

УДК 577.35.577.345

Фотолюминесцентные наноматериалы для медицинской биотехнологии

Е. Л. Гурьев¹, С. Шанвар¹, А. В. Звягин^{1,2,3}, С. М. Деев^{2,3}, И. В. Балалаева^{1*}¹Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, 603022 Россия²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997 Россия³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, 119991 Россия

*E-mail: irin-b@mail.ru

Поступила в редакцию 30.08.2020

Принята к печати 12.10.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11180

РЕФЕРАТ Создание разнообразных наноматериалов, обладающих фотолюминесцентными свойствами, существенно расширило арсенал подходов, применяемых в современной биомедицине. Уникальные фотофизические свойства таких материалов позволяют существенно улучшить чувствительность и специфичность диагностических методов, повысить эффективность терапии, а также дают возможность применять тераностический подход к лечению с использованием конъюгатов наночастиц с функциональными макромолекулами. Наиболее широкое применение получили такие наноматериалы, как полупроводниковые квантовые точки, малые кластеры золота, углеродные точки, наноалмазы, полупроводниковые наночастицы пористого кремния и антистоксовые нанофосфоры. Нами рассмотрены перспективные группы фотолюминесцентных наноматериалов как основы для биотехнологического использования, в частности, для разработки агентов для оптических методов диагностики, сенсорики и различных видов терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА фотолюминесцентные наноматериалы, биотехнологическое применение, оптическая диагностика и терапия, химические сенсоры, квантовые точки, кластеры золота, углеродные точки, наноалмазы, пористый кремний, антистоксовые нанофосфоры.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в медицине наметился качественный сдвиг в сторону более точного и персонализированного лечения за счет сочетания ранней диагностики, терапии и последующего мониторинга течения болезни. Такой подход получил название тераностика. Нанотехнологии в комплексе с оптическими, акустическими и другими методами неинвазивного воздействия занимают в этой области главенствующую нишу. Наночастицы способны успешно сочетать в себе несколько функций благодаря своим уникальным свойствам, таким, как программируемость физических и химических характеристик, наличие реакционноспособных функциональных групп, большая удельная площадь поверхности и оптимальный размер. Данные особенности позволяют наночастицам выступать не только в качестве самостоятельных терапевтических и/или контрастирующих агентов и средств доставки, но и в качестве платформы для создания мультифункциональных комплексов. В этом контексте широкие возможности

открывают оптически активные наночастицы, позволяющие осуществлять визуализацию целевых клеток или субклеточных структур одновременно с таргетным терапевтическим воздействием.

Одна из групп наноматериалов, используемых в методах оптической диагностики, сенсорики и терапии, – плазмонно-резонансные частицы золота, серебра и других металлов. На основе наночастиц этого типа предложен ряд сенсоров для качественного и количественного определения различных химических соединений и биологических макромолекул, а также агентов для визуализации целевых клеток и воздействия на них [1–3]. Однако подавляющее большинство развиваемых подходов базируется на применении фотолюминесцентных (ФЛ) наноматериалов. В зависимости от химической структуры, формы и размеров свойства таких материалов значительно отличаются, что позволяет решать широкий круг практических задач. На сегодняшний день в биомедицинских исследованиях наиболее широко используются квантовые точки, малые кластеры зо-

лота, углеродные точки, наноалмазы, полупроводниковые наночастицы пористого кремния и антистоксовы нанопосфобы.

Нами рассмотрены группы фотолюминесцентных наноматериалов, представляющие интерес в качестве основы для разработки агентов для медицинской биотехнологии, в частности, оптических методов диагностики, сенсорики и в различных видах терапии.

КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ

Наиболее хорошо изученными ФЛ-наноматериалами являются квантовые точки (КТ, англ. quantum dots, QDs) [4–6]. КТ – это неорганические нанокристаллы, состоящие, как правило, из элементов II и VI или III и V групп и имеющие размер от 2 до 10 нм. Наиболее часто КТ синтезируют с использованием таких соединений, как CdSe, CdS, CdTe, InAs и GaAs, в объемном состоянии обладающие свойствами полупроводников. КТ обладают ФЛ с квантовым выходом более 50% и узким симметричным пиком эмиссии, положение которого определяется размером и составом частиц (рис. 1) [7, 8].

ФЛ-свойства КТ определяются дискретными энергетическими уровнями, которые возникают вследствие ограничения свободного движения носителей заряда (электронов и дырок). При поглощении кванта возбуждающего излучения электрон переходит в зону проводимости; возбужденное состояние длится от единиц до десятков наносекунд. Испускание фотона происходит в результате излучательной рекомбинации электрон-дырочной пары, причем энергия фотона соответствует разности между высшим дырочным и низшим электронным уровнями. Частицы меньшего размера имеют большую разность энергий между соответствующими уровнями, результатом чего является большая энергия высвечиваемых фотонов и их меньшая длина волны соответственно.

В биомедицине, как правило, применяются КТ усовершенствованной структуры, наиболее часто – структуры ядро/оболочка. Оболочку КТ формируют из соединений сходной кристаллической структуры, обладающих свойствами более широкозонных полупроводников [13–15]. Чаще других используют КТ состава CdSe/ZnS, проявляющие ФЛ во всей видимой области спектра, в зависимости от размера частицы. Оболочка обеспечивает увеличенный квантовый выход фотолюминесценции, способствует стабилизации поверхности КТ и не позволяет ионам тяжелых металлов попадать в окружающую среду, снижая тем самым токсическое действие таких КТ относительно КТ без оболочки [16, 17].

В процессе синтеза поверхность полупроводниковых КТ покрывается гидрофобными соединениями,

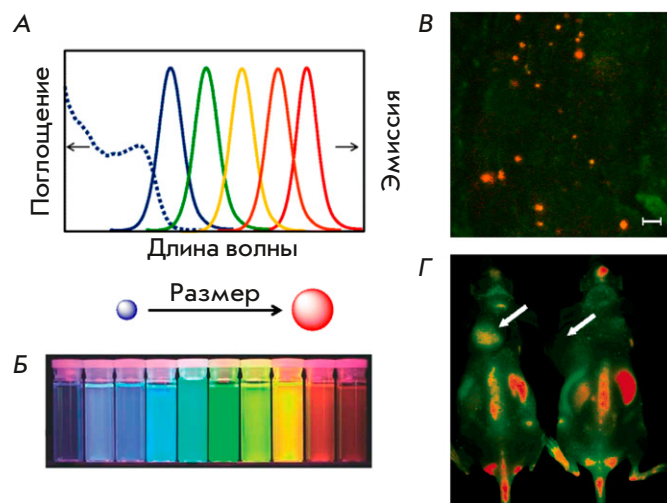


Рис. 1. А – зависимость спектра эмиссии флуоресценции квантовых точек состава CdSe/ZnS от размера. Адаптировано из [9] с разрешения правообладателя: © 2017 by the authors. Licensee MDPI, Basel. Б – флуоресцентная фотография суспензий квантовых точек при облучении ультрафиолетовым светом (максимумы эмиссии на 443, 473, 481, 500, 518, 543, 565, 587, 610 и 655 нм). Адаптировано из [10] с разрешения правообладателя: John Wiley and Sons. © 2010 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. В – визуализация целевых конъюгатов квантовых точек (QD-4D5scFv) в ксенографтной опухоли SK-BR-3. Изображение получено методом конфокальной флуоресцентной микроскопии. Масштабный отрезок 10 мкм. Адаптировано из [11] с разрешения правообладателя. © 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel. Г – прижизненная визуализация распределения целевых конъюгатов квантовых точек (QD705-RGD) в организме мыши-носителя ксенографтной опухоли U87MG (показана стрелкой). Автофлуоресценция тканей мыши показана зеленым, флуоресцентный сигнал квантовых точек показан красным. Адаптировано из [12] с разрешения правообладателя. © 2006 American Chemical Society

что делает их практически нерастворимыми в воде. Для достижения коллоидной устойчивости и биосовместимости поверхность КТ может быть модифицирована различными способами. Первая группа подходов подразумевает обмен гидрофобных поверхностных лигандов на гидрофильные либо покрытие амфифильными соединениями [18]. Альтернативным подходом является формирование дополнительной внешней оболочки из органических полимеров [19, 20] либо неорганических соединений (оксид кремния) [21]. Отсутствие коллоидной стабильности получаемых КТ ограничивает их широкое применение в биомедицинских приложениях. Описаны разнообразные подходы к решению этой задачи, однако надежный

и воспроизводимый протокол до настоящего времени не разработан [22].

КТ обладают рядом полезных фотофизических свойств, таких, как высокий квантовый выход ФЛ и коэффициент экстинкции, позволяющие визуализировать единичные наночастицы; широкий диапазон поглощения и узкие симметричные пики эмиссии ФЛ, дающие возможность проводить мультиплексный анализ [23]; долговременная фотостабильность, позволяющая осуществлять продолжительный трекинг отдельных молекул; широкие возможности многофотонного возбуждения, выгодно отличающие КТ от органических флуорофоров [24]. В дополнение к этим свойствам к настоящему моменту разработано множество подходов к поверхностной функционализации КТ и присоединению различных направляющих/токсических модулей, специфичных к молекулам-мишеням, что позволяет получать многофункциональные комплексы с желаемым набором свойств [25–27].

Флуоресцентный имиджинг клеток, тканей и органов составляет главную область использования КТ (рис. 1). За более чем 20 лет применения визуализация клеточных структур с помощью КТ стала стандартным подходом. Специфичность окрашивания определенных компонентов клеток достигается использованием направляющих молекул, таких, как антитела, пептиды, фрагменты нуклеиновых кислот и др. Внешние модули присоединяют к частицам методами химической конъюгации [28, 29] или путем самосборки при помощи молекулярных адапторов стрептавидин–биотин [30, 31], или барназа–барстар [32–35]. Подобные таргетные комплексы активно применяют в оптической микроскопии, исследовании клеток с помощью проточной цитометрии [36, 37], в иммуногистохимическом [38, 39] и иммуноферментном анализе [40, 41].

Ряд фотофизических свойств делает КТ незаменимыми в случае подходов, недоступных для органических флуорофоров. В частности, фотостабильность КТ позволяет исследовать динамику перемещения различных молекул. В ряде работ проведен трекинг нескольких рецепторов [42–44], интегринов [45, 46], транспортных белков [47] и липидов мембран [48].

Один из недостатков КТ – прерывистый (мерцающий, англ. *blinking*) характер их ФЛ. Мерцание возникает при попадании одного или обоих составляющих экситона (электрон и дырка) на поверхность частицы, что ведет к появлению заряда частицы и тушению ФЛ в результате безызлучательной рекомбинации [49]. Для преодоления этого явления разработан ряд способов, обеспечивающих полное или частичное подавление мерцания ФЛ сигнала КТ [50, 51].

КТ применяются для создания сенсоров, способных оценивать количественное содержание в среде различных соединений. С этой целью используют эффекты изменения характеристик эмиссии (положения пиков, интенсивности, поляризации, кинетических параметров), связанные с присоединением к поверхности КТ целевых молекул [52–56]. Разработано множество сенсоров с применением КТ в качестве одного из участников FRET-пары (*Förster resonance energy transfer*). Подобные системы успешно применяются для изучения взаимодействия между лигандом и рецептором, специфичного детектирования последовательностей ДНК, выявления изменений в конформации белковых молекул [57–59].

Активно разрабатываются сенсоры, сочетающие указанные подходы и предназначенные для широкого круга задач: выявления вирусов и бактерий, определения активности ферментов и присутствия малых органических молекул, различных ионов, измерения pH [60–62].

Выбор компонентов синтезируемых КТ позволяет получать частицы с эмиссией ФЛ в ближней ИК-области, попадающей в окно прозрачности биоткани, в котором минимальны поглощение и рассеяние света [63]. Пики эмиссии подобных частиц сохраняются узкими и симметричными, а размер КТ остается в пределах нескольких нанометров. Такие характеристики позволяют активно использовать агенты на основе КТ для прижизненного неинвазивного имиджинга клеток, тканей и органов. В ряде работ сообщалось об успешной доставке агентов на основе КТ к опухолевым клеткам различного происхождения и эндотелиоцитам опухолевых сосудов [12, 35, 64–66]. КТ, излучающие в ближней ИК-области, способны эффективно маркировать первичные опухоли и могут использоваться для поиска метастазов [67–69], картирования лимфоузлов [70, 71], исследования сосудистой сети [72] и трекинга целевых опухолевых клеток [73, 74].

Комплексы КТ с действующими агентами также имеют очевидный терапевтический потенциал, в частности, для фотодинамической терапии. При переносе энергии с КТ через органические красители (технология FRET) или непосредственно на молекулу кислорода может наблюдаться выраженный фотосенсибилизирующий эффект [75, 76]. Наконец, КТ могут применяться для мониторинга эффективности доставки препаратов [77, 78] и нуклеиновых кислот [79, 80].

