникальными физическими свойствами наноструктур, которые являются промежуточным звеном между объектами атомно-молекулярного уровня и объемными материалами [1]. Активные исследования ведутся по созданию структур, которые одновременно бы обладали яркой люминесценцией и магнитными свойствами. Люминесцентная часть таких систем может служить для визуализации и отслеживания движения нанокompозитов. Магнитная составляющая позволяет контролировать адресную доставку, а также может быть агентом гипертермии и магнитно-резонансной томографии. В природе не существует материалов, которые одновременно характеризуются высоким квантовым выходом люминесценции и высокой степенью намагниченности. Именно поэтому подход к созданию такого материала, который заключается в использовании люминесцирующих и магнитных компонент в одной структуре, является актуальной задачей современных исследований наноструктур. Такие магнитно-люминесцирующие системы могут найти многочисленные применения в экологической и биомедицинской областях, в частности, в качестве сенсоров, доставщиков лекарственных препаратов, для осуществления контроля состояния окружающей среды и при применении физических методов тераностики заболеваний [2,3].

Целью данной выпускной квалификационной работы является создание магнито-люминесцирующей системы и исследование ее оптических свойств.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Синтезировать магнито-люминесцирующие нанокompозиты;
2. Охарактеризовать полученные нанокompозиты методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света;
3. Исследовать их спектрально-люминесцентные, а также магнитооптические свойства;
4. Исследовать стабильность свойств нанокompозитов.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 Наноструктурированные люминофоры

В качестве люминесцирующей составляющей целесообразно использовать один из разработанных наноструктурированных люминофоров в связи с присущими органическим люминофорам недостатками, такими как сложность модифицирования, низкая фотохимическая стабильность и подверженность фотообесцвечиванию [4-6]. Далее в этом разделе будут рассмотрены несколько типов наноструктурированных люминофоров.

1.1.1 Соединения, легированные лантаноидом

Такие люминофоры представляют собой неорганическую матрицу, активированную ионами трехвалентного лантаноида. В такой системе кристаллическая матрица выполняет функции удержания ионов активатора и сенсibilизации их люминесценции. Данные люминофоры характеризуются узкими полосами люминесценции (порядка 10-15 нм), высокой фотохимической стабильностью и низкой токсичностью [4, 7, 8]. Синтез наночастиц ядро/оболочка, в которых только ядро легировано лантаноидом, позволил увеличить квантовый выход люминесценции, характерно низкий для легированных люминофоров, до 70% за счет понижения вероятности безызлучательной релаксации на поверхностных дефектах [9]. Уникальной особенностью люминофоров, легированных лантаноидами, является их способность к антистоксовой люминесценции, длина волны которой меньше длины волны возбуждающего света за счет явления ап-конверсии. Это удобно использовать в биологических применениях, так как уменьшается оптический фон из-за отсутствия автофлуоресценции клеток и тканей. Синтез и исследование данных люминофоров еще находятся на ранней стадии развития [4].

1.1.2 Перовскиты

Перовскит – это материал, кристаллы которого имеют псевдокубическую структуру. Они имеют общую структуру ABC_3 , в которой А – катион, находящийся в центре псевдокубической структуры, В – катион, расположенный в угловых узлах, С – анион, образующий восьмигранники вокруг В.

Нанокристаллы на основе перовскитов характеризуются узкой (ширина 12-42 нм) симметричной люминесценцией, перестраиваемой во всей видимой области спектра путем изменения состава и размера частиц, широкой полосой поглощения и высоким квантовым выходом люминесценции до 90% (Рисунок 1) [10].

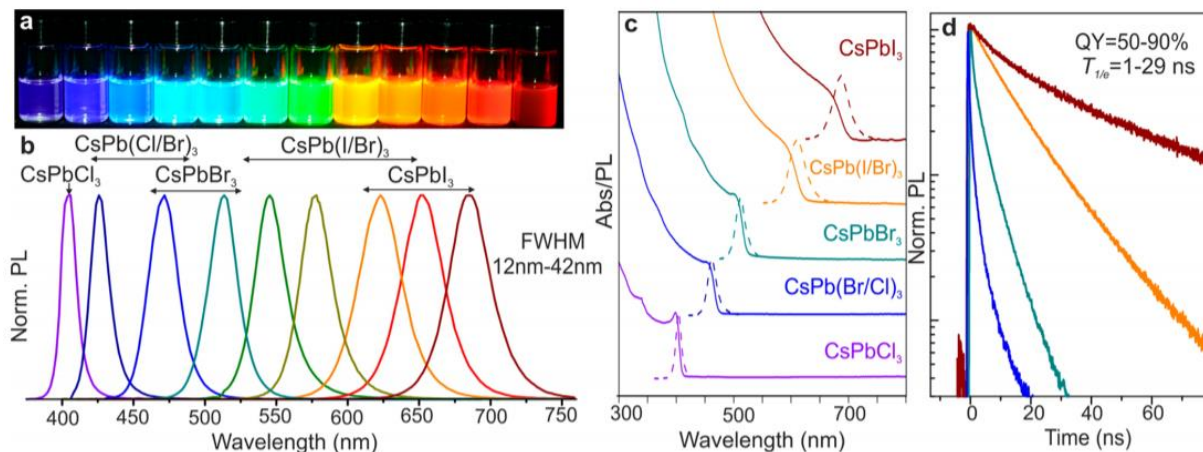


Рисунок 1 – (a) Фотографии коллоидных растворов перовскитов CsPbX_3 ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) при освещении длиной волны 365 нм; (b) Нормированные спектры люминесценции перовскитов при возбуждении длиной волны 400 нм для всех, кроме 350 нм для CsPbCl_3 ; (c) Типичные спектры поглощения и люминесценции перовскитов; (d) Время-разрешенные нормированные спектры люминесценции образцов с CsPbI_3 , CsPb(I/Br)_3 , CsPbBr_3 , CsPb(Br/Cl)_3 [10]

Главным недостатком перовскитов является их нестабильность. Они быстро деградируют в присутствии кислорода и воды, а также других полярных растворителей, из-за структуры ионного кристалла. Более того, они характеризуются слабой фото- и термостабильностью. Это мешает реализации их практического применения [11]. К тому же, присутствие в составе широко распространенных металлогалогенных перовскитов тяжелого металла РЬ затрудняет их использование вследствие его токсичности.

1.1.3 Квантовые точки

При уменьшении размера полупроводникового кристалла до нескольких нанометров он проявляет отличные от характеристик объемного полупроводника свойства из-за квантово-размерных эффектов. В случае квантовых точек (КТ) носители заряда оказываются пространственно ограниченными по всем трем направлениям, что приводит к эффекту размерного квантования их электронной

подсистемы. В математическом представлении квантовые точки являются трехмерными потенциальными ямами, где носители заряда имеют дискретные энергетические уровни, в отличие от непрерывных энергетических зон объемного полупроводника (Рисунок 2), что делает их «искусственными» атомами. Из-за колебаний решетки у квантовых точек появляются также фононные степени свободы, что делает их более похожими на молекулы по энергетической структуре, чем на атомы. Данный факт делает удобным использование разработанной для молекул теории для описания спектрально-люминесцентных свойств КТ [12].

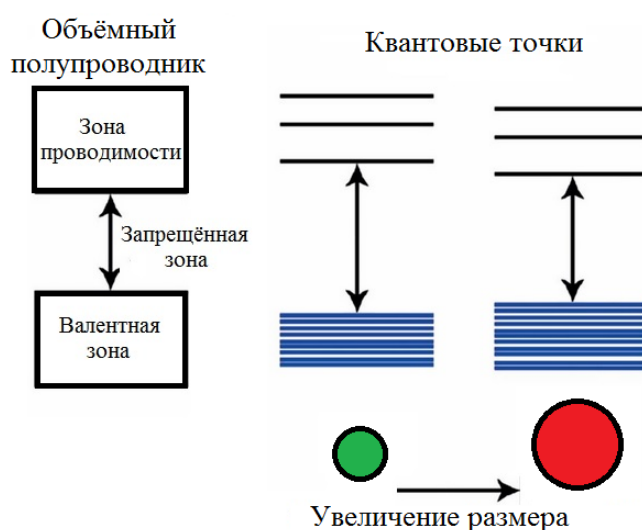


Рисунок 2 – Схема изменения энергетических зон объемного полупроводника при переходе к квантовым точкам [12]

Оптические свойства квантовых точек

Спектрально-люминесцентные свойства квантовых точек зависят от состава и размера нанокристалла. Варьированием этих параметров можно получать люминофоры с разным положением максимума полосы флуоресценции в широком оптическом диапазоне.

Характерный размер КТ составляет 1-10 нм. Верхний предел определяется боровским радиусом экситона, характерным для конкретного материала. Квантово-размерные эффекты проявляются в нанокристаллах, не превышающих по размеру боровский радиус [13]. Квантовые точки большего размера характеризуются меньшей шириной запрещенной зоны, как видно на Рисунке 2, а

значит и более длинноволновой люминесценцией. На Рисунке 3 показаны спектры поглощения и люминесценции КТ CdSe/ZnS, имеющих разный размер, где спектрам в коротковолновой части спектра соответствуют КТ с меньшим размером, чем спектрам в более длинноволновой области.

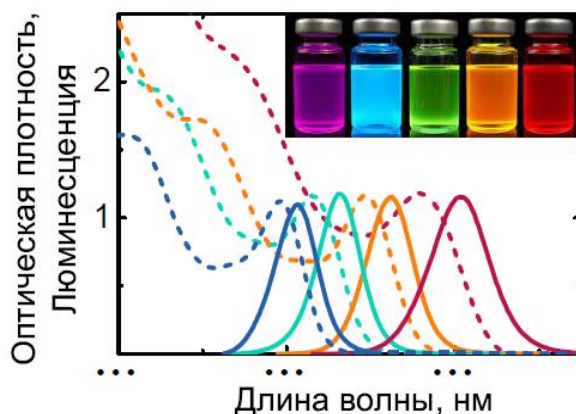


Рисунок 3 – Спектры поглощения (пунктирные линии) и люминесценции (сплошные линии) КТ CdSe/ZnS разных размеров; на вставке приведена фотография растворов КТ, возбуждаемых одной длиной волны [13]

Еще одним достоинством квантовых точек является узкий симметричный пик фотолюминесценции (ФЛ) с полушириной в диапазоне 20-35 нм [14, 15], в отличие от большинства органических люминофоров, имеющих «хвост» в длинноволновой части спектра (Рисунок 4), из-за которого происходит наложение сигнала люминесценции от разных красителей, что ограничивает число одновременно детектируемых люминофоров [5, 6]. Неоднородное уширение спектра люминесценции квантовых точек определяется дисперсией по размерам КТ в составе одного образца, так как каждая фракция характеризуется своим спектром люминесценции, зависящим от размера КТ, а итоговый ФЛ спектр – это суперпозиция всех спектров. По такому же механизму происходит и уширение спектра поглощения ансамбля КТ [13].

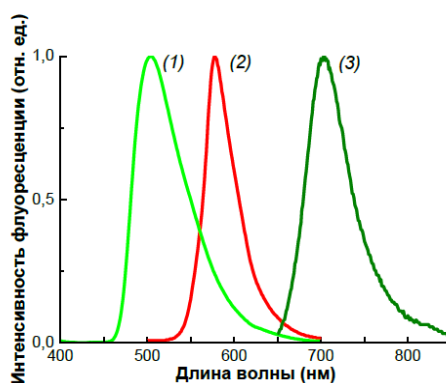


Рисунок 4 – Нормированные спектры флуоресценции органических люминофоров:

(1) кумарин 481; (2) родамин 6Ж; (3) малахитовый зеленый [16]

Квантовые точки характеризуются эффективным поглощением в широком спектральном диапазоне. Молярный коэффициент экстинкции КТ в 10-100 раз больше, чем у органических люминофоров [17], и составляет 10^5 - 10^6 $M^{-1}cm^{-1}$ в длинноволновой полосе поглощения и увеличивается с уменьшением длины волны [6, 13]. Такая широкая полоса поглощения в коротковолновой области спектра дает возможность возбуждения КТ разных размеров, а значит и с разным положением полосы люминесценции, одной длиной волны, в то время как для возбуждения разных красителей необходимы разные источники освещения, что усложняет одновременное детектирование нескольких люминофоров [5, 6, 18].

Квантовый выход ФЛ КТ составляет более 20 процентов [15]. При наращивании полупроводниковой оболочки на ядро квантовых точек можно достичь квантового выхода люминесценции до 90 процентов за счет уменьшения поверхностных дефектов, которые работают как безызлучательные центры рекомбинации или ловушки для возбужденных электронно-дырочных пар. Такой квантовый выход ФЛ уже сравним с самыми эффективными органическими красителями [5]. Однако за счет сильного поглощения яркость КТ оказывается в 20-40 раз выше, чем у органических люминофоров. Это повышает чувствительность их детекции на фоне автолюминесценции среды [6, 15].

Кроме того, квантовые точки обладают высокой фотостабильностью, на порядки превышающей фотостабильность органических люминофоров

(Рисунок 5), позволяющей увеличивать интенсивность возбуждения для большей чувствительности без потери оптических свойств [5, 6].

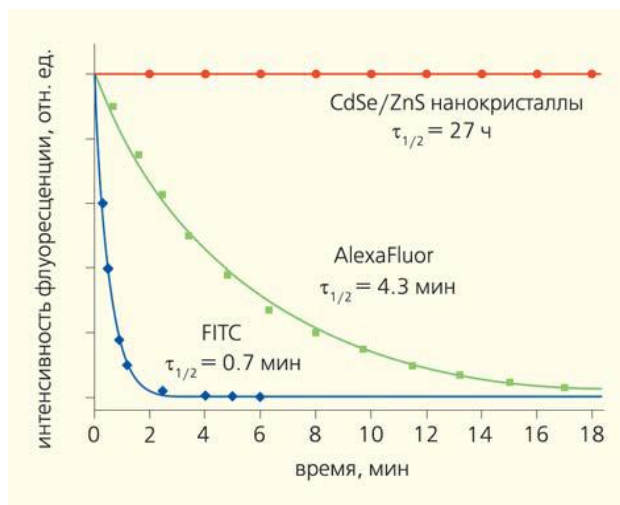


Рисунок 5 – Зависимость интенсивности люминесценции нанокристаллов CdSe/ZnS и органических люминофоров (AlexaFluor и FITC) от времени лазерного возбуждения [5]

Таким образом, квантовые точки обладают рядом преимуществ перед большинством органическим люминофоров (Рисунок 6).

	Квантовые точки	Органические флуорофоры
Возбуждение	Полоса возбуждения очень широкая. КТ всех размеров можно возбуждать одним источником света (синий или УФ)	Полоса возбуждения узкая. Положение определяется конкретным флуорофором
Пик эмиссии	Узкий, симметричный, ширина на полувысоте ~ 20–40 нм. Цвет эмиссии (от УФ до ИК) варьируется размером и материалом КТ	Широкий, асимметричный, ширина ~ 50–100 нм, не варьируемый длинноволновый «хвост»
Время жизни флуоресценции	Более 10 нс	Менее 5 нс
Фотостабильность	В 50–10000 раз стабильнее органических флуорофоров	Варьируется в широких пределах в зависимости от типа флуорофора
Экстинкция	$\sim 10^5$ – 10^6 М ⁻¹ см ⁻¹	$\sim 10^2$ – 10^3 М ⁻¹ см ⁻¹ . В 10–100 меньше экстинкции CdSe-квантовых точек
Квантовый выход	Более 20%. Зависит от оболочки, присоединенных лигандов, окружающей среды	Определяется конкретным флуорофором: 5–100%
Мультиплексинг	Идеальны: узкие пики эмиссии, единый источник возбуждения, простота деконволюции	Проблемы: перекрывающиеся спектры эмиссии, трудности деконволюции, потребность в нескольких источниках возбуждения
Мерцание (blinking)	Значительное. Снижается подбором органической оболочки	Минимальное
Характерные размеры	Зависят от материала КТ: диаметр ядра от 1.5 до 10 нм	Молекулярные: меньше 0.5 нм (за исключением флуоресцентных белков: GFP 4.6 x 2.4 нм)
Гидродинамический радиус	В зависимости от оболочки и поверхностных лигандов: 1.5–40 нм	Меньше 0.6 нм (за исключением флуоресцентных белков)
Конъюгация	Как правило поливалентная	Моновалентная, поливалентная
Химические свойства	Устойчивы. В зависимости от покрытия, чувствительны к pH	Химическая устойчивость, в основном, слабая. Флуоресценция может зависеть от pH

Рисунок 6 – Сравнение характеристик квантовых точек и органических люминофоров [6]

Для использования КТ в биомедицинских приложениях необходимо исследовать их токсическое действие на организм. Для наноразмерных частиц характерна нанотоксичность. Она возникает вследствие того, что их размер аналогичен определенным клеточным компонентам и белкам, из-за чего они могут обходить естественные механические барьеры. Это может привести к неблагоприятным реакциям, которые могут повлечь за собой апоптоз или некроз клеток [18, 19].

Широко распространенные классические КТ, представляющие собой соединения Cd с элементами IV подгруппы (CdS, CdSe, CdTe), являются токсичными из-за возможности высвобождения свободных ионов Cd^{2+} вследствие окисления и деградации КТ. Можно снизить токсичность из-за высвобождения ионов тяжелого металла, покрыв КТ полупроводниковой оболочкой, например, ZnS, предотвращающей разрушение ядра [18, 20]. Дополнительное покрытие КТ типа ядро/оболочка полимерным или силиконовым слоем повышает их коллоидную, химическую и оптическую стабильность, а также уменьшает их токсичность [17]. В исследовании [21] на примере крыс была исследована токсичность КТ CdSe/ZnS с полимерными покрытиями. Результаты говорят об отсутствии заметной токсичности данных КТ.

В настоящее время ведутся активные исследования по созданию квантовых точек, не содержащих Cd и других тяжелых металлов [22, 23]. Например, много исследований направлено на синтез и исследование свойств трехкомпонентных квантовых точек $AgInS_2$ [24, 25].

Применение КТ в биомедицине

Квантовые точки могут быть использованы для диагностики и визуализации внутренних частей организма, в том числе и рака. Накопление КТ в тканях опухолей может происходить пассивно и активно (Рисунок 7) [17].

