

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕДАЧИ ЭНЕРГИИ МЕЖДУ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ ИОНАМИ И МОЛЕКУЛАМИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ЗАДАЧ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ В ИК-ДИАПАЗОНЕ

Д.В. Поминова^{1,2}, А.С. Богатова², В.Ю. Пройдакова¹, И.Д. Романишкин¹, Е.В. Ахлюстина²,
С.В. Кузнецов¹, Т.А. Савельева^{1,2}, Е.А. Лукьянец³, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, Москва, Россия

²НИЯУ МИФИ, Москва, Россия

³ООО «Биоспек», Москва, Россия

Резюме

На сегодняшний день фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из самых перспективных минимально инвазивных методов лечения различных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Основным ограничением применения этой методики является недостаточная проникающая способность в ткань лазерного излучения, используемого для активации молекул фотосенсибилизатора (ФС), что затрудняет проведение терапии при лечении объемных или глубокозалегающих опухолей. В связи с этим наблюдается большой интерес к разработке новых стратегий ФДТ с использованием для возбуждения инфракрасного (ИК) излучения, длины волн которого попадают в «окно прозрачности» биологических тканей. В работе было предложено использовать ап-конверсионные наночастицы (АКНЧ) NaGdF₄:Yb:Er, которые поглощают инфракрасное возбуждение и служат донором, передающим энергию ФС. В качестве наиболее перспективных ФС для исследования были выбраны фотосенс и фталосенс. Исследованы процессы передачи энергии между АКНЧ, легированными редкоземельными ионами, и молекулами ФС для верификации возможности возбуждения ФС ИК-излучением и проведения ФДТ глубокозалегающих новообразований. При помощи спектроскопических и время-разрешенных методов продемонстрировано, что наблюдается эффективная передача энергии между АКНЧ и ФС фталосенс и фотосенс. Расчётная эффективность передачи энергии по механизму Фёрстера составила 41% для системы АКНЧ + фотосенс и 69% для АКНЧ + фталосенс. Экспериментально и теоретически доказано, что наблюдается связывание молекул ФС с АКНЧ посредством поверхностно-активного вещества, приводящее к сокращению расстояния между ними, за счет чего реализуется эффективная безызлучательная передача энергии. Продemonстрирована генерация синглетного кислорода молекулами фталосенса при возбуждении посредством передачи энергии от АКНЧ, возбуждаемых длиной волны 980 нм.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, инфракрасный диапазон, ап-конверсионные наночастицы, фотосенсибилизатор, редкоземельные ионы, резонансный перенос энергии.

Для цитирования: Поминова Д.В., Богатова А.С., Пройдакова В.Ю., Романишкин И.Д., Ахлюстина Е.В., Кузнецов С.В., Савельева Т.А., Лукьянец Е.А., Лощенов В.Б. Исследование процессов передачи энергии между редкоземельными ионами и молекулами фотосенсибилизаторов для задач фотодинамической терапии с возбуждением в ИК-диапазоне // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 23–34. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-23-34

Контакты: Поминова Д.В., e-mail: pominovadv@gmail.com

STUDY OF ENERGY TRANSFER PROCESSES BETWEEN RARE EARTH IONS AND PHOTOSENSITIZER MOLECULES FOR PHOTODYNAMIC THERAPY WITH IR-EXCITATION

Pominova D.V.^{1,2}, Bogatova A.S.², Proydakova V.Y.¹, Romanishkin I.D.¹, Akhlyustina E.V.²,
Kuznetsov S.V.¹, Saveleva T.A.^{1,2}, Lukyanets E.A.³, Loschenov V.B.^{1,2}

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²National research nuclear university MEPhI, Moscow, Russia

³Biospec, Moscow, Russia

Abstract

Today, photodynamic therapy is one of the most promising minimally invasive methods of treatment of various diseases, including cancer. The main limitation of this method is the insufficient penetration into the tissue of laser radiation used to activate photosensitizer molecules,

which makes it difficult to carry out therapy in the treatment of large or deep-seated tumors. In this regard, there is a great interest in the development of new strategies for photodynamic therapy using infrared radiation for excitation, the wavelengths of which fall into the “transparency window” of biological tissues. In this work, it was proposed to use upconversion NaGdF₄:Yb:Er nanoparticles (UCNP), which absorb infrared excitation and serve as a donor that transfers energy to the photosensitizer. Photosens and phthalosens were chosen as the most promising photosensitizers for the study. The aim of this work was to study the energy transfer processes between upconversion nanoparticles doped with rare-earth ions and photosensitizer molecules. In order to excite photosensitizers with IR radiation and carry out photodynamic therapy of deep-seated neoplasms. Using spectroscopic and time-resolved methods, it has been demonstrated that there is an efficient energy transfer between upconversion particles and photosensitizers phthalosens and photosens. The calculated efficiency of energy transfer by the Foerster mechanism was 41% for the UCNP + photosens system and 69% for the UCNP + phthalosens system. It has been experimentally and theoretically proved that there is a binding of photosensitizer molecules with UCNP by means of surfactants, leading to a reduction in the distance between them, due to which effective nonradiative energy transfer is realized. The generation of singlet oxygen by the phthalosens photosensitizer upon excitation by means of energy transfer from UCNP, excited at 980 nm wavelength of, has been demonstrated.

Key words: photodynamic therapy, infrared range, upconversion nanoparticles, photosensitizer, rare earth ions, resonant energy transfer.

For citations: Pominova D.V., Bogatova A.S., Proydakova V.Y., Romanishkin I.D., Akhlyustina E.V., Kuznetsov S.V., Saveleva T.A., Lukyanets E.A., Loschenov V.B. Study of energy transfer processes between rare earth ions and photosensitizer molecules for photodynamic therapy with IR-excitation, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 23–34 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-4-23-34

Contacts: Pominova D.V., e-mail: pominovadv@gmail.com

Введение

На сегодняшний день активно развиваются высокотехнологичные методы тераностики. Одним из самых перспективных направлений становится развитие лазерных спектрально-флуоресцентных методов диагностики и терапии. Люминесцентная диагностика на сегодняшний день является единственным методом, позволяющим получить информацию как на тканевом, так и на субклеточном уровне с высокой чувствительностью. В последние несколько десятилетий в качестве альтернативы химиотерапии и лучевой терапии для лечения различных заболеваний, включая рак, активно используется фотодинамическая терапия (ФДТ) [1, 2, 3, 4, 5]. В типичном процессе ФДТ участвуют три ключевых компонента: возбуждающий свет (чаще всего используется лазерное излучение), молекулы фотосенсибилизатора (ФС) и кислород. После поглощения света ФС переходит из основного состояния в возбужденное, затем происходит передача энергии соседним молекулам кислорода, что приводит к образованию синглетного (¹O₂) или других активных форм кислорода (АФК). АФК, образуемые при проведении ФДТ, вызывают деструкцию опухолевых тканей с помощью многофакторных механизмов, в том числе путем некроза и/или апоптоза клеток опухоли [6] или разрушения сосудов, питающих опухоль [7]. ФДТ считается минимально инвазивной процедурой по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией [8, 9]. К преимуществам ФДТ также следует отнести возможность локального применения ФДТ, высокую селективность и незначительные токсические и побочные эффекты [10, 11, 12, 13], а также стимуляцию иммунной системы для распознавания и удаления оставшихся опухолевых клеток [14].