Применение КТ в клинической практике сдерживается их нежелательными токсическими эффектами, связанными с присутствием в их составе ионов тяжелых металлов и иных опасных веществ (Cd, Pb, As, Te, Se). Динамика их высвобождения в окружающую среду зависит, в частности, от оболочки

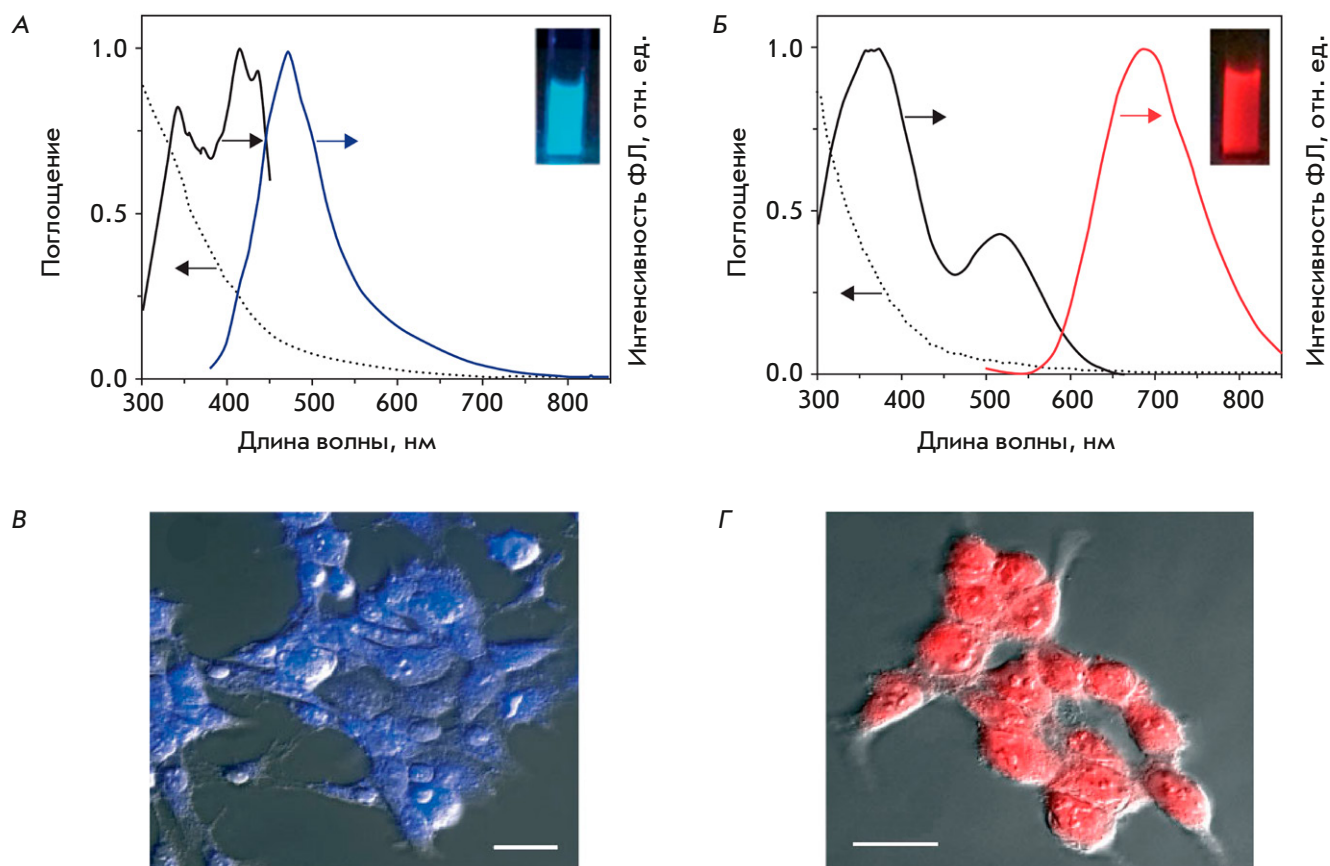


Рис. 2. А, Б – спектр поглощения (пунктир), возбуждения (черный) и эмиссии ФЛ (цветной) нанокластеров золота. Вставки – флуоресцентные фотографии суспензий нанокластеров золота. В, Г – визуализация клеток HEK293 с помощью нанокластеров золота, излучающих в синей области спектра (В), и нанокластеров золота, покрытых бычьим сывороточным альбумином, излучающих в красной области спектра (Г). Наложение изображения в проходящем свете и ФЛ-сигнала нанокластеров золота. Масштабный отрезок 50 мкм. Адаптировано из [88] с разрешения правообладателя: John Wiley and Sons. © 2014 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

или полимерного покрытия КТ. Использование биодеградируемого покрытия приводит к значительному высвобождению компонентов и явным токсическим последствиям [81–83]. Более прочная полимерная оболочка позволяет свести к минимуму побочные эффекты КТ, но сильно увеличивает время их удержания в почках и селезенке [84–86]. Подобное поведение КТ может существенно увеличивать риск развития токсичности в случае их клинического использования. Пути преодоления описанных ограничений, по-видимому, лежат в области поиска и создания ФЛ-агентов иного химического состава.

МАЛЫЕ КЛАСТЕРЫ ЗОЛОТА

Малые кластеры золота, состоящие из 2–100 атомов, по своим свойствам существенно отличаются от более крупных золотых наночастиц размером несколько нанометров и более. Кластеры золота обла-

дают интенсивной флуоресценцией со значительным Стоксовым сдвигом, длительным временем жизни возбужденного состояния и высоким квантовым выходом, а также обладают фотостабильностью и биосовместимостью. ФЛ кластеров золота обусловлена переходом электронов между дискретными молекулярными энергетическими уровнями. Размер и состав кластеров определяют положение пиков эмиссии ФЛ в диапазоне от УФ до ИК (рис. 2А,Б) [87, 88].

Малые кластеры золота применяют как в качестве визуализирующих агентов, в частности, для отслеживания дифференцировки и перемещения клеток, так и высокочувствительных флуоресцентных зондов (рис. 2В,Г) [89–91]. Присоединение направляющих молекул различного рода (белки, пептиды, полимеры или малые молекулы) позволяет получать конъюгаты малых кластеров золота с целевыми свойствами [92–95].

В качестве агентов для имиджинга кластеры золота позволяют достичь высокой четкости изображения и точности локализации [96, 97]. Кластеры золота, покрытые бычьим сывороточным альбумином, позволяют быстро и эффективно визуализировать опухолевые клетки и целые опухоли [98]. После попадания в клетки малые кластеры золота способны длительное время испускать флуоресценцию (до 28 дней *in vitro*), при этом они имеют более низкую цитотоксичность, чем квантовые точки, и незначительно влияют на жизнеспособность клеток при той же дозе [99]. Оптические свойства позволили малым кластерам золота стать востребованными флуоресцентными зондами для таких аналитических целей, как обнаружение биомолекул [100], отслеживание распределения и накопления лекарств *in vivo* и *in vitro* [101].

К особенностям кластеров золота относится способность к электролюминесценции, что используется при разработке сенсоров [102], в частности, для обнаружения ДНК и микроРНК. Так, предложен электрохимический биосенсор для определения генов пероксидаз с использованием в качестве метки флуоресцентных кластеров золота [103].

Малые кластеры золота могут применяться для таргетной доставки лекарств, присоединяемых к их поверхности. Показана эффективная доставка и контролируемое высвобождение противоопухолевых препаратов (доксорубин, цисплатина, каптоприла и 6-меркаптопурина) с помощью кластеров золота, инкапсулированных в дендримеры [104]. Кластеры золота могут использоваться и в генной терапии, обеспечивая системную доставку генов и визуальный контроль внутриклеточного транспорта. Подобные векторы выгодно отличаются низкой цитотоксичностью, хорошей флостабильностью и отсутствием иммунного ответа [105].

Еще одно интересное свойство кластеров золота – радиосенсибилизирующая способность, обусловленная высоким коэффициентом поглощения ионизирующего излучения, существенно большим, чем у органических молекул [106, 107]. Способность кластеров золота к увеличению радиочувствительности опухолевых клеток *in vivo* позволяет увеличивать терапевтическую эффективность лучевой терапии путем локального повышения концентрации Au в опухоли [108].

Применению флуоресцентных кластеров золота в качестве контрастирующих агентов «мешает» широкий пик эмиссии ФЛ, что затрудняет использование нескольких агентов одновременно [88]. Также нерешенной остается проблема безопасности наноматериалов из золота и других благородных металлов. Существуют данные о вызываемом малыми кла-

стерами золота окислительном стрессе и нарушении работы митохондрий, воздействии на нуклеиновые кислоты, а также о влиянии на уровень провоспалительных цитокинов, деструкции печени и др. [3, 109, 110]. С другой стороны, многообразие структур и состава агентов на основе кластеров золота, применяемых в таких исследованиях, не позволяет сделать вывод о конкретных причинах этих негативных последствий.

УГЛЕРОДНЫЕ ТОЧКИ

Углеродные точки (англ. carbon dots, C-dots) – это кластеры атомов углерода размером 2–8 нм, обладающие фотолюминесцентными свойствами. Они содержат значительное количество атомов водорода и кислорода, а также следовые количества азота, и могут иметь аморфную структуру (углерод в sp^2 - и sp^3 -гибридизации) либо структуру графена (sp^2 -гибридизованные атомы) [111, 112]. Преимуществами углеродных точек являются их флостабильность, широкие возможности модификации поверхности и дешевизна производства, поскольку они могут быть получены из сажи многих углеродсодержащих материалов, в том числе растительного происхождения, с помощью химической обработки [113–115].

Углеродным точкам свойственна яркая ФЛ в диапазоне 300–500 нм, которая определяется дефектами поверхности частиц, рекомбинацией экситонов и квантово-размерными эффектами (рис. 3А,Б). Отсутствие токсичности позволяет рассчитывать на широкое применение углеродных точек в биомедицине, о чем свидетельствует множество исследований [114, 116, 117].

Углеродные точки эффективно применяются в качестве флуорофоров при разработке сенсоров, в частности, для определения содержания ионов металлов. Присоединение к ним селективных лигандов позволило создать сенсоры ионов Ag^+ , Al^{3+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} и Cu^{2+} [120–124]. Путем соединения углеродных точек (с ФЛ в синей области) с квантовыми точками (с ФЛ в красной области) и покрытия бычьим сывороточным альбумином создан ратиометрический сенсор для сверхчувствительного определения ионов меди [125]. Углеродные точки успешно применяются для создания высокочувствительных систем иммунофлуоресцентного и иммуноферментного анализа различных антигенов [126, 127]. С использованием технологии FRET разработан рН-чувствительный зонд на основе углеродных точек и рН-чувствительного красителя FITC, выступающего в качестве акцептора [128, 129]. Показано использование углеродных точек в ратиометрических комплексах для оценки внутриклеточной темпера-

