

14.2

## Исследование токсического действия и проникновения в клетки монодисперсных сферических композитных частиц на основе мезопористого кремнезема

© С.В. Шмаков,<sup>1</sup> В.В. Клименко,<sup>1</sup> С.В. Коняхин,<sup>1</sup> Д.А. Еуров,<sup>2</sup> Д.А. Курдюков,<sup>2</sup> В.Г. Голубев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский академический университет РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,  
194021 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: stas-svs@list.ru

(Поступило в Редакцию 29 декабря 2017 г.)

На основе монодисперсных сферических мезопористых частиц кремнезема (МСМЧК) синтезированы композитные частицы посредством нековалентного связывания органических активных компонентов (флуоресцентный краситель иодистый пропидий и фотосенсибилизатор Радахлорин) из водных растворов. Синтезированы гибридные частицы со структурой ядро–оболочка, которые представляют собой МСМЧК, заполненные  $Fe_3O_4$  и покрытые оболочкой мезопористого кремнезема, внутренняя поверхность которой модифицирована люминофором FITC посредством хемосорбции. Исследована токсичность и проникновение в клетки полученных частиц на клеточных культурах HeLa и K-562. Продемонстрировано эффективное фотодинамическое действие МСМЧК, содержащих в мезопорах Радахлорин, что свидетельствует о перспективности применения синтезированных композитных частиц для медицинских целей.

DOI: 10.21883/JTF.2018.09.46421.2631

### Введение

Коллоидные частицы мезопористого кремнезема в настоящее время находят широкое применение в информационных технологиях, биологии, контроле состояния окружающей среды [1]. Возможность модификации размера и формы мезопористых частиц кремнезема (МЧК), а также функционализации внутренней и внешней поверхностей открывают перспективу их применения в биомедицине в качестве маркеров и наноконтейнеров для токсичных лекарственных препаратов [2–5]. На основе МЧК разрабатываются системы адресной доставки лекарств в опухоль [3,5,6], флуоресцентные и магнитные метки для диагностики [3,5].

В последние годы в медицине активно развивается новый подход к лечению онкологических заболеваний, получивший название тераностика, заключающийся в создании препаратов, которые объединяют в себе как терапевтическую, так и диагностическую функции. Использование таких препаратов позволит значительно повысить эффективность лечения [5,7]. Монодисперсные сферические мезопористые частицы кремнезема (МСМЧК) [8–13] благодаря своим уникальным свойствам (большие удельная поверхность и объем пор, внутренняя подсистема наноканалов одинакового диаметра, возможность контролируемого варьирования размера частиц, сферическая форма, биосовместимость) являются идеальной матрицей для создания многофункциональных композитных частиц, перспективных для применения в тераностике.

Монодисперсные сферические мезопористые частицы кремнезема обычно синтезируют с использованием в ка-

честве порообразующих веществ молекул алкиламинов, которые затем удаляют из пор с помощью отжига [8–12]. Получаемые таким способом МСМЧК являются биосовместимыми и нетоксичными [3,14]. Американское агентство по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (US Food and Drug Administration) признало МЧК безопасным материалом (“Generally Recognized As Safe”), они входят в состав лекарств и косметических средств [15,16]. Однако при создании на основе МСМЧК композитных частиц, содержащих в порах органический или неорганический активный компонент, или гибридных частиц со структурой ядро–оболочка, токсичность получаемых частиц может возрастать. Токсичность может возникать из-за неполного удаления токсичных реагентов, применяемых при синтезе частиц. Кроме того, состав композитных и гибридных частиц может влиять на способность наночастиц проникать через плазматическую мембрану клеток. Поэтому необходим контроль токсичности и проникновения в клетки получаемых многофункциональных частиц.