Несмотря на вышеупомянутые преимущества ФДТ, одним из основных ограничений применимости этой методики лечения в клинических приложениях является недостаточная проникающая способность в ткань лазерного излучения, используемого для активации молекул ФС. Ограниченная глубина проникновения лазерного излучения в биологические ткани [15, 16] затрудняет проведение ФДТ при лечении объемных или глубокозалегающих опухолей [17]. Поэтому возникает необходимость поиска и разработки новых стратегий ФДТ, основанных на использовании для возбуждения инфракрасного (ИК) излучения, длины волн которого попадают в «окно прозрачности» биологических тканей. Считается, что ИК-излучение (в спектральном диапазоне 700–1000 нм) имеет не только большую по сравнению с видимым светом глубину проникновения в биоткани [18], но и обладает низкой фототоксичностью для клеток и тканей [19]. Кроме того, ИК-излучение меньше рассеивается и не возбуждает автофлуоресценцию биологических тканей, что позволяет получать изображение с высоким контрастом [20, 21].

Среди перспективных подходов к разработке новых стратегий ФДТ, использующих для возбуждения ФС ИК-излучение, стоит выделить ФДТ с использованием двухфотонного возбуждения [22, 23], а также использование ап-конверсионных наночастиц (АКНЧ) [24]. При использовании АКНЧ для доставки света в глубокие слои биологических тканей необходимо создание таких наноконструкций с флуорофорами, где АКНЧ выступают в качестве антенны, поглощающей ИК-излучение, и служат донором, передающим энергию флуорофору (в качестве флуорофора могут быть использованы как ФС, так и молекулы органических красителей или квантовые точки), выступающему в качестве акцептора.

АКНЧ представляют собой нанокристаллы, легированные редкоземельными ионами (РЗИ), один из которых является сенсибилизатором, который поглощает возбуждающее излучение (чаще всего используется Yb^{3+}), а другой – активатором (например, Er^{3+} , Tm^{3+} , Ho^{3+}). В АКНЧ происходит передача энергии с сенсибилизатора на активатор и ее суммирование с участием промежуточных метастабильных энергетических состояний активатора, в результате чего АКНЧ испускают фотоны высокой энергии при возбуждении низкоэнергетическим ИК-излучением. АКНЧ обладают низкой фототоксичностью, высокой фотостабильностью и хорошей биосовместимостью, а также демонстрируют узкие полосы люминесценции во всем видимом диапазоне спектра при ИК-возбуждении [25]. Благодаря этим уникальным свойствам АКНЧ в последние годы широко исследуются в качестве новых нанозондов для медицинской биовизуализации [26, 27, 28], в том числе для мультимодальной люминесцентной диагностики в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ), позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и компьютерной томографией (КТ) при дополнительном введении в состав АКНЧ ионов бора и/или гадолиния [29, 30]. Кроме того, АКНЧ активно исследуют в качестве терапевтических агентов, особенно ФДТ [31, 32]. При использовании АКНЧ, как носителей ФС, можно увеличить селективность накопления препарата в опухоли ввиду различной проницаемости сосудов нормальных тканей и опухолей для нанообъектов [33]. Поверхность АКНЧ можно функционализировать прикреплением гидрофильных молекул и нацеливающих агентов для селективного накопления в определенных клетках.

Несколькими группами исследователей была продемонстрирована АКНЧ-опосредованная ФДТ *in vitro* и *in vivo* [34, 35, 36, 37, 38]. Впервые АКНЧ были использованы для *in vivo* ФДТ в 2011 г. на мышах с опухолью молочной железы 4Т1 [33]. ФС хлорин Се6 был адсорбирован на поверхность АКНЧ NaYF_4 : Yb, Er посредством гидрофобных взаимодействий со слоем олеиновой кислоты. АКНЧ, покрытые CaF_2 и функционализированные 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) были исследованы в работе [35], где показаны высокая эффективность применения такого комплекса с возбуждающим излучением 980 нм и увеличение глубины терапевтического действия. В ряде работ было продемонстрировано, что ФДТ может активировать иммунную систему. Комбинация ФС с иммунными адъювантами, в роли которых могут выступать наночастицы, может дополнительно усиливать иммунный ответ. Х. Duan с соавт. [39] было показано, что ФДТ с использованием наночастиц может вызвать активацию иммунного отклика, вызвав иммуногенную смерть раковых клеток.

Ключевым процессом, задействованным в ап-конверсионном преобразовании, является передача энергии между ионом сенсибилизатором и ионом активатором [40]. В случае гибридных наноструктур, состоящих из АКНЧ и ФС, пара ионов сенсибилизатор активатор, в свою очередь, выступает в роли сенсибилизатора для ФС в случае ИК-опосредованной ФДТ. Несмотря на то, что в литературе имеется достаточно большое количество примеров использования комбинаций АКНЧ и молекул красителей, они в основном сосредоточены на непосредственном практическом применении полученных структур *in vitro* и *in vivo* [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. При этом исследований по оптимизации передачи энергии между АКНЧ и молекулами ФС в таких системах было проведено достаточно мало [48, 49, 50, 51].

Целью данной работы является исследование процессов передачи энергии между наночастицами, легированными РЗИ, и молекулами красителей для осуществления возбуждения ФС ИК-излучением и проведения ФДТ глубокозалегающих новообразований.

Материалы и методы

Синтез АКНЧ NaGdF_4 : Yb: Er (соотношение Yb: Er = 20:2), покрытых инертной оболочкой NaYF_4 , проводили безводным методом в олеиновой кислоте, методика синтеза подробно описана в работах [52, 53]. Для перевода гидрофобных наночастиц в водную фазу использовали метод обмена лигандов. В качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ) использовали поливинилпирролидон (ПВП) (Sigma Aldrich, США).

Для исследований были выбраны разрешенные в клинике ФС фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), фотодитазин (Белмедпрепараты, Белоруссия), темопорфин (Sigma-Aldrich, США) и пока не используемый в клинической практике ФС фталосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»).

Поглощение водных растворов ФС в диапазоне концентраций от 1 мг/мл до 20 мг/л в спектральном диапазоне длин волн 350–900 нм измеряли на двухлучевом спектрофотометре Hitachi U-3410 (Hitachi, Япония). Спектрально-флуоресцентные исследования проводили с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА-01 «БИО-СПЕК». В качестве источника лазерного излучения для возбуждения люминесценции АКНЧ использовали лазер с длиной волны 980 нм (Биоспек, Россия), плотность мощности составляла 1 Вт/см². Для регистрации спектра ап-конверсионной люминесценции в видимом диапазоне использовали интерференционный фильтр FESH900 (Thorlabs, США), подавляющий излучение с длинами волн более 900 нм. Коллоиды АКНЧ с добавлением ФС фталосенс дополнительно исследовали при помощи лазерного сканирующего