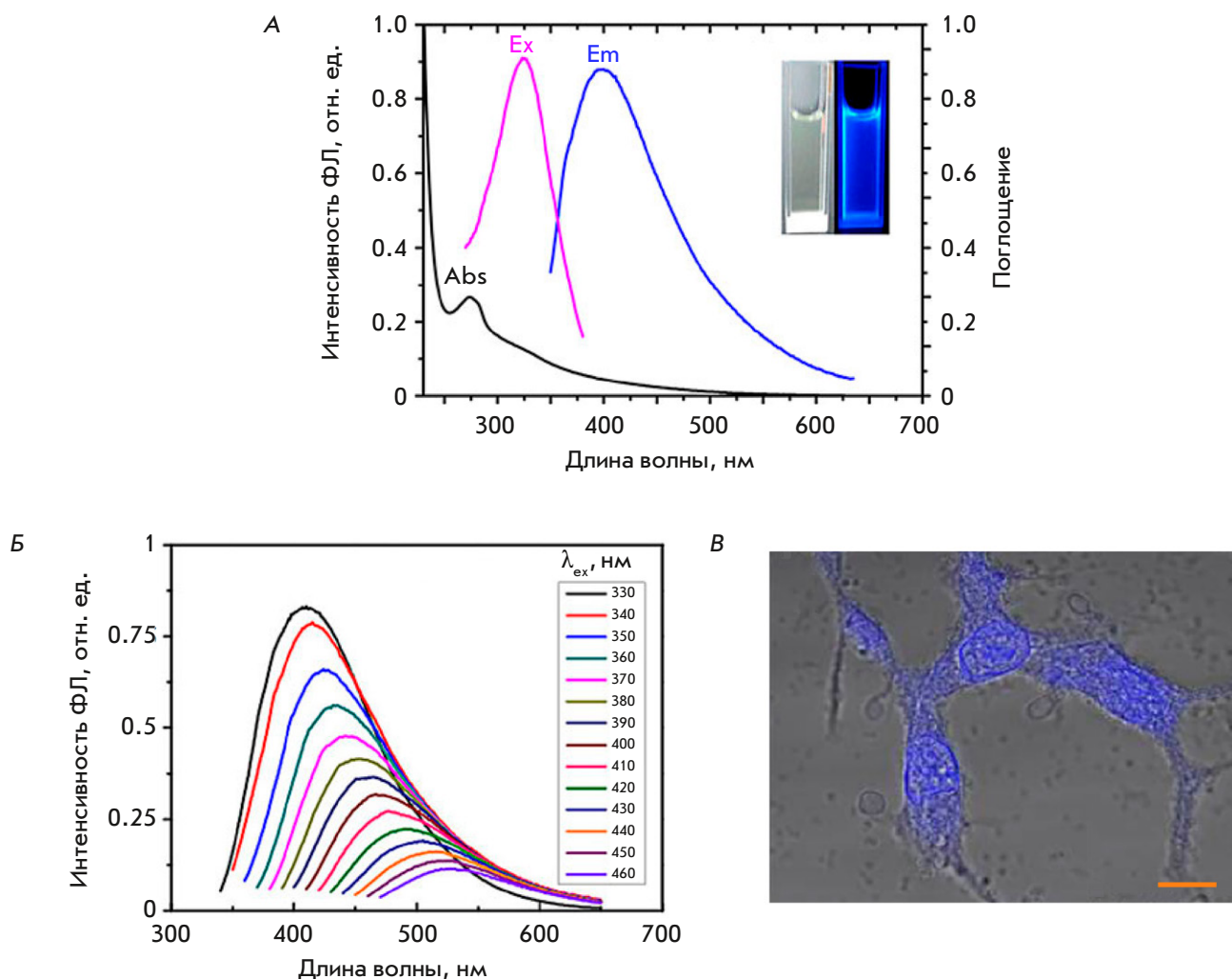


Рис. 3. А – спектр поглощения, возбуждения и эмиссии ФЛ-углеродных точек. Вставка – светлопольная и флуоресцентная фотографии суспензий углеродных точек. Б – спектр эмиссии ФЛ-углеродных точек при возбуждении светом с различными длинами волн. Адаптировано из [118] с разрешения правообладателя: © 2019 The Authors, Royal Society Publishing. В – визуализация клеток 293Т с помощью углеродных точек, допированных азотом. Наложение изображения в проходящем свете и ФЛ-сигнала углеродных точек. Масштабный отрезок 10 мкм. Адаптировано из [119] с разрешения правообладателя: Dove Medical Press Ltd. © 2016 Informa PLC, London

туры. Комплексы из двух типов углеродных кластеров, отличающихся по спектру эмиссии ФЛ, термочувствительны в диапазоне от 15 до 90°C, стабильны при значениях pH от 4 до 9 и могут использоваться для картирования температурного состояния клетки [130].

Помимо сенсоров углеродные точки используются как носители для доставки лекарств. В частности, путем ковалентного присоединения к их модифицированной поверхности получены конъюгаты с противоопухолевым препаратом оксалиплатин [131]. Альтернативной системой доставки лекарств являются конъюгаты углеродных точек с золотыми наностержнями, имеющие pH-чувствительные

связи. Такие конъюгаты демонстрируют активное высвобождение связанного с ними доксорубина при изменении pH и воздействии радиации. Функционализация таких конъюгатов фолиевой кислотой позволила создать тераностический комплекс, пригодный как для эффективной визуализации опухолевых клеток, так и для направленной доставки препаратов с контролируемым высвобождением [132]. Направляющее действие фолиевой кислоты позволяет с помощью подобных комплексов детектировать даже единичные опухолевые клетки в организме [133].

Другое тераностическое применение углеродных точек – создание комплексов с кремнийорганически-

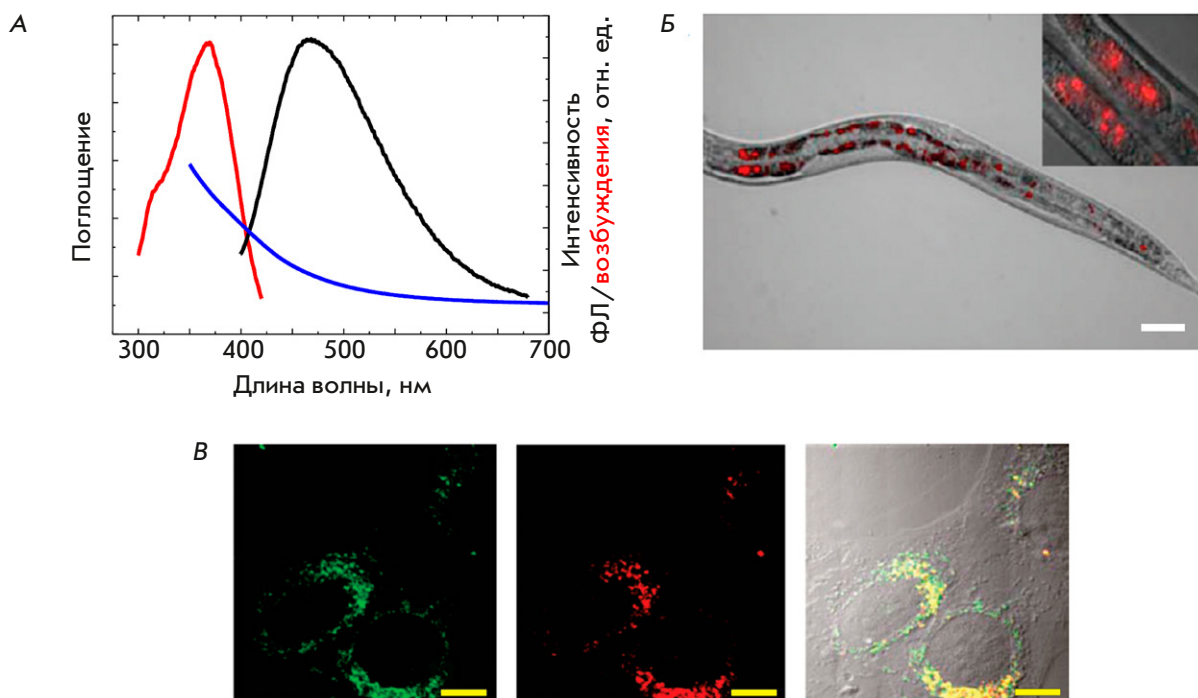


Рис. 4. А – спектр поглощения (синий), возбуждения (эмиссия на 490 нм) и эмиссии ФЛ-наноалмазов. Адаптировано из [145] с разрешения правообладателя: IOP Publishing. © Copyright 2020 IOP Publishing, Bristol. Б – визуализация кишечника свободноживущих червей *Caenorhabditis elegans* с помощью наноалмазов, покрытых бычьим сывороточным альбумином. Вставка – увеличенное изображение клеток кишечника, содержащих наноалмазы. Наложение изображений, полученных методом дифференциального интерференционного контраста и эпифлуоресцентных изображений в диапазоне выше 600 нм при возбуждении в диапазоне 510–560 нм. Масштабный отрезок 50 мкм. Адаптировано из [146] с разрешения правообладателя: American Chemical Society. © Copyright (2010) American Chemical Society. В – визуализация клеток HeLa с помощью наноалмазов. Слева направо: конфокальное флуоресцентное изображение липосом, окрашенных LysoTracker, полученное в диапазоне 500–530 нм; конфокальное флуоресцентное изображение наноалмазов, полученное в диапазоне 600–750 нм; наложение изображений. Масштабный отрезок 10 мкм. Адаптировано из [147] с разрешения правообладателя: American Chemical Society. © Copyright (2009) American Chemical Society

ми наносферами. Такие структуры обладают свойствами мезопористости, что позволяет включать в их состав противоопухолевые препараты. Комплексы обладают способностью к рН-зависимому высвобождению препаратов (доксорубина) и фототермической активностью при облучении в ближнем ИК-диапазоне [134].

Отсутствие токсичности и биосовместимость углеродных точек открывают перспективы их использования как альтернативы полупроводниковым квантовым точкам, однако требуется модификация их фотофизических свойств с целью смещения максимумов эмиссии ФЛ в ближний ИК-диапазон [135, 136].

НАНОАЛМАЗЫ

Близкими фотолюминесцентными свойствами обладает еще один тип углеродных наноматериалов – наноалмазы [137, 138]. Наноалмазы состоят из атомов углерода в sp^3 -гибридизации, собранных в кристал-

лическую решетку с кубической сингонией. Дефекты в структуре кристаллической решетки, формирующие локализованные возбужденные состояния при поглощении квантов света в видимом диапазоне, вызывают фотолюминесценцию наноалмазов [139] (рис. 4А). С этой целью частицы наноалмазов легируют атомами азота, образующими в процессе синтеза локальные дефекты разных типов [140], причем положение максимумов эмиссии и их интенсивность определяются типами дефектов и общим количеством азота. В частности, отрицательно заряженные азотные вакансии (NV^-) вызывают ФЛ в области 650–700 нм, что наиболее предпочтительно для задач биоимиджинга [141–144].

Наноалмазы в настоящий момент рассматриваются как перспективная система адресной доставки лекарственных средств, характеризующаяся высокой эффективностью доставки и низкой токсичностью [148–150]. Существует множество потенциальных

биологических и медицинских применений наноалмазов, включая их использование в биосовместимых композитах и имплантатах, в адресной доставке лекарств, компонентах биосенсоров и стабильных твердых носителей для синтеза пептидов (рис. 4Б,В). Визуализация и терапия с использованием наноалмазов помогают в ранней диагностике, лечении и эффективной профилактике ряда заболеваний. Использование наноалмазов в различных методах визуализации позволяет эффективно определять стадию заболевания, проводить неинвазивный контроль эффективности лечения и, как подчеркнуто, прогнозировать длительность и глубину ремиссии [151].

Zurbuchen и соавт. продемонстрировали технику субклеточной мультимодальной визуализации (с помощью оптической и электронной микроскопии), которая облегчает локализацию наноалмазов, имеющих флуоресцентные NV-центры. Благодаря ФЛ-свойствам наноалмазов показана возможность их использования в качестве агентов для диагностики заболеваний нервной системы [152].

Наноалмазы хорошо подходят для загрузки лекарственными препаратами благодаря большой площади поверхности и возможности ее функционализации. Так, Huang и соавт. показали эффективное присоединение доксорубина к наноалмазам с его последующим высвобождением. Обнаружено, что подобное соединение менее токсично в отношении нормальных клеток при сохранении высокой активности в отношении клеток колоректального рака человека, чем свободный доксорубин. Пролонгированное высвобождение обеспечило поддержание необходимой концентрации препарата с использованием меньшей вводимой дозы [153]. Показано, что кластеры наноалмазов способны окружать доставляемые препараты, что изолирует доставляемый агент от здоровых клеток, пока не будет достигнуто основное место назначения. Таким образом, комплекс наноалмазы–лекарство позволяет большей части введенной дозы препарата достичь целевой области, увеличивая таргетность воздействия [154].

Наноалмазы рассматриваются также в качестве перспективного инструмента для доставки генов, благодаря которому эффективность генной терапии значительно увеличивается. Показана эффективная доставка и последующая экспрессия гена зеленого флуоресцентного белка с использованием остроконечных наноалмазов в качестве носителя [155]. Еще одно интересное направление в использовании наноалмазов – регенеративная тканевая инженерия. Yang и соавт. разработан наноалмазный полимерный каркас, который поддерживал рост и дифференциацию остеобластов, а также усиливал биоминерализацию и стимулировал таким образом образование костей *in vitro* [156].

Несмотря на явные достоинства наноалмазов, их практическое применение ограничивается трудоемкостью их синтеза. Также требуют решения проблемы агрегации и корректировки ФЛ-свойств наноалмазов.

ПОЛУПРОВОДНИКОВЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ

Флуоресцентные свойства полупроводниковых наночастиц пористого кремния, как и у квантовых точек, зависят от квантово-размерных эффектов. Эти частицы обладают биосовместимостью, биodeградируемостью и низкой токсичностью [157, 158]. От размеров частиц и модификации их поверхности зависит положение максимумов эмиссии ФЛ в видимой или ближней ИК-области (рис. 5) [138, 159, 160]. Крупные частицы кремния, не являющегося прямозонным полупроводником, имеют очень низкий уровень выхода ФЛ. Напротив, частицы диаметром до 5 нм проявляют свойства прямозонных полупроводников и яркую ФЛ, не достигающую, тем не менее, уровня квантовых точек [161].