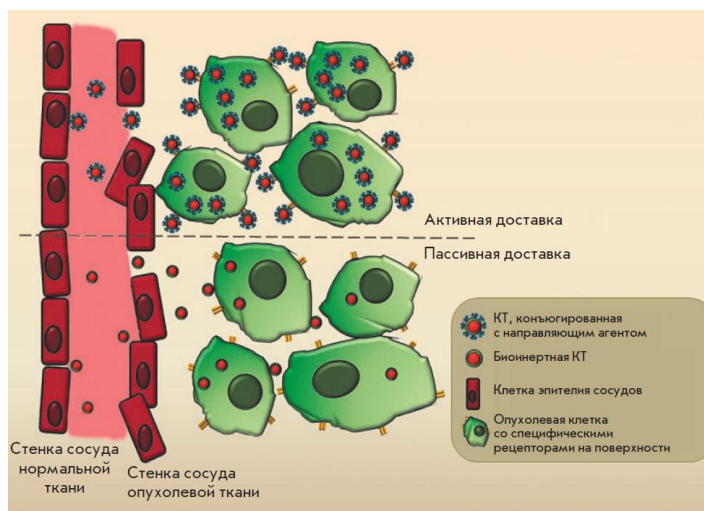


Рисунок 7 – Схема активной и пассивной доставки КТ в опухоль [17]

Суть пассивного механизма заключается в том, что частицы нанометрового размера накапливаются в опухолевых тканях за счет ее повышенной проницаемости, значительно превышающей проницаемость нормальных тканей, и отсутствия нормального лимфатического дренирования [22, 26].

Активная адресная доставка КТ заключается в специфическом связывании биовекторов, расположенных на поверхности КТ, с клетками опухоли. В этом случае играет роль еще один плюс квантовых точек – их большая площадь поверхности, на которую можно прикрепить различные лиганды. Для данного механизма важными критериями является специфичность и сила связывания направляющего агента с клетками-мишенями. В качестве таких лигандов могут выступать пептиды, протеины (антитела и другие) и матрицы ДНК. Пептиды привлекательны, так как имеют малый размер, по сравнению, например, с антителами, легкое связывание с поверхностью КТ и высокую степень взаимодействия благодаря эффекту поливалентности. Их недостатком является то, что результирующий заряд комплекса КТ-пептид может привести к его неспецифической адсорбции [15]. В работе [27] показано, как квантовые точки, совмещенные с биовекторами-пептидами, накапливаются в опухоли мышинного легкого. В работе [28] наглядно продемонстрировано увеличенное накопление в опухолевой области КТ, связанных с нацеленным пептидом, по сравнению с

неконъюгированными КТ *in vivo* на мышах с опухолями глиобластомы человека (Рисунок 8).

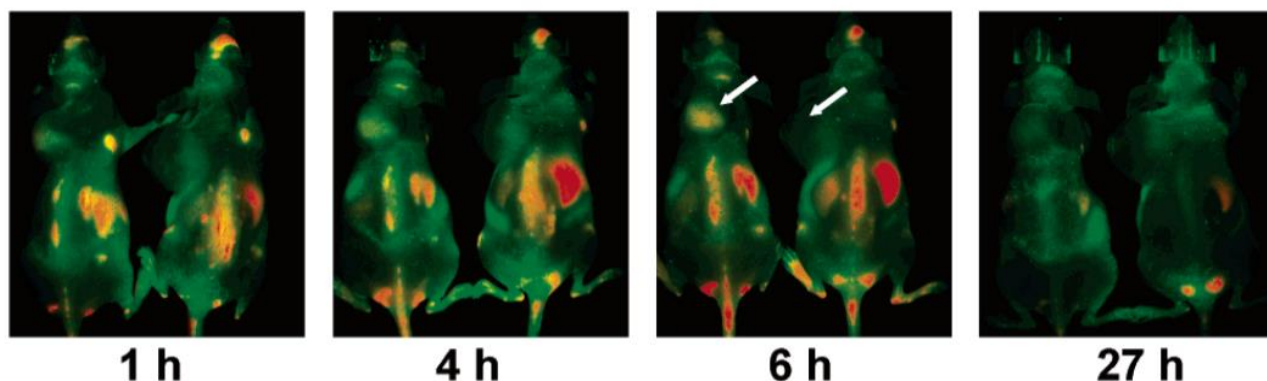


Рисунок 8 – Флуоресцентные изображения КТ *in vivo*, показывающие повышенное накопление в области опухоли (левое плечо) КТ, связанных с био вектором-пептидом (слева), относительно несвязанных КТ (справа) [28]

Многие антитела характеризуются хорошей специфичностью и эффективным взаимодействием с рецепторами, характерными для поверхности опухолевых клеток. Однако их относительно большой размер приводит к сильному увеличению диаметра комплекса [15]. В работе [26] квантовые точки, связанные с антителами, нацеленными на рак простаты человека, служили для визуализации опухоли в мышах *in vivo*.

В настоящее время развивается фотодинамическая терапия как эффективный метод лечения онкологических заболеваний. В основе данного метода лежит способность фотосенсибилизаторов под действием излучения вырабатывать активные формы кислорода, которые разрушают раковые клетки. Находящийся в опухолевой ткани фотосенсибилизатор, поглощая излучение, переходит из своего основного состояния в возбужденное. Далее, взаимодействуя с триплетным кислородом, который всегда находится в живой среде, он передает ему энергию, из-за чего образуется активный синглетный кислород. Однако тетрапиррольные соединения, которые сейчас широко используются в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии, обладают недостатками, к примеру, их узкие полосы поглощения усложняют подбор источников излучения [29, 30]. Благодаря большому коэффициенту экстинкции КТ в широкой области

спектра они могут быть эффективно использованы в фотодинамической терапии в качестве донора энергии для фотосенсибилизатора по механизму ферстеровского резонансного переноса энергии (FRET) (Рисунок 9).

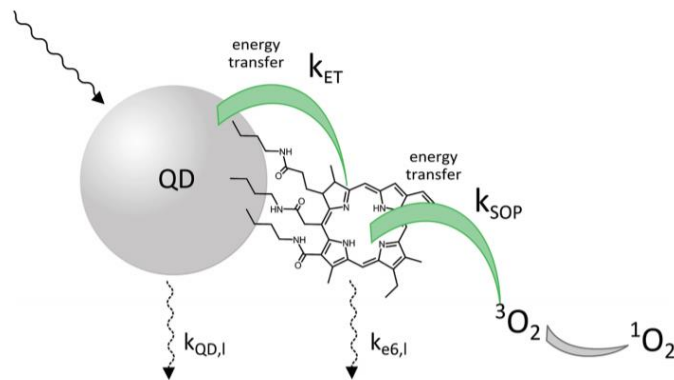


Рисунок 9 –Схема передачи энергии в комплексе, состоящем из КТ и хлорина е6, посредством FRET для эффективной генерации синглетного кислорода [31]

Суть данного механизма заключается в безызлучательном переносе энергии между донором и акцептором посредством диполь-дипольного взаимодействия. Необходимыми условиями для FRET является перекрытие спектра поглощения акцептора со спектром люминесценции донора и достаточно малое расстояние между ними, которое зависит от донорно-акцепторно пары (Рисунок 10) [32].

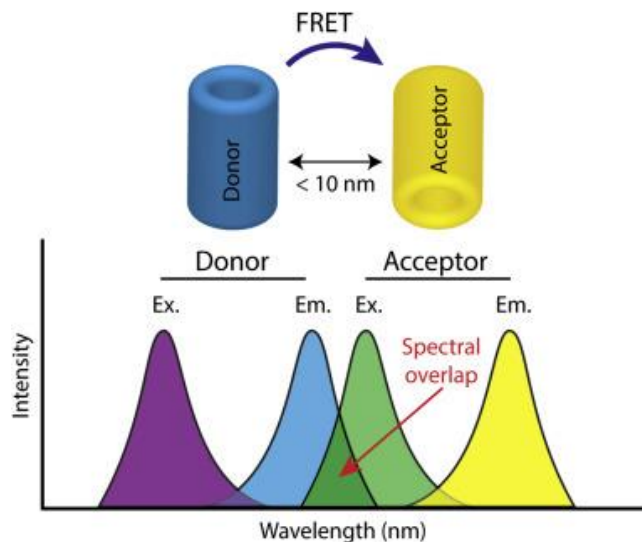


Рисунок 10 –Схема, демонстрирующая необходимые условия существования FRET: спектр испускания донора должен перекрываться со спектром возбуждения акцептора, расстояние между донором и акцептором для эффективного FRET должно быть менее 10 нм[32]

Вследствие FRET люминесценция донора тушится, а люминесценция акцептора, соответственно, разгорается (Рисунок 11).

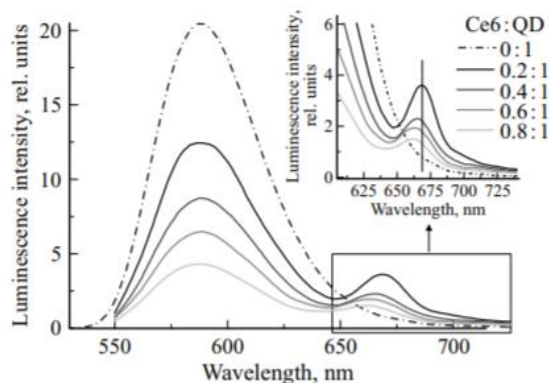


Рисунок 11 – Спектры люминесценции раствора хлорина еб и КТ при различных относительных концентрациях, демонстрирующие тушение люминесценции КТ (донора) и увеличение люминесценции хлорина еб (акцептора) вследствие FRET [29]

В настоящее время ведутся активные исследования по созданию и изучению комплексов КТ-фотосенсибилизатор для более эффективной генерации активных форм кислорода [31, 33-35]. В работах [36, 37] продемонстрировано, что комплексы КТ-фотосенсибилизатор эффективнее генерируют АФК, чем КТ и фотосенсибилизатор взятые отдельно. В работе [38] эксперимент на клетках асцитной карциномы Эрлиха показал двукратное увеличение фотодинамического разрушения опухолевых клеток по сравнению со свободным хлорином еб.

Также КТ используются в качестве доноров энергии для создания зондов, измеряющих параметры среды в локальных наноразмерных областях [5].

1.1.4 Углеродные точки

В настоящее время предметом активных исследований стал новый класс наноструктурированных люминофоров – углеродные точки (Carbon Dot, CD). Главным плюсом этих люминофоров в сравнении с классическими полупроводниковыми квантовыми точками является их превосходная биосовместимость. Помимо этого, они, как и КТ, обладают яркой люминесценцией, устойчивостью к фотообесцвечиванию и коллоидной стабильностью [39, 40]. В статье [41] сообщалось о методе синтеза углеродных точек с квантовым выходом 80%, что сравнимо с полупроводниковыми КТ.

Однако к минусам углеродных точек можно отнести их широкий и несимметричный пик люминесценции. Более того, среди работ по углеродным точкам существуют противоречия в описании их свойств, которые, возможно, вызваны разными условиями синтеза CD. Примеры таких противоречий — это наличие или отсутствие мерцания и зависимости люминесценции от длин волны возбуждения и pH среды [42, 43].

Механизмы излучения углеродных точек до конца не ясны. Одной из их особенностей люминесценции CD является зависимость фотолюминесценции от длины волны возбуждения. Существует несколько подходов к описанию данного эффекта. Один из них [42] состоит в том, что углеродные точки описываются, как наночастицы, состоящие из смеси встроенных в полимерную матрицу полициклических ароматических углеводородных молекул, которые являются люминесцирующими центрами. Таким образом, зависимость флуоресценции от длины волны возбуждения можно объяснить возбуждением различных молекул (Рисунок 12).

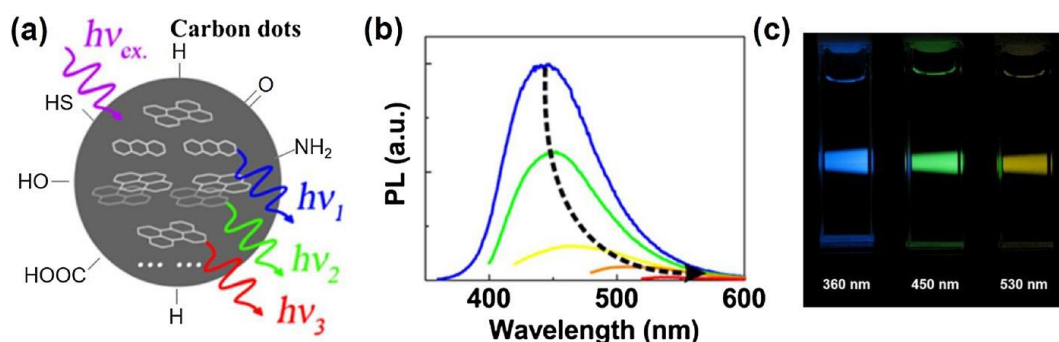


Рисунок 12 – (а) Схема механизма зависящей от длины волны возбуждения люминесценции; (б) Спектры люминесценции CD при разных длинах волн возбуждения; (с) Фото одного образца при разной длине волны возбуждения [42]

Другая модель [44] предполагает, что люминесцирующие центры находятся на поверхности CD и представляют собой связи атомов углерода и кислорода. В данной модели длинноволновое смещение пика люминесценции углеродных точек объясняется увеличением степени окисления поверхности, которое сопровождается уменьшением ширины запрещенной зоны (Рисунок 13).

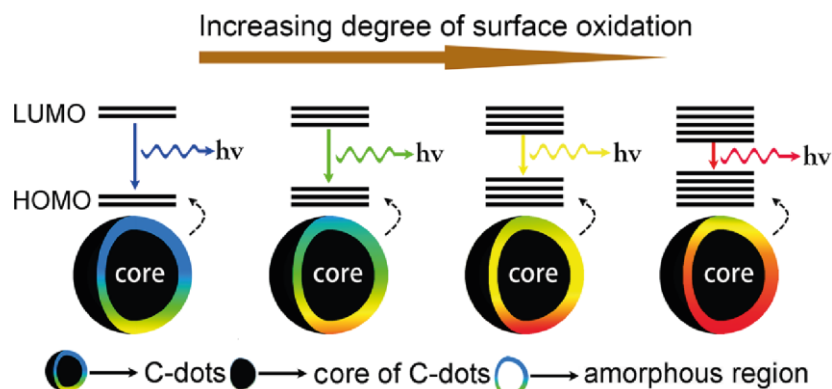


Рисунок 13 – Схема изменения ширины запрещенной зоны углеродных точек при увеличении степени окисления их поверхности [44]

Также существует ряд работ [43, 45] где люминесценция CD является независимой от длины волны возбуждения. В работе [46] сообщают о синтезе CD, люминесценция которых не зависит от длины волны возбуждения и имеет максимум на различных длинах волн в зависимости от растворителя.

Таким образом, основными недостатками данного класса люминофоров можно выделить отсутствие понимания механизмов и определенной модели их люминесценции, яркая зависимость их свойств от условий синтеза и окружающей среды.

1.2 Магнитные наночастицы

Исследования магнитных наночастиц (МНЧ) являются перспективным направлением в области наноструктур. Благодаря их биосовместимости, низкой токсичности, магнитным свойствам и возможности модифицирования поверхности МНЧ находят разнообразное применение в биологических приложениях. Их характеристики определяются размером, химическим составом, формой и свойствами поверхности [47]. Главное достоинство МНЧ – это их магнитоуправляемость, что определяет возможность их реализации в различных неинвазивных методах диагностики, например, как контрастные агенты при магнитных резонансных исследованиях, и терапии заболеваний, в качестве агентов гипертермии и адресной доставке препаратов [48]. Концентрация магнитных наночастиц в определенной области, вызванная градиентом внешнего

магнитного поля, снижает негативное воздействие лекарства на весь организм, которое сильно проявляется при системном лечении.

1.2.1 Характеристики МНЧ

Для использования магнитных наночастиц в биомедицинских приложениях им необходимо обладать рядом свойств. Такие частицы должны характеризоваться низкой токсичностью, чтобы польза от их использования была выше возможного нанесенного ими вреда, высокой стабильностью в биологических средах, а также достаточной намагниченностью, которая и обуславливает их применение.

Магнитные свойства

Магнитные свойства наночастиц определяются их способностью к намагничиванию. Это служит основой для их главного достоинства – магнитоуправляемости. То есть МНЧ или содержащие их структуры можно сконцентрировать в определенном месте в организме человека под действием внешнего магнитного поля, и таким образом, например, осуществлять адресную доставку лекарств, прикрепленных к магнитным наночастицам (Рисунок 14).

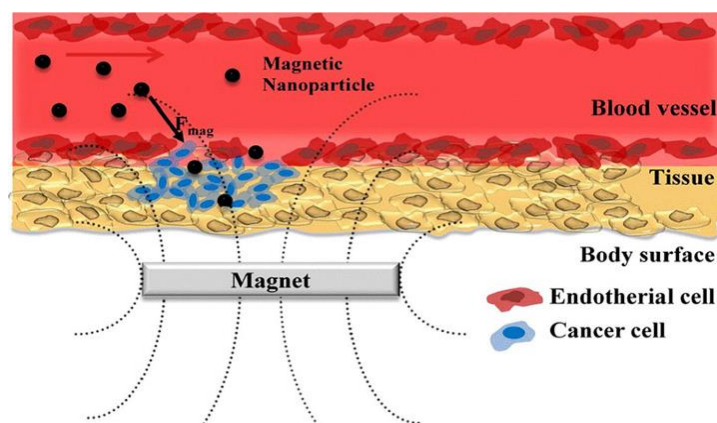


Рисунок 14– Схема адресной доставки лекарств с помощью МНЧ во внешнем магнитном поле [49]

Магнитные материалы могут иметь однодоменную или многодоменную структуру. В многодоменной структуре однородно намагниченные области (домены) разделяются между собой доменными стенками. Формирование доменных стенок энергетически выгодно, если магнитостатистическая энергия,

которая возрастает при увеличении объема образца, больше энергии, необходимой для образования этих стенок. При малых объемах образца возможна ситуация, когда энергия для создания доменной стенки окажется больше магнитостатической энергии. Таким образом, ниже критического размера доменные стенки в образце не образуются, и он имеет однодоменную структуру (Рисунок 15) [48, 50].