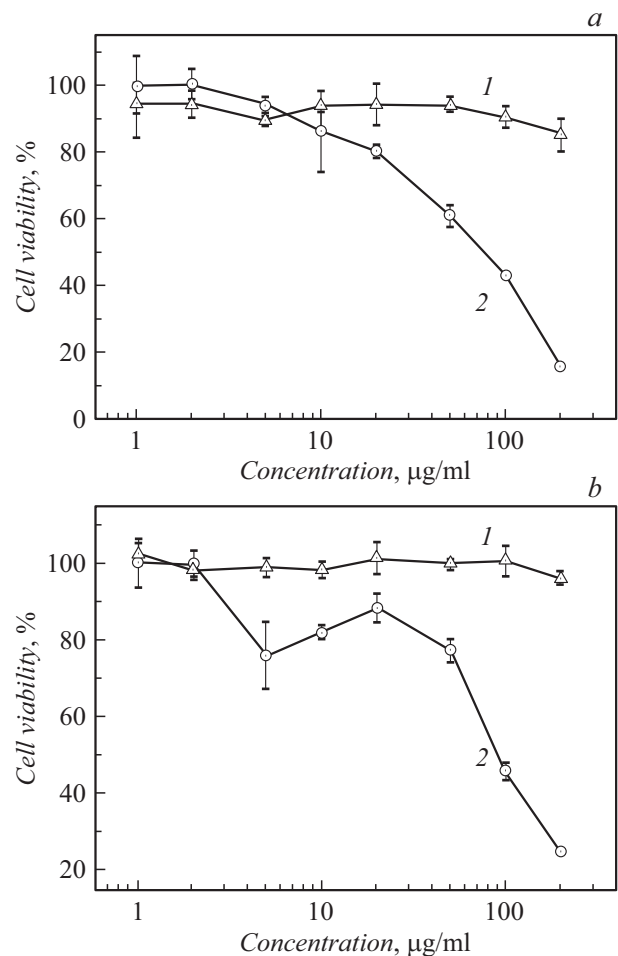
В настоящей работе методом нековалентного связывания (физической адсорбции) получены монодисперсные сферические композитные частицы (МСЧК), содержащие в мезопорах краситель иодистый пропидий ( $mSiO_2/PI$ ) и фотосенсибилизатор Радахлорин ( $mSiO_2/Radachlorin$ ). Получены гибридные частицы, представляющие собой МСМЧК, заполненные магнетитом и покрытые оболочкой мезопористого кремнезема ( $mSiO_2$ ), ковалентно модифицированной (посредством хемосорбции) красителем флуоресцеин изотиоцианатом FITC ( $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2/FITC$ ). Исследована токсич-

ность и проникновение в клетки полученных частиц на клеточных культурах HeLa и K-562. Продемонстрировано усиление фотодинамического эффекта частиц  $mSiO_2$ /Radachlorin по сравнению с раствором Радахлорина.

## 1. Образцы и методы исследования

Монодисперсные сферические мезопористые частицы кремнезема синтезированы гидролизом тетраэтоксисилана в спирто-водно-аммиачной среде, содержащей поверхностно-активный структурообразующий агент цетилтриметиламмоний бромид [10,12,13]. Методика синтеза обеспечивает получение МСМЧК с контролируемо варьируемым средним диаметром в диапазоне от 50 до 1500 nm. В работе приведены результаты для МСМЧК диаметром  $200 \pm 15$  nm. Частицы являются агрегативно устойчивыми в слабокислых и основных средах, изоэлектрическая точка находится при  $pH \sim 3$  [12]. Внутри частиц имеется система плотноупакованных монодисперсных цилиндрических пор диаметром  $3.1 \pm 0.2$  nm. Объемная доля пор составляет 50 vol.% от объема частиц, удельная поверхность частиц равна  $750 \text{ m}^2/\text{g}$ . Дзета-потенциал частиц и их распределение по размерам измерялись на приборе ZetaSizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания). Размеры пор и удельная поверхность частиц определялись методом адсорбционной порометрии с использованием азота в качестве адсорбата на приборе ASAP 2020 (Micromeritics, США).

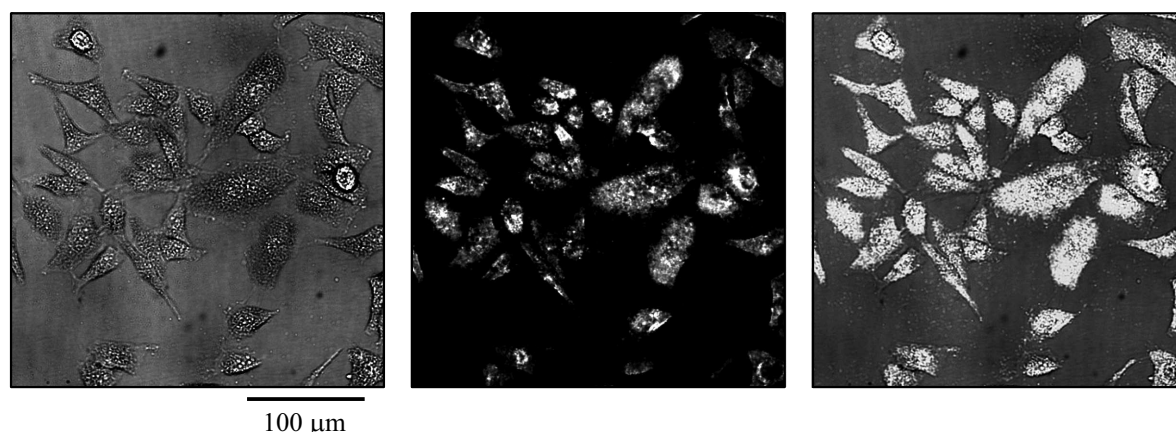
Монодисперсные сферические гибридные частицы (МСГЧ) со структурой ядро-оболочка на основе оксидов железа и кремния ( $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2$ ) были синтезированы по методике, описанной в работах [17,18]. Сначала в поры МСМЧК вводился  $\alpha-Fe_2O_3$  путем однократной пропитки пор расплавом кристаллогидрата нитрата железа и его последующей термодеструкции. Затем восстановлением в водороде при  $350^\circ\text{C}$  в термодинамически равновесных условиях из  $\alpha-Fe_2O_3$  в порах были синтезированы нанокластеры  $Fe_3O_4$  [17]. Степень заполнения магнетитом составила 30 vol.% от объема композитных частиц. Далее частицы  $mSiO_2/Fe_3O_4$  покрывались оболочкой мезопористого кремнезема [17,19]. Частицы  $mSiO_2/Fe_3O_4$  диспергировались в смеси, содержащей структурообразующий агент, деионизованную воду, аммиак и этанол, затем добавлялся тетраэтоксисилан. Состав смеси и условия синтеза обеспечивали нанесение на частицы оболочек  $mSiO_2$  одинаковой толщины. Диаметр гибридных частиц  $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2$  составил  $255 \pm 20$  nm. Для удаления органики синтезированные МСГЧ отмывались в спиртовом растворе HCl (0.001 M), затем высушивались на воздухе при температуре  $100^\circ\text{C}$ . Удельная поверхность и объем пор полученных МСГЧ составили  $250 \text{ m}^2/\text{g}$  и  $0.15 \text{ cm}^3/\text{g}$  соответственно [17].