Значительное содержание кремния в земной коре существенно удешевляет синтез кремниевых частиц относительно прочих неорганических наноматериалов. Полупроводниковые частицы пористого кремния использовали для создания эффективных сенсоров уровня pH, концентрации тяжелых металлов, углеводов, пестицидов, антибиотиков и других соединений [163–165]. Благодаря эмиссии ФЛ в ближнем ИК-диапазоне возможен длительный мониторинг биораспределения наночастиц кремния в живых организмах [158]. Присоединение к наночастицам кремния белковых либо иных направляющих модулей позволяет получать наноконструкции как для специфичной визуализации клеток и субклеточных структур, так и для имиджинга на уровне целого организма (рис. 5) [162, 166–168].

Пористые кремниевые наночастицы успешно использовали для доставки и контролируемого pH-зависимого высвобождения препаратов, в частности доксорубина [169]. Кремниевые частицы способны проявлять фототермический эффект, а именно, обеспечивать нагрев опухолевой ткани до 60°C при облучении лазером с длиной волны 1064 нм, вызывая апоптоз и подавление ангиогенеза *in vivo* [170]. Пористая структура наночастиц позволяет легко загружать в них препараты, в частности, капиллярным методом: частицы достаточно погрузить в концентрированный раствор препарата [171, 172]. Поверхность частиц пористого кремния в большинстве случаев имеет отрицательный поверхностный

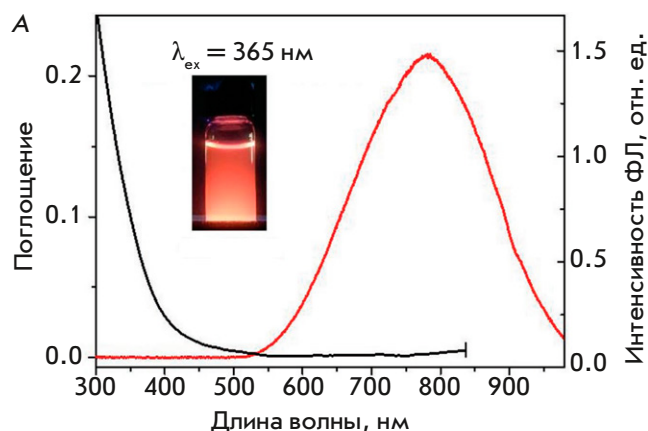
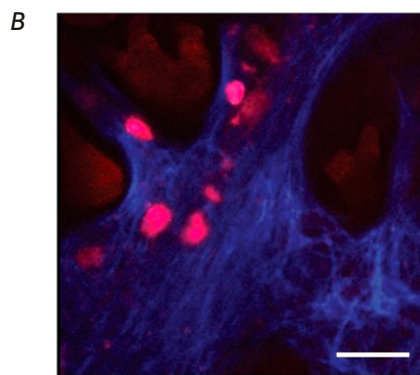
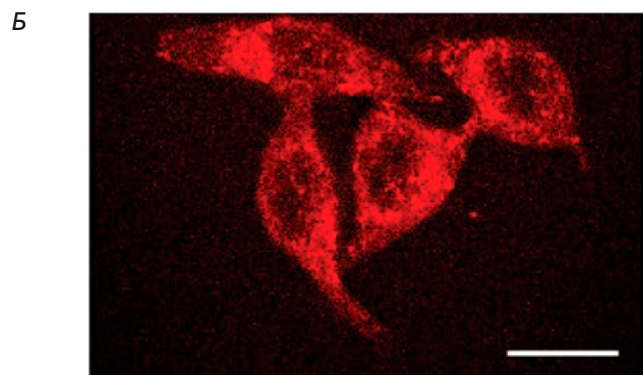


Рис. 5. А – спектры поглощения и эмиссии ФЛ-наночастиц пористого кремния при возбуждении светом с длиной волны 365 нм. Вставка – фотография коллоидного раствора частиц пористого кремния при облучении светом с длиной волны 365 нм. Б – клетки HeLa, маркированные таргетными конъюгатами на основе наночастиц пористого кремния. Изображение получено методом двухфотонной микроскопии при мощности возбуждающего излучения 10 мВт. Масштабный отрезок 15 мкм. В – *in vivo* изображение ксенографтной опухоли HeLa после введения таргетных конъюгатов на основе наночастиц пористого кремния, полученное методом двухфотонной микроскопии. Масштабный отрезок 75 мкм. Адаптировано из [162] с разрешения правообладателя: John Wiley and Sons. © 2017 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



заряд, что позволяет абсорбировать положительно заряженные молекулы, такие как иммуноглобулин-связывающий белок А [173]. На принципе абсорбции основана контролируемая доставка небольших молекул белка. Однако из-за слабых взаимодействий препарата с частицами можно говорить только о быстрой разгрузке в отличие от длительных периодов разгрузки при ковалентном связывании лекарственного средства с носителем [174]. С другой стороны, с помощью гидроксирования поверхности пор возможна ковалентная загрузка препаратов, в частности доксорубин, с его последующим высвобождением [175]. Связывание препаратов с частицами пористого кремния приводит к улучшению их растворимости [176–178], повышению биоустойчивости [179], а также способности препаратов проникать через биологические барьеры организма.

Среди ограничений применения наночастиц пористого кремния стоит отметить проблему достижения яркой ФЛ в окне прозрачности биоткани. Сместить максимум эмиссии ФЛ в ближнюю ИК-область можно увеличив размер частиц, но это приведет к одновременному значительному снижению выхода ФЛ. Также не полностью решена проблема получения стабильных коллоидных водных растворов частиц пористого кремния, устойчивых к действию кислорода [138].

АНТИСТОКСОВЫЕ НАНОФОСФОРЫ

Значительная автофлуоресценция биологических тканей затрудняет регистрацию целевого сигнала ФЛ-меток и зондов [180, 181]. Это особенно актуально для прижизненной визуализации отдельных клеток или тканей организма, где уровень автофлуоресценции является главным ограничением чувствительности методов оптического имиджинга. Решению задачи отделения целевого сигнала экзогенных зондов от сигнала внутренних флуорофоров способствует изучение наноматериалов, обладающих антистоксовой ФЛ.

Антистоксовые нанофосфоры (НАФ, наноразмерные антистоксовые фосфоры, англ. UCNP – up-conversion nanoparticles) представляют собой неорганические нанокристаллы, состоящие из оптически инертной матрицы-хозяина (NaYF_4 , Y_2O_3 , NaPrF_4 , La_2O_3 , Lu_2O_3 , LuPO_4 , GdVO_4 , NaGdF_4) и оптически активных ионов лантаноидов, выступающих в качестве центров люминесценции [182, 183]. Наиболее хорошо изучены НАФ состава $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}:\text{Er}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$, которые активно используются в биомедицинских приложениях [137, 184, 185].

Уникальные оптические свойства НАФ основаны на феномене ап-конверсии – нелинейном оптическом процессе, в котором наночастица последовательно поглощает два или более низкоэнергетических фото-

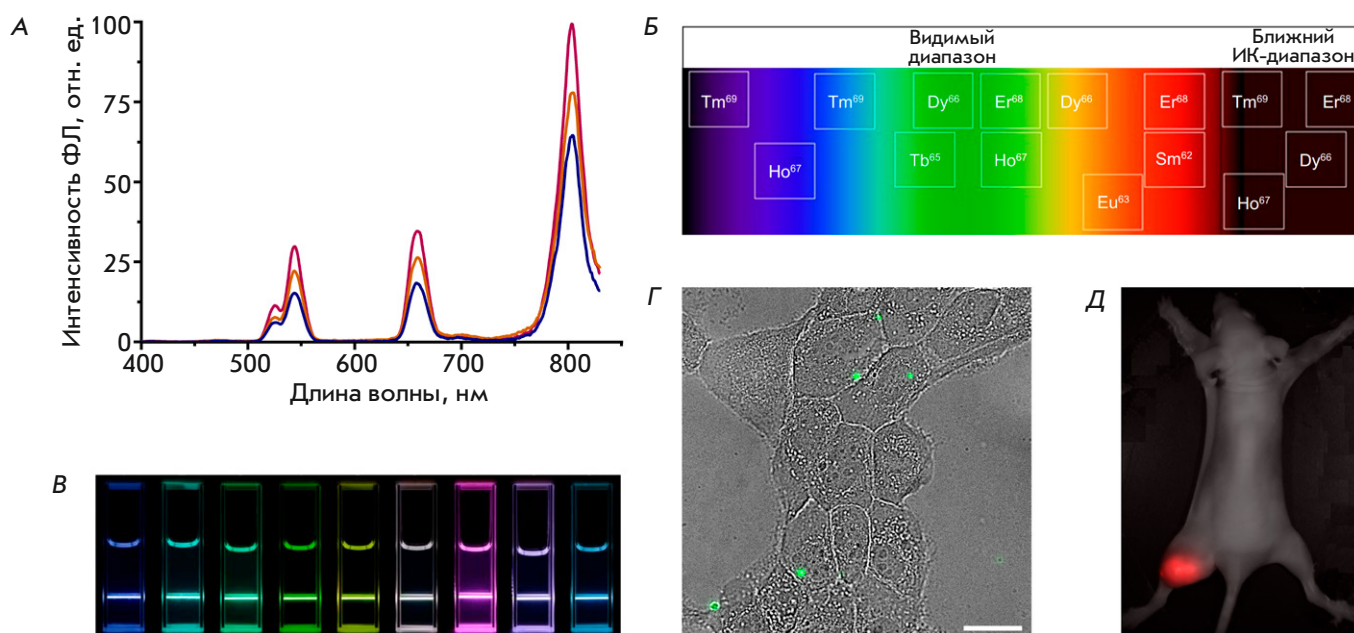


Рис. 6. А – спектр эмиссии ФЛ НАФ состава $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er,Tm}$ при возбуждении светом с длиной волны 980 нм различной мощности. Б – зависимость между типом легирующего иона и длиной волны излучения НАФ. Адаптировано из [187] с разрешения правообладателя: Dove Medical Press Ltd. © 2019 Informa PLC, London. В – фотографии коллоидных растворов НАФ различного состава при облучении светом с длиной волны 980 нм. Адаптировано из [188] с разрешения правообладателя: John Wiley and Sons. © 2013 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Г – визуализация клеток линии SK-BR-3 целевыми комплексами на основе НАФ состава $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$. Наложение просветного изображения и ФЛ-сигнала в диапазоне 420–840 нм, полученных с помощью системы широкопольной флуоресцентной микроскопии. Масштабный отрезок 20 мкм. Д – визуализация ксенографтной опухоли SK-BR-3 тераностическими комплексами на основе НАФ состава $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Tm}$. Наложение светлопольного изображения и ФЛ-сигнала в диапазоне 485–831 нм, полученных с помощью лабораторной имиджинговой системы

на и испускает высокоэнергетический фотон с более короткой длиной волны. Энергия возбуждающего ИК-света поглощается ионами сенсibilизатора (Yb^{3+}) и безызлучательно передается на окружающие ионы-сенсibilизаторы Yb^{3+} и ионы-активаторы Er^{3+} и/или Tm^{3+} . Возбужденные состояния ионов лантаноидов являются долгоживущими, что создает возможность поглощения более одного кванта света с последующей передачей энергии тому же иону-активатору. Энергия на этих ионах аккумулируется, что вызывает их переход на высокие энергетические уровни. Возвращение в исходное состояние сопровождается либо безызлучательной передачей энергии, либо испусканием фотонов с энергиями, превосходящими энергию возбуждающего света. Ионы Er^{3+} и Tm^{3+} имеют несколько энергетических уровней, что обеспечивает несколько узких пиков эмиссии в видимой и ИК-областях спектра (рис. 6) [186].

Благодаря своим фотофизическим свойствам, НАФ обладают рядом преимуществ перед другими флуорофорами, применяемыми в биомедицине. Выраженные максимумы эмиссии дают возмож-

ность регистрировать ФЛ-сигнал, четко отличая его от автофлуоресценции ткани и рассеянного возбуждающего излучения. Возбуждение ФЛ ближним ИК-светом, попадающим в окно прозрачности биоткани, позволяет добиться большей глубины визуализации. При использовании НАФ, легированных тулием, максимум эмиссии ФЛ также находится в ближней ИК-области. Продолжительное время жизни ФЛ (до миллисекунд) позволяет реализовать оптические схемы отложенной регистрации, увеличивая соотношение сигнал/шум [189]. Наконец, НАФ обладают высокой химической и фотостабильностью и невысокой токсичностью [190, 191].

Среди ограничений использования НАФ нужно отметить невысокие значения коэффициента конверсии излучения (в пределах 1–2%) в сравнении с линейными флуоресцентными материалами. Как и в случае других наноматериалов, необходимы надежные и стабильные методики получения, модификации и функционализации НАФ, равно как и исследование возможных негативных последствий их применения [183, 185, 192, 193]. Несмотря на это, по-

лучено множество свидетельств успешного использования НАФ в создании агентов для оптического и мультимодального имиджинга [194, 195], сенсоров [196, 197], агентов для фотодинамической и фототермальной терапии [198, 199].