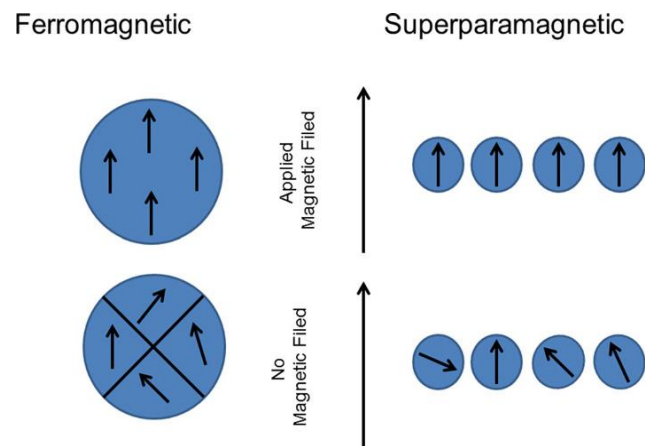


Рисунок 15 – Магнитный момент однодоменных и многодоменных структур в присутствии и в отсутствии внешнего магнитного поля [50]

Изменение намагниченности многодоменного образца происходит за счет перестраивания доменных стенок под действием внешнего магнитного поля. Магнитный момент в таком образце сохраняется после снятия внешнего магнитного поля. То есть такие частицы обладают остаточной намагниченностью и ненулевой коэрцитивной силой. Коэрцитивная сила – это сила, которую необходимо приложить для снижения до нуля остаточной намагниченности частиц после снятия внешнего магнитного поля. Перемагничивание однодоменных частиц связано с когерентным вращением индивидуальных атомных магнитных моментов. Ему препятствует магнитная анизотропия, которая возникает вследствие взаимодействия между атомами (спин-орбитальное и спин-спиновое), а также анизотропия формы и поверхности. Последняя возникает по причине нарушения симметрии в кристаллической решетке. Если время релаксации (спонтанного размагничивания частицы) больше времени измерения намагниченности, то на кривой намагниченности присутствует гистерезис.

Частицы с короткими временами релаксации являются суперпарамагнитными. Они обладают нулевой коэрцитивной силой и на их кривых намагниченности отсутствуют петли гистерезиса (Рисунок 16). Суперпарамагнетизм наноматериалов в основном вызван тепловыми эффектами, когда тепловой энергии достаточно для преодоления барьера анизотропии и спонтанного размагничивания частицы [48].

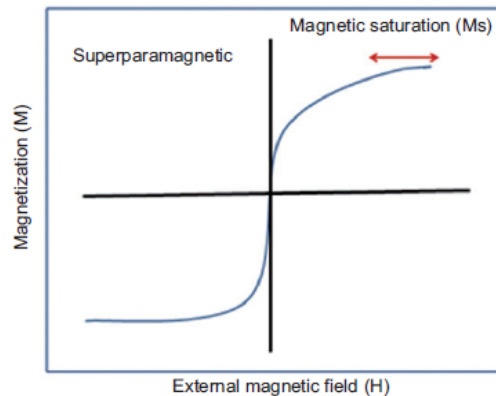


Рисунок 16 – Зависимость намагниченности от силы внешнего магнитного поля суперпарамагнетика [50]

Суперпарамагнитные частицы имеют магнитные свойства при воздействии внешнего магнитного поля, но теряют намагниченности при его снятии. Это свойство магнитных наночастиц является важным при применении их в биомедицине, так как отсутствие у них остаточной намагниченности препятствует их агрегации и позволяет им легко выводиться из организма [48,51].

В биомедицинских приложениях широко используются суперпарамагнитные наночастицы феррита SPIONs (Fe_3O_4), что обусловлено их биосовместимостью и нулевой коэрцитивной силой [52]. Более того наночастицы на основе оксидов металлов более устойчивы к окислению, чем на основе самих металлов, хоть и обладают меньшей намагниченностью [53].

Токсичность

Использование магнитных наночастиц в биомедицине обуславливает необходимость исследования их токсичности. Токсичность МНЧ зависит от химического состава самих МНЧ и их оболочки, размера, формы и т.д.

Множество исследований показали, что SPIONs имеют низкую токсичность, по сравнению с другими магнитными наночастицами. Они не концентрируются в жизненно важных органах и быстро выводятся из организма. Надо полагать, что это связано с тем, что они могут быть разложены естественным путем на ионы железа. Fe^{3+} нетоксичен, так как участвует в нормальном метаболизме, а Fe^{2+} может быть токсичен, что связано с его способностью вступать в реакции, которые характеризуются образованием активных форм кислорода и азота [47,48].

Второе, что обуславливает токсичность МНЧ, это их взаимодействие с белками в биологических средах. Белки могут адсорбироваться и связываться с поверхностью магнитных наночастиц. Это может оказывать существенное влияние на биологическое, биохимическое и клеточное поведение МНЧ в организме. Необходимы детальные исследования возможных изменений в конфигурации белков в результате взаимодействия с МНЧ, чтобы предвидеть биологические повреждения организма [52].

Токсикологическое воздействие МНЧ можно уменьшить, используя структуру ядро/оболочка с помощью органических или неорганических покрытий. От свойств покрытия зависят характеристики магнитных наночастиц. Например, полимерное покрытие из полиэтиленгликоля улучшает биосовместимость и стабильность МНЧ в растворах с широким диапазоном концентрации солей и pH, а также делает возможным объединение их с терапевтическими агентами и биовекторами [54-56]. Полимерные покрытия на основе природных молекул значительно повышают биосовместимость МНЧ [53]. В частности, покрытие из хитозана образует положительно заряженные частицы и увеличивает вероятность захвата МНЧ клетками [57]. К сожалению, покрытия чаще всего ухудшают магнитные свойства МНЧ за счет уменьшения магнитного момента атомов металла, находящихся на поверхности [51].

Стабильность

Еще одной важной характеристикой при использовании МНЧ в медицине и биологии является их стабильность. В первую очередь это зависит от размеров частиц. Они должны быть достаточно малы, чтобы избежать выпадения их в

осадок из-за гравитационных сил. Другим существенным фактором выступают свойства поверхности. Стабильность частиц в основном зависит от баланса сил притяжения (магнитных и ван-дер-ваальсовых) и отталкивания (стерических и электростатических) [56]. Из-за ван-дер-ваальсовых и магнитных сил МНЧ имеют тенденцию к агрегации, что усложняет их вывод из организма, может приводить к сгусткам в системе кровообращения и ухудшает эффективность в переносе лекарств, так как уменьшается отношение площади поверхности к объему частиц. Отсутствие больших агрегатов также необходимо для длительной циркуляции магнитных наночастиц или структур на их основе в организме человека для их эффективного использования, так как большие частицы быстро удаляются посредством фагоцитоза [58]. Таким образом, модификация поверхности МНЧ должна препятствовать их агрегации в растворах.

В идеальном случае стабилизирующие вещества на поверхности МНЧ должны быть биосовместимыми и биоразлагаемыми. Однако на практике наиболее часто используют поверхностно-активные вещества, такие как олеиновая кислота. Они концентрируются на границе раздела МНЧ/растворитель и создают молекулярный слой, который противодействует силам Ван-дер-Ваальса. Большинство синтезов с использованием поверхностно-активных веществ производятся в органических растворителях, что в итоге дает гидрофобные магнитные наночастицы. Такие МНЧ нельзя использовать в биологических целях [52]. В этом случае для получения гидрофильных МНЧ следует произвести замену стабилизатора на поверхности.

Другим способом стабилизации магнитных наночастиц – образование на поверхности двойного электрического слоя, обеспечивающего электростатическое отталкивание частиц. Такое возможно в полярных растворителях. Поверхность частиц оксидов железа в водном растворе модифицируются гидроксильными группами, в результате взаимодействия их с атомами железа, что дает разный поверхностный заряд в зависимости от рН раствора [48]. Другим методом стабилизации МНЧ является заключение их в оболочку из полимерных или кремниевых покрытий. Покрытие из

полиэтиленгликоля обеспечивает пролонгированную циркуляцию частиц в кровеносном сосуде [53].

1.2.2 Применение в биомедицине

Магнитные свойства МНЧ определяют их преимущества в использовании неинвазивных методов для тераностики заболеваний. Таким образом, можно управлять их перемещением, воздействуя внешним постоянным магнитным полем, или осуществлять локальный нагрев при помощи переменного магнитного поля. А большая площадь поверхности относительно объема позволяет прикреплять к ним различные препараты, например, для химеотерапии, или биовекторы, обеспечивающие нацеливание на объекты-мишени.

Магнитная резонансная томография

МРТ является одним из наиболее эффективных неинвазивных способов визуализации внутренних органов и тканей человека [59]. Метод основан на явлении ядерного магнитного резонанса, то есть резонансном поглощении электромагнитной волны веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, обусловленном переориентацией магнитных моментов ядер. Электромагнитный отклик измеряется чаще всего у ядер атомов водорода.

Сигнал зависит от скорости протонной релаксации. Она бывает двух видов: продольная (спин-решетчатая) и поперечная (спин-спиновая). Магнитные частицы способны повышать скорость протонной релаксации за счет взаимодействия спина ядер и магнитного момента частиц, тем самым увеличивая контрастность изображения. Это обуславливает их потенциал в качестве контрастных агентов для МРТ. При непосредственном контакте атома водорода и МНЧ изменяется скорость продольной релаксации, а при их некотором отдалении друг от друга, когда атом попадает под действие локального поля МНЧ, - поперечной. Чаще всего происходит увеличение скорости именно спин-спиновой релаксации [48]. Впервые SPIONs были использованы в качестве контрастных агентов при магнитных резонансных исследованиях уже более 50 лет назад [59].

Локальная гипертермия

Способность МНЧ генерировать тепловую энергию при воздействии внешнего переменного электромагнитного поля может быть использована для локального нагрева участков внутри организма. При воздействии такого поля происходит постоянная переориентация магнитного момента, что сопровождается броуновским движением магнитных наночастиц [48]. Раковые клетки гибнут при температуре около 43°C, в то время как здоровые клетки способны выдержать такую температуру [59]. На этом факте основано лечение онкологических заболеваний посредством гипертермии. С помощью магнитных частиц можно нагреть только зараженный участок, что уменьшает негативное воздействие на весь организм. Кроме того, при помощи прикрепления к поверхности МНЧ лекарств одновременно с гипертермией может быть осуществлена локальная химиотерапия ракового образования.

Гипертермия производится в диапазоне температур 42°C-47°C. В большинстве случаев температура ниже 45°C приводит к апоптозу клетки, то есть к ее «запрограммированной» гибели, продукты которой убираются из организма фагоцитозом без воздействия на здоровые клетки. Этот процесс более желателен по сравнению с некрозом, который происходит при больших температурах и может вызвать воспалительный процесс [54].

Используемое при гипертермии электромагнитное излучение находится в диапазоне радиочастот. Такое излучение безвредно и показывает достаточную глубину проникновения внутрь организма. При гипертермии важен подходящий размер МНЧ. Слишком маленькие частицы не способны выработать достаточно тепла для гипертермического эффекта, так как намагниченность уменьшается при уменьшении размера. Однако МНЧ необходимо оставаться суперпарамагнетиками, то есть сохранять однодоменную структуру, чтобы избежать явления остаточной намагниченности и, как следствия, потенциальной агрегации частиц. Более того им необходимо быть достаточно малыми, чтобы иметь возможность проникнуть внутрь опухолевых образований [60]. В

противном случае гипертермия повлияет только на внешние раковые клетки, а внутренние испытают лишь небольшой нагрев, недостаточный для их гибели [61].

В двух берлинских больницах уже проводились клинические исследования магнито-жидкостной гипертермии, заключающейся во введении в опухолевую ткань жидкости, содержащей микроскопические частицы железа, и последующего воздействия внешнего магнитного поля, что вызывает нагрев до 45°C. Такой нагрев приводит к разрушению опухолевой ткани и усиливает эффективность последующей лучевой терапии [59].

Существует еще один метод, использующий нагрев для разрушения клеток, – термоабляция. Отличие от гипертермии состоит в том, что нагрев производится до более высоких температур (до 55°C). При таком нагреве разрушительное воздействие оказывается на все клетки: больные и здоровые. Данный метод используется, чтобы избежать рецидивов рака [48].

Магнитная сепарация

Другое применение МНЧ – это магнитная сепарация. С их помощью можно разделять клетки, белки и другие биомолекулы. Магнитная сепарация дает возможность выделять поврежденные молекулы ДНК/РНК, извлекать стволовые клетки опухоли и очищать биологические жидкости [48]. Процесс разделения показан на Рисунке 17. Несколько видов биомолекул смешиваются с МНЧ с модифицированными поверхностями в одном растворе. За счет биовекторов на поверхности МНЧ присоединяются к клеткам-мишеням, а затем под воздействием внешнего магнитного поля выводятся из раствора.

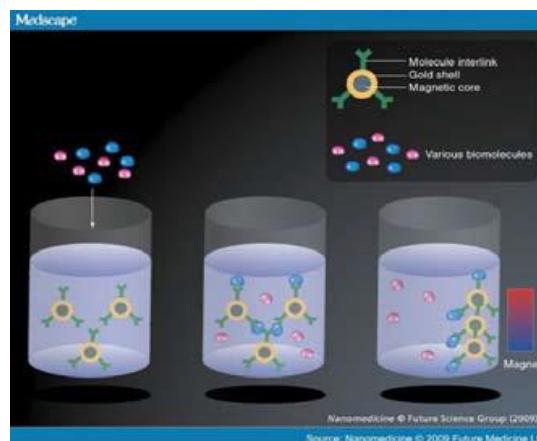


Рисунок 17 – Магнитная сепарация биомолекул[59]

Адресная доставка

Проницаемость человеческого организма магнитным полем и магнитоуправляемость МНЧ делают возможным адресную доставку лекарства, прикрепленного к их поверхности, до поврежденных тканей под воздействием градиента внешнего магнитного поля.

Для эффективного лечения опухолей и снижения действия лекарственного вещества на здоровые ткани управляемая доставка с помощью МНЧ выступает в качестве перспективной альтернативе традиционной химиотерапии, которая носит системный характер. В работе [62] показано как при помощи магнитной адресной доставки *in vivo* химиотерапевтический препарат был накоплен в тканях опухоли на 57%, в то время как системное внутривенное применение дало результат только в 0,7%.

Важным фактором в использовании магнитных наночастиц для управляемой доставки препаратов является их способность к загрузке достаточным количеством лекарственного средства. Положительную роль в этом играет большое отношение площади поверхности к объему МНЧ. Однако нередко количество лекарственного вещества, загруженного на МНЧ только путем поверхностной адсорбции, недостаточно для достижения нужного результата [63]. Если терапевтическая доза препарата низкая и он обладает сильным сродством с поверхностью магнитных наночастиц, то он может быть загружен путем поверхностной адсорбции. Но в противном случае необходима оболочка вокруг магнитного ядра, в которую может быть включен терапевтический препарат. В таком случае необходимо, чтобы лекарство обладало сильным сродством с оболочкой [56]. Более того структура из магнитного ядра и оболочки, загруженной лекарственным средством, способствует пролонгированному высвобождению препарата, что уменьшает вероятность его отделения до момента, как структура окажется в районе опухоли. К тому же оболочка на МНЧ зачастую повышает их стабильность и биосовместимость. В работе [63] показано, что полимерная биосовместимая и нетоксичная оболочка из хитозана на магнитном ядре из Fe_3O_4 приводила к более высокой загрузке фторафуром и его

медленному высвобождению в сравнении с адсорбцией препарата на поверхность МНЧ. В статье [64] продемонстрированы преимущества нанесения ПЭГ-функционализированной пористой оболочки из диоксида кремния на наночастицы Fe_3O_4 , конъюгированные с доксорубицином. Оболочка обеспечила более медленное высвобождение препарата в отличие от системы без оболочки, а также выступала в роли защитного слоя для наночастиц. Кроме того, биосовместимый полимер снизил распознавание системы макрофагами, что увеличило ее время пребывания в организме.

Увеличить эффективность адресной доставки можно путем добавления в оболочку биовекторов, обеспечивающих специфическое нацеливание на клетки-мишени. В случае рака это могут быть специфические лиганды, характеризующиеся высокой аффинностью (степенью специфического сродства) к уникальным молекулярным сигнатурам, обнаруженным на клетках раковых образований [56].

Еще одним свойством оболочки в направленной доставке препарата является его высвобождение, как реакция на определенный стимул, например, повышение температуры или изменение pH среды. Такое контролируемое высвобождение лекарства повышает его эффективность и уменьшает токсическое действие на другие органы. МНЧ, покрытые термочувствительными полимерами является перспективным направлением в этой области. В это случае внешнее магнитное поле используется и для направления наноконструкций к очагу заболевания, и для локального нагрева с помощью МНЧ, инициирующего контролируемое высвобождение препарата. Опухолевые ткани имеют более низкие значения pH (5,8-7,2), чем нормальные ткани и плазма крови (7,4). Это различие можно использовать для разработки механизма контролируемого высвобождения лекарственного вещества при снижении pH среды [47].

Наноконструктив из магнитного ядра Fe_3O_4 , конъюгированного с доксорубицином, и термочувствительной полимерной оболочки демонстрировали критическую температуру $\sim 38^\circ\text{C}$. Когда температура была ниже критической, высвобождение препарата было медленным, тогда как при температуре выше

критической оно было двухфазным с первоначальным выбросом свободного лекарства и последующим продолжительным высвобождением (Рисунок 18) [56].