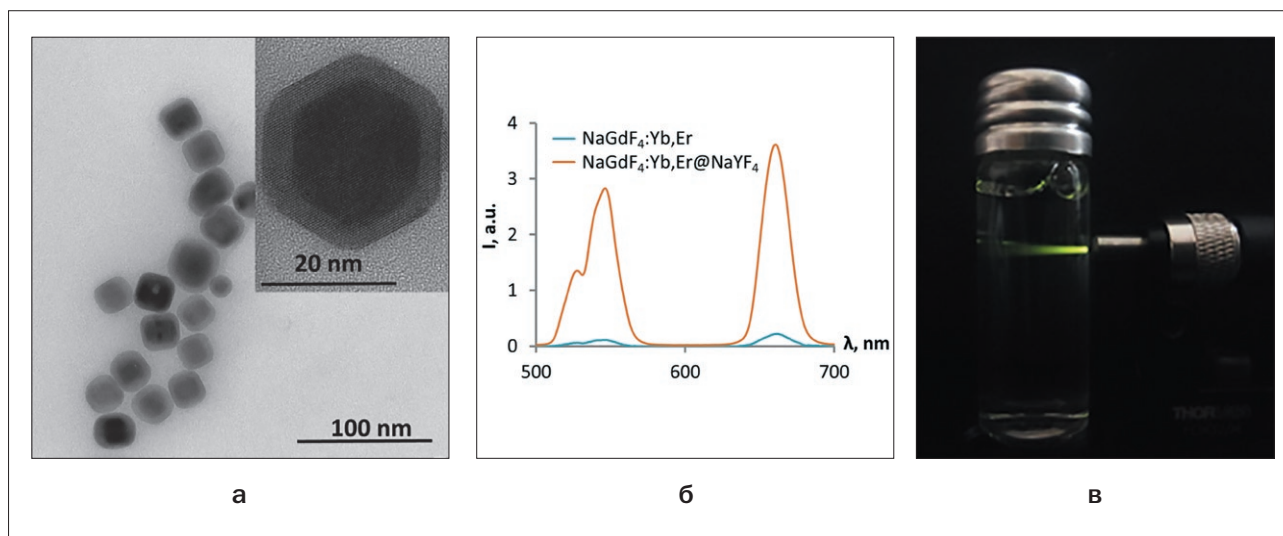


Рис. 1. а – просвечивающая электронная микроскопия полученных наночастиц $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er}$ (соотношение концентраций легирующих примесей $\text{Yb}:\text{Er} = 20:2$); б – спектры ап-конверсионной люминесценции наночастиц $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er}$ (соотношение концентраций легирующих примесей $20:2$) до и после покрытия инертной оболочкой; в – фото люминесценции полученного коллоида при возбуждении длиной волны 980 нм.

Fig. 1. а – TEM of the obtained $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er}$ nanoparticles (the ratio of the dopant concentrations $\text{Yb}:\text{Er} = 20:2$); б – the up-conversion luminescence spectra of the $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er}$ nanoparticles (the ratio of the dopant concentrations $20:2$) before and after coating with an inert shell; в – luminescence of the obtained colloid upon excitation with a 980 nm wavelength.

микроскопа Carl Zeiss LSM 710 NLO (Carl Zeiss, Германия). Каплю коллоида высушивали на стекле, и затем регистрировали её люминесцентное изображение и спектр люминесценции при помощи спектрального 32 канального детектора GaAsP PMT в диапазоне 410–750 нм при возбуждении импульсным фемтосекундным лазером Chameleon (Coherent, США) с длиной волны 980 нм.

Регистрацию кинетических характеристик ап-конверсионной люминесценции проводили в диапазоне от 1 нс до 10 мс с использованием стрик-камеры C9300–508 и стрик-скопа C10627–13 Hamamatsu Photonics (Hamamatsu, Япония) в спектральном диапазоне 300–900 нм с разрешением по длине волны 1,4 нм. В качестве источника лазерного излучения использовали регулируемый лабораторный модуль ИК лазера LSR980H с длиной волны 980 нм, работающий в режиме модуляции. В качестве источника триггерных импульсов использовали генератор задержки Hamamatsu C10647–01. Измеряли время затухания ап-конверсионной люминесценции в зеленой и красной частях спектра, соответствующей излучательным переходам ионов $\text{Er}^{3+} {}^2\text{H}_{11/2} \rightarrow {}^4\text{S}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{15/2}$, ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{15/2}$, соответственно.

Эффективность генерации синглетного кислорода для системы, состоящей из АКНЧ с ФС, рассчитывалась по уменьшению оптического поглощения химической «ловушки» – молекулы тетра- α , α' –(антрацен-9,10-диил)-бис-метилмалоната натрия (ADMA, производства ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Россия) [54]. Молекула ADMA поглощает в диапазоне 350–400 нм, однако, взаимодействуя с синглетным

кислородом, ADMA окисляется. Окисленная форма молекулы оптически прозрачна. Измерения оптической плотности проводили на двухлучевом спектрофотометре Hitachi U-3400, уменьшение пика поглощения ADMA фиксировали в диапазоне длин волн 350–410 нм. Исследуемые коллоиды представляли собой смесь АКНЧ с концентрацией 0,3 мг/мл с фталосенсом в концентрациях 1, 2 и 5 мг/л в кюветах с длиной оптического пути 10 мм. В качестве образца для сравнения эффективности генерации синглетного кислорода использовали смесь АКНЧ с концентрацией 0,3 мг/мл с фотосенсом с концентрацией 5 мг/л. Ловушку ADMA добавляли к исследуемым коллоидам непосредственно перед облучением, концентрация составляла 0,025 мг/мл. Облучение исследуемых образцов осуществляли непрерывным диодным лазером с длиной волны 980 нм, сфокусированным в пятно площадью 1 cm^2 , плотность мощности составляла 2 Вт/ cm^2 . Облучение образцов проводили в течение 5 мин, таким образом полная световая доза составила 600 Дж (5 мин, 2 Вт/ cm^2). В качестве контроля использовали смесь ФС с ADMA без добавления АКНЧ.

Результаты и обсуждение

В результате синтеза были получены водные коллоиды АКНЧ $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er@NaYF}_4$, стабилизированные ПВП, размер частиц составил около 30 нм (рис. 1а).

Использование покрытия АКНЧ инертной оболочкой позволило значительно повысить интенсивность ап-конверсионной люминесценции (рис. 1б, 1в).

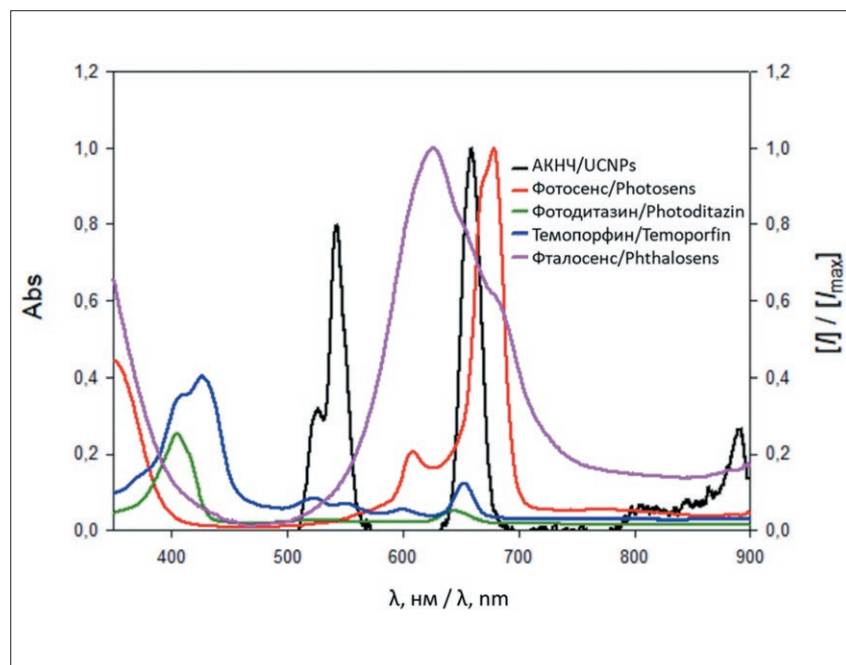


Рис. 2. Спектр люминесценции коллоида АКНЧ и спектры поглощения фотосенса, фотодитазина, темопорфина и фталосенса.

Fig. 2. The luminescence spectrum of the UCNPs colloid and the absorption spectra of photosens, photoditazin, temoporfin and phthalosens.

Был проведен анализ перекрытия спектров ап-конверсионной люминесценции коллоидного раствора АКНЧ и спектров поглощения исследуемых ФС. Для этого были приготовлены растворы фотосенса, фотодитазина и темопорфина в концентрациях 2, 8 и 4 мг/л, соответственно, и фталосенса (концентрация 2 мг/л), и зарегистрированы спектры их поглощения (рис. 2).