**Рис. 1.** Выживаемость клеток K-562 (a) и HeLa (b) через 24 h при воздействии частиц  $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2/FITC$  (1) и  $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2$  (2).

Для придания частицам  $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2$  люминесцентных свойств была проведена модификация поверхности пор оболочки флуоресцеин изотиоцианатом посредством хемосорбции. Модификация пор FITC осуществлялась в два этапа. На первом этапе силанольные группы в оболочке частиц  $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2$  замещались  $NH_2$ -группами аналогично процедуре, описанной в работе [20]. После этого частицы отжигались при температуре  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 h. На втором этапе проводилась хемосорбция FITC поверхностными аминогруппами из спиртового раствора FITC с концентрацией 10 mM в течение 2 day. Затем частицы  $mSiO_2/Fe_3O_4@mSiO_2/FITC$  отделялись центрифугированием и промывались деионизованной водой (с сопротивлением 10 MΩ) для удаления неспецифически связанного FITC. Оставшиеся внутри частиц молекулы FITC были химически (ковалентно) связаны с поверхностью пор в оболочке.

В настоящей работе также реализовано нековалентное связывание МСМЧК со стандартным красителем для цитологических исследований (йодистым пропидем) и отечественным высокоэффективным фотосен-



**Рис. 2.** Накопление частиц  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2/\text{FITC}$  в клетках HeLa. Левое изображение демонстрирует клетки в оптическом канале, центральное — во флуоресцентном, на правом представлено наложение каналов.

сбилизатором Радахлорином [21–23]. Количество физически адсорбированного (нековалентно связанного) компонента определялось спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра NanoDrop 2000c (Thermo Scientific, США, длина оптического пути  $l = 1 \text{ mm}$ ).

Частицы  $m\text{SiO}_2/\text{PI}$  и  $m\text{SiO}_2/\text{Radachlorin}$  приготавливались следующим образом. К  $200 \mu\text{L}$  водной суспензии МСМЧК ( $C = 2 \text{ mg/mL}$ ) добавлялось  $5 \mu\text{L}$  иодистого пропидия (PI, Sigma, США;  $C = 1 \text{ mg/mL}$ ) или Радахлорина (Рада-Фарма, Россия;  $C = 1 \text{ mg/mL}$ ) соответственно. Полученная смесь инкубировалась 24 h, при этом соответствующий активный компонент адсорбировался внутренней поверхностью пор МСМЧК. Затем частицы осаждались центрифугированием при ускорении  $3000 \text{ g}$  в течение  $30 \text{ min}$ . В качестве образцов сравнения готовились контрольные растворы, содержащие  $200 \mu\text{L}$  деионизованной воды с  $5 \mu\text{L}$  PI и Радахлорина таких же концентраций. Количество адсорбированного частицами вещества определялось по разнице величины оптического поглощения контроля с супернатантом.

Для исследования токсичности и оценки способности частиц проникать через плазматическую мембрану использовались клеточные линии карциномы шейки матки HeLa и хронической миелогенной лейкемии K-562. Клетки были получены из Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Клетки HeLa культивировались при  $37^\circ\text{C}$  в среде DMEM (HyClone, США), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone, США), в присутствии антибиотика гентамицина (Биолот, Россия) в атмосфере, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ . Клетки K-562 культивировались в среде RPMI-1640 (HyClone, США), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки в присутствии гентамицина, в аналогичных условиях.