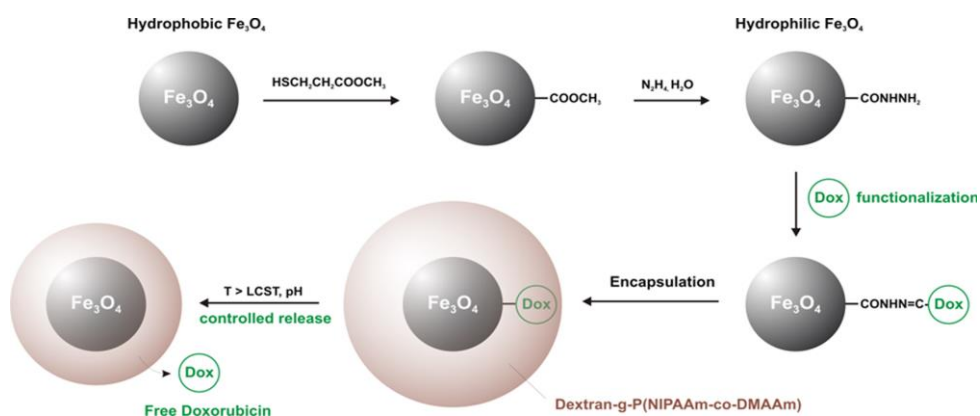


Рисунок 18 – Схема синтеза нанокompозитов с термочувствительной оболочкой и процесса высвобождения лекарства при повышении температуры выше критической [56]

В работе [65] были изготовлены нанокompозиты, чувствительные и к магнитному полю, и к рН среды. Показано (Рисунок 19), что скорость высвобождения доксорубицина значительно возрастала при снижении рН с нормального (7,4) до кислого (5,5).

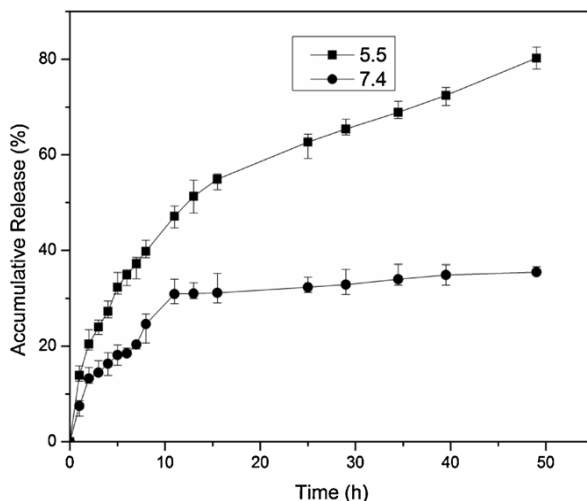


Рисунок 19 – Зависимость высвобождения доксорубицина от времени при разных рН среды [65]

Сила внешнего поля, фокусирующегося над определенным участком тела для концентрации в тканях МНЧ, быстро падает при увеличении расстояния вглубь тела. Таким образом, данный способ может быть эффективен для областей, расположенных вблизи поверхности тела, но внутренние участки становятся

трудными для нацеливания препарата. Постоянные магниты в сочетании с SPIONs могут достигать эффективного проникновения поля внутрь на глубину до 15 см. Можно обойти эту проблему путем минимальных инвазивных вмешательств, внедрив магниты внутрь организма в непосредственной близости к очагу заболевания [51, 59].

Таким образом, при сочетании в одном комплексе описанные выше преимуществ люминофоров и магнитных наночастиц возможно создать новый класс наноструктур, обладающих уникальными полезными свойствами.

1.3 Магнито-люминесцирующие системы

В настоящее время в литературе упоминаются различные подходы к созданию магнито-люминесцирующих систем.

В статье [66] авторами предлагается подход к созданию магнито-люминесцирующей системы в виде магнитного ядра Fe_3O_4 , инкапсулированного в диоксид кремния, и легированный европием фторид лютеция натрия ($NaLuF_4:Eu^{3+}$). SEM и TEM изображения показывают средний размер частиц $Fe_3O_4@SiO_2@NaLuF_4:Eu^{3+}$ в диапазоне 90-180 нм. Частицы проявляют суперпарамагнитные свойства и имеют узкие полосы люминесценции, характерные для $NaLuF_4:Eu^{3+}$.

Авторы статьи [7] предлагают систему хранения/высвобождения лекарств со структурой ядро/оболочка с наночастицами Fe_3O_4 , покрытыми диоксидом кремния, в качестве ядра и мезопористым кремнеземом в качестве оболочки, которая дополнительно функционализируется осаждением слоя люминофора $YVO_4:Eu^{3+}$. Размер полученных частиц составляет около 300 и 330 нм для Fe_3O_4 и $Fe_3O_4@mSiO_2@YVO_4:Eu^{3+}$ соответственно. Интенсивность люминесценции композитов уменьшается, после загрузки лекарственного средства (ибупрофена), но увеличивается при его высвобождении, что позволяет легко отслеживать высвобождение препарата.

Исследование [8] предлагает простой способ создания магнито-люминесцирующих нанокомпозитов с легированным люминофором без

использования слоев из SiO_2 путем прямого осаждения оболочки $\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ на амино-функциональные магнитные наночастицы Fe_3O_4 посредством координационной связи $\text{N}-\text{Y}(\text{Eu})^{3+}$ (Рисунок 20). Полученные магнитные наночастицы Fe_3O_4 имеют диаметр около 60 нм, а конечные комплексы – около 150 нм со средней толщиной оболочки 15 нм. Наноконпозиты $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ характеризуются красной люминесценцией, характерной для Eu^{3+} , и суперпарамагнитным поведением с незначительной остаточной намагниченностью, хотя суперпарамагнитные свойства подразумевают отсутствие остаточной намагниченности и для магнетита характерны для наночастиц до 20 нм.

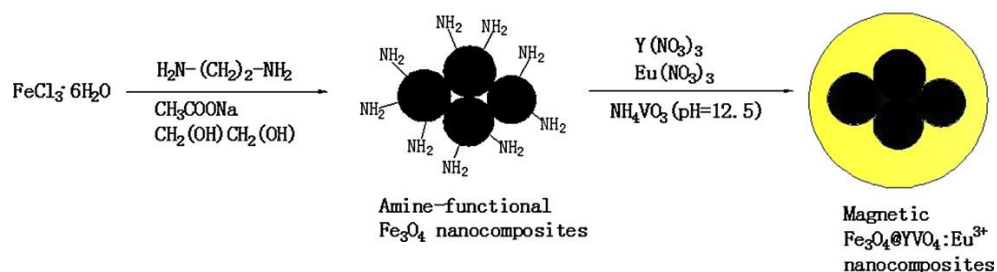


Рисунок 20 –Схема синтеза наноконпозитов $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{YVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ [8]

В статье [67] описываются биосовместимые наноконпозиты типа ядро/оболочка, состоящие из магнитного ядра Fe_3O_4 с диаметром 8,5 нм и люминесцирующей оболочки ZnO с диаметром 3,6 нм (Рисунок 21а). Показано, что такие наноконпозиты обладают почти нулевой коэрцитивной силой и люминесценцией с пиком на 365 нм, соответствующему энергии запрещенной зоны ZnO , 3,7 эВ, а также дополнительными широкими полосами в диапазоне 370-500 нм с пиком на 470 нм, которые связывают с поверхностным и дефектным излучением (Рисунок 21б, 21в). Данные наноконпозиты были использованы как агент визуализации и доставки антигена в дендритные клетки. Они эффективно поглощались дендритными клетками и могли быть обнаружены *in vitro* с помощью конфокальной микроскопии и *in vivo* с помощью магнитно-резонансной томографии. Эксперимент показал задержку роста опухоли и лучшую выживаемость у группы мышей, иммунизированных дендритными клетками, содержащими комплекс наночастиц-антиген.

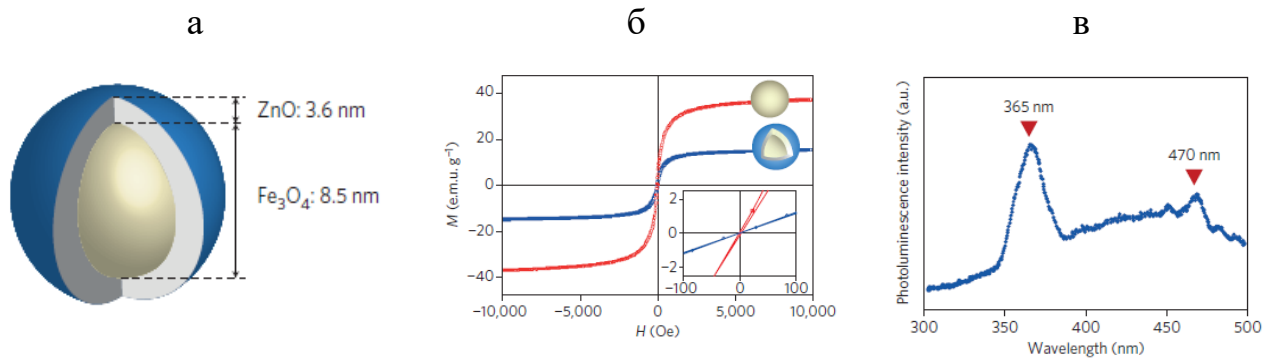


Рисунок 21 – (а) Схема нанокompозита $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZnO}$; (б) Зависимости магнитного момента от приложенной силы наночастиц Fe_3O_4 (красная) и $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ZnO}$ (синяя); (в) Спектр люминесценции нанокompозитов [67]

В недавнем исследовании [68] наоборот авторы предлагают систему из люминесцирующего ядра ZnO (26-30 нм) и магнитной оболочки из оксида железа (1-3 нм), обуславливая это возможностью перестройки магнитных свойств оболочки. Данные нанокompозиты демонстрируют широкий спектр люминесценции, характерный для ZnO , а также изменчивость в коэрцитивной силе, остаточной намагниченности и намагниченности насыщения в различных средах.

В статье [69] описывается подход к созданию магнито-люминесцирующего нанокompозита путем последовательного добавления S и $\text{Cd}(\text{acac})_2$ с целью наращивания оболочек на магнитных наночастицах FePt . Из-за несовпадения постоянных решеток FePt и CdS метастабильная система ядро/оболочка превращается в гетеродимеры, состоящие из нанокристаллов FePt диаметром 2,5 нм и CdS диаметром 3-4 нм (Рисунок 22). Авторы сообщают, что данные гетеродимеры обладают квантовым выходом люминесценции 3,2%, а зависимость их намагниченности от приложенного поля имеет гистерезисный характер и дает коэрцитивную силу $\sim 7 \cdot 10^{-8}$ Тл.

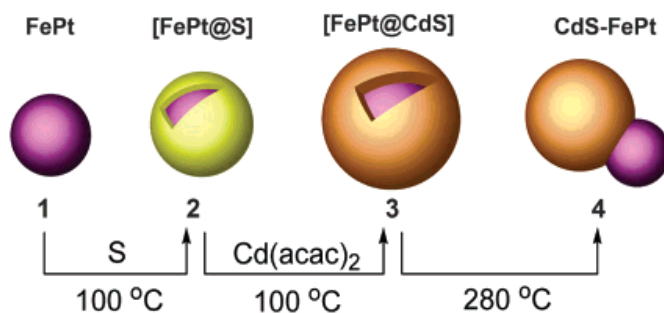


Рисунок 22 – Схема синтеза гетеродимеров FePt-CdS [69]

В статье [70] авторами описаны синтез и свойства нанокompозитов типа ядро/оболочка, состоящие из магнитного ядра Co диаметром 11 нм и полупроводниковой люминесцирующей оболочки CdSe толщиной 2-3 нм (Рисунок 23). Авторы зарегистрировали у полученных нанокompозитов большой стоксовый сдвиг 40-50 нм, по сравнению с 20 нм, характерными для монодисперсных квантовых точек CdSe, квантовый выход люминесценции 2-3%, что в 2 раза меньше, чем у КТ CdSe, приготовленных аналогичным способом, а также коэрцитивную силу 0,11 Тл, такую же, как и у свободных наночастиц Co.

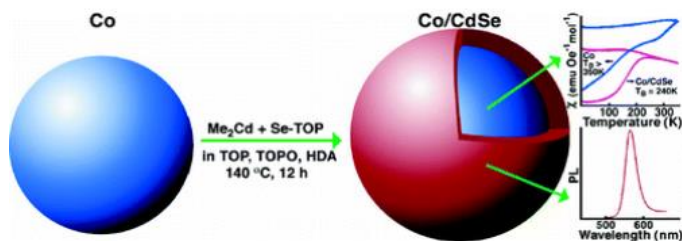


Рисунок 23 – Схема нанокompозита Co/CdSe [70]

Авторы статьи [71] предлагают послойный синтез магнито-люминесцирующих комплексов $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PE}_n/\text{CdTe}$ и $\text{Fe}_3\text{O}_4/(\text{PE}_3/\text{CdTe})_n$, основанный на электростатическом притяжении между противоположно заряженными веществами (Рисунок 24). Магнитные наночастицы Fe_3O_4 с диаметром 8,5 нм служили основой для осаждения слоев квантовых точек CdSe и полиэлектролитов PE. Fe_3O_4 имеют на поверхности отрицательный заряд, что способствует осаждению положительно заряженного полиаллиламина гидрохлорида (ПАН), на который далее осаждается отрицательно заряженный полистиролсульфонат

натрия (PSS), что позволяет создавать мультислои заданной толщины и положительным зарядом на поверхности для адсорбции отрицательно заряженных квантовых точек CdTe.

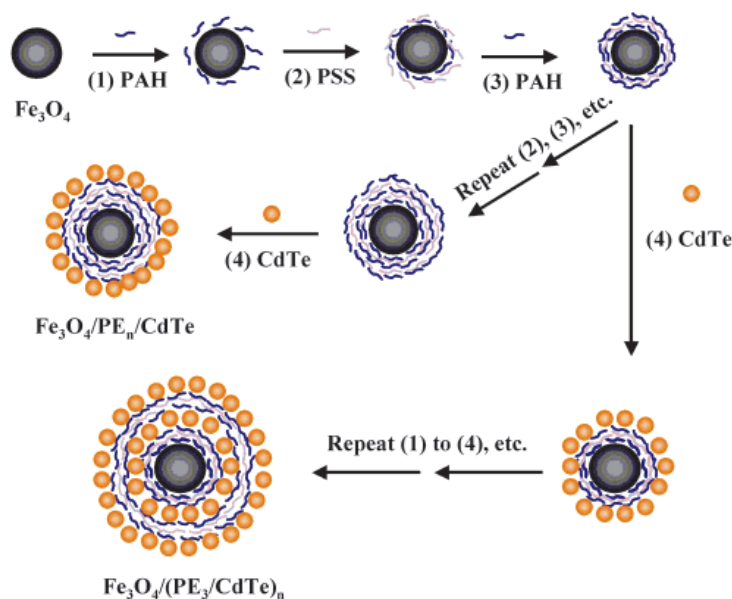


Рисунок 24 – Схема послойной сборки наноконпозитов [71]

Анализ данных показал, что максимум люминесценции в комплексах $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PE}_n/\text{CdTe}$ достигался при 21 слое полиэлектролитов. Рост интенсивности люминесценции при повышении количества слоев объясняется увеличением расстояния между наночастицами Fe_3O_4 и CdTe, что приводит к уменьшению передачи энергии от квантовых точек на магнитное ядро, а также увеличением площади поверхности, на которой могут адсорбироваться КТ, приводящем к увеличению числа квантовых точек в комплексе. Дальнейшее увеличение слоев не приводило к увеличению интенсивности люминесценции из-за гашения КТ вследствие большой концентрации. Интенсивность люминесценции наноконпозитов $\text{Fe}_3\text{O}_4/(\text{PE}_3/\text{CdTe})_n$ линейно росла с увеличением числа n от 1 до 4. Средний диаметр наноконпозитов $\text{Fe}_3\text{O}_4/(\text{PE}_3/\text{CdTe})_3$ составил 34 нм. Изначальные магнитные частицы Fe_3O_4 обладали суперпарамагнитными свойствами. Магнито-люминесцентные комплексы выводились из раствора при приложении внешнего магнитного поле, а при его удалении с последующим интенсивным перемешиванием быстро диспергировались обратно в растворе.

Сложно однозначно сделать вывод, какая система более эффективна – собранная из заранее синтезированных частиц или полученная путем наращивания оболочки с одними свойствами на ядро, обладающее другими. Однако квантовый выход люминесценции магнито-люминесцирующих систем либо не упоминается в статьях, либо оказывается низким 2-3%. Особый интерес представляет способ создания такой системы путем последовательного наращивания оболочек CdSe и ZnS на магнитную наночастицу Fe₃O₄ [72]. За счет слоя ZnS квантовый выход магнито-люминесцентных комплексов увеличился с 2-3% до 10-15%, что связано с уменьшением количества дефектов в слое CdSe.

1.4 Магнитный круговой дихроизм

Феномен магнитного кругового дихроизма (МКД) представляет собой различную способность к поглощению веществом в магнитном поле света с правой и левой круговой поляризацией [73]. В его основе лежит эффект Зеемана. Интенсивность сигнала МКД зависит от трех компонентов:

$$MCD(E) = \gamma \mu_B B \left\{ A_1 \left(-\frac{df(E)}{dE} \right) + \left(B_0 + \frac{C_0}{k_B T} \right) f(E) \right\} \quad (1)$$

Первый член (A_1) отвечает за Зеемановское расщепление вырожденных возбужденных состояний в магнитном поле, второй (B_0) возникает вследствие смешения электронных состояний различных мультиплетов в магнитном поле, а третий (C_0) связан с расщеплением магнитным полем вырожденного основного состояния (Рисунок 25). Первые два компонента являются температурно независимыми, а последний зависит от температуры и не дает эффекта при комнатной температуре [74].

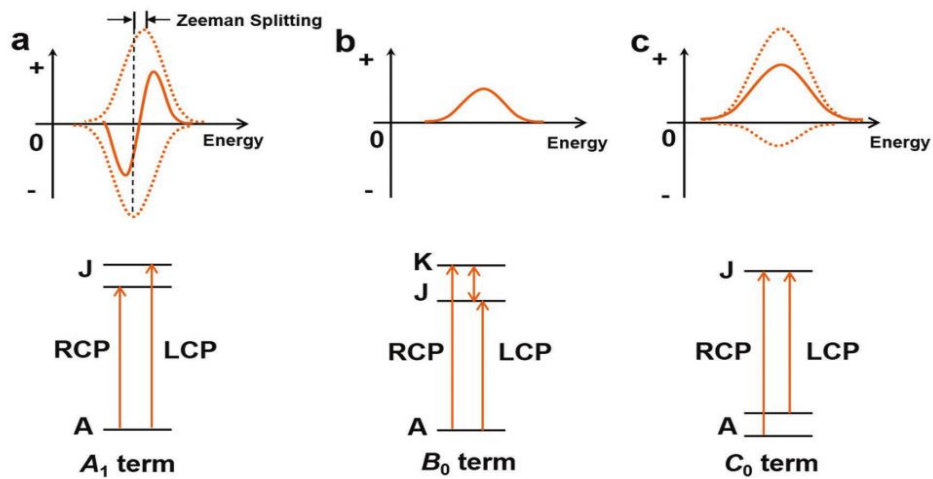


Рисунок 25 – Упрощенная схема природы членов сигнала МКД. Пунктирные линии представляют полосы поглощения света с левой (положительные пики) и правой (отрицательные пики) круговой поляризации. Сплошные линии на графиках представляют результирующие компоненты МКД [74]

В статье [75] зависимости нормированной интенсивности полос спектра МКД от величины и знака внешнего магнитного поля повторяет кривую намагничивания образца (Рисунок 26). Это означает, что интенсивность спектров МКД отражает данные о намагниченности образца. Этот факт делает спектроскопию МКД эффективным методом оценки магнитных свойств образцов.