Среди исследованных ФС наиболее сильное перекрытие ап-конверсионной люминесценции в красной части спектра (переход $^4F_{9/2} - ^4I_{15/2}$, длина волны 665 нм) наблюдали со спектром поглощения фотосенса и фталосенса в красной области (длина волны 680 нм), поэтому дальнейшие исследования проводились с ними.

Была исследована концентрационная зависимость интенсивности ап-конверсионной люминесценции коллоидов АКНЧ с фотосенсом и фталосенсом при возбуждении коллоидов длиной волны 980 нм. Для исследования возможности передачи энергии от АКНЧ молекулам ФС были приготовлены коллоиды АКНЧ, концентрация ФС составляла 1, 2, 5, 10 и 20 мг/л. В спектрах наблюдались характерные пики, соответствующий ап-конверсионной люминесценции ионов Er^{3+} в зеленой (переходы $^2H_{11/2}, ^4S_{3/2} - ^4I_{15/2}$, длины волн 525, 545 нм) и красной (переход $^4F_{9/2} - ^4I_{15/2}$, длина волны 665 нм) частях спектра (рис. 16).

Была проанализирована зависимость интенсивности ап-конверсионной люминесценции в зеленой и красной частях спектра от концентрации ФС. Графики зависимости интегральной площади под зеленым (525, 540 нм) и под красным (660 нм) пиками от концентрации фотосенса и фталосенса приведены на рис. 3.

Интенсивность зеленой компоненты как для коллоидов с фотосенсом, так и для коллоидов с фталосенсом сначала возрастает, а затем падает. Предполагается, что усиление зеленой люминесценции вызвано взаимодействием с ФС и с передачей энергии с триплетного состояния ФС на РЗИ. Полученные зависимости показывают, что интенсивность красного пика уменьшается с увеличением концентрации фотосенса и фталосенса. Предполагается, что это происходит в результате поглощения части красной люминесценции ФС, а также в результате передачи энергии между АКНЧ и молекулами ФС. С течением времени в коллоидах АКНЧ с фталосенсом образовывался осадок, который исследовался с помощью лазерного сканирующего микроскопа. Изображения осадка приведены на рис. 4.

Наблюдается агрегация АКНЧ и фталосенса, агрегаты окрашены в синий из-за присоединения ФС. Осадок возбуждали длиной волны 980 нм (в полосу поглощения АКНЧ), полученные спектры ап-конверсионной люминесценции приведены на рис. 4б. В спектрах различимы пики ап-конверсионной люминесценции на длинах волн 525, 540 нм и небольшой пик на длине волны около 690 нм, что является люминесценцией фталосенса. Исследование образца с осадком с помощью лазерной сканирующей микроскопии позволяет сделать вывод о том, что ФС и АКНЧ распределены в растворе неравномерно и связываются друг с другом, в результате чего расстояние между АКНЧ и молекулой ФС мало, ввиду чего возможна безызлучательная передача энергии между ними.

Для изучения процессов передачи энергии и количественной оценки их эффективности были прове-

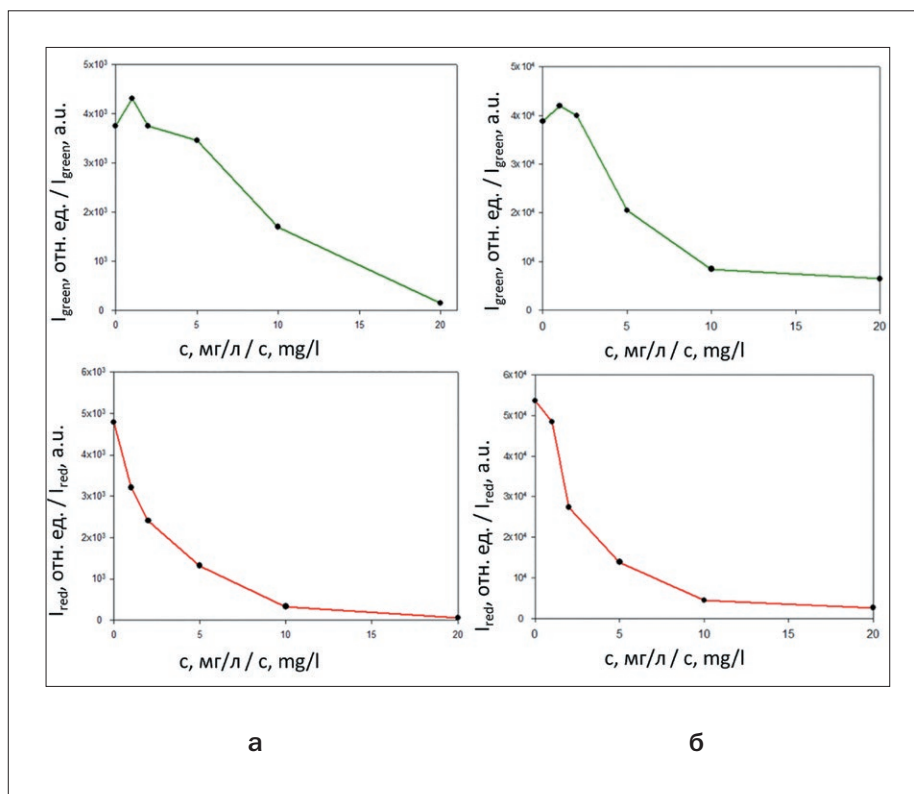


Рис. 3. Графики зависимости площади под зеленым (525, 540 нм) и красным (660 нм) пиком ап-конверсионной люминесценции от концентрации фотосенса (а) и фталосенса (б) при возбуждении длиной волны 980 нм.

Fig. 3. Dependence of the area under the green (525, 540 nm) and red (660 nm) peak of upconversion luminescence on the concentration of photosens (a) and phthalosens (b) under excitation with a 980 nm wavelength.

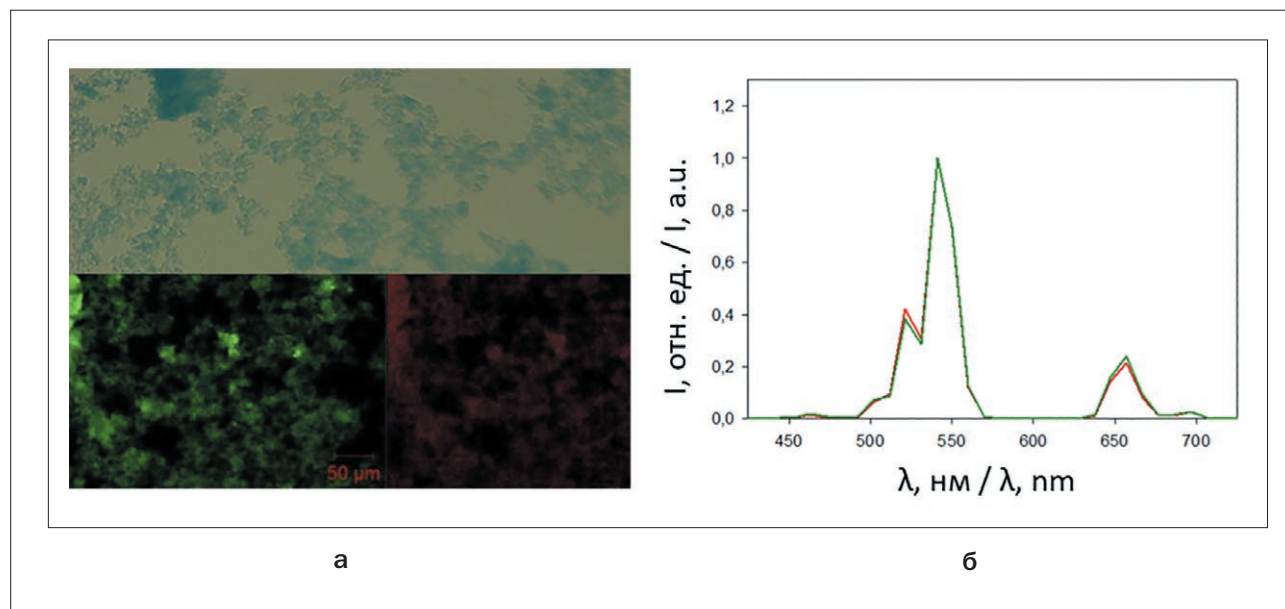


Рис. 4. а – микроскопическое изображение осадка, наблюдаемого в коллоидах АКНЧ с фталосенсом в концентрации 5 мг/л, полученное в проходящем свете в видимом диапазоне и люминесцентные изображения осадка в зеленом (525 нм) и красном диапазонах (660 нм) при возбуждении длиной волны 980 нм; б – спектры ап-конверсионной люминесценции осадка.