Токсичность частиц анализировалась с помощью колориметрического анализа (MTS-тест) по стандартному протоколу: клетки рассеивались в микротитрационный

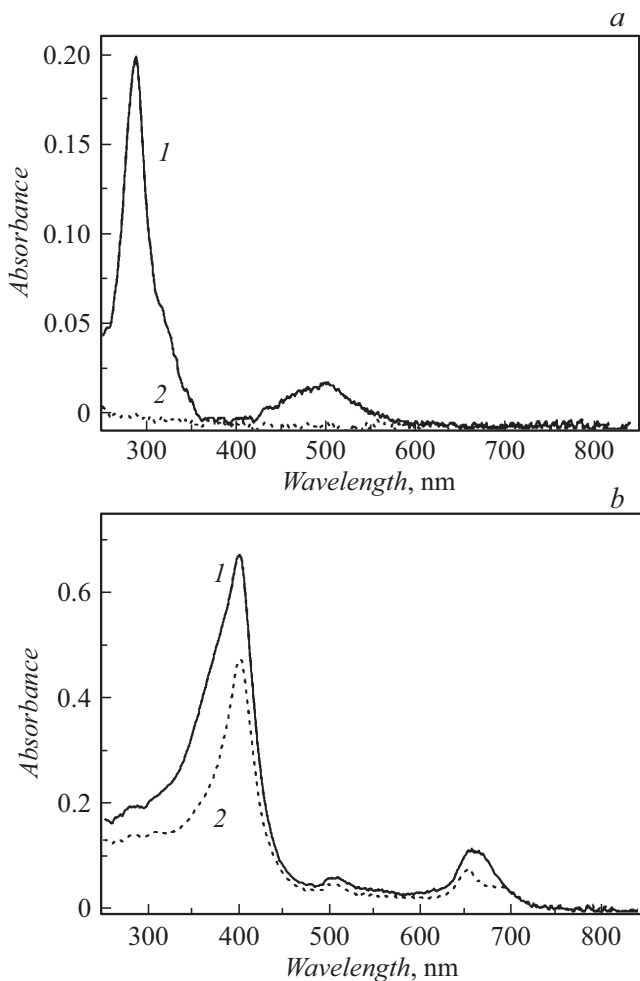
96-луночный планшет в количестве 10 000 клеток/луночка, планшет инкубировался 24 h в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе, затем к клеткам добавлялось исследуемое вещество. Через 24 h в лунки добавлялось по  $20 \mu\text{L}$  MTS-реагента (BioVision, США), после этого планшет дополнительно инкубировался 2 h. Полученные результаты анализировались на планшетном спектрофотометре Multiskan GO (Thermo Scientific, США).

Оценка проникновения и накопления частиц в клетки проводилась с помощью конфокального флуоресцентного микроскопа Zeiss AxioObserver Z1 (Zeiss, Германия). Флуоресценция PI ( $\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}} = 493/636 \text{ nm}$ ) и FITC ( $\lambda_{\text{ex}}/\lambda_{\text{em}} = 492/520 \text{ nm}$ ) возбуждалась  $\text{Ar}^+$  лазером с длиной волны  $\lambda_{\text{max}} = 488 \text{ nm}$ , регистрация сигнала флуоресценции осуществлялась с использованием оптического фильтра 520/50 nm. Фотодинамическое воздействие осуществлялось с помощью лазера с длиной волны излучения  $\lambda = 662 \text{ nm}$ .

## 2. Результаты работы и обсуждение

### 2.1. Токсичность и накопление внутри клеток композитных частиц с оболочкой мезопористого кремнезема

Результаты исследования выживаемости клеток при воздействии на них частиц  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$  и  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2/\text{FITC}$  представлены на рис. 1. Частицы, содержащие FITC в порах оболочки  $m\text{SiO}_2$ , нетоксичны во всем интервале концентраций. В то же время для МСГЧ, оболочка которых не содержит люминофора, наблюдается увеличение токсичности (рис. 1, b). Однако частицы не оказывают негативного влияния на клетки при концентрациях, пригодных для фармакологических применений (концентрация полумаксимального ингибирования  $\text{IC}_{50}$  составляет  $\sim 100 \mu\text{g/mL}$  для обеих клеточных культур K-562 и HeLa). Например, с помощью магнитных полей частицы с ядром, содержащим магнетит, могут быть локально сконцентрированы в требуемой



**Рис. 3.** Спектры оптического поглощения: *a* — флуоресцентный краситель иодид пропилия: 1 — водный раствор ( $C = 25 \mu\text{g/mL}$ ), 2 — супернатант после нековалентного связывания PI частицами  $m\text{SiO}_2$ . *b* — фотосенсибилизатор Радахлорин: 1 — водный раствор ( $C = 50 \mu\text{g/mL}$ ), 2 — супернатант после нековалентного связывания Радахлорина частицами  $m\text{SiO}_2$ .

области [24], что в перспективе позволит осуществить их адресную доставку.