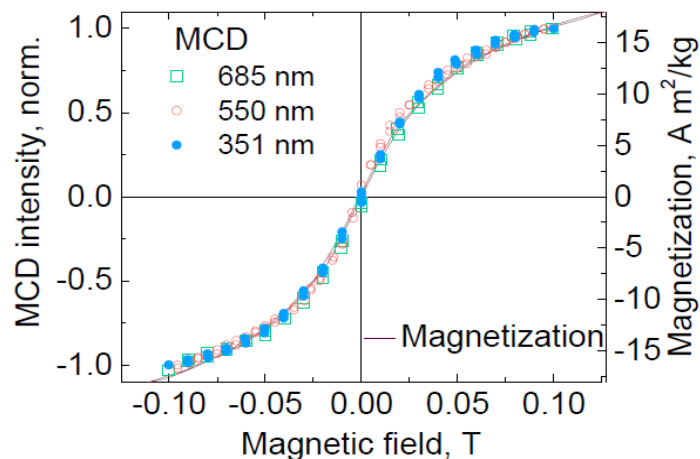


Рисунок 26 – Зависимость нормированной интенсивности полос спектра МКД на длинах волн 685, 550 и 351 нм от величины магнитного поля и кривая намагничивания образца [75]

1.5 Выводы по главе

На основании проведенного обзора очевидно, что создание мультимодальных магнито-люминесцирующих систем является актуальным направлением современных исследований, так как такие системы будут востребованы в биомедицине благодаря их уникальным свойствам, включающим преимущества наноструктурированных люминофоров и магнитных наночастиц.

Анализ приведенных работ показал, что несмотря на различные подходы к созданию и исследованию магнито-люминесцирующих систем, пока остаются нерешенными проблемы, связанные с низким квантовым выходом люминесценции таких композитов. Поэтому в данной работе синтез нанокompозитов будет производиться согласно методике, описанной в статье [72], которая позволяет повысить квантовый выход люминесценции нанокompозитов.

Глава 2. Материалы и методы

2.1 Материалы

Для синтеза суперпарамагнитных наночастиц магнетита (SPIONs) использовались следующие реактивы: хлорид железа (III) гексагидрат ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich, США), олеат натрия ($\geq 82\%$, Sigma-Aldrich, США), этанол (Ленреактив, Россия), гексан (Вектон, Россия), олеиновая кислота (85-92%, Fisher, Германия), 1-октадецен (90%, Sigma-Aldrich, США).

Для наращивания полупроводниковой оболочки CdSe на SPION-ядро использовались следующие реактивы: триоктилфосфин оксид (90%, Sigma-Aldrich, США), гексадециламин (90%, Sigma-Aldrich, США), ацетат кадмия (II) (100%, Sigma-Aldrich, США), селен (99,99%, Sigma-Aldrich, США), триоктилфосфин (90%, Sigma-Aldrich, США).

Для наращивания полупроводниковой оболочки ZnS на нанокompозит SPION/CdSe использовались следующие реактивы: ацетат цинка (99,99%, Sigma-Aldrich, США), бис(триметилсилил)сульфан ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich, США), триоктилфосфин (90%, Sigma-Aldrich, США).

Синтез производился в атмосфере аргона. Для удаления избытка молекул стабилизатора из коллоидных растворов использовались ацетон (Ленреактив, Россия) и метанол (Ленреактив, Россия). В качестве растворителя для нанокompозитов выступал гексан (Вектон, Россия).

Все реактивы использовались без дополнительной очистки.

2.2 Методы исследования

Спектры поглощения образцов регистрировались на спектрофотометре UV Probe 3600 (Shimadzu, Япония) в диапазоне длин волн 300–800 нм при ширине щели монохроматора 8 нм с использованием интегрирующей сферы.

Спектры фотолуминесценции (ФЛ) и возбуждения ФЛ регистрировались на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian, Австралия). Длина волны возбуждения

в спектрах ФЛ – 450 нм, длина волны регистрации в спектрах возбуждения ФЛ – 620 нм, ширина щелей возбуждающего и регистрирующего элементов – 5 нм.

Средний размер полученных образцов оценивался методами сканирующей электронной микроскопии (SEM) на электронном микроскопе MERLIN (Carl Zeiss, Германия) и динамического рассеяния света (DLS) на приборе Zetasizer Nano ZS (Malvern, UK).

Для исследования кинетики затухания люминесценции образцов использовался лазерный сканирующий люминесцентный микроскоп MicroTime100 (PicoQuant, Германия), длина волны излучения импульсного диодного лазера – 405 нм, длительность импульсов – 50 пс, частота следования импульсов – 10 МГц. Кривые затухания люминесценции регистрировались с использованием интерференционных фильтров, ширина полосы пропускания которых на 50% от максимума пропускания составляла 10 нм.

Спектры магнитного кругового дихроизма (МКД) регистрировались на спектрометре кругового дихроизма J-1500 (JASCO, Япония) с использованием магнитной приставки "MCD-581" на длинах волн 230-700 нм при изменении индукции внешнего магнитного поля от 0 до $\pm 1,5$ Тл с шагом 0,3 Тл.

Величина магнитного кругового дихроизма определяется как разность поглощения света с левой (L) и правой (R) круговой поляризацией:

$$\Delta D = D_L - D_R \quad (2)$$

Сигнал МКД измеряют в единицах эллиптичности θ (мград), которые однозначно переводятся в единицы поглощения по формуле:

$$\Delta D = \frac{\theta}{32980} \quad (3)$$

Количественной мерой магнитооптических свойств является фактор диссиметрии (g-фактор), определяющийся формулой:

$$g = \frac{\Delta \varepsilon}{\varepsilon} \quad (4)$$

$$\varepsilon - \text{молярный коэффициент экстинкции: } \varepsilon = \frac{D}{C \cdot l} \quad (5),$$

где D – поглощение, C – молярная концентрация, l – длина оптического пути/ширина кюветы).

$\Delta\varepsilon$ – молярный магнитный круговой дихроизм:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R = \frac{D_L - D_R}{C \cdot l} = \frac{\Delta D}{C \cdot l} \quad (6)$$

Из формул (3) - (6) получаем выражение для фактора диссиметрии:

$$g = \frac{\Delta D}{D} = \frac{\theta}{D \cdot 32980} \quad (7)$$

Из формулы (7) видно, что g -фактор не зависит от концентрации и длины оптического пути [76].

Глава 3. Синтез и характеристика нанокompозитов

3.1 Синтез нанокompозитов

3.1.1 Синтез магнитных наночастиц Fe_3O_4

SPIONs Fe_3O_4 были получены высокотемпературным органическим синтезом по методике, описанной в [77]. Смесь 4 ммоль хлорида железа ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$) и 13,2 ммоль олеата натрия ($NaC_{18}H_{33}O_2$), растворенного в 6 мл воды, 8 мл этанола и 14 мл гексана, нагревали при температуре $70^\circ C$ в течение 4 часов. Продукт реакции промывали водой и сушили в вакуумной печи при температуре $60^\circ C$ в течение 4 часов. Затем к олеату железа добавили 2 ммоль олеиновой кислоты и 20 г 1-октадецена. Полученный раствор нагревали при температуре $320^\circ C$ в течение 30 минут в инертной атмосфере. Полученные магнитные наночастицы Fe_3O_4 осадили ацетоном и растворили в гексане. Данную процедуру повторили 3 раза. На Рисунке 27 показано, что синтезированные SPIONs обладают способностью намагничиваться в постоянном внешнем магнитном поле.



Рисунок 27– Магнитные наночастицы Fe_3O_4 : а) без внешнего магнитного поля, б) в постоянном внешнем магнитном поле

3.1.2 Синтез нанокompозитов SPION/CdSe

Полупроводниковая оболочка CdSe была наращена на ядрах Fe_3O_4 согласно методике, описанной в [72]. Смесь 2 ммоль SPIONs, 3 г триоктилфосфиноксида (ТОРО) и 1 г гексадециламина (HDA) нагревали при температуре $170^\circ C$ в течение

2,5 часов в инертной атмосфере. Раствор CdSe получили растворением 175 мг $\text{Cd}(\text{AC})_2$ и 259 мг Se в 3 мл триоктилфосфина (TOP) с помощью ультразвука и добавили по каплям в смесь с SPIONs. Эту смесь нагревали при температуре 150°C в течение 1 часа в инертной атмосфере. Полученные наноконпозиты SPION/CdSe осадили ацетоном и растворили в гексане. Данную процедуру повторили 3 раза. На Рисунке 28 показано, что синтезированные наноконпозиты SPION/CdSe обладают способностью намагничиваться в постоянном внешнем магнитном поле.

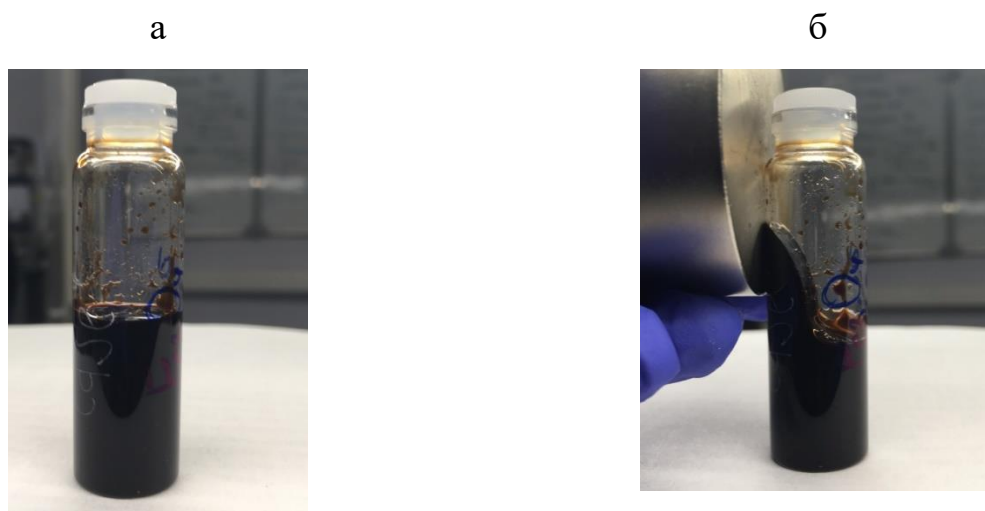


Рисунок 28– Наноконпозиты SPION/CdSe: а) без внешнего магнитного поля, б) в постоянном внешнем магнитном поле

3.1.3 Синтез наноконпозитов SPION/CdSe/ZnS

Два раствора (200 мг $\text{Zn}(\text{AC})_2$ в 750 мкл TOP и 65 мкл $(\text{TMS})_2\text{S}$ в 750 мкл TOP) добавлялись по каплям к смеси наноконпозитов SPION/CdSe, полученной на предыдущем этапе, перед осаждением. Полученный раствор выдерживали при температуре 150°C в течение 1 часа в инертной атмосфере. Полученные наноконпозиты SPION/CdSe/ZnS осадили метанолом, выделили из раствора с использованием постоянного внешнего магнитного поля (Рисунок 29а) и растворили в гексане. Данную процедуру повторили 3 раза. На Рисунке 29б показано, что синтезированные наноконпозиты SPION/CdSe/ZnS обладают способностью намагничиваться в постоянном внешнем магнитном поле, а также проявляют люминесцентные свойства.

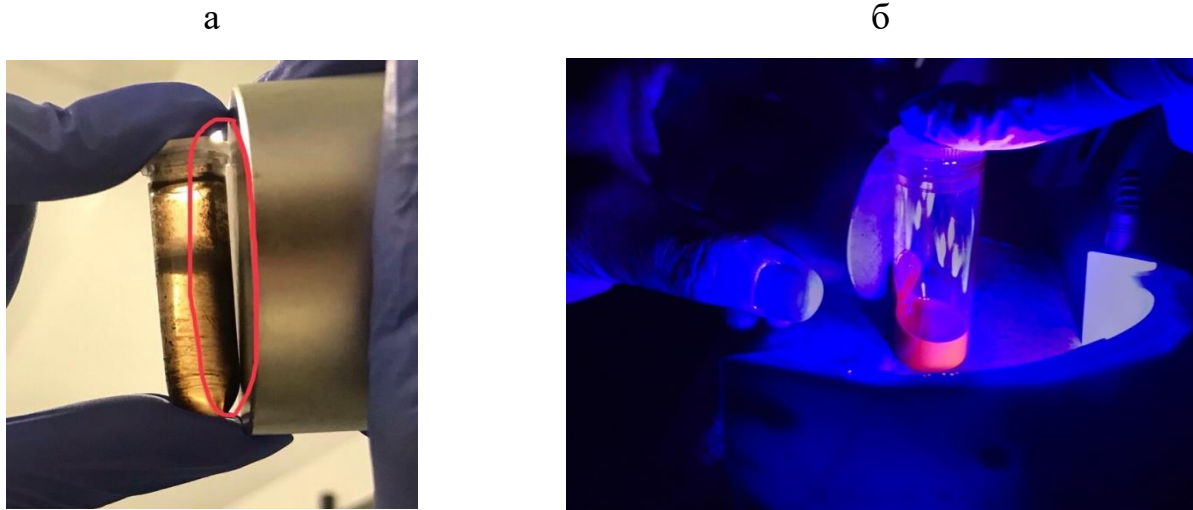


Рисунок 29 – Наноконпозиты SPION/CdSe/ZnS: а) в постоянном внешнем магнитном поле после осаждения, б) в постоянном внешнем магнитном поле под ультрафиолетовым излучением

3.2 Характеризация наноконпозитов методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света

3.2.1 Метод сканирующей электронной микроскопии

На рисунке 30 приведены изображения наноконпозитов, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии, и диаграммы распределения наноконпозитов по размерам на основе этих изображений. SEM-изображение (Рисунок 30а) показывает, что SPIONs находятся в образце в монодисперсном состоянии и их средний размер составляет 10 нм. После наращивания оболочки CdSe средний размер наноконпозитов SPION/CdSe (Рисунок 30б) увеличился до 13 нм, и их форма изменилась от кубической до сферической. Это может свидетельствовать об успешной пассивации магнитного ядра оболочкой CdSe. На Рисунке 30б также наблюдаются более мелкие частицы со средним размером около 3 нм, которые, вероятно, соответствуют свободным квантовым точкам CdSe, образующимся отдельно в растворе в процессе синтеза. Образец очистили от свободных квантовых точек CdSe путем выделения наноконпозитов из раствора с помощью постоянного внешнего магнитного поля. Далее, после роста оболочки ZnS размер наноконпозитов SPION/CdSe/ZnS (Рисунок 30в) увеличился примерно до 15 нм, что свидетельствует об успешном росте последней оболочки.

Кроме того, на Рисунке 30в не наблюдаются более мелкие частицы, что может указывать на отсутствие свободных квантовых точек в образце.

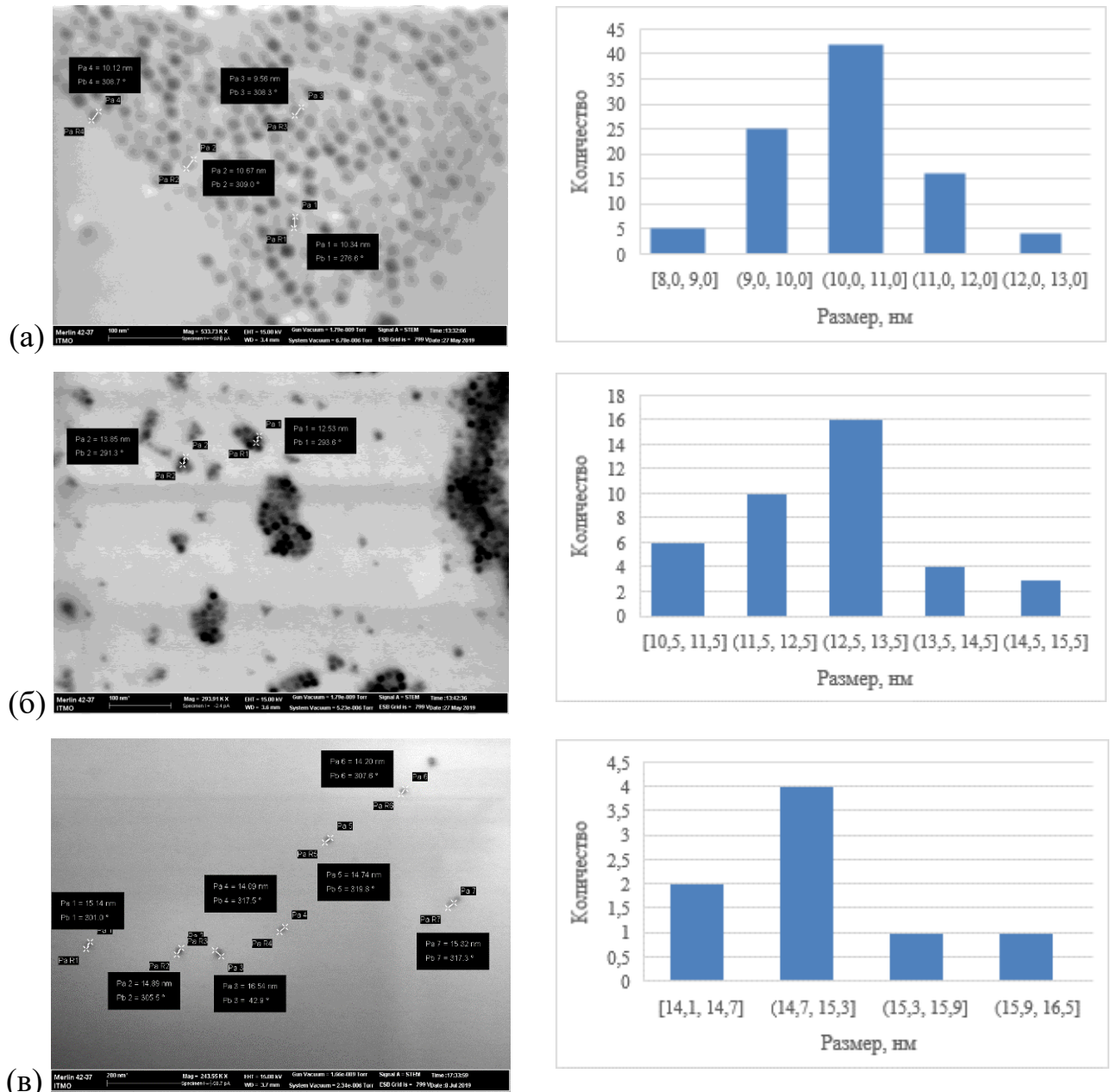


Рисунок 30 – SEM-изображения и диаграммы распределения по размерам нанокompозитов:

а) SPIONs, б) SPION/CdSe, в) SPION/CdSe/ZnS

3.2.2 Метод динамического рассеяния света

Метод DLS показывает распределение по гидродинамическому радиусу частиц в образце, полученное посредством анализа интенсивности рассеянного светом образцом света. На Рисунке 31 приведены данные о распределении нанокompозитов по размерам, полученные методом динамического рассеяния

света. На графиках имеется один пик, который показывает, что нанокomпозиты находятся в растворах в монодисперсном состоянии изначально и после роста оболочек и что их гидродинамический радиус составляет 21 нм. Это соответствует данным SEM, так как гидродинамический радиус всегда больше реального размера частиц за счет молекул стабилизатора и сольватной оболочки на поверхности.