Fig. 4. а – microscopic image of the sediment observed in UCNPs colloids with phthalosens at a 5 mg/L concentration, obtained in transmitted light in the visible range and luminescent images of the sediment in the green (525 nm) and red ranges (660 nm) with excitation at a wavelength of 980 nm; б – upconversion luminescence spectra of the precipitate.

Таблица

Времена жизни люминесценции коллоидов АКНЧ в смеси с ФС

Table

UCNPs luminescence lifetimes of colloids mixed with PS

Образец Sample	$\tau_{\text{green}}^{\text{MKS}}$ $\tau_{\text{green}}^{\text{US}}$	$\tau_{\text{red}}^{\text{MKS}}$ $\tau_{\text{red}}^{\text{US}}$	Эффективность Фёрстеровской резонансной передачи энергии между АКНЧ и ФС (в красном диапазоне) FRET efficiency (red), %
NaGdF ₄ :Yb:Er@NaYF ₄ (ПВП/PVP)	123	320	–
NaGdF ₄ :Yb:Er@NaYF ₄ (ПВП/PVP) + Фотосенс 20 мг/л / Photosens 20 mg/l	144	189	41
NaGdF ₄ :Yb:Er@NaYF ₄ (ПВП/PVP) + Фталосенс 20 мг/л / Phtalosens 20 mg/l	150	100	69
NaGdF ₄ :Yb:Er@NaYF ₄ (вода / water)	215	428	–
NaGdF ₄ :Yb:Er@NaYF ₄ (вода / water)+ Фотосенс 1 мг/л / Photosens 1 mg/l	221	419	2
NaGdF ₄ :Yb:Er@NaYF ₄ (вода / water) + Фотосенс 10 мг/л / Photosens 10 mg/l	223	410	4

Примечание: τ_{green} – время жизни ап-конверсионной люминесценции в зеленом диапазоне; $\tau_{\text{red}}^{\text{MKS}}$ – время жизни ап-конверсионной люминесценции в красном диапазоне.

Note: τ_{green} – green upconversion luminescence lifetime; τ_{red} – red upconversion luminescence lifetime; FRET efficiency (red), % – Forster resonance energy transfer efficiency (in red range)

дены исследования кинетических характеристик ап-конверсионной люминесценции при помощи метода счета одиночных фотонов для коллоидов АКНЧ при добавлении фотосенса и фталосенса. Измеренные времена жизни ап-конверсионной люминесценции в зеленой (525, 545 нм) и красной (660 нм) части спектра приведены в табл.

Наблюдается значительное снижение времени жизни ап-конверсионной люминесценции в красном диапазоне для АКНЧ, выступающих в роли сенсibilизатора, что свидетельствует о наличии безызлучательной передачи энергии. Расчётная эффективность передачи энергии по механизму Фёрстера составила 41% для системы АКНЧ + фотосенс и 69% для АКНЧ + фталосенс. Увеличение времени жизни в зеленой части спектра подтверждает сделанное ранее предположение о наличии дополнительной передачи энергии между ФС и состояниями $^2\text{H}_{11/2}$, $^4\text{S}_{3/2}$, с которых происходит ап-конверсионная люминесценция в зеленой части спектра.

Для подтверждения этого предположения о связывании молекул ФС с АКНЧ посредством ПАВ, исследовали время жизни для коллоидов АКНЧ, приготовленных без использования ПАВ посредством диспергирования порошков АКНЧ, тщательно отмытых от остатков олеиновой кислоты, в воде. К полученным коллоидам

добавляли фотосенс в концентрации 1 и 10 мг/л. Как видно из полученных результатов, тенденция к уменьшению времени жизни в красной части спектра наряду с увеличением времени жизни в зеленой части спектра сохраняется. Однако относительное изменение обеих компонент существенно меньше, чем в случае наночастиц, покрытых ПАВ. Данный факт подтверждает наличие связывания ФС с АКНЧ посредством ПАВ, которое приводит к более эффективной безызлучательной передаче энергии между ними вследствие уменьшения расстояния. Увеличение времени жизни ап-конверсионной люминесценции для коллоидов наночастиц, полученных без использования ПАВ, обусловлено их тщательной отмывкой от остатков олеиновой кислоты, которые могут выступать в роли тушащих лигандов на поверхности наночастиц.

Для оценки эффективности генерации синглетного кислорода при возбуждении длиной волны 980 нм в полосу поглощения АКНЧ были зарегистрированы спектры поглощения ловушки на синглетный кислород ADMA, добавленной к исследуемым коллоидам АКНЧ с ФС в различных концентрациях. Зарегистрированные до и после облучения спектры поглощения ADMA приведены на рис. 5а.

Видно, что с увеличением концентрации фталосенса в коллоиде с 1 мг/л до 5 мг/л происходит умень-

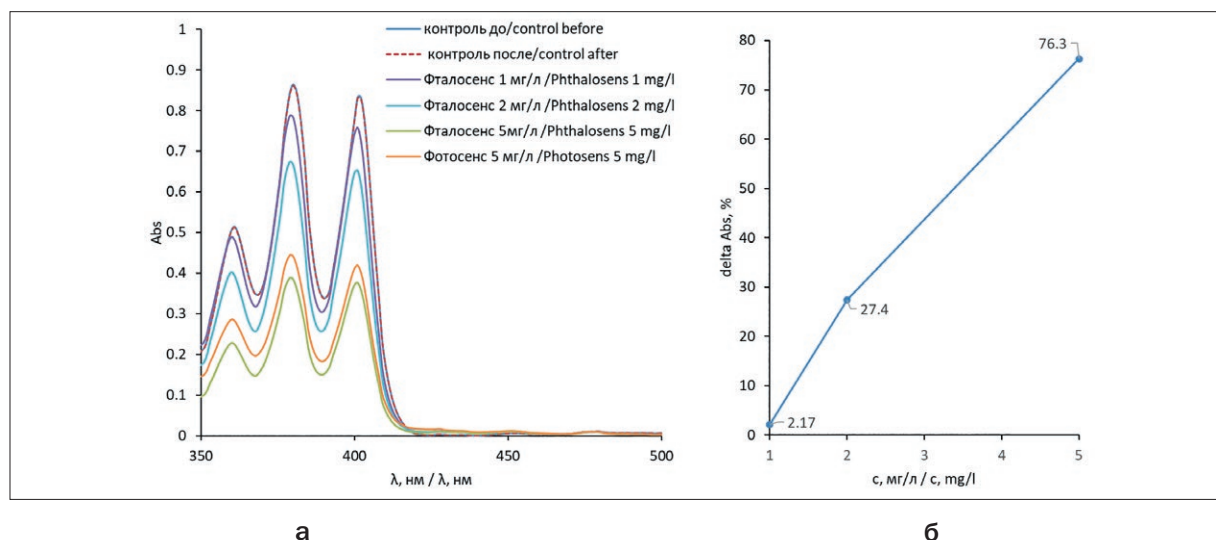


Рис. 5. а – оптическое поглощение ловушки на синглетный кислород ADMA до и после облучения коллоидов АКНЧ с различной концентрацией фталосенса и фотосенса для оценки генерации синглетного кислорода, контроль – смесь фталосенса с ADMA без добавления АКНЧ; б – процентное изменение оптического поглощения ловушки ADMA в зависимости от концентрации фталосенса в коллоиде.