Рассмотрим подробнее возможные причины возникновения токсичности частиц  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$ . Наноразмерные частицы магнетита  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  обладают низкой токсичностью и могут метаболизироваться организмом [25,26]. Технологическая схема введения наночастиц магнетита в поры МСМЧК включает этап, в котором проводится термообработка при  $350^\circ\text{C}$  в водороде в течение 20 h [17]. Во время такой длительной температурной обработки композитные частицы очищаются от возможных примесей, поэтому частицы  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$  нетоксичны. Токсичность частиц  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2$  может объясняться различием технологии изготовления мезопористого кремнезема оболочки и кремнезема в исходных МСМЧК. Так, при синтезе нетоксичных МСМЧК органические порообразующие веще-

ства удалялись из пор с помощью отжига на воздухе при  $550^\circ\text{C}$  [10,12], а из  $m\text{SiO}_2$  оболочки гибридных частиц алкиламина удалялись растворением в спиртовом растворе  $\text{HCl}$ . По-видимому, вследствие высокой адсорбционной способности  $m\text{SiO}_2$  (см. разд. 2.2) следы порообразующих веществ могли остаться в порах, что и вызвало увеличение токсичности. Затем в ходе ковалентной модификации флуорофором FITC и последующей очистки (см. разд. 1) токсичные вещества были удалены из пор оболочки посредством многократной промывки, и поэтому частицы  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2/\text{FITC}$  вновь стали нетоксичными.

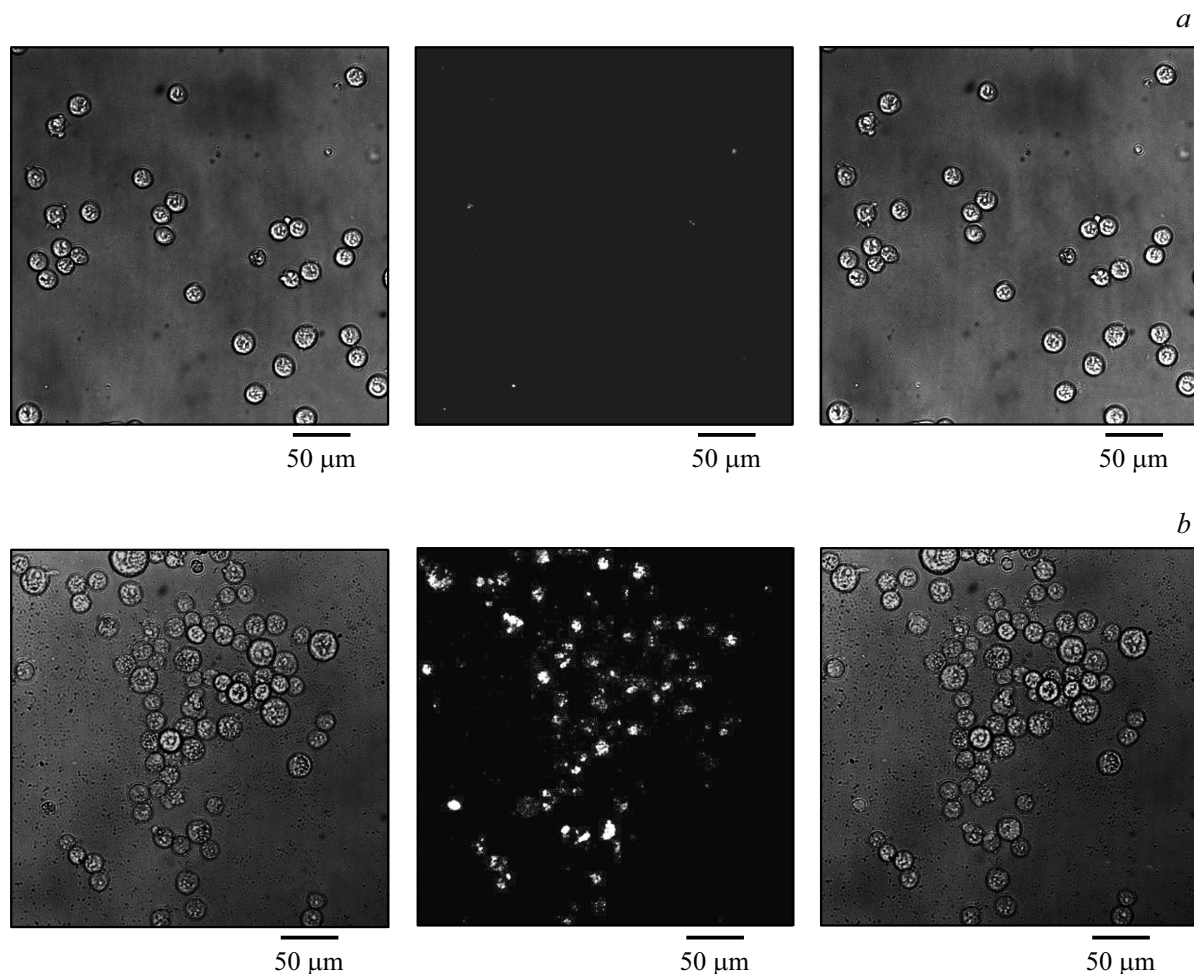
Оптическое и флуоресцентное изображение, демонстрирующее проникновение и накопление в клетках частиц  $m\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2/\text{FITC}$ , представлено на рис. 2. Видно, что частицы локализованы в цитоплазме, интенсивность флуоресцентного сигнала в ядре несколько снижена, что объясняется ослабленным проникновением наночастиц сквозь ядерную мембрану. Морфология клеток не отличается от нормальной, что свидетельствует об отсутствии выраженного токсического действия.