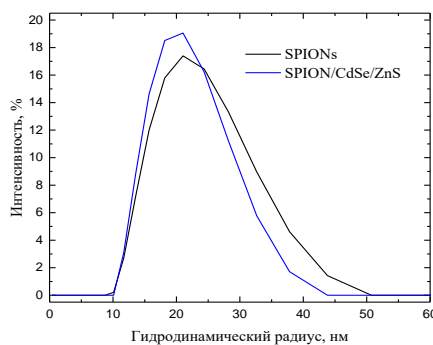


Рисунок 31 – Распределения по размерам, полученные методом динамического рассеяния света

Более того, спектры DLS в сочетании с изображениями SEM показывают, что рост полупроводниковых оболочек в процессе синтеза происходил на отдельных SPIONs, а не на их агрегатах, так как в противном случае средний гидродинамический радиус нанокomпозитов во много раз превышал бы размер SPIONs, оцененный по SEM-изображениям.

3.3 Выводы по главе

В данной главе был подробно описан синтез исследующихся в работе нанокomпозитов. По SEM-изображениям удалось оценить их средний размер на каждом этапе синтеза, который составил 10, 13 и 15 нм для SPIONs, SPION/CdSe и SPION/CdSe/ZnS соответственно.

Распределения по размерам нанокomпозитов, полученные методом динамического рассеяния света, демонстрируют монодисперсность образцов и подтверждают, что рост полупроводниковых оболочек в процессе синтеза происходил на отдельных SPIONs, а не на их агрегатах.

Глава 4. Исследование оптических свойств нанокompозитов

4.1 Спектрально-люминесцентные свойства нанокompозитов

В данной работе мы предполагаем, что оптические свойства полупроводниковых сферических слоев аналогичны свойствам квантовых точек. После наращивания полупроводниковой оболочки CdSe в спектрах поглощения (Рисунок 32) образцов с SPION/CdSe и SPION/CdSe/ZnS наблюдается экситонный пик на длине волны 585 нм. Следует отметить, что по данным SEM средняя толщина сферического слоя в нанокompозитах SPION/CdSe составляет 1,5 нм. Это плохо согласуется с положением края основного поглощения КТ CdSe, поскольку согласно [14] максимум при 585 нм соответствует ансамблю КТ со средним диаметром ядра 4,0 нм. Эффективная ширина запрещенной зоны оболочки CdSe толщиной 1,5 нм оказывается на 1 эВ меньше, чем в случае квантовых точек CdSe диаметром 1,5 нм, и соответствует 2,1 эВ. Таким образом, получается, что край полосы фундаментального поглощения наноразмерного слоя CdSe сдвинут в область меньших энергий по сравнению с КТ такого же диаметра, как толщина сферического слоя.

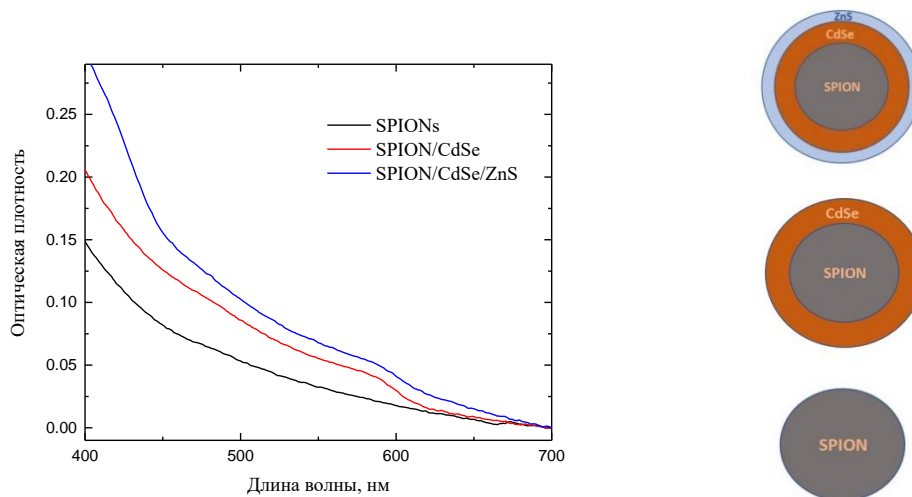


Рисунок 32 – Спектры поглощения и схематичное изображение нанокompозитов

Спектры ФЛ (Рисунок 33.а) нанокompозитов демонстрируют симметричную полосу фотолюминесценции с полушириной 32 нм и максимумом на длине волны 603 нм. Рост пассивирующей оболочки ZnS привел к увеличению интенсивности

люминесценции. Это может быть связано с уменьшением количества дефектов в слое CdSe [5]. Спектр возбуждения ФЛ нанокompозитов соответствует по форме их спектру поглощения (Рисунок 33б) и подтверждает наличие экситонного пика на длине волны 585 нм.

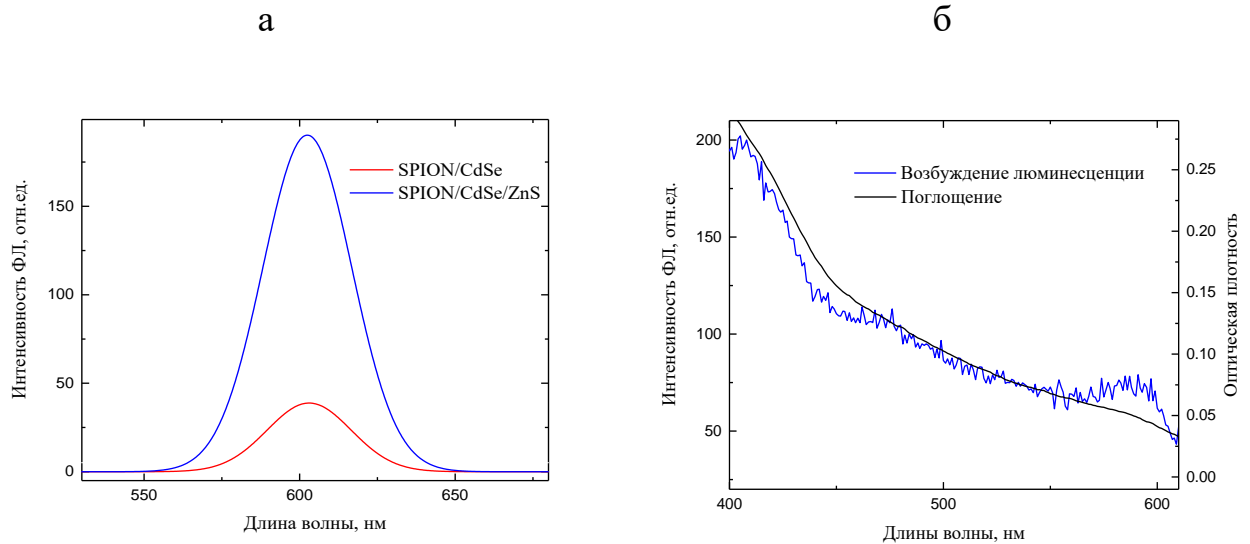


Рисунок 33 – Спектры ФЛ SPION/CdSe и SPION/CdSe/ZnS, $\lambda_{\text{возбуждения}} = 450$ нм (а); спектры возбуждения ФЛ и поглощения SPION/CdSe/ZnS, $\lambda_{\text{регистрации}} = 620$ нм (б)

Относительный квантовый выход люминесценции нанокompозитов, оцененный по стационарным спектрам люминесценции, рассчитывался по формуле:

$$\varphi = \varphi_R \frac{I \cdot D_R \cdot n^2}{D \cdot I_R \cdot n_R^2} \quad (8),$$

где φ – квантовый выход люминесценции, I – максимальная интенсивность люминесценции, D – оптическая плотность на длине волны возбуждения люминесценции; n – показатель преломления растворителя (для учета влияния растворителя на оптические свойства люминофора). Индекс R относится к параметрам референтного образца. В качестве референтного образца выступал раствор органического люминофора родамина 6Ж в этаноле. Квантовый выход люминесценции составил $\sim 0,5\%$ и 2% для нанокompозитов SPION/CdSe и SPION/CdSe/ZnS, соответственно.

Увеличение квантового выхода люминесценции в 4 раза после наращивания пассивирующей оболочки ZnS показывает успешное уменьшение поверхностных дефектов слоя CdSe. Однако столь невысокий квантовый выход ФЛ, в сравнении с данными, приведенными в статье [72], в которой исследовались аналогичные наноконпозиты, видимо, связан с плохим качеством синтезированной люминесцирующей оболочки CdSe. Также это может объясняться интенсивной передачей энергии от квантоворазмерного слоя CdSe к магнитному SPION-ядру. Представленные данные вместе с информацией о размере наночастиц позволяют предположить успешное наращивание полупроводниковых оболочек CdSe и ZnS на магнитное SPION-ядро.

Также были зарегистрированы кривые затухания ФЛ наноконпозитов SPION/CdSe/ZnS, приведенные на Рисунке 34, без фильтров и с использованием фильтров с максимумами полосы пропускания на длинах волн 590, 600 и 615 нм. Длина волны регистрации люминесценции выбиралась в максимуме спектра ФЛ и в более коротковолновой и длинноволновой частях спектра ФЛ наноконпозитов для снятия спектра с разных размерных фракций люминесцирующих слоев.

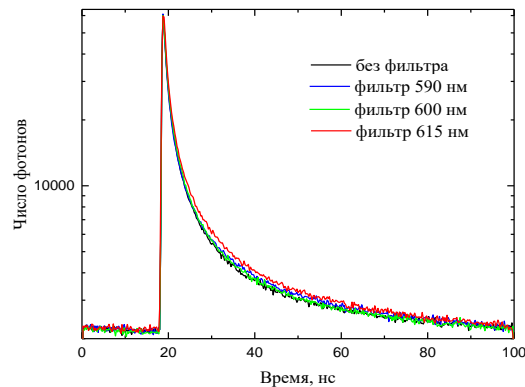


Рисунок 34 – Кривые затухания ФЛ наноконпозитов SPION/CdSe/ZnS

Анализ кинетики ФЛ наноконпозитов показал, что экситонная ФЛ наноразмерноло слоя CdSe характеризуется трехэкспоненциальным затуханием и аппроксимируется в соответствии с формулой:

$$I = A_0 + A_1 \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_1}\right) + A_2 \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_2}\right) + A_3 \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_3}\right) \quad (9),$$

где I – интенсивность люминесценции, A_0 – фоновый сигнал, A_i и τ_i – амплитуды в начальный момент времени и времена затухания люминесценции i -ой компоненты.

Вклад каждой фракции КТ с характерным временем затухания люминесценции τ_i рассчитывался по формуле:

$$A_i(\%) = \frac{A_i}{\sum_i A_i} \cdot 100\% \quad (10)$$

Средневзвешенное время затухания люминесценции рассчитывалось согласно формуле:

$$\langle \tau \rangle = \frac{\sum_i A_i \cdot \tau_i^2}{\sum_i A_i \cdot \tau_i} \quad (11)$$

Характерные времена затухания и амплитуды люминесценции приведены в таблице 1.

Таблица 1– Времена затухания и амплитуды люминесценции нанокomпозитов

Максимум полосы пропускания фильтра, нм	$\langle \tau \rangle$, нс	τ_1 , нс	A_1 , %	τ_2 , нс	A_2 , %	τ_3 , нс	A_3 , %
без фильтра	11,5±1,2	20,0±0,6	8,9±0,4	3,8±0,2	32,5±1,6	0,9±0,1	58,6±0,9
590	13,2±1,3	21,0±1,0	10,8±0,7	3,7±0,2	35,2±1,1	0,8±0,1	54,0±0,9
600	11,5±1,2	20,0±0,7	9,9±0,5	4,0±0,2	37,0±2,1	1,0±0,1	53,1±1,5
615	13,5±1,4	21,0±1,6	11,8±1,1	4,1±0,5	34,3±2,9	0,8±0,1	53,9±2,9

Мультиэкспоненциальный распад люминесценции квантоворазмерных нанокристаллов при комнатной температуре является их характерной особенностью в сравнении с органическими люминофорами. Природа данного феномена является дискуссионным вопросом, и на данный момент существует

две основные теории его описания. Согласно одной из моделей такая мультиэкспоненциальная природа объясняется способностью нанокристаллов случайным образом переключаться между состояниями с разной скоростью безызлучательной релаксации электронного возбуждения вследствие Оже-рекомбинации. Второй причиной существования «темной», то есть нелюминесцирующей, фракции является рекомбинация вследствие наличия ловушечных состояний на поверхности квантоворазмерного нанокристалла [78].

Из таблицы 1 видно, что времена затухания ФЛ не зависят от длины волны регистрации в пределах погрешности, что означает отсутствие переноса энергии между нанокompозитами, то есть отсутствие их агрегации.

Квантовый выход люминесценции связан с характерным временем затухания и константами скоростей излучательной и безызлучательной релаксации согласно формулам:

$$\varphi = \frac{\tau}{\tau_r} \quad (12),$$

$$\varphi = \frac{k_r}{k_r + k_{nr}} \quad (13),$$

где φ – квантовый выход люминесценции, τ – характерное время затухания люминесценции, τ_r – излучательное время возбужденного состояния,

определяемое, как $\tau_r = \frac{1}{k_r}$ (14), k_r и k_{nr} – константы скоростей излучательной и

безызлучательной релаксации возбужденного состояния соответственно. Для CdSe $\tau_r = 25$ нс ($k_r = 4 \cdot 10^7$ с⁻¹) [79].

По формулам (12) и (13) были рассчитаны квантовые выходы люминесценции и константы скорости безызлучательной релаксации для каждой из трех фракций, полученных из кинетики люминесценции нанокompозитов, а также средние значения для всего ансамбля, посчитанные по средневзвешенному времени затухания люминесценции. Данные приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Квантовые выходы люминесценции и константы скорости безызлучательной релаксации фракций нанокompозитов

№ фракции	φ , %	$k_{nr} \cdot 10^7$, с ⁻¹
1	80,0±8,0	1,0±0,1
2	15,2±1,5	22,3±2,2
3	3,6±0,4	107,1±10,7
Среднее	46,0±4,6	4,7±0,5

Из таблицы 2 видно, что у фракций №2 и №3 константа скорости безызлучательной релаксации больше, чем излучательной в 5,6 и 26,8 раз, соответственно. Это означает, что в данных фракциях намного вероятнее безызлучательные процессы рекомбинации, чем испускание фотона люминесценции.

Высокая эффективность безызлучательных процессов делает нанокompозиты неэффективными люминофорами, составляющими «темную» фракцию. Данная фракция не вносит вклада в люминесценцию, но влияет на поглощение раствора, а значит и на относительный квантовый выход люминесценции ансамбля нанокompозитов, рассчитанный по формуле (8). Вследствие этого доля «темной» фракции может быть рассчитана по формуле:

$$\varphi_{\text{отн}} = (1 - n_{\text{dark}}) \cdot \varphi(\tau) \quad (15),$$

где n_{dark} – доля «темной» фракции, $\varphi_{\text{отн}}$ и $\varphi(\tau)$ – квантовые выходы люминесценции, рассчитанные по формулам (8) и (12), соответственно.

Оцененная доля «темной» фракции в ансамбле нанокompозитов составляет около 95,7%, что значительно больше, чем у КТ CdSe/ZnS [78]. Причиной этого может являться повышение скорости безызлучательной релаксации за счет переноса энергии от слоя CdSe к магнитному SPION-ядру, что характерно для магнито-люминесцирующих систем.

4.2 Магнитооптические свойства нанокompозитов

МКД спектроскопия использовалась для оценки намагниченности полученных образцов. Положение полос МКД образца SPIONs (Рисунок 35а) согласуется с энергетическими переходами, типичными для соединений Fe^{3+} . Полосы на длинах волн 430, 350 и 303 нм соответствуют электронным переходам ${}^6A_1 \rightarrow {}^4E$, ${}^4A_1({}^4G)$; ${}^6A_1 \rightarrow {}^4E({}^4D)$ и ${}^6A_1 \rightarrow {}^4T_1({}^4P)$. Однако полоса на 303 нм также может быть отнесена к парному возбуждению двух соседних ионов железа Fe^{3+} и энергетическому переходу ${}^6A_1 + {}^6A_1 \rightarrow {}^4T_1({}^4G) + {}^4E$, ${}^4A_1({}^4G)$. Наблюдаемая полоса также может быть составной из этих трех переходов [75, 80]. По форме МКД полос можно сказать, что в них преобладает член В, связанный со смешением электронных состояний различных мультиплетов в магнитном поле.