Fig. 5. а – optical absorption of the singlet oxygen trap ADMA before and after irradiation of UCNPs colloids with different concentrations of phthalosens and photosens to assess the singlet oxygen generation, control – mix of phthalosens and ADMA without UCNPs; б – percentage change in the optical absorption of the ADMA depending on the Phthalosens concentration in the colloid.

шение оптического поглощения ловушки после облучения по сравнению со значением до облучения, что говорит о том, что с ростом концентрации фталосенса увеличивается количество переданной от АКНЧ на фталосенс энергии и, соответственно, растет генерация синглетного кислорода. Процентное изменение оптического поглощения для различных концентраций фталосенса до и после облучения изображено на рис. 5б. С ростом концентрации ФС наблюдается увеличение эффективности генерации синглетного кислорода, что свидетельствует о том, что АКНЧ обеспечивают эффективную передачу энергии и возбуждение ФС в исследуемом диапазоне концентраций. Эффективность генерации синглетного кислорода фталосенсом сравнима с эффективностью генерации для фотосенса.

Заключение

В ходе работы было проведено исследование процессов передачи энергии от АКНЧ (в качестве сенсибилизатора флуоресценции ФС выступают ионы Er^{3+}) на молекулы ФС фотосенс и фталосенс и возможности проведения ФДТ при ИК-возбуждении. При помощи спектроскопических и время-разрешенных методов продемонстрировано, что для фталосенса и фотосенса наблюдается сильное перекрытие спектров поглощения со спектрами ап-конверсионной люминесцен-

ции, а также зафиксирована эффективная передача энергии. Расчётная эффективность передачи энергии по механизму Фёрстера составила 41% для системы АКНЧ + фотосенс и 69% для АКНЧ + фталосенс. Установлено, что основным механизмом передачи энергии является безызлучательный. Экспериментально и теоретически доказано, что наблюдается связывание молекул ФС с АКНЧ посредством ПАВ, приводящее к сокращению расстояния между ними, за счет чего реализуется эффективная безызлучательная передача энергии. Кроме того, продемонстрирована генерация синглетного кислорода ФС фталосенс при возбуждении посредством передачи энергии от АКНЧ, возбуждаемых излучением длиной волны 980 нм. При этом, с ростом концентрации ФС наблюдается увеличение эффективности генерации синглетного кислорода, что свидетельствует о том, что АКНЧ обеспечивают эффективную передачу энергии и возбуждение ФС в исследованном диапазоне концентраций ФС.

Исследование выполнено в рамках Госзадания МИФИ: «Новые явления при взаимодействии лазерного излучения, плазмы, корпускулярных и радиационных потоков с конденсированными средами как основа инновационных технологий» мнемокод 0723–2020–0035, 2020–2022 гг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Algorri, J.F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L., López-Higuera, J.M. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews//Cancers. – 2021. – Vol. 13. – P. 4447. <https://doi.org/10.3390/cancers13174447>
2. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища//Biomedical Photonics. – 2020. Vol. 9 (4). – P. 31–39. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>
3. Семенов Д.Ю., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Странадко Е.Ф., Шубин В.К., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Щербук А.Н., Морозов С.В., Захаров Ю.И. Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы)//Biomedical Photonics. – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 25–31. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-25-31>
4. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial)//Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2016. – T. 16. – C. 106–109. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
5. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
6. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how//Photochemical & Photobiological Sciences. – 2002. – Vol. 1. – P. 1–21.
7. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy//Anticancer Research. – 2001. – Vol. 21 (6). – P. 4271–4277.
8. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В., и др Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей//Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 109–118.
9. Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I., Smirnov V.V., Zhitkova M.B. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases//Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – 1996. – Vol. 2625. – P. 281–287.
10. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Boulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi//Quantum Electronics. – 2002. – Vol. 32 (11). – P. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
11. Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy//European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – T. 41, № 3. – C. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
12. Панасейкин Ю.А., Филоненко Е.В., Севрюков Ф.Е., Капинус В.Н., Полькин В.В., Исаев П.А., Каприн А.Д., Иванов С.А. Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта//Biomedical Photonics. – 2021. – Vol. 10 (3). – P.32–38. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38>
13. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатянова А.С., Денисенко М.В., Эпатов Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С. К истории развития лучевой терапии (часть I)//Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 52–62. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62
14. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M. R Photodynamic therapy and anti-tumour immunity//Nature Reviews Cancer. – 2006. Vol. 6 (7). – P. 535–45.

REFERENCES

1. Algorri, J.F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L., López-Higuera, J.M. Photodynamic Therapy: A Compendium of Latest Reviews, *Cancers*, 2021, vol. 13, pp. 4447. <https://doi.org/10.3390/cancers13174447>
2. Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G., Zarochentseva N.V., Rovinskaya O.V., Ivanova-Radkevich V.I., Kaprin A.D. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 31–39. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39
3. Semyonov D.Yu., Vasil'ev Yu.L., Dydykin S.S., Stranadko E.F., Shubin V.K., Bogomazov Yu.K., Morokhotov V.A., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Zakharov Yu.I. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review of literature), *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 25–31. (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-1-25-31
4. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016, vol. 16, pp. 106–109. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009
5. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN, *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 367–374. doi: 10.1117/12.199169
6. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2002, Vol. 1, pp. 1–21.
7. Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy, *Anticancer Research*, 2001, vol. 21, no. 6, pp. 4271–4277.
8. Sanarova E.V., Lantsova A.V., Dmitrieva M.V., et al. Photodynamic therapy – a way to increase the selectivity and effectiveness of tumor treatment, *Russian Biotherapeutic journal*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 109–118.
9. Sokolov V.V., Chissov V.I., Yakubovskaya R.I. et al. Photodynamic therapy (PDT) of malignant tumors by photosensitizer photosens: results of 45 clinical cases. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1996, vol. 2625, pp. 281–287.
10. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V. et al. Combination of fluorescence imaging and local spectrophotometry in fluorescence diagnostics of early cancer of larynx and bronchi, *Quantum Electronics*, 2002, vol. 32, no. 11, pp. 963–969. doi: 10.1070/QE2002v032n11ABEH002329
11. Pikin O., Filonenko E., Mironenko D., Vursol D., Amiraliev A. Fluorescence thoracoscopy in the detection of pleural malignancy, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012, vol. 41, no. 3, pp. 649–652. doi: 10.1093/ejcts/ezr086
12. Panaseykin Y.A., Filonenko E.V., Sevryukov F.E., Kapinus V.N., Polkin V.V., Isaev P.A., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Possibilities of photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors of the oral cavity, *Biomedical Photonics*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 32–38 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-3-32-38
13. Kaprin A.D., Mardinskiy Yu.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatianova A.S., Denisenko M.V., Epatoval T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S. The history of radiation therapy (part I), *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52–62 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-1-52-62
14. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M. R Photodynamic therapy and anti-tumour immunity, *Nature Reviews Cancer*, 2006, vol. 6, no. 7, pp. 535–545 (In Russ.).
15. Clement M., Daniel G., Trelles M. Optimising the design of a broad band light source for the treatment of skin, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2005, vol. 7, no. 3, pp. 177–189.