## 2.2. Нековалентное связывание иодистого пропилия и Радахлорина с частицами кремнезема и проникновение композитных частиц в клетки

Результаты экспериментов по нековалентному связыванию кремнеземных наночастиц с иодистым пропилом и Радахлорином представлены на рис. 3. Как видно из рис. 3, *a*, в супернатанте отсутствуют пики поглощения на длинах волн 290 и 493 nm, характерные для иодида пропилия. Следовательно, иодистый пропилий из водного раствора с концентрацией  $25 \mu\text{g/mL}$  полностью адсорбируется суспензией МСМЧК с концентрацией  $2 \text{mg/mL}$ . Такое эффективное нековалентное связывание может объясняться кулоновским взаимодействием между катионом пропилия  $[\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4]^{2+}$  и отрицательно заряженными вследствие диссоциации силанольными группами на поверхности пор МСМЧК (дзета-потенциал  $\xi = -30 \text{mV}$ ). Молекулы Радахлорина полярны, что также позволяет им эффективно связываться с внутренней поверхностью МСМЧК в результате электростатических и/или ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Вследствие меньшего по сравнению с PI эффективного положительного заряда Радахлорин не полностью адсорбируется МСМЧК (рис. 3, *b*).

На рис. 4 представлены фотографии, на которых демонстрируется внутриклеточная доставка иодистого пропилия, находящегося в мезопорах МСМЧК. Иодистый пропилий не способен проникать через неповрежденную мембрану живых клеток. В случае проникновения через мембрану (например, мертвых клеток), PI связывается с ДНК, находящимся в ядре.

Рис. 4, *a* демонстрирует, что флуоресцентный сигнал внутри клеток не наблюдается, поскольку катионы PI



**Рис. 4.** Проникновение в клетки K-562 флуоресцентного красителя иодистого пропидия: *a* — водный раствор PI, *b* — водная суспензия монодисперсных сферических композитных частиц  $m\text{SiO}_2/\text{PI}$ . В левой части рисунков представлено оптическое изображение клеток, в центральной — флуоресцентный канал, справа приведено их наложение.

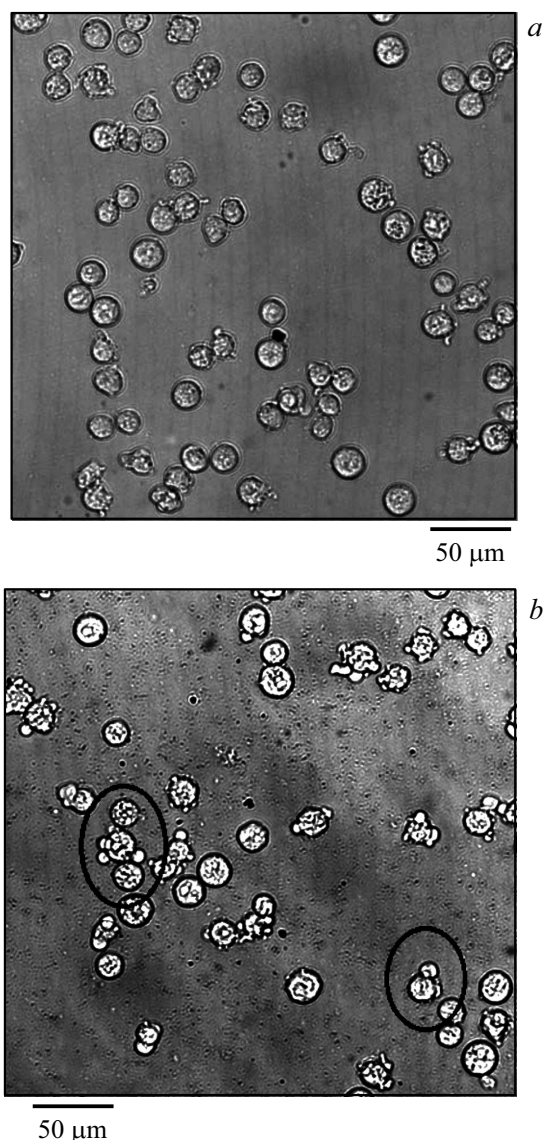
из водного раствора не проникают в клетки. Рис. 4, *b* подтверждает проникновение красителя, находящегося в порах композитных частиц  $m\text{SiO}_2/\text{PI}$ , через мембрану живых клеток. В клетках детектируется флуоресценция PI, который локализован в цитоплазме. Отсутствие флуоресценции в ядрах и отсутствие морфологических отличий клеток, содержащих частицы  $m\text{SiO}_2/\text{PI}$ , от контроля свидетельствует о том, что композитные частицы не оказывают токсического действия. В исследуемой суспензии композитных частиц концентрация  $m\text{SiO}_2$  составила  $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ , концентрация PI была равна  $0.65\ \mu\text{g}/\text{mL}$ .