На сегодняшний день НАФ представляют собой не просто превосходные визуализирующие агенты для флуоресцентной диагностики, но также и высокоэффективную платформу для сборки мультифункциональных комплексов в рамках тераностики [200–202]. Так, возможность модификации их поверхности посредством таргетных модулей иммуноглобулиновой и неиммуноглобулиновой природы позволяет использовать НАФ для высокоточной оптической диагностики онкологических заболеваний. Показана возможность использования НАФ для специфической визуализации опухолевых клеток и экспериментальных опухолей [190, 203–206]. Присоединение к биосовместимым НАФ бифункциональных таргетных токсинов, специфичных к опухолевым клеткам определенного молекулярного профиля, позволяет реализовать терапевтический потенциал создаваемых комплексов [207, 208], в том числе с использованием преимуществ сочетанной терапии. Показано усиление эффективности терапевтических модулей (β -эмиттера и таргетного токсина) более чем на два порядка в отношении опухолевых клеток при одновременном воздействии в составе тераностического наноконструкта [209].

НАФ позволяют применять глубоко проникающее ИК-излучение для возбуждения ФЛ с последующей передачей на органическую молекулу-эффектор (в случае фотодинамической терапии) или золотые/серебряные наночастицы (при фототермической терапии). В ряде работ показано эффективное фотодинамическое воздействие на опухолевые клетки с использованием комплексов НАФ с малыми молекулами (бенгальский розовый, рибофлавин) [210] и фототоксическими белками (KillerRed, mCherry) [106, 211].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка разнообразных наноматериалов, обладающих фотолюминесцентными свойствами, значительно расширила арсенал подходов, применяемых в современной биомедицине. Уникальные фотофизические свойства новых материалов позволяют существенно улучшить чувствительность и специфичность диагностических методов, а также дают возможность применять тераностический подход к лечению с использованием конъюгатов ФЛ-наночастиц с функциональными макромолекулами. Размер и поверхностные свойства ФЛ-наночастиц обеспечивают эффективную доставку низкомолеку-

лярных терапевтических агентов различной природы, а также биологически активных макромолекул. Несмотря на положительные особенности, присущие каждому типу описанных выше ФЛ-наноматериалов, необходимо признать, что у них есть и общий недостаток, который является ключевой проблемой, препятствующей их активному внедрению в широкую клиническую практику. Речь идет о реакции иммунной системы организма на наноматериалы, вводимые в кровоток с целью системной доставки. Клетки иммунной системы, обеспечивающие защиту от любых чужеродных агентов, атакуют наноматериалы, в результате чего они не достигают патогенных клеток-мишеней, а вместо этого быстро инактивируются и накапливаются в здоровых тканях, прежде всего в печени. Проблему короткой циркуляции наночастиц традиционно пытались решать путем покрытия инертными полимерами, маскирующими их от иммунной системы. Эта технология создания так называемых стелс-наноагентов, прежде всего липосом, использовалась неоднократно в течение последних десятилетий, однако не обеспечила кардинального решения указанной проблемы. Недавно предложен принципиально новый подход, позволяющий существенно продлить время циркуляции наноагентов и, как следствие, увеличить их терапевтическую активность. Он не требует какой-либо модификации наночастиц. Подход, названный «цитоблокадой мононуклеарной фагоцитарной системы», заключается во введении в организм относительно небольшого количества антител против собственных эритроцитов. В результате иммунная система «сосредотачивается» на атаке на собственные эритроциты и на какое-то время «перестает видеть» вводимые наноматериалы. За это время они способны найти целевые патогенные объекты и обеспечить терапевтическое действие. Важная характерная черта данного подхода – его универсальность, т.е. независимость от природы, размера и других свойств наночастиц [212]. К этому подходу идеологически близок способ, при котором в организм сначала вводят «инертные» наноагенты, вызывающие на себя атаку иммунной системы, и только потом наночастицы с лекарством [213]. Таким образом, следует заключить, что исследования, направленные на практическое применение тераностических ФЛ-препаратов, должны фокусироваться на сочетании высокоэффективных адресных наноагентов, способных с высокой точностью распознать патогенный очаг [214], и технологиях, обеспечивающих достаточно продолжительное время циркуляции наноагентов в кровотоке. ●

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-14-50575).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. // *Biomaterials*. 2016. V. 108. P. 13–34. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.08.040
2. Singh P., Pandit S., Mokkapati V.R.S.S., Garg A., Ravikumar V., Mijakovic I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 7. P. 1979. doi: 10.3390/ijms19071979
3. Azharuddin M., Zhu G.H., Das D., Ozgur E., Uzun L., Turner A.P.F., Patra H.K. // *Chem. Commun. (Camb.)*. 2019. V. 55. № 49. P. 6964–6996. doi: 10.1039/c9cc01741k
4. Chan W.C., Maxwell D.J., Gao X., Bailey R.E., Han M., Nie S. // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2002. V. 13. № 1. P. 40–46. doi: 10.1016/s0958-1669(02)00282-3
5. Watson A., Wu X., Bruchez M. // *Biotechniques*. 2003. V. 34. № 2. P. 296–300. doi: 10.2144/03342bi01
6. Pleskova S., Mikheeva E., Gornostaeva E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1048. P. 323–334. doi: 10.1007/978-3-319-72041-8_19
7. Ozkan M. // *Drug Discov. Today*. 2004. V. 9. № 24. P. 1065–1071. doi: 10.1016/S1359-6446(04)03291-X
8. Gao X., Yang L., Petros J.A., Marshall F.F., Simons J.W., Nie S. // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2005. V. 16. № 1. P. 63–72. doi: 10.1016/j.copbio.2004.11.003
9. Wen L., Qiu L., Wu Y., Hu X., Zhang X. // *Sensors*. 2017. V. 17. P. 1736. doi: 10.3390/s17081736
10. Mansur H.S. // *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* 2010. V. 2. P. 113–129. doi: 10.1002/wnan.78
11. Kutova O.M., Guryev E.L., Sokolova E.A., Alzeibak R., Balalaeva I.V. // *Cancers*. 2019. V. 11. P. 68. doi: 10.3390/cancers11010068
12. Cai W., Shin D.-W., Chen K., Gheysens O., Cao Q., Wang S.X., Gambhir S.S., Chen X. // *Nano Lett.* 2006. V. 6. № 4. P. 669–676. doi: 10.1021/nl052405t
13. Hines M.A., Guyot-Sionnest P. // *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100. P. 468–471. doi: 10.1021/jp9530562
14. Parra G.G., Ferreira L.P., Gonçalves P.J., Sizova S.V., Oleinikov V.A., Morozov V.N., Kuzmin V.A., Borissevitch I.E. // *Nanoscale Res. Lett.* 2018. V. 13. № 1. P. 40. doi: 10.1186/s11671-018-2449-x
15. Wegner K.D., Dussert F., Truffier-Boutry D., Benayad A., Beal D., Mattera L., Ling W.L., Carrière M., Reiss P. // *Front. Chem.* 2019. V. 7. P. 466. doi: 10.3389/fchem.2019.00466
16. Baláž P., Baláž M., Dutková E., Zorkovská A., Kováč J., Hronec P., Kováč J.Jr., Čaplovičová M., Mojžiš J., Mojžišová G., et al. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016. V. 58. P. 1016–1023. doi: 10.1016/j.msec.2015.09.040
17. Modlitbová P., Pořízka P., Novotný K., Drbohlavová J., Chamradová I., Farka Z., Zlámalová-Gargošová H., Romih T., Kaiser J. // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2018. V. 153. P. 23–31. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.01.044
18. Wageh S., Maize M., Donia A.M., Al-Ghamdi A.A., Umar A. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2015. V. 15. № 12. P. 9861–9867. doi: 10.1166/jnn.2015.10346
19. Pellegrino T., Manna L., Kudera S., Liedl T., Koktysh D., Rogach A.L., Keller S., Radler J., Natile G., Parak W.J. // *Nano Lett.* 2004. V. 4. P. 703–707. doi: 10.1021/nl035172j
20. Tomczak N., Liu R., Vancso J.G. // *Nanoscale*. 2013. V. 5. № 24. P. 12018–12032. doi: 10.1039/c3nr03949h
21. Gofman V.V., Aubert T., Ginste D.V., van Deun R., Beloglazova N.V., Hens Z., De Saeger S., Goryacheva I.Y. // *Biosens. Bioelectron.* 2016. V. 79. P. 476–481. doi: 10.1016/j.bios.2015.12.079
22. Foubert A., Beloglazova N.V., Rajkovic A., Sas B., Madder A., Goryacheva I.Y., De Saeger S. // *Trends Anal. Chem.* 2016. V. 83. P. 31–48. doi: 10.1016/j.trac.2016.07.008
23. Rousserie G., Sukhanova A., Even-Desrumeaux K., Fleury F., Chames P., Baty D., Oleinikov V., Pluot M., Cohen J.H., Nabiev I. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010. V. 74. № 1. P. 1–15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.006
24. Durr N.J., Larson T., Smith D.K., Korgel B.A., Sokolov K., Ben-Yakar A. // *Nano Lett.* 2007. V. 7. P. 941–945. doi: 10.1021/nl062962v
25. Medintz I.L., Uyeda H.T., Goldman E.R., Mattoussi H. // *Nat. Mater.* 2005. V. 4. № 6. P. 435–446. doi: 10.1038/nmat1390
26. Smith A., Duan H., Mohs A., Nie S. // *Adv. Drug Del. Rev.* 2008. V. 60. № 11. P. 1226–1240. doi: 10.1016/j.addr.2008.03.015
27. Sperling R.A., Parak W.J. // *Philos. Trans. R. Soc. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 2010. V. 368. № 1915. P. 1333–1383. doi: 10.1098/rsta.2009.0273
28. Sukhanova A., Venteo L., Devy J., Artemyev M., Oleinikov V., Pluot M., Nabiev I. // *Lab. Invest.* 2002. V. 82. P. 1259–1261. doi: 10.1097/01.lab.0000027837.13582.e8
29. Jiang W., Mardiyani S., Fischer H., Chan W.C.W. // *Chem. Mater.* 2006. V. 18. P. 872–878. doi: 10.1021/cm051393+
30. Yu Y., Duan S., He J., Liang W., Su J., Zhu J., Hu N., Zhao Y., Lu X. // *Oncol. Rep.* 2016. V. 36. № 2. P. 886–892. doi: 10.3892/or.2016.4866
31. Tomlinson I.D., Kovtun O., Crescentini T.M., Rosenthal S.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. V. 29. № 8. P. 959–964. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.02.024
32. Nikitin M.P., Zdobnova T.A., Lukash S.V., Stremovskiy O.A., Deyev S.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. № 13. P. 5827–5832. doi: 10.1073/pnas.1001142107
33. Zdobnova T.A., Dorofeev S.G., Tananaev P.N., Vasiliev R.B., Balandin T.G., Edelweiss E.F., Stremovskiy O.A., Balalaeva I.V., Turchin I.V., Lebedenko E.N., et al. // *J. Biomed. Opt.* 2009. V. 14. № 2. P. 021004. doi: 10.1117/1.3122775
34. Zdobnova T.A., Stremovskiy O.A., Lebedenko E.N., Deyev S.M. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 10. e48248. doi: 10.1371/journal.pone.0048248
35. Balalaeva I.V., Zdobnova T.A., Krutova I.V., Brillkina A.A., Lebedenko E.N., Deyev S.M. // *J. Biophotonics*. 2012. P. 1–8. doi: 10.1002/jbjo.201200080
36. Buranda T., Wu Y., Sklar L.A. // *Methods Mol. Biol.* 2011. V. 699. P. 67–84. doi: 10.1007/978-1-61737-950-5_4
37. Kovtun O., Ross E.J., Tomlinson I.D., Rosenthal S.J. // *Chem. Commun. (Camb.)*. 2012. V. 48. № 44. P. 5428–5430. doi: 10.1039/c2cc31951a
38. Sun J.Z., Chen C., Jiang G., Tian W.Q., Li Y., Sun S.R. // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. V. 9. P. 1339–1346. doi: 10.2147/IJN.S58881
39. Tang T., Zhang D.L. // *Oncol. Lett.* 2017. V. 13. № 5. P. 2937–2944. doi: 10.3892/ol.2017.5856
40. Beloglazova N.V., Sobolev A.M., Tessier M.D., Hens Z., Goryacheva I.Y., De Saeger S. // *Methods*. 2017. V. 116. P. 141–148. doi: 10.1016/j.jymeth.2017.01.004
41. Suzuki M., Udaka H., Fukuda T. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017. V. 143. P. 110–115. doi: 10.1016/j.jpba.2017.05.014
42. Dahan M., Lévi S., Luccardini C., Rostaing P., Riveau B., Triller A. // *Science*. 2003. V. 302. № 5644. P. 442–445. doi: 10.1126/science.1088525
43. Lidke D.S., Nagy P., Heintzmann R., Arndt-Jovin D.J., Post J.N., Grecco H.E., Jares-Erijman E.A., Jovin T.M. // *Nat. Biotech.* 2004. V. 22. № 2. P. 198–203. doi: 10.1038/nbt929
44. Madhankumar A.B., Mrowczynski O.D., Patel S.R., Weston C.L., Zacharia B.E., Glantz M.J., Siedlecki C.A., Xu L.C., Connor J.R. // *Acta Biomater.* 2017. V. 58. P. 205–213. doi: 10.1016/j.actbio.2017.06.002
45. Echarte M.M., Bruno L., Arndt-Jovin D.J., Jovin T.M., Pietrasanta L.I. // *FEBS Lett.* 2007. V. 581. № 16. P. 2905–2913. doi: 10.1016/j.febslet.2007.05.041