15. Clement M., Daniel G., Trelles M. Optimising the design of a broad band light source for the treatment of skin//*Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. – 2005. – Vol. 7 (3). – P. 177–189.
16. Pierroz V., Folcher M. From Photobiolumination to Optogenetics, Recent Advances in NIR Light Photomedicine Applications//*Journal of molecular and genetic medicine*. – 2018. – Vol. 2 (2). – P. 1–7.
17. Wang F., Banerjee D., Liu Y., et al. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy//*Analyst*. – 2010. – Vol. 135 (8). – P. 1839–1854.
18. Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. Алгоритм определения оптимального числа волокон используемых при внутритканевой фотодинамической терапии рака молочной железы на основании диффузионного уравнения//*Biomedical Photonics*. – 2019. Vol. 8 (4). – P. 17–27.
19. Can T.X., Svensson N., Axelsson J., et al. Autofluorescence insensitive imaging using upconverting nanocrystals in scattering media//*Applied Physics Letters*. – 2008. – Vol. 93 (17). – P. 171103.
20. Nyk M., Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., et al. High contrast in vitro and in vivo photoluminescence bioimaging using near infrared to near infrared up-conversion in Tm³⁺ and Yb³⁺ doped fluoride nanophosphors//*Nano Letters*. – 2008. – Vol. 8 (11). – P. 3834–3838.
21. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review//*Physics in Medicine and Biology*. – 2013. – Vol. 58 (14). – P. 5007–5008.
22. Gallavardin T., Maurin M., Marotte S., et al. Photodynamic therapy and two-photon bio-imaging applications of hydrophobic chromophores through amphiphilic polymer delivery//*Photochemical and Photobiological Sciences*. – 2011. – Vol. 10 (7). – P. 1216–1225.
23. Velusamy M., Shen J.Y., Lin J.T., et al. A New Series of Quadrupolar Type Two-Photon Absorption Chromophores Bearing 11,12-Dibutoxydibenzo [a, c]-phenazine Bridged Amines; Their Applications in Two-Photon Fluorescence Imaging and Two-Photon Photodynamic Therapy//*Advanced Functional Materials*. – 2009. – Vol. 19 (15). – P. 2388–2397.
24. Chen G., Shen J., Ohulchanskyy T.Y., et al. (alpha-NaYbF₄: Tm³⁺)/CaF₂ Core/Shell Nanoparticles with Efficient Near-Infrared to Near-Infrared Upconversion for High-Contrast Deep Tissue Bioimaging//*ACS Nano*. – 2012. – Vol. 6 (9). – P. 8280–8287.
25. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for potential cancer theranostics//*Ther. Deliv.* – 2011. – Vol. 2 (10). – P. 1235–1239. doi: 10.4155/tde.11.93. PMID: 22826879.
26. Liu W., Chen R., He S. Ultra-stable near-infrared Tm³⁺-doped up-conversion nanoparticles for in vivo wide-field two-photon angiography with a low excitation intensity//*Journal of innovative optical health sciences*. – 2019. – Vol. 12 (3). – P. 1950013.
27. Tse W.H., Chen L., McCurdy C.M., et al. Development of biocompatible NaGdF₄: Er³⁺, Yb³⁺ upconversion nanoparticles used as contrast agents for bio-imaging//*The Canadian Journal of Chemical Engineering*. – 2019. – Vol. 97 (10). – P. 2678–2684.
28. Xu J., Gulzar A., Yang P., et al. Recent advances in near-infrared emitting lanthanide-doped nanoconstructs: Mechanism, design and application for bioimaging//*Coordination Chemistry Reviews*. – 2019. – Vol. 381. – P. 104–134.
29. Xue X.J., Wang F., Liu X.G. Emerging functional nanomaterials for therapeutics//*Journal of Materials Chemistry*. – 2011. – Vol. 21 (35). – P. 13107–13127.
30. Mader H.S., Kele P., Saleh S.M., et al. Upconverting luminescent nanoparticles for use in bioconjugation and bioimaging//*Current Opinion in Chemical Biology*. – 2010 – Vol. 14 (5). – P. 582–596.
31. Shen, J., Zhao L., Han G. Lanthanide-doped upconverting luminescent nanoparticle platforms for optical imaging-guided drug delivery and therapy//*Advanced drug delivery reviews*. – 2012. – Vol. 65 (5). – P. 744–755.
32. Pierroz V., Folcher M. From Photobiolumination to Optogenetics, Recent Advances in NIR Light Photomedicine Applications, *Journal of molecular and genetic medicine*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. 1–7.
33. Wang F., Banerjee D., Liu Y., et al. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy, *Analyst*, 2010, vol. 135, no. 8, pp. 1839–1854.
34. Ismael F.S., Amasha H.M., Bachir W.H. A diffusion equation based algorithm for determination of the optimal number of fibers used for breast cancer treatment planning in photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 17–27. doi: 10.24931/2413–9432–2019–8–4–17–27
35. Can T.X., Svensson N., Axelsson J., et al. Autofluorescence insensitive imaging using upconverting nanocrystals in scattering media, *Applied Physics Letters*, 2008, vol. 93, no. 17, pp. 171103.
36. Nyk M., Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., et al. High contrast in vitro and in vivo photoluminescence bioimaging using near infrared to near infrared up-conversion in Tm³⁺ and Yb³⁺ doped fluoride nanophosphors, *Nano Letters*, 2008, vol. 8, no. 11, pp. 3834–3838.
37. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review, *Physics in Medicine and Biology*, 2013, vol. 58, no. 14, pp. 5007–5008.
38. Gallavardin T., Maurin M., Marotte S., et al. Photodynamic therapy and two-photon bio-imaging applications of hydrophobic chromophores through amphiphilic polymer delivery, *Photochemical and Photobiological Sciences*, 2011, vol. 10, no. 7, pp. 1216–1225.
39. Velusamy M., Shen J.Y., Lin J.T., et al. A New Series of Quadrupolar Type Two-Photon Absorption Chromophores Bearing 11,12-Dibutoxydibenzo [a, c]-phenazine Bridged Amines; Their Applications in Two-Photon Fluorescence Imaging and Two-Photon Photodynamic Therapy, *Advanced Functional Materials*, 2009, vol. 19, no. 15, pp. 2388–2397.
40. Chen G., Shen J., Ohulchanskyy T.Y., et al. (alpha-NaYbF₄: Tm³⁺)/CaF₂ Core/Shell Nanoparticles with Efficient Near-Infrared to Near-Infrared Upconversion for High-Contrast Deep Tissue Bioimaging, *ACS Nano*, 2012 vol. 6, no. 9, pp. 8280–8287.
41. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for potential cancer theranostics, *Ther. Deliv.*, 2011, vol. 2, no. 10, pp. 1235–1239. doi: 10.4155/tde.11.93. PMID: 22826879.
42. Liu W., Chen R., He S. Ultra-stable near-infrared Tm³⁺-doped up-conversion nanoparticles for in vivo wide-field two-photon angiography with a low excitation intensity, *Journal of innovative optical health sciences*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 1950013.
43. Tse W.H., Chen L., McCurdy C.M., et al. Development of biocompatible NaGdF₄: Er³⁺, Yb³⁺ upconversion nanoparticles used as contrast agents for bio-imaging, *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 2019, vol. 97, no. 10, pp. 2678–2684.
44. Xu J., Gulzar A., Yang P., et al. Recent advances in near-infrared emitting lanthanide-doped nanoconstructs: Mechanism, design and application for bioimaging, *Coordination Chemistry Reviews*, 2019, vol. 381, pp. 104–134.
45. Xue X.J., Wang F., Liu X.G. Emerging functional nanomaterials for therapeutics, *Journal of Materials Chemistry*, 2011, vol. 21, no. 35, pp. 13107–13127.
46. Mader H.S., Kele P., Saleh S.M., et al. Upconverting luminescent nanoparticles for use in bioconjugation and bioimaging, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 582–596.
47. Shen, J., Zhao L., Han G. Lanthanide-doped upconverting luminescent nanoparticle platforms for optical imaging-guided drug delivery and therapy, *Advanced drug delivery reviews*, 2012, vol. 65, no. 5, pp. 744–755.
48. Liu Y., Meng X., Bu W. Upconversion-based photodynamic cancer therapy, *Coordination chemistry reviews*, 2019, vol. 379, pp. 82–98.
49. Obaid G., Russell D.A. Nanoparticles for PDT: Handbook of Photo