### 2.3. Фотодинамическое действие композитных частиц кремнезема с Радахлорином

Фотосенсибилизатор Радахлорин в отличие от иодида пропидия может проникать через мембрану живых клеток. Представленная ранее [22,23] противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии с использованием Радахлорина делает актуальным вопрос о разработ-

ке для него эффективной системы инкапсуляции и адресной доставки, которая позволит осуществить локальное концентрирование молекул фотосенсибилизатора внутри клеток и повысить эффективность терапии. Поэтому в настоящей работе были проведены эксперименты по практической реализации фотодинамического эффекта МСКЧ  $m\text{SiO}_2/\text{Radachlorin}$  на клеточной культуре K-562.

Рис. 5 демонстрирует усиление фотодинамического действия МСКЧ  $m\text{SiO}_2/\text{radachlorin}$ , по сравнению с водным раствором Радахлорина. Клетки инкубировались 24 h и после этого были облучены лазером ( $\lambda = 662\ \text{nm}$ ). Доза излучения составила  $2\ \text{J}/\text{cm}^2$ , концентрация Радахлорина —  $10\ \mu\text{g}/\text{mL}$ . На изображениях видно повреждение клеточной мембраны, проявляющееся в виде возникновения характерных пузырьков. Композитные частицы  $m\text{SiO}_2/\text{Radachlorin}$  вызывают значительно большее изменение морфологии клеток по сравнению с водным раствором фотосенсибилизатора. Такой эффект может объясняться большей степенью локализации Радахлорина, связанного с частицами на плазматической мембране и других органеллах, по сравнению со свобод-



**Рис. 5.** Фотографии клеток, обработанных водным раствором фотосенсибилизатора Радахлорина (*a*) и композитными частицами  $m\text{SiO}_2/\text{Radachlorin}$  (*b*), и подвергнутых облучению лазера с длиной волны  $\lambda = 662\text{ nm}$ . Одинаковые дозы излучения вызывают различный эффект: в случае свободного фотосенсибилизатора изменения морфологии не наблюдаются, в то время как композитные частицы  $m\text{SiO}_2/\text{Radachlorin}$  вызывают выраженные нарушения морфологии (возникновение пузырьков).

ным фотосенсибилизатором, молекулы которого более равномерно распределяются по цитоплазме.

## Заключение

Синтезированы монодисперсные композитные частицы методом нековалентного связывания флуоресцентного красителя иодистого пропидия и фотосенсибилизатора Радахлорина с химически активной внутренней

поверхностью МСМЧК. Синтезированы гибридные частицы со структурой ядро–оболочка, которые представляют собой МСМЧК, заполненные  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и покрытые оболочкой мезопористого кремнезема, внутренняя поверхность которой модифицирована люминофором FITC посредством хемосорбции.

На клеточных культурах HeLa и K-562 исследована токсичность гибридных частиц до модификации пор оболочки FITC. Концентрация полумаксимального ингибирования  $\text{IC}_{50}$  составила  $\sim 100\ \mu\text{g}/\text{mL}$  для обеих культур. Показано, что данные частицы после ковалентной модификации поверхности пор FITC становятся нетоксичными во всем диапазоне исследуемых концентраций.

Продемонстрировано, что гибридные частицы со структурой ядро–оболочка, модифицированные FITC, проникают через клеточную мембрану и накапливаются в клетках HeLa. Выявлена способность частиц мезопористого кремнезема доставлять иодид пропидия через плазматическую мембрану клеток культуры K-562.

Продемонстрировано усиление фотодинамического эффекта Радахлорина, адсорбированного внутренней поверхностью пор МСМЧК, по сравнению со свободным фотосенсибилизатором. Концентрация МСМЧК, осуществляющих внутриклеточную доставку Радахлорина в эффективной для фотодинамической терапии концентрации, на порядок ниже величины их  $\text{IC}_{50}$ , что свидетельствует о потенциальной возможности применения синтезированных композитных частиц для медицинских целей.