46. Arora N., Syed A., Sander S., Smith E.A. // *Phys. Biol.* 2014. V. 11. № 6. P. 066001. doi: 10.1088/1478-3975/11/6/066001
47. Bailey D.M., Kovtun O., Rosenthal S.J. // *Methods Mol. Biol.* 2017. V. 1570. P. 165–177. doi: 10.1007/978-1-4939-6840-4_11
48. Chang J.C., Rosenthal S.J. // *ACS Chem. Neurosci.* 2012. V. 3. № 10. P. 737–743. doi: 10.1021/cn3000845
49. Efros A.L., Nesbitt D.J. // *Nat. Nanotechnol.* 2016. V. 11. № 8. P. 661–671. doi: 10.1038/nnano.2016.140
50. Omogo B., Gao F., Bajwa P., Kaneko M., Heyes C.D. // *ACS Nano.* 2016. V. 10. № 4. P. 4072–4082. doi: 10.1021/acsnano.5b06994
51. Thomas E.M., Ghimire S., Kohara R., Anil A.N., Yuyama K.I., Takano Y., Thomas K.G., Biju V. // *ACS Nano.* 2018. V. 12. № 9. P. 9060–9069. doi: 10.1021/acsnano.8b03010
52. Susha A.S., Javier A.M., Parak W.J., Rogach A.L. // *Colloids Surf. A.* 2006. V. 281. P. 40–43. doi: 10.1016/j.colsurfa.2006.02.014
53. Shang L., Zhang L., Dong S. // *Analyst.* 2009. V. 134. № 1. P. 107–113. doi: 10.1039/b812458b
54. Generalova A.N., Oleinikov V.A., Sukhanova A., Artemyev M.V., Zubov V.P., Nabiev I. // *Biosens. Bioelectron.* 2013. V. 39. № 1. P. 187–193. doi: 10.1016/j.bios.2012.07.030
55. Zhang H., Zhang L., Liang R.P., Huang J., Qiu J.D. // *Anal. Chem.* 2013. V. 85. № 22. P. 10969–10976. doi: 10.1021/ac402496e
56. Kavosia B., Navaee A., Salimi A. // *Luminescence.* 2018. V. 204. P. 368–374. doi: 10.1016/j.jlumin.2018.08.012
57. Patolsky F., Gill R., Weizmann Y., Mokari T., Banin U., Willner I. // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. V. 125. № 46. P. 13918–13919. doi: 10.1021/ja035848c
58. Guo Y., Sakonsinsiri C., Nehlmeier I., Fascione M.A., Zhang H., Wang W., Pöhlmann S., Turnbull W.B., Zhou D. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2016. V. 55. № 15. P. 4738–4472. doi: 10.1002/anie.201600593
59. Yang L.H., Ahn D.J., Koo E. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2016. V. 69. P. 625–630. doi: 10.1016/j.msec.2016.07.021
60. Algar R.W., Tavares A.J., Krull U.J. // *Anal. Chim. Acta.* 2010. V. 673. P. 1–25. doi: 10.1016/j.aca.2010.05.026
61. Hu J., Wang Z.Y., Li C.C., Zhang C.Y. // *Chem. Commun. (Camb.)* 2017. V. 53. № 100. P. 13284–13295. doi: 10.1039/c7cc07752a
62. Lesiak A., Drzozga K., Cabaj J., Bański M., Malecha K., Podhorodecki A. // *Nanomaterials (Basel).* 2019. V. 9. № 2. P. E192. doi: 10.3390/nano9020192
63. Cassette E., Helle M., Bezdetnaya L., Marchal F., Dubertret B., Pons T. // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2013. V. 65. № 5. P. 719–731. doi: 10.1016/j.addr.2012.08.016
64. Balalaeva I.V., Zdobnova T.A., Sokolova E.A., Deyev S.M. // *Rus. J. Bioorganic Chem.* 2015. V. 41. № 5. P. 536–542. doi: 10.1134/s1068162015050040
65. Akerman M.E., Chan W.C.W., Laakkonen P., Bhatia S.N., Ruoslahti E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 20. P. 12617. doi: 10.1073/pnas.152463399
66. Gao X., Cui Y., Levenson R.M., Chung L.W.K., Nie S. // *Nat. Biotech.* 2004. V. 22. № 8. P. 969–976. doi: 10.1038/nbt994
67. Helle M., Cassette E., Bezdetnaya L., Pons T., Leroux A., Plénat F., Guillemin F., Dubertret B., Marchal F. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 8. e44433. doi: 10.1371/journal.pone.0044433
68. Jeong S., Jung Y., Bok S., Ryu Y.M., Lee S., Kim Y.E., Song J., Kim M., Kim S.Y., Ahn G.O., et al. // *Adv. Healthc. Mater.* 2018. V. 7. № 2. e1800695. doi: 10.1002/adhm.201800695
69. Mangeolle T., Yakavets I., Lequeux N., Pons T., Bezdetnaya L., Marchal F. // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2019. V. 26. P. 150–156. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.03.010
70. Si C., Zhang Y., Lv X., Yang W., Ran Z., Sun P. // *J. Surg. Res.* 2014. V. 192. № 2. P. 305–311. doi: 10.1016/j.jss.2014.07.028
71. Bakalova R., Zhelev Z., Nikolova B., Murayama S., Lazarova D., Tsoneva I., Aoki I. // *Gen. Physiol. Biophys.* 2015. V. 34. № 4. P. 393–398. doi: 10.4149/gpb_2015007
72. Wang H., Yang H., Xu Z.P., Liu X., Roberts M.S., Liang X. // *Pharmaceutics.* 2018. V. 10. № 4. P. E244. doi: 10.3390/pharmaceutics10040244
73. Han H.S., Niemeyer E., Huang Y., Kamoun W.S., Martin J.D., Bhaumik J., Chen Y., Roberge S., Cui J., Martin M.R., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 5. P. 1350–1355. doi: 10.1073/pnas.1421632111
74. Zhang Z., Yuan Y., Liu Z., Chen H., Chen D., Fang X., Zheng J., Qin W., Wu C. // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. V. 10. № 32. P. 26928–26935. doi: 10.1021/acsnano.8b08735
75. Ipe B.I., Lehnig M., Niemeyer C.M. // *Small.* 2005. V. 1. № 7. P. 706–709. doi: 10.1002/smll.200500105
76. Shen Y., Sun Y., Yan R., Chen E., Wang H., Ye D., Xu J.J., Chen H.Y. // *Biomaterials.* 2017. V. 148. P. 31–40. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.09.026
77. Savla R., Taratula O., Garbuzenko O., Minko T. // *J. Control. Release.* 2011. V. 153. № 1. P. 16–22. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.02.015
78. Yang X., Zhang W., Zhao Z., Li N., Mou Z., Sun D., Cai Y., Wang W., Lin Y. // *J. Inorg. Biochem.* 2017. V. 167. P. 36–48. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.11.023
79. Zhu H., Zhang S., Ling Y., Meng G., Yang Y., Zhang W. // *J. Control. Release.* 2015. V. 220 (Pt A). P. 529–544. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.11.017
80. Lin G., Chen T., Zou J., Wang Y., Wang X., Li J., Huang Q., Fu Z., Zhao Y., Lin M.C., et al. // *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. P. 182. doi: 10.3389/fphar.2017.00182
81. Fan J., Sun Y., Wang S., Li Y., Zeng X., Cao Z., Yang P., Song P., Wang Z., Xian Z., et al. // *Biomaterials.* 2016. V. 78. P. 102–114. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.029
82. Yong K.T., Law W.C., Hu R., Ye L., Liu L., Swihart M.T., Prasad P.N. // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 3. P. 1236–1250. doi: 10.1039/c2cs35392j
83. Sharma V.K., McDonald T.J., Sohn M., Anquandah G.A.K., Pettine M., Zboril R. // *Chemosphere.* 2017. V. 188. P. 403–413. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.130
84. Yang R.S., Chang L.W., Wu J.P., Tsai M.H., Wang H.J., Kuo Y.C., Yeh T.K., Yang C.S., Lin P. // *Environ. Health. Perspect.* 2007. V. 115. № 9. P. 1339–1343. doi: 10.1289/ehp.10290
85. Fitzpatrick J.A., Andreko S.K., Ernst L.A., Waggoner A.S., Ballou B., Bruchez M.P. // *Nano Lett.* 2009. V. 9. № 7. P. 2736–2741. doi: 10.1021/nl901534q
86. Carvalho S.M.D., Mansur A.A.P., Mansur H.S., Guedes M.I.M.C., Lobato Z.I.P., Leite M.F. // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2017. V. 71. P. 412–424. doi: 10.1016/j.msec.2016.10.023
87. Zheng J., Zhang C.W., Dickson R.M. // *Phys. Rev. Lett.* 2004. V. 93. P. 077402. doi: 10.1103/PhysRevLett.93.077402
88. Palmal S., Jana N.R. // *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* 2014. V. 6. № 1. P. 102–110. doi: 10.1002/wnan.1245
89. Wen F., Dong Y., Feng L., Wang S., Zhang S., Zhang X. // *Anal. Chem.* 2011. V. 83. P. 1193–1196. doi: 10.1021/ac1031447
90. Wang Y., Chen J.-T., Yan X.-P. // *Anal. Chem.* 2013. V. 85. P. 2529–2535. doi: 10.1021/ac303747t
91. Liu M., Tang F., Yang Z., Xu J., Yang X. // *J. Anal. Methods. Chem.* 2019. 1095148. doi: 10.1155/2019/1095148
92. El-Sayed I.H., Huang X., El-Sayed M.A. // *Cancer Lett.* 2006. V. 239. № 1. P. 129–135. doi: 10.1016/j.canlet.2005.07.035
93. Chen D., Luo Z., Li N., Lee J.Y., Xie J., Lu J. // *Adv. Funct. Mater.* 2013. V. 23. P. 4324–4331. doi: 10.1002/adfm.201300411
94. Xia F., Hou W., Zhang C., Zhi X., Cheng J., de la Fuente J.M., Song J., Cui D. // *Acta Biomater.* 2018. V. 68. P. 308–319. doi: 10.1016/j.actbio.2017.12.034
95. Proshkina G., Deyev S., Ryabova A., Tavanti F., Menziani