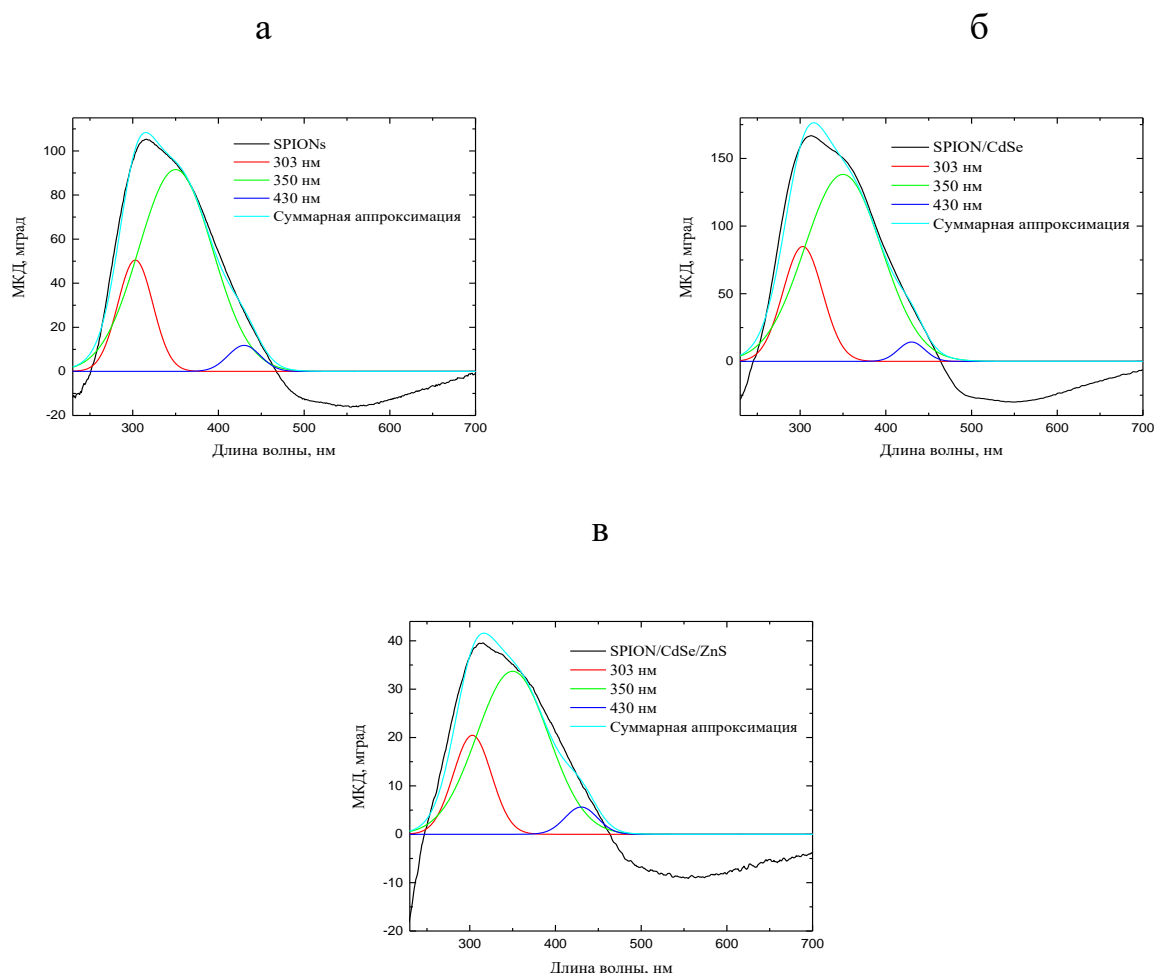


Рисунок 35 – МКД спектры образцов при индукции внешнего магнитного поля 1,5 Тл с разложением по полосам, аппроксимированным Гауссовой функцией: а) SPIONs, б) SPION/CdSe, в) SPION/CdSe/ZnS

В спектрах МКД нанокompозитов с наращенными полупроводниковыми оболочками проявляются полосы, положение которых такое же, как и в спектре SPIONs (Рисунок 35б, 35в). В таблице 3 приведены данные по полуширине каждой полосы в образцах, из которых видно она меняется в пределах 10% погрешности, то есть форма полос сохраняется. А значит, можно сделать вывод, что присутствие полупроводниковых оболочек не меняет положение и форму соответствующих полос.

Таблица 3 – Полуширина полос в спектрах МКД нанокompозитов

Максимум полосы, нм	SPIONs, нм	SPION/CdSe, нм	SPION/CdSe/ZnS, нм
303	40,9±2,0	46,2±2,6	44,5±4,3
350	86,2±2,7	89,9±3,4	84,2±6,0
430	37,8±8,5	31,0±12,6	38,0±14,7

Также были зарегистрированы МКД спектры образцов при различной индукции внешнего магнитного поля (Рисунок 36). Амплитуды полос в спектрах МКД зависят от знака и величины внешнего магнитного поля. Спектры МКД нанокompозитов с наращенными оболочками быстрее достигают насыщения по сравнению со спектрами SPIONs.

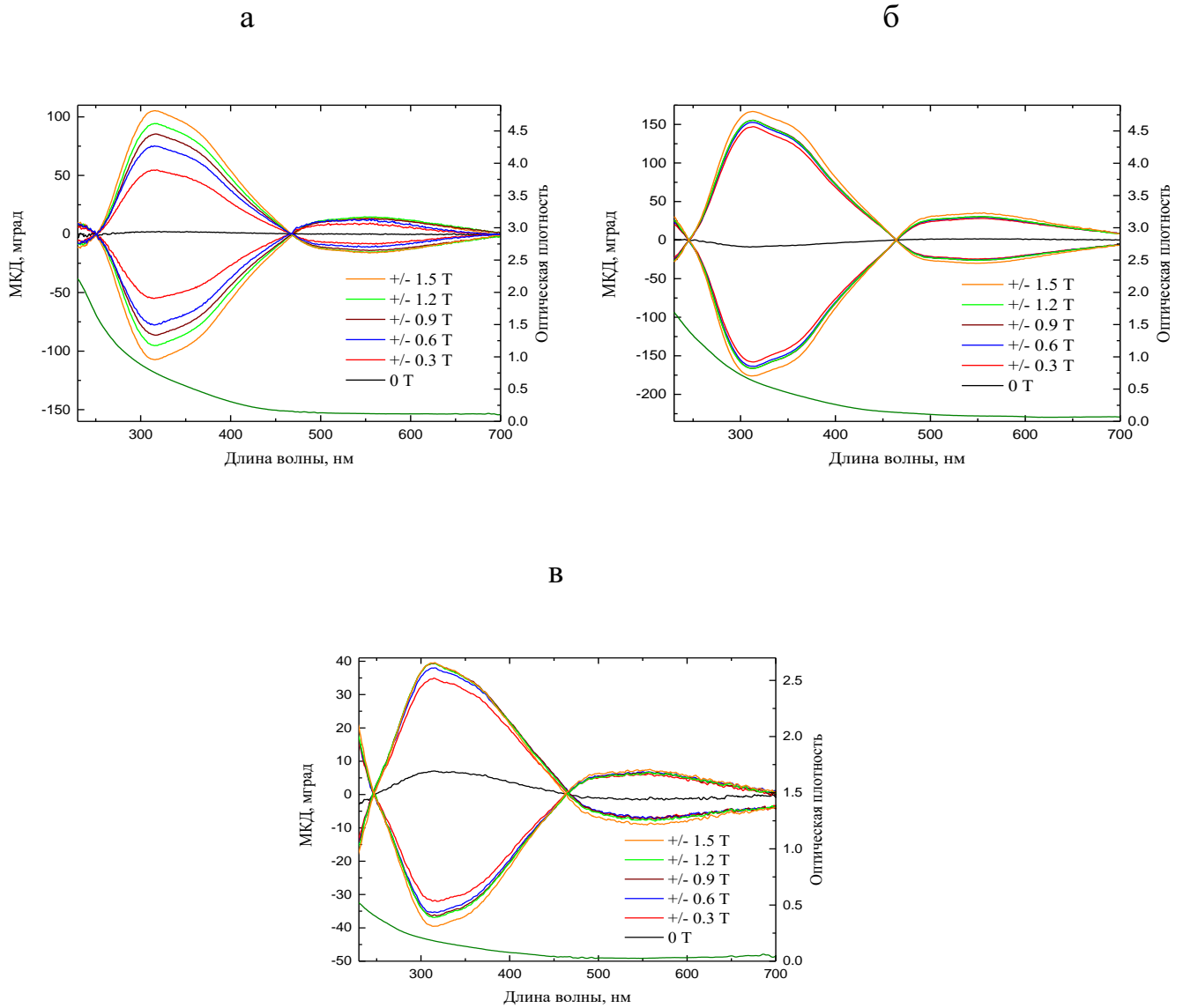


Рисунок 36 – МКД спектры нанокompозитов: а) SPIONs, б) SPION/CdSe, в) SPION/CdSe/ZnS

МКД спектры, приведенные на рисунке 36, были разложены на полосы на длинах волн 303, 350 и 430 нм, аппроксимированные Гауссовой функцией, и для каждой полосы был посчитан g -фактор согласно формуле (7). На Рисунке 37 представлены зависимости g -фактора образцов от индукции внешнего магнитного поля.

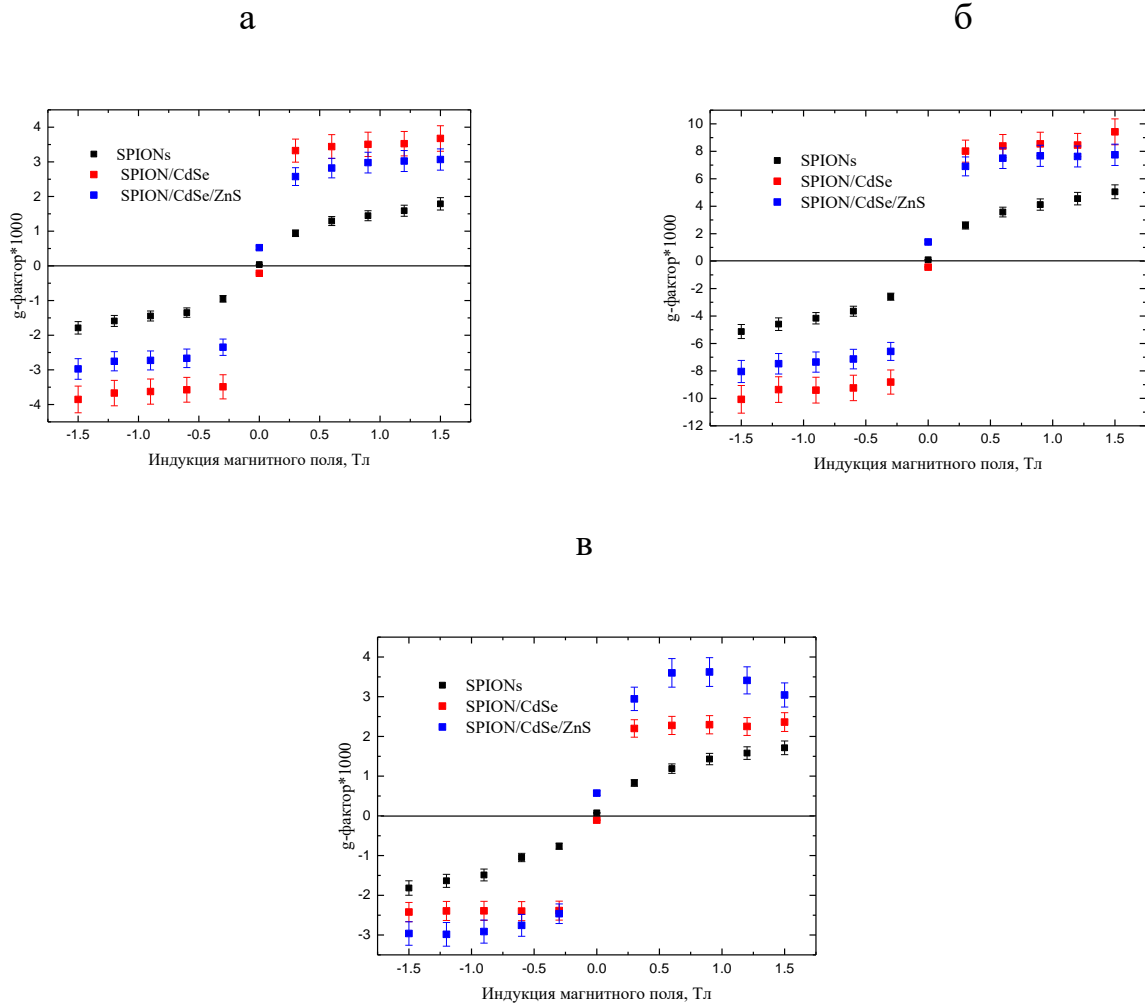


Рисунок 37 – Зависимость g -фактора нанокompозитов от индукции внешнего магнитного поля в полосах на длине волны: а) 303 нм, б) 350 нм, в) 430 нм

Видно, что образец с SPIONs имеет нулевую остаточную намагниченность, что согласуется с теорией [52]. Нанокompозиты с полупроводниковыми оболочками демонстрируют небольшую остаточную намагниченность. Как было сказано в главе 1, остаточная намагниченность характерна для многодоменных образцов. Поскольку наращивание оболочек происходило на однодоменные SPIONs, а это подтверждает отсутствие у них коэрцитивной силы, то возможная причина данного эффекта заключается в увеличении анизотропии формы и поверхности из-за нарушения симметрии в кристаллической решетке вследствие наращивания оболочек. Она препятствует перемагничиванию однодоменных частиц, что ведет к остаточной намагниченности в отсутствие магнитного поля [48].

Увеличение g -фактора после наращивания оболочки CdSe может быть связано с изменением формы наноконпозитов, а также с влиянием полупроводниковой оболочки, которая характеризуется своим МКД-спектром с несколькими переходами, вызванными расщеплением вырожденных возбужденных состояний и смещением электронных состояний различных мультиплетов в магнитном поле [81]. Более того, наблюдаемые результаты свидетельствуют о разном влиянии оболочки ZnS на электронные переходы.

4.3 Стабильность наноконпозитов

Для дальнейшего использования наноконпозитов в качестве мультимодальной системы в биомедицине необходимо исследовать стабильность наноконпозитов и понять, могут ли они сохранять свои свойства и монодисперсность в течение длительного времени хранения.

Люминесцентные свойства синтезированных наноконпозитов остаются стабильными (Рисунок 38а) в течение двух месяцев хранения при температуре 5°C. Их постоянство указывает на: (i) успешную пассивацию магнитного ядра полупроводниковыми оболочками, которая предотвращает окисление поверхности SPIONs, и (ii) отсутствие деградации пассивирующей оболочки ZnS, которая проявлялась бы в тушении люминесценции.

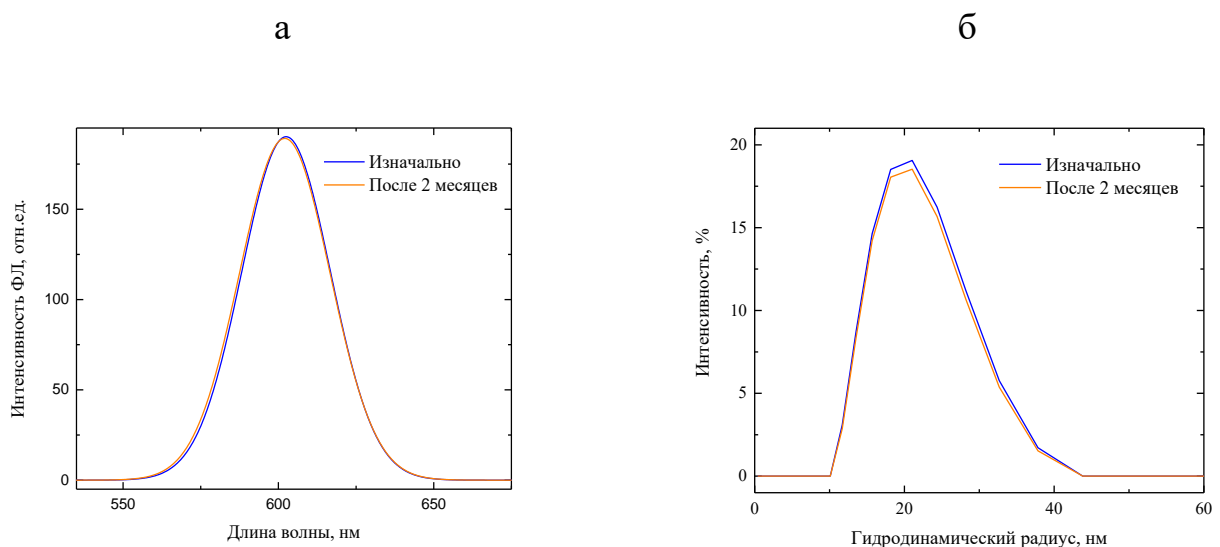


Рисунок 38 – Спектры ФЛ (а) и распределения по размерам (б) наноконпозитов SPION/CdSe/ZnS изначально и после 2 месяцев хранения при температуре 5 °C

Следует также отметить, что при хранении коллоидного раствора нанокompозитов их гидродинамический радиус практически не изменился (Рисунок 38б) и также составил 21 нм, что свидетельствует об отсутствии спонтанной агрегации нанокompозитов при хранении и высокой коллоидной стабильности образцов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы были синтезированы коллоидные стабильные магнито-люминесцирующие наноконпозиты. Произведена характеристика образцов методами сканирующей электронной микроскопии и динамического рассеяния света. Установлено, что средний размер наноконпозитов увеличился при наращивании оболочек CdSe и ZnS с 10 нм до 13 и 15 нм, соответственно. Анализ спектров DLS показал, что рост полупроводниковых оболочек в процессе синтеза происходил на отдельных SPIONs, а не на их агрегатах.