С.В. Шмаков, В.В. Клименко, С.В. Коныхин благодарят за финансовую поддержку Фонд „Сколково“ (Соглашение о предоставлении гранта российской образовательной и научной организации № 7 от 19.12.2017) и Сколковский институт науки и технологий (Генеральное соглашение о научно-исследовательской деятельности № 3663-MRA от 25.12.2017).

## Список литературы

- [1] Zhao D., Wan Y., Zhou W. Ordered Mesoporous Materials. Weinheim: Wiley-VCH, 2013. 523 p.
- [2] Vivero-Escoto J.L., Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V.S.-Y. // Small. 2010. Vol. 6. P. 1952–1967.
- [3] Colilla M., González B., Vallet-Regí M. // Biomater. Sci. 2013. Vol. 1. P. 114–134.
- [4] He Q., Shi J. // Adv. Mater. 2014. Vol. 26. N 3. P. 391–411.
- [5] Advances in Nanotheranostics I. Design and Fabrication of Theranostic Nanoparticles / Ed. by Z. Dai. Berlin: Springer-Verlag, 2016. 336 p.
- [6] Tang L., Fan T.M., Borst L.B., Cheng J. // ACS Nano. 2012. Vol. 6. P. 3954–3966.
- [7] Cheng Z., Al Zaki A., Hui J.Z., Muzykantov V.R., Tsourkas A. // Science. 2012. Vol. 338. P. 903–910.
- [8] Yano K., Fukushima Y. // J. Mater. Chem. 2003. Vol. 13. P. 2577–2581.
- [9] Yamada Y., Yano K. // Micropor. Mesopor. Mat. 2006. Vol. 93. P. 190–198.

- [10] Трофимова Е.Ю., Курдюков Д.А., Кукушкина Ю.А., Яговкина М.А., Голубев В.Г. // ФХС. 2011. Т. 37. Вып. 4. С. 38.
- [11] Yu M., Zhou L., Zhang J., Yuan P., Thorn P., Gu W., Yu C. // J. Colloid Interf. Sci. 2012. Vol. 376. P. 67–75.
- [12] Trofimova E.Yu., Kurdyukov D.A., Yakovlev S.A., Kirilenko D.A., Kukushkina Yu.A., Nashchekin A.V., Sitnikova A.A., Yagovkina M.A., Golubev V.G. // Nanotechnology. 2013. Vol. 24. P. 155601.
- [13] Kurdyukov D.A., Eurov D.A., Kirilenko D.A., Kukushkina J.A., Sokolov V.V., Yagovkina M.A., Golubev V.G. // Micropor. Mesopor. Mat. 2016. Vol. 223. P. 225–229.
- [14] Tang F., Li L., Chen D. // Adv. Mater. 2012. Vol. 24. P. 1504–1534.
- [15] Halas N.J. // ACS Nano. 2008. Vol. 2. P. 179–183.
- [16] Garcia-Bennett A.E. // Nanomedicine-UK. 2011. Vol. 6. N 5. P. 867–877.
- [17] Стовяга Е.Ю., Еуров Д.А., Курдюков Д.А., Смирнов А.Н., Яговкина М.А., Григорьев В.Ю., Романов В.В., Yakovlev D.R., Голубев В.Г. // ФГТ. 2017. Т. 59. Вып. 8. С. 1598.
- [18] Еуров Д.А., Курдюков Д.А., Медведев А.В., Кириленко Д.А., Yakovlev D.R., Голубев В.Г. // Письма в ЖТФ. 2017. Т. 43. Вып. 15. С. 65–72.
- [19] Eurov D.A., Kurdyukov D.A., Kirilenko D.A., Kukushkina J.A., Nashchekin A.V., Smirnov A.N., Golubev V.G. // J. Nanopart. Res. 2015. Vol. 17. P. 82.
- [20] Еуров Д.А., Грудинкин С.А., Курдюков Д.А., Медведев А.В., Стовяга Е.Ю., Голубев В.Г. // Письма в ЖТФ. 2015. Т. 41. Вып. 19. С. 1.
- [21] Neginskaya M.A., Berezhnaya E.V., Rudkovskii M.V., Uzdensky A.B. // Proc. SPIE. 2014. Vol. 9448. P. 944800.
- [22] Klimentko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov A.A., Dubina M.V. // Photodiagn. Photodyn. 2016. Vol. 13. P. 101–107.
- [23] Klimentko V.V., Shmakov S.V., Kaydanov N.E., Knyazev N.V., Kazakov N.V., Rusanov A.A., Bogdanov A.A., Dubina M.V. // Proc. SPIE. 2017. Vol. 10417. P. 104170.
- [24] Корнев А.А., Дубина М.В. // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. Вып. 3. С. 257–273.
- [25] Moise S., Céspedes E., Soukup D., Byrne J.M., El Haj A.J., Telling N.D. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 39922.
- [26] Lee S.-C., Fu C.-M., Chang F.-H. // Appl. Phys. Lett. 2013. Vol. 103. P. 163104.