- M.C., Cohen R., Katrivas L., Kotlyar A. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2019. V. 11. № 38. P. 34645–34651. doi: 10.1021/acsami.9b10441.
96. Wang C., Wang Y., Xu L., Shi X., Li X., Xu X., Sun H., Yang B., Lin Q. // *Small*. 2013. V. 9. № 3. P. 413–420. doi: 10.1002/sml.201201849
97. Deyev S., Proshkina G., Ryabova A., Tavanti F., Menziani M.C., Eidelstein G., Avishai G., Kotlyar A. // *Bioconjug. Chem*. 2017. V. 28. № 10. P. 2569–2574. doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.7b00410.
98. Zhang W., Ye J., Zhang Y., Li Q., Dong X., Jianga H., Wang X. // *RSC Adv*. 2015. V. 5. № 78. P. 63821–63826. doi: 10.1039/C5RA11321K
99. Wang X., Cai X., Hu J., Shao N., Wang F., Zhang Q., Xiao J., Cheng Y. // *J. Am. Chem. Soc*. 2013. V. 135. № 26. P. 9805–9810. doi: 10.1021/ja402903h
100. Qin L., He X., Chen L., Zhang Y. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015. V. 7. № 10. P. 5965–5971. doi: 10.1021/acsami.5b00269
101. Chen Z., Qian S., Chen J., Cai J., Wu S., Cai Z. // *Talanta*. 2012. V. 94. P. 240–245. doi: 10.1016/j.talanta.2012.03.033
102. Li W., Chen X. // *Nanomedicine (London)*. 2015. V. 10. № 2. P. 299–320. doi: 10.2217/nnm.14.169
103. Zhou Y., Tang L., Zeng G., Chen J., Wang J., Fan C., Yang G., Zhang Y., Xie X. // *Biosens. Bioelectron*. 2015. V. 65. P. 382–389. doi: 10.1016/j.bios.2014.10.063
104. Wang H.H., Lin C.A.J., Lee C.H., Lin Y., Tseng Y.-M., Hsieh C.-L., Chen C.-H., Tsai C.-H., Hsieh C.-T., Shen J., et al. // *ACS Nano*. 2011. V. 5. № 6. P. 4337–4344. doi: 10.1021/nn102752a
105. Tao Y., Li Z., Ju E., Ren J., Qu X. // *Nanoscale*. 2013. V. 5. № 13. P. 6154–6160. doi: 10.1039/c3nr01326j
106. Liang L., Lu Y., Zhang R., Care A., Ortega T.A., Deyev S.M., Qian Y., Zvyagin A.V. // *Acta Biomaterialia*. 2017. V. 51. P. 461–470. doi: 10.1016/j.actbio.2017.01.004
107. Kefayat A., Ghahremani F., Motaghi H., Amouheidari A. // *Nanomedicine*. 2019. V. 16. P. 173–184. doi: 10.1016/j.nano.2018.12.007
108. Hainfeld J.F., Smilowitz H.M., O'Connor M.J., Dilmanian F.A., Slatkin D.N. // *Nanomed*. 2013. V. 8. P. 1601–1609. doi: 10.2217/nnm.12.165
109. Lopez-Chaves C., Soto-Alvaredo J., Montes-Bayon M., Betterm J., Llopis J., Sanchez-Gonzalez C. // *Nanomedicine*. 2018. V. 14. № 1. P. 1–12. doi: 10.1016/j.nano.2017.08.011.
110. Raftis J.B., Miller M.R. // *Nano Today*. 2019. V. 26. P. 8–12. doi: 10.1016/j.nantod.2019.03.010
111. Xu X., Ray R., Gu Y., Ploehn H.J., Gearheart L., Raker K., Scrivens W.A. // *J. Am. Chem. Soc*. 2004. V. 126. P. 12736–12737. doi: 10.1021/ja040082h
112. Sun Y.P., Zhou B., Lin Y., Wang W., Fernando K.A., Pathak P., Meziani M.J., Harruff B.A., Wang X., Wang H., et al. // *J. Am. Chem. Soc*. 2006. V. 128. P. 7756–7757. doi: 10.1021/ja062677d
113. Himaja A.L., Karthik P.S., Singh S.P. // *Chem. Rec*. 2015. V. 15. P. 595–615. doi: 10.1002/tcr.201402090
114. Mishra V., Patil A., Thakur S., Kesharwani P. // *Drug Discov. Today*. 2018. V. 23. № 6. P. 1219–1232. doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.006
115. Boakye-Yiadom K.O., Kesse S., Opoku-Damoah Y., Filli M.S., Aquib M., Joelle M.M.B., Farooq M.A., Mavlyanova R., Raza F., Bavi R., et al. // *Int. J. Pharm*. 2019. V. 10. № 564. P. 308–317. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.04.055
116. Du J., Xu N., Fan J., Sun W., Peng X. // *Small*. 2019. V. 15. № 32. e1805087. doi: 10.1002/sml.201805087
117. Nekouei K., Amiri M., Sillanpää M., Marken F., Boukherroub R., Szunerits S. // *Chem. Soc. Rev*. 2019. V. 48. № 15. P. 4281–4316. doi: 10.1039/c8cs00445e
118. Li J., Tang K., Yu J., Wang H., Tu M., Wang X. // *R. Soc. Open Sci*. 2019. V. 6. № 1. P. 181557. doi: 10.1098/rsos.181557
119. Lu S.S., Guo S.S., Xu P.X., Li X.R., Zhao Y.M., Gu W., Xue M. // *Int. J. Nanomedicine*. 2016. V. 11. P. 6325–6336. doi: 10.2147/IJN.S119252
120. Algarra M., Campos B.B., Radotić K., Mutavdžić D., Bandoz T., Jiménez-Jiménez J., Rodríguez-Castellón E., Esteves da Silva J.C.G. // *J. Mater. Chem. A*. 2014. № 2. P. 8342–8351. doi: 10.1039/C4TA00264D
121. Kim Y., Jang G., Lee T.S. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015. V. 7. P. 15649–15657. doi: 10.1021/acsami.5b04724
122. Zhang Z., Shi Y., Pan Y., Cheng X., Zhang L., Chen J., Li M.-J., Yi C. // *J. Mater. Chem. B*. 2014. V. 2. P. 5020–5027. doi: 10.1039/c4tb00677a
123. Yuan C., Liu B., Liu F., Han M.Y., Zhang Z. // *Anal. Chem*. 2014. V. 86. № 2. P. 1123–1130. doi: 10.1021/ac402894z
124. Zhu A., Qu Q., Shao X., Kong B., Tian Y. // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2012. V. 51. P. 7185–7189. doi: 10.1002/anie.201109089
125. Qu Q., Zhu A., Shao X., Shi G., Tian Y. // *Chem. Commun*. 2012. V. 48. P. 5473–5475. doi: 10.1039/c2cc31000g
126. Zhu L., Cui X., Wu J., Wang Z., Wang P., Hou Y., Yang M. // *Anal. Methods*. 2014. V. 6. P. 4430–4436. doi: 10.1039/C4AY00717D
127. Wu Y., Wei P., Pengpumpkiat S., Schumacher E.A., Remcho V.T. // *Anal. Chem*. 2015. V. 87. P. 8510–8516. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02019
128. Shi W., Li X., Ma H. // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2012. V. 51. P. 6432–6435. doi: 10.1002/anie.201202533
129. Du F., Ming Y., Zeng F., Yu C., Wu S. // *Nanotechnology*. 2013. V. 24. P. 365101. doi: 10.1088/0957-4484/24/36/365101
130. Wang C., Hu T., Thomas T., Song S., Wen Z., Wang C., Song Q., Yang M. // *Royal Soc. Chem*. 2018. V. 10. P. 21809–21817. doi: 10.1039/c8nr07445c
131. Zheng M., Liu S., Li J., Qu D., Zhao H., Guan X., Hu X., Xie Z., Jing X., Sun Z. // *Adv. Mater*. 2014. V. 26. P. 3554–3560. doi: 10.1002/adma.201306192
132. Liu Q., Xu S., Niu C., Li M., He D., Lu Z., Ma L., Na N., Huang F., Jiang H., et al. // *Biosens. Bioelectron*. 2015. V. 64. P. 119–125. doi: 10.1016/j.bios.2014.08.052
133. Mewada A., Pandey S., Thakur M., Jadhav D., Sharon M. // *J. Mater. Chem. B*. 2014. V. 2. P. 698–705. doi: 10.1039/c3tb21436b
134. Singh R.K., Patel K.D., Mahapatra C., Kang M.S., Kim H.-W. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2016. V. 8. № 37. P. 24433–24444. doi: 10.1021/acsami.6b07494
135. Liu J.J., Li D.W., Zhang K., Yang M.X., Sun H.C., Yang B. // *Small*. 2018. V. 14. P. 1703919. doi: 10.1002/sml.201703919
136. Li Y., Bai G., Zeng S., Hao J. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2019. V. 11. № 5. P. 4737–4744. doi: 10.1021/acsami.8b14877
137. Sreenivasan V.K., Zvyagin A.V., Goldys E.M. // *J. Phys. Condens. Matter*. 2013. V. 25. № 19. P. 194101. doi: 10.1088/0953-8984/25/19/194101
138. Montalti M., Cantelli A., Battistelli G. // *Chem. Soc. Rev*. 2015. V. 44. № 14. P. 4853–4921. doi: 10.1039/c4cs00486h
139. Aharonovich I., Greentree A.D., Praver S. // *Nat. Photonics*. 2011. V. 5. P. 397–405. doi: 10.1038/nphoton.2011.54
140. Xing Y., Dai L. // *Nanomed. (London)*. 2009. V. 4. № 2. P. 207–218. doi: 10.2217/17435889.4.2.207
141. Vajjayanthimala V., Cheng P.Y., Yeh S.H., Liu K.K., Hsiao C.H., Chao J.I., Chang H.C. // *Biomaterials*. 2012. V. 33. № 31. P. 7794–7802. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.084.
142. Wu T.J., Tzeng Y.K., Chang W.W., Cheng C.A., Kuo Y., Chien C.H., Chang H.C., Yu J. // *Nat. Nanotechnol*. 2013. V. 8. № 9. P. 682–689. doi: 10.1038/nnano.2013.147
143. Gerstenhaber J.A., Barone F.C., Marcinkiewicz C., Li J.,