В работе были исследованы оптические свойства наноконпозитов. В спектрах поглощения образцов с SPION/CdSe и SPION/CdSe/ZnS был обнаружен экситонный пик на длине волны 585 нм, наличие которого подтверждается формой спектра возбуждения люминесценции. В спектрах люминесценции обнаружена симметричная полоса фотолюминесценции с максимумом на длине волны 603 нм. Наращивание пассивирующей оболочки ZnS привело к четырехкратному увеличению квантового выхода люминесценции наноконпозитов с 0,5% до 2% за счет уменьшения количества дефектов в слое CdSe. Представленные данные в совокупности с информацией о размере наночастиц позволяют говорить об успешном наращивании полупроводниковых оболочек CdSe и ZnS на магнитное SPION-ядро.

Кинетика затухания люминесценции наноконпозитов SPION/CdSe/ZnS характеризуется трехэкспоненциальной зависимостью с характерными временами затухания ФЛ 20,0; 3,8 и 0,9 нс. Рассчитанная доля «темной» фракции в ансамбле наноконпозитов составляет 95,7%. Значительная доля нелюминесцирующих наноконпозитов, вероятно, связана с переносом энергии от слоя CdSe к магнитному SPION-ядру.

Применение спектроскопии магнитного кругового дихроизма позволяет исследовать намагниченность наноконпозитов во внешнем магнитном поле. Установлено, что положение полос в спектрах МКД SPIONs согласуется с энергетическими переходами, характерными для данного материала. Аналогичные по положению и форме полосы проявляются и в спектрах МКД

нанокomпозитов. Появление небольшой остаточной намагниченности у образцов с наращенными полупроводниковыми оболочками может быть связано с увеличением анизотропии формы и поверхности из-за нарушения симметрии в кристаллической решетке. Рассчитанный для каждой полосы g-фактор увеличивается после наращивания оболочки CdSe на магнитное ядро. Это может объясняться изменением формы нанокomпозитов и влиянием полупроводниковой оболочки, которая характеризуется своим МКД-спектром с несколькими переходами. Также наблюдалось разное влияние оболочки ZnS на электронные переходы.

Продемонстрировано, что полученные нанокomпозиты полностью сохраняют свои люминесцентные свойства и монодисперсность в растворе в течение длительного хранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлова А.О. Гибридные наноструктуры на основе люминесцирующих полупроводниковых квантовых нанокристаллов A2B6: дис. на соиск. учен. степ. док. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2016. – 293 с.
2. Qiao J, Hong T, Triana TS, Guo H, Chung DH, Xu YQ, Magneto-Fluorescent Carbon Nanotube-Mediated siRNA for Gastrin-Releasing Peptide Receptor Silencing in Neuroblastoma //RSC Adv. 2013 Apr 14;3(14):4544-4551.
3. Park JH, von Maltzahn G, Ruoslahti E, Bhatia SN, Sailor MJ., Micellar Hybrid Nanoparticles for Simultaneous Magneto-Fluorescent Imaging and Drug Delivery //Angewandte Chemie International Edition 47(38):7284-8. – 2008.
4. Wang F. et al. Luminescent nanomaterials for biological labelling //Nanotechnology. – 2005. – Т. 17. – №. 1. – С. R1.
5. Олейников В. А. Квантовые точки в биологии и медицине //Природа. – 2010. – №. 3. – С. 22-28.
6. Олейников В. А. Полупроводниковые флуоресцентные нанокристаллы (квантовые точки) в белковых биочипах (обзорная статья) //Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37. – №. 2. – С. 171-189.
7. Yang P. et al. A magnetic, luminescent and mesoporous core-shell structured composite material as drug carrier //Biomaterials. – 2009. – Т. 30. – №. 27. – С. 4786-4795.
8. Peng H. et al. Preparation and characteristics of Fe₃O₄@ YVO₄: Eu³⁺ bifunctional magnetic-luminescent nanocomposites //Journal of alloys and compounds. – 2011. – Т. 509. – №. 24. – С. 6930-6934.
9. Kömpe K. et al. Green-Emitting CePO₄: Tb/LaPO₄ Core-Shell Nanoparticles with 70% Photoluminescence Quantum Yield //Angewandte Chemie International Edition. – 2003. – Т. 42. – №. 44. – С. 5513-5516.
10. Protesescu L. et al. Nanocrystals of cesium lead halide perovskites (CsPbX₃, X= Cl, Br, and I): novel optoelectronic materials showing bright emission with wide color gamut //Nano letters. – 2015. – Т. 15. – №. 6. – С. 3692-3696.

11. Li X. et al. All inorganic halide perovskites nanosystem: synthesis, structural features, optical properties and optoelectronic applications //Small. – 2017. – Т. 13. – №. 9. – С. 1603996.
12. Вишератина А.К., Литвин А.П., Орлова А.О. Введение в спектроскопию наноструктур. Лабораторный практикум. – СПб: Университет ИТМО, 2016. – 57 с.
13. Громова Ю.А. Оптические свойства гибридных структур на основе полупроводниковых квантовых точек селенида кадмия в пористых матрицах: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2015. – 144 с.
14. Yu W. W. et al. Experimental determination of the extinction coefficient of CdTe, CdSe, and CdS nanocrystals //Chemistry of Materials. – 2003. – Т. 15. – №. 14. – С. 2854-2860.
15. Мусихин С. Ф. и др. Полупроводниковые коллоидные наночастицы в биологии и медицине //Биотехносфера. – 2012. – №. 5-6 (23-24).
16. Камалиева А.Н. Композитные структуры на основе планарных ансамблей наночастиц благородных металлов и их оптические и нелинейно-оптические свойства: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2019. – 110 с.
17. Здобнова Т. А., Лебедеенко Е. Н., Деев С. М. Квантовые точки для молекулярной диагностики опухолей //Acta Naturae (русскаяязычная версия). – 2011. – Т. 3. – №. 1.
18. Jin S. et al. Application of quantum dots in biological imaging //Journal of Nanomaterials. – 2011. – Т. 2011.
19. Pan Y. et al. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles //Small. – 2007. – Т. 3. – №. 11. – С. 1941-1949.
20. Derfus A. M., Chan W. C. W., Bhatia S. N. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots //Nano letters. – 2004. – Т. 4. – №. 1. – С. 11-18.
21. Hauck T. S. et al. In vivo quantum-dot toxicity assessment //Small. – 2010. – Т. 6. – №. 1. – С. 138-144.

22. Gao J. et al. Ultrasmall near-infrared non-cadmium quantum dots for in vivo tumor imaging //Small. – 2010. – Т. 6. – №. 2. – С. 256-261.
23. Gao J. et al. In vivo tumor-targeted fluorescence imaging using near-infrared non-cadmium quantum dots //Bioconjugate chemistry. – 2010. – Т. 21. – №. 4. – С. 604-609.
24. Moodelly D. et al. Synthesis, photophysical properties and surface chemistry of chalcopyrite-type semiconductor nanocrystals //Journal of Materials Chemistry C. – 2019. – Т. 7. – №. 38. – С. 11665-11709.
25. Hamanaka Y. et al. Photoluminescence properties and its origin of AgInS₂ quantum dots with chalcopyrite structure //The Journal of Physical Chemistry C. – 2011. – Т. 115. – №. 5. – С. 1786-1792.
26. Gao X. et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots //Nature biotechnology. – 2004. – Т. 22. – №. 8. – С. 969-976.
27. Åkerman M. E. et al. Nanocrystal targeting in vivo //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – Т. 99. – №. 20. – С. 12617-12621.
28. Cai W. et al. Peptide-labeled near-infrared quantum dots for imaging tumor vasculature in living subjects //Nano letters. – 2006. – Т. 6. – №. 4. – С. 669-676.
29. Вишератина А. К. и др. Водорастворимые конъюгаты ZnS: Mn квантовых точек и хлорина еб для фотодинамической терапии //Оптика и спектроскопия. – 2018. – Т. 125. – №. 1.
30. Березовская И. В., Рожицкий Н. Н. Полупроводниковые квантовые точки как источник генерации синглетного кислорода в фотодинамической терапии. – 2012.
31. Charron G. et al. Insights into the mechanism of quantum dot-sensitized singlet oxygen production for photodynamic therapy //The Journal of Physical Chemistry C. – 2012. – Т. 116. – №. 16. – С. 9334-9342.
32. Broussard J. A., Green K. J. Research techniques made simple: methodology and applications of Förster Resonance Energy Transfer (FRET) microscopy //Journal of Investigative Dermatology. – 2017. – Т. 137. – №. 11. – С. e185-e191.

33. Zenkevich E. I. et al. Bioconjugates based on semiconductor quantum dots and porphyrin ligands: properties, exciton relaxation pathways and singlet oxygen generation efficiency for photodynamic therapy applications //Rev. Nanosci. Nanotechnol. – 2013. – T. 2. – C. 184-207.
34. Kuznetsova V. et al. Complexes of photosensitizer and CdSe/ZnS quantum dots passivated with BSA: optical properties and intracomplex energy transfer //Biophotonics: Photonic Solutions for Better Health Care V. – International Society for Optics and Photonics, 2016. – T. 9887. – C. 988738.
35. Skripka A. et al. Two-photon excited quantum dots as energy donors for photosensitizer chlorin e6 //Journal of biomedical optics. – 2013. – T. 18. – №. 7. – C. 078002.
36. Zenkevich E. I. et al. Quantitative analysis of singlet oxygen (1O_2) generation via energy transfer in nanocomposites based on semiconductor quantum dots and porphyrin ligands //The Journal of Physical Chemistry C. – 2011. – T. 115. – №. 44. – C. 21535-21545.
37. Rotomskis R. et al. Complexes of functionalized quantum dots and chlorin e6 in photodynamic therapy //Lithuanian Journal of Physics. – 2013. – T. 53. – №. 1.
38. Martynenko I. V. et al. Chlorin e6–ZnSe/ZnS quantum dots based system as reagent for photodynamic therapy //Nanotechnology. – 2015. – T. 26. – №. 5. – C. 055102.
39. Sun Y. P. et al. Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence //Journal of the American Chemical Society. – 2006. – T. 128. – №. 24. – C. 7756-7757.
40. Baker S. N., Baker G. A. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights //Angewandte Chemie International Edition. – 2010. – T. 49. – №. 38. – C. 6726-6744.
41. Zhu S. et al. Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning, sensors, and bioimaging //Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – T. 52. – №. 14. – C. 3953-3957.

42. Xiong Y. et al. Influence of molecular fluorophores on the research field of chemically synthesized carbon dots //Nano Today. – 2018. – Т. 23. – С. 124-139.
43. Zhou D. et al. Carbon dots produced via space-confined vacuum heating: maintaining efficient luminescence in both dispersed and aggregated states //Nanoscale Horizons. – 2019. – Т. 4. – №. 2. – С. 388-395.
44. Ding H. et al. Full-color light-emitting carbon dots with a surface-state-controlled luminescence mechanism //ACS nano. – 2016. – Т. 10. – №. 1. – С. 484-491.
45. Dong Y. et al. Carbon-based dots co-doped with nitrogen and sulfur for high quantum yield and excitation-independent emission //Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – Т. 52. – №. 30. – С. 7800-7804.
46. Wang H. et al. Excitation wavelength independent visible color emission of carbon dots //Nanoscale. – 2017. – Т. 9. – №. 5. – С. 1909-1915.
47. Mou X. et al. Applications of magnetic nanoparticles in targeted drug delivery system //Journal of nanoscience and nanotechnology. – 2015. – Т. 15. – №. 1. – С. 54-62.
48. Бычкова А. В. и др. Многофункциональные биосовместимые покрытия на магнитных наночастицах //Успехи химии. – 2012. – Т. 81. – №. 11. – С. 1026-1050.
49. Park J. H. et al. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives //Advanced drug delivery reviews. – 2010. – Т. 62. – №. 1. – С. 28-41.
50. Mody V. V., Singh A., Wesley B. Basics of magnetic nanoparticles for their application in the field of magnetic fluid hyperthermia //European Journal of Nanomedicine. – 2013. – Т. 5. – №. 1. – С. 11-21.
51. Mody V. V. et al. Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor //Applied Nanoscience. – 2014. – Т. 4. – №. 4. – С. 385-392.
52. Mahmoudi M. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy //Advanced drug delivery reviews. – 2011. – Т. 63. – №. 1-2. – С. 24-46.

53. Васюков Г. Ю. и др. Поверхностно модифицированные магнитные наночастицы для медико-биологического применения //Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – №. 6.
54. Yoo D. et al. Double-effector nanoparticles: a synergistic approach to apoptotic hyperthermia //Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – Т. 51. – №. 50. – С. 12482-12485.
55. Lee J. H., Kim J., Cheon J. Magnetic nanoparticles for multi-imaging and drug delivery //Molecules and cells. – 2013. – Т. 35. – №. 4. – С. 274-284.
56. Reddy L. H. et al. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications //Chemical reviews. – 2012. – Т. 112. – №. 11. – С. 5818-5878.
57. Bae K. H. et al. Chitosan oligosaccharide-stabilized ferrimagnetic iron oxide nanocubes for magnetically modulated cancer hyperthermia //ACS nano. – 2012. – Т. 6. – №. 6. – С. 5266-5273.
58. Viota J. L. et al. Functionalized magnetic nanoparticles as vehicles for the delivery of the antitumor drug gemcitabine to tumor cells. Physicochemical in vitro evaluation //Materials Science and Engineering: C. – 2013. – Т. 33. – №. 3. – С. 1183-1192.
59. Никифоров, В.Н. Биомедицинские применения магнитных наночастиц //Нанотехнологии. – 2011. – № 1. – С. 90-99.
60. Bañobre-López M., Teijeiro A., Rivas J. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment //Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. – 2013. – Т. 18. – №. 6. – С. 397-400.
61. Rivas J. et al. Magnetic nanoparticles for application in cancer therapy //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2012. – Т. 324. – №. 21. – С. 3499-3502.
62. Tietze R. et al. Efficient drug-delivery using magnetic nanoparticles—biodistribution and therapeutic effects in tumour bearing rabbits //Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. – 2013. – Т. 9. – №. 7. – С. 961-971.

63. Arias J. L. et al. Engineering of an antitumor (core/shell) magnetic nanoformulation based on the chemotherapy agent ftorafur //Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2011. – T. 384. – №. 1-3. – C. 157-163.
64. Chen F. H. et al. Synthesis of a novel magnetic drug delivery system composed of doxorubicin-conjugated Fe₃O₄ nanoparticle cores and a PEG-functionalized porous silica shell //Chemical Communications. – 2010. – T. 46. – №. 45. – C. 8633-8635.
65. Yu S. et al. Magnetic and pH-sensitive nanoparticles for antitumor drug delivery //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2013. – T. 103. – C. 15-22.
66. Ladol J. et al. Synthesis and characterization of bi-functional magneto-luminescent Fe₃O₄@SiO₂@NaLuF₄:Eu³⁺ hybrid core/shell nanospheres //Journal of Chemical Sciences. – 2016. – T. 128. – №. 7. – C. 1149-1155.
67. Cho N. H. et al. A multifunctional core-shell nanoparticle for dendritic cell-based cancer immunotherapy //Nature nanotechnology. – 2011. – T. 6. – №. 10. – C. 675.
68. Reaz M. et al. Magneto-luminescent Zinc/Iron oxide core-shell nanoparticles with tunable magnetic properties //Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures. – 2020. – C. 114090.
69. Gu H. et al. Facile one-pot synthesis of bifunctional heterodimers of nanoparticles: a conjugate of quantum dot and magnetic nanoparticles //Journal of the American Chemical Society. – 2004. – T. 126. – №. 18. – C. 5664-5665.
70. Kim H. et al. Synthesis and characterization of Co/CdSe core/shell nanocomposites: bifunctional magnetic-optical nanocrystals //Journal of the American Chemical Society. – 2005. – T. 127. – №. 2. – C. 544-546.
71. Hong X. et al. Fabrication of magnetic luminescent nanocomposites by a layer-by-layer self-assembly approach //Chemistry of materials. – 2004. – T. 16. – №. 21. – C. 4022-4027.
72. Du G. H. et al. Fe₃O₄/CdSe/ZnS magnetic fluorescent bifunctional nanocomposites //Nanotechnology. – 2006. – T. 17. – №. 12. – C. 2850.

73. Kobayashi N., Muranaka A. Circular dichroism and magnetic circular dichroism spectroscopy for organic chemists. – Royal Society of Chemistry, 2011.
74. Han B. et al. Magnetic Circular Dichroism in Nanomaterials: New Opportunity in Understanding and Modulation of Excitonic and Plasmonic Resonances //Advanced Materials. – 2018. – С. 1801491.
75. Gromova Y. A. et al. Magnetic and optical properties of isolated and aggregated CoFe₂O₄ superparamagnetic nanoparticles studied by MCD spectroscopy //The Journal of Physical Chemistry C. – 2018. – Т. 122. – №. 21. – С. 11491-11497.
76. Вишератина А.К. Оптические свойства гибридных структур на основе полупроводниковых квантовых точек и хиральных молекул: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2018. – 180 с.
77. Cai J. et al. Large-scale, facile transfer of oleic acid-stabilized iron oxide nanoparticles to the aqueous phase for biological applications //Langmuir. – 2017. – Т. 33. – №. 7. – С. 1662-1669.
78. Колесова Е.П. Фотофизика гибридных структур на основе полупроводниковых квантовых точек и наночастиц диоксида титана: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ.-мат. наук: 01.04.05. – СПб, 2019. – 125 с.
79. Brokmann X. et al. Measurement of the radiative and nonradiative decay rates of single CdSe nanocrystals through a controlled modification of their spontaneous emission //Physical Review Letters. – 2004. – Т. 93. – №. 10. – С. 107403.
80. Sherman D. M., Waite T. D. Electronic spectra of Fe³⁺ oxides and oxide hydroxides in the near IR to near UV //American Mineralogist. – 1985. – Т. 70. – №. 11-12. – С. 1262-1269.
81. Gao X. et al. Detecting electronic structure evolution of semiconductor nanocrystals by magnetic circular dichroism spectroscopy //Nanoscale. – 2019. – Т. 11. – №. 41. – С. 19380-19386.