- Shiloh A.O., Sternberg M., Lelkes P.I., Feuerstein G. // *Int. J. Nanomedicine*. 2017. V. 12. P. 8471–8482. doi: 10.2147/IJN.S146946
144. van der Laan K., Hasani M., Zheng T., Schirhagl R. // *Small*. 2018. V. 14. № 19. e1703838. doi: 10.1002/sml.201703838
145. Kharin A., Rogov A., Geloan A., Lysenko V., Bonacina L. // *J. Phys. Conf. Series*. 2016. V. 740. P. 012010. doi:10.1088/1742-6596/740/1/012010
146. Mohan N., Chen C.-S., Hsieh H.-H., Wu Y.-C., Chang H.-C. // *Nano Lett.* 2010. V. 10. № 9. P. 3692–3699. doi: 10.1021/nl1021909
147. Faklaris O., Joshi V., Irinopoulou T., Tauc P., Sennour M., Girard H., Gesset C., Arnault J.-C., Thorel A., Boudou J.-P., et al. // *ACS Nano*. 2009. V. 3. № 12. P. 3955–3962. doi: 10.1021/nn901014j
148. Schrand A.M., Huang H., Carlson C., Schlager J.J., Ōsawa E., Hussain S.M., Dai L. // *J. Phys. Chem. B*. 2007. V. 111. № 1. P. 2–7. doi: 10.1021/jp066387v
149. Vaijayanthimala V., Tzeng Y.K., Chang H.C., Li C.L. // *Nanotechnology*. 2009. V. 20. № 42. P. 425103. doi: 10.1088/0957-4484/20/42/425103
150. Huang Y.A., Kao C.W., Liu K.K., Huang H.S., Chiang M.H., Soo C.R., Chang H.C., Chiu T.W., Chao J.I., Hwang E. // *Sci. Rep.* 2014. V. 4. P. 6919. doi: 10.1038/srep06919
151. Fu C.-C., Lee H.-Y., Chen K., Lim T.-S., Wu H.-Y., Lin P.-K., Wei P.-K., Tsao P.-H., Chang H.-C., Fann W. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 727–732. doi: 10.1073/pnas.0605409104
152. Zurbuchen M.A., Lake M.P., Kohan S.A., Leung B., Bouchard L.-S. // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. P. 2668. doi: 10.1038/srep02668
153. Huang H., Pierstorff E., Osawa E., Ho D. // *Nano Lett.* 2007. V. 7. P. 3305–3314. doi: 10.1021/nl071521o
154. Sachdeva M.S. // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 1998. V. 7. P. 1849–1864. doi: 10.1517/13543784.7.11.1849
155. Chu Z., Miu K., Lung P., Zhang S., Zhao S., Chang H.-C., Lin G., Li Q. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 11661. doi: 10.1038/srep11661
156. Yang L., Webster T.J. // *IEEE Pulse*. 2014. V. 5. № 2. P. 34–39. doi: 10.1109/MPUL.2013.2296800
157. Canham L.T. // *Adv. Mater.* 1995. V. 7. P. 1033–1037. doi: 10.1002/adma.19950071215
158. Park J.H., Gu L., von Maltzahn G., Ruoslahti E., Bhatia S.N., Sailor M.J. // *Nat. Mater.* 2009. V. 8. № 4. P. 331–336. doi: 10.1038/nmat2398
159. Chinnathambi S., Chen S., Ganesan S., Hanagata N. // *Adv. Healthc. Mater.* 2014. V. 3. № 1. P. 10–29. doi: 10.1002/adhm.201300157
160. Dasog M., De los Reyes G.B., Titova L.V., Hegmann F.A., Veinot J.G. // *ACS Nano*. 2014. V. 8. № 9. P. 9636–9648. doi: 10.1021/nn504109a
161. Takagahara T., Takeda K. // *Phys. Rev. B Condens. Matter*. 1992. V. 46. № 23. P. 15578–15581. doi: 10.1103/physrevb.46.15578
162. Kim D., Kang J., Wang T., Ryu H.G., Zuidema J.M., Joo J., Kim M., Huh Y., Jung J., Ahn K.H., et al. // *Adv. Mater.* 2017. V. 29. № 39. P. 1703309. doi: 10.1002/adma.201703309
163. Chu B., Wang H., Song B., Peng F., Su Y., He Y. // *Anal. Chem.* 2016. V. 88. № 18. P. 9235–9242. doi: 10.1021/acs.analchem.6b02448
164. Ma S.D., Chen Y.L., Feng J., Liu J.J., Zuo X.W., Chen X.G. // *Anal. Chem.* 2016. V. 88. № 21. P. 10474–10481. doi: 10.1021/acs.analchem.6b02448
165. Wang H., He Y. // *Sensors (Basel)*. 2017. V. 17. № 2. E268. doi: 10.3390/s17020268
166. Erogbogbo F., Tien C.A., Chang C.W., Yong K.T., Law W.C., Ding H., Roy I., Swihart M.T., Prasad P.N. // *Bioconjug. Chem.* 2011. V. 22. № 6. P. 1081–1088. doi: 10.1021/bc100552p
167. Tolstik E., Osminkina L.A., Matthäus C., Burkhardt M., Tsurikov K.E., Natashina U.A., Timoshenko V.Y., Heintzmann R., Popp J., Sivakov V. // *Nanomedicine*. 2016. V. 12. № 7. P. 1931–1940. doi: 10.1016/j.nano.2016.04.004
168. Cao Z., Peng F., Hu Z., Chu B., Zhong Y., Su Y., He S., He Y. // *Nanoscale*. 2017. V. 9. № 22. P. 7602–7611. doi: 10.1039/c7nr00530j
169. Wang Q., Bao Y., Ahire J., Chao Y. // *Adv. Healthc. Mater.* 2012. V. 2. P. 189–198. doi: 10.1002/adhm.201100010
170. Yu X., Yang K., Chen X., Li W. // *Biomaterials*. 2017. V. 143. P. 120–129. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.037
171. Bimbo L.M., Mäkilä E., Laaksonen T., Laaksonen T., Laaksonen P., Strommer K., Kauppinen E.I., Salonen J., Linder M.B., Hirvonen J., Santos H.A. // *Biomaterials*. 2011. V. 32. № 34. P. 9089–9099. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.011
172. Foraker A.B., Walczak R.J., Cohen M.H., Boiarski T.A., Grove C.F., Swaan P.W. // *Pharm. Res.* 2003. № 20. P. 110–116. doi: 10.1023/a:1022211127890
173. Schwartz M.P., Yu C., Alvarez S.D., Migliori B., Godin D., Chao L., Sailor M.J. // *Phys. Status Solidi A*. 2007. V. 204. P. 1444–1448. doi: 10.1002/pssa.200674380
174. Pastor E., Matveeva E., Valle-Gallego A., Goycoolea F.M., Garcia-Fuentes M. // *Colloid Surf. B*. 2011. V. 88. P. 601–609. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.07.049
175. Wu E.C., Park J.-H., Park J., Segal E., Cunin F., Sailor M.J. // *ACS Nano*. 2008. V. 2. P. 2401–2409. doi: 10.1021/nn800592q
176. Salonen J., Laitinen L., Kaukonen A.M., Tuura J., Björkqvist M., Heikkilä T., Vähä-Heikkilä K., Hirvonen J., Lehto V.-P. // *J. Control. Release*. 2005. V. 108. P. 362–374. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.08.017
177. Salonen J., Kaukonen A.M., Hirvonen J., Lehto V.P. // *J. Pharm. Sci.* 2008. V. 97. № 2. P. 632–653. doi: 10.1002/jps.20999
178. Santos H.A., Salonen J., Bimbo L.M., Lehto V.-P., Peltonen L., Hirvonen J. // *J. Drug Deliv. Sci. Tech.* 2011. V. 21. № 2. P. 139–155. doi: 10.1016/S1773-2247(11)50016-4
179. Wang F., Hui H., Barnes T.J., Barnett C., Prestidge C.A. // *Mol. Pharmaceutics*. 2010. V. 7. № 1. P. 227–236. doi: 10.1021/mp900221e
180. Zvyagin A.V., Song Z., Nadort A., Sreenivasan V.K.A., Deyev S.M. *Handbook of Nano-Optics and Nanophotonics*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. P. 563–596. doi: 10.1007/978-3-642-31066-9_15
181. Tuchin V.V. // *J. Biomed. Photon. Eng.* 2016. V. 2. № 3. P. 3042. doi: 10.18287/JBPE16.02.030201
182. Min Y., Li J., Liu F., Padmanabhan P., Yeow E.K., Xing B. // *Nanomaterials (Basel)*. 2014. V. 4. № 1. P. 129–154. doi: 10.3390/nano4010129
183. Lingeswar Reddy K., Balaji R., Kumar A., Krishnan V. // *Small*. 2018. V. 14. № 37. e1801304. doi: 10.1002/sml.201801304
184. Song Z., Anissimov Y.G., Zhao J., Nechaev A.V., Nadort A., Jin D., Prow T.W., Roberts M.S., Zvyagin A.V. // *J. Biomed. Opt.* 2012. V. 18. P. 061215. doi: 10.1117/1.JBO.18.6.061215
185. Wen S., Zhou J., Zheng K., Bednarkiewicz A., Liu X., Jin D. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 2415. doi: 10.1038/s41467-018-04813-5
186. Zhan Q., Qian J., Liang H., Somesfalean G., Wang D., He S., Zhang Z., Andersson-Engels S. // *ACS Nano*. 2011. V. 5. № 5. P. 3744–3757. doi: 10.1021/nn200110j
187. Singh R., Dumlupinar G., Andersson-Engels S., Melgar S. // *Int. J. Nanomed.* 2019. V. 14. P. 1027–1038. doi: 10.2147/IJN.S188887
188. Zhong Y., Tian G., Gu Z., Yang Y., Gu L., Zhao Y., Ma Y., Yao J. // *Adv. Mater.* 2014. V. 26. № 18. P. 2831–2837. doi: 10.1002/adma.201304903
189. Zhou J., Liu Q., Feng W., Sun Y., Li F. // *Chem. Rev.* 2015. V. 115. № 1. P. 395–465. doi: 10.1021/cr400478f
190. Generalova A.N., Kochneva I.K., Khaydukov E.V., Semch-

- ishen V.A., Guller A.E., Nechaev A.V., Shekhter A.B., Zubov V.P., Zvyagin A.V., Deyev S.M. // *Nanoscale*. 2015. V. 7. № 5. P. 1709–1717. doi: 10.1039/c4nr05908e
191. Guryev E.L., Shilyagina N.Y., Kostyuk A.B., Sencha L.M., Balalaeva I.V., Vodeneev V.A., Kutova O.M., Lyubeshkin A.V., Yakubovskaya R.I., Pankratov A.A., et al. // *Toxicol. Sci.* 2019. V. 170. № 1. P. 123–132. doi: 10.1093/toxsci/kfz086
192. Muhr V., Wilhelm S., Hirsch T., Wolfbeis O.S. // *Acc. Chem. Res.* 2014. V. 47. № 12. P. 3481–3493. doi: 10.1021/ar500253g
193. Oliveira H., Bednarkiewicz A., Falk A., Fröhlich E., Lisjak D., Prina-Mello A., Resch S., Schimpel C., Vrček I.V., Wysokińska E., et al. // *Adv. Healthc. Mater.* 2019. V. 8. № 1. e1801233. doi: 10.1002/adhm.201801233
194. Chen F., Bu W., Cai W., Shi J. // *Curr. Mol. Med.* 2013. V. 13. № 10. P. 1613–1632. doi: 10.2174/156652401366613111122133
195. Park Y.I., Lee K.T., Suh Y.D., Hyeon T. // *Chem. Soc. Rev.* 2015. V. 44. № 6. P. 1302–1317. doi: 10.1039/c4cs00173g
196. DaCosta M.V., Doughan S., Han Y., Krull U.J. // *Anal. Chim. Acta.* 2014. V. 832. P. 1–33. doi: 10.1016/j.aca.2014.04.030
197. Radunz S., Andresen E., Würth C., Koerdts A., Tschiche H.R., Resch-Genger U. // *Anal. Chem.* 2019. V. 91. № 12. P. 7756–7764. doi: 10.1021/acs.analchem.9b01174
198. Khaydukov E.V., Mironova K.E., Semchishen V.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khochenkov D.A., Stepanova E.V., Lebedev O.I., Zvyagin A.V., Deyev S.M., et al. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 35103. doi: 10.1038/srep35103
199. Li P., Yan Y., Chen B., Zhang P., Wang S., Zhou J., Fan H., Wang Y., Huang X. // *Biomater. Sci.* 2018. V. 6. № 4. P. 877–884. doi: 10.1039/c7bm01113j
200. Grebenik E.A., Kostyuk A.B., Deyev S.M. // *Russ. Chem. Rev.* 2016. V. 85. № 12. P. 1277–1296. doi: 10.1070/RCR4663
201. Shanwar S., Liang L., Nechaev A.V., Bausheva D.K., Balalaeva I.V., Vodeneev V.A., Roy I., Zvyagin A.V., Guryev E.L. // *Materials*. 2021. V. 14. № 7. P. 1657. doi: 10.3390/ma14071657
202. Shramova E.I., Kotlyar A.B., Lebedenko E.N., Deyev S.M., Proshkina G.M. // *Acta Naturae*. 2020. V. 12. № 3. P. 102–113. doi: 10.32607/actanaturae.11028
203. Grebenik E.A., Nadort A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Sreenivasan V.K.A., Khaydukov E.V., Semchishen V.A., Popov A.P., Sokolov V.I., Akhmanov A.S., et al. // *J. Biomed. Optics*. 2013. V. 18. № 7. P. 076004. doi: 10.1117/1.JBO.18.7.076004
204. Grebenik E.A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Khaydukov E.V., Mironova K.E., Stremovskiy O.A., Lebedenko E.N., Zvyagin A.V., Deyev S.M. // *Acta Naturae*. 2014. V. 6. № 4. P. 48–53. doi: 10.32607/20758251-2014-6-4-48-53
205. Rocheva V.V., Savelyev A.G., Nechaev A.V., Generalova A.N., Semchishen V.A., Zvyagin A.V., Khaydukov E.V. // *Opt. Spectrosc.* 2019. V. 126. № 1. P. 92–94. doi: 10.1134/S0030400X19010144
206. Polikarpov D., Liang L., Care A., Sunna A., Campbell D., Walsh B., Balalaeva I.V., Zvyagin A.V., Gillatt D., Guryev E.L. // *Biomolecules*. 2019. V. 9. № 12. P. 820. doi: 10.3390/biom9120820
207. Guryev E.L., Smyshlyaeva A.S., Shilyagina N.Y., Shanwar S., Kostyuk A.B., Shulga A.A., Konovalova E.V., Zvyagin A.V., Deyev S.M., Petrov R.V. // *Dokl. Biochem. Biophysic.* 2020. V. 491. № 1. P. 73–76. doi: 10.1134/S160767292002009X
208. Guryev E.L., Smyshlyaeva A.S., Shilyagina N.Y., Sokolova E.A., Shanwar S., Kostyuk A.B., Lyubeshkin A.V., Schulga A.A., Konovalova E.V., Lin Q., Roy I., Balalaeva I.V., Deyev S.M., Zvyagin A.V. // *Molecules*. 2020. V. 25. № 18. P. 4302. doi: 10.3390/molecules25184302
209. Guryev E.L., Volodina N.O., Shilyagina N.Yu., Gudkov S.V., Balalaeva I.V., Volovetskii A.B., Lyubeshkin A.V., Sen A.V., Ermilov S.A., Vodeneev V.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. V. 115. № 39. P. 9690–9695. doi: 10.1073/pnas.1809258115
210. Liang L., Care A., Zhang R., Lu Y., Packer N.H., Sunna A., Qian Y., Zvyagin A.V. // *ACS Appl. Mat. Interfaces*. 2016. V. 8. № 19. P. 11945–11953. doi: 10.1021/acsami.6b00713
211. Mironova K.E., Khochenkov D.A., Generalova A.N., Rocheva V.V., Sholina N.V., Nechaev A.V., Semchishen V.A., Deyev S.M., Zvyagin A.V., Khaydukov E.V. // *Nanoscale*. 2017. V. 9. № 39. P. 14921–14928. doi: 10.1039/c7nr04092j
212. Nikitin M.P., Zelepukin I.V., Shipunova V.O., Sokolov I.L., Deyev S.M., Nikitin P.I. // *Nat. Biomed. Eng.* 2020. V. 4. № 7. P. 717–731. doi: 10.1038/s41551-020-0581-2
213. Zelepukin I.V., Yaremenko A.V., Yuryev M.V., Mirkasymov A.B., Sokolov I.L., Deyev S.M., Nikitin P.I., Nikitin M.P. // *J. Control. Release*. 2020. V. 326. P. 181–191. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.07.014
214. Shilova O.N., Deyev S.M. // *Acta Naturae*. 2019. V. 11. № 4. P. 42–53. doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-42-53