32. Liu Y., Meng X., Bu W. Upconversion-based photodynamic cancer therapy//Coordination chemistry reviews. – 2019. – Vol. 379. – P. 82–98.
33. Obaid G., Russell D. A. Nanoparticles for PDT: Handbook of Photomedicine/eds. M.R. Hamblin, Y.-Y. Huang. Boca Raton. – FL: Taylor & Francis, CRC Press. – 2013. – P. 367–378.
34. Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy//Theranostics. – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 267–274. doi: 10.7150/thno.5226
35. Wang C., Cheng L., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light//Advanced Functional Materials. – 2013. – Vol. 23 (24). P. 3077–3086. doi: 10.1002/adfm.201202992
36. Zhang L., Zeng L., Pan Y. et al. Inorganic photosensitizer coupled Gd-based upconversion luminescent nanocomposites for in vivo magnetic resonance imaging and near infrared-responsive photodynamic therapy in cancers//Biomaterials. – 2015. – Vol. 44, P. 82–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.040
37. Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy//Theranostics. – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 267–274.
38. Wang C., Cheng L., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light//Advanced Functional Materials. – 2013. – Vol. 23 (24). – P. 3077–3086.
39. Duan X., Chan C., Lin W. Nanoparticle-mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy//Angewandte Chemie International Edition. – 2019. – Vol. 58 (3). – P. 670–680.
40. Auzel F. Upconversion and anti-Stokes processes with f and d ions in solids//Chemical Reviews. – 2004. – Vol. 104 (1). – P. 139–173.
41. Terenin A.N. Photochemical processes in aromatic compounds//Acta physicochim. UESS. – 1943. – Vol. 18 (4). – P. 210–241.
42. Wang L., Yan R., Huo Z., et al. Fluorescence resonant energy transfer biosensor based on upconversion-luminescent nanoparticles//Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – Vol. 44 (37). – P. 6054–6057.
43. Rantanen T., Jarvenpää M.-L., Vuojola J., et al. Upconverting phosphors in a dual-parameter LRET-based hybridization assay//Analyst. – 2009. – Vol. 134. – P. 1713–1716.
44. Jo E.J., Mun H., Kim M.G. Homogeneous immunosensor based on luminescence resonance energy transfer for glycated hemoglobin detection using upconversion nanoparticles//Analytical Chemistry. – 2016. – Vol. 88 (5). – P. 2742–2746.
45. Rantanen T.; Pääkkilä H.; Jämsen L., et al. Tandem dye acceptor used to enhance upconversion fluorescence resonance energy transfer in homogeneous assays//Analytical Chemistry. – 2007. – Vol. 79. – P. 6312–6318.
46. Vetrone F., Naccache R., Morgan C.G., et al. Luminescence resonance energy transfer from an upconverting nanoparticle to a fluorescent phycobiliprotein//Nanoscale. – 2010. – Vol. 2 (7). – P. 1185–1189.
47. Cheng L., Yang K., Shao M., et al. Multicolor in vivo imaging of upconversion nanoparticles with emissions tuned by luminescence resonance energy transfer//The Journal of Physical Chemistry C. – 2011. – Vol. 115 (6). – P. 2686–2692.
48. Ding Y., Wu F., Zhang Y., et al. Interplay between Static and Dynamic Energy Transfer in Biofunctional Upconversion Nanoparticles//Journal of Physical Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 6. – P. 2518–2523.
49. Muhr V., Würth C., Kraft M., et al. Particle-Size-Dependent Förster Resonance Energy Transfer from Upconversion Nanoparticles to medicine/eds. M.R. Hamblin, Y.-Y. Huang. Boca Raton. FL: Taylor & Francis, CRC Press, 2013, pp. 367–378.
50. Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy, *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 267–274. doi: 10.7150/thno.5226
51. Wang C., Cheng L., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light, *Advanced Functional Materials*, 2013, vol. 23, no. 24, pp. 3077–3086. doi: 10.1002/adfm.201202992
52. Zhang L., Zeng L., Pan Y. et al. Inorganic photosensitizer coupled Gd-based upconversion luminescent nanocomposites for in vivo magnetic resonance imaging and near infrared-responsive photodynamic therapy in cancers, *Biomaterials*, 2015, Vol. 44, pp. 82–90. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.040
53. Shan G., Weissleder R., Hilderbrand S.A. Upconverting organic dye doped core-shell nano-composites for dual-modality NIR imaging and photo-thermal therapy, *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 4, pp. 267–274.
54. C. Wang, L. Cheng, Z. Liu Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light, *Advanced Functional Materials*, 2013, vol. 23, no. 24, pp. 3077–3086.
55. Duan X., Chan C., Lin W. Nanoparticle-mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy, *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, vol. 58, no. 3, pp. 670–680.
56. Auzel F. Upconversion and anti-Stokes processes with f and d ions in solids, *Chemical Reviews*, 2004, vol. 104, no. 1, pp. 139–173.
57. Terenin A.N. Photochemical processes in aromatic compounds, *Acta physicochim. UESS*, 1943, vol. 18, no. 4, pp. 210–241.
58. Wang L., Yan R., Huo Z., et al. Fluorescence resonant energy transfer biosensor based on upconversion-luminescent nanoparticles, *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, vol. 44, no. 37, pp. 6054–6057.
59. Rantanen T., Jarvenpää M.-L., Vuojola J., et al. Upconverting phosphors in a dual-parameter LRET-based hybridization assay, *Analyst*, 2009, vol. 134, pp. 1713–1716.
60. Jo E.J., Mun H., Kim M.G. Homogeneous immunosensor based on luminescence resonance energy transfer for glycated hemoglobin detection using upconversion nanoparticles, *Analytical Chemistry*, 2016, vol. 88, no. 5, pp. 2742–2746.
61. Rantanen T.; Pääkkilä H.; Jämsen L., et al. Tandem dye acceptor used to enhance upconversion fluorescence resonance energy transfer in homogeneous assays, *Analytical Chemistry*, 2007, vol. 79, pp. 6312–6318.
62. Vetrone F., Naccache R., Morgan C.G., et al. Luminescence resonance energy transfer from an upconverting nanoparticle to a fluorescent phycobiliprotein, *Nanoscale*, 2010, vol. 2, no. 7, pp. 1185–1189.
63. Cheng L., Yang K., Shao M., et al. Multicolor in vivo imaging of upconversion nanoparticles with emissions tuned by luminescence resonance energy transfer. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2011, Vol. 115 (6), pp. 2686–2692.
64. Ding Y., Wu F., Zhang Y., et al. Interplay between Static and Dynamic Energy Transfer in Biofunctional Upconversion Nanoparticles, *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2015, vol. 6, pp. 2518–2523.
65. Muhr V., Würth C., Kraft M., et al. Particle-Size-Dependent Förster Resonance Energy Transfer from Upconversion Nanoparticles to Organic Dyes, *Analytical Chemistry*, 2017, vol. 89, no. 9, pp. 4868–4874.
66. Shao W., Chen G., Kuzmin A., et al. Tunable narrow band emissions from dye-sensitized core/shell/shell nanocrystals in the second near-infrared biological window, *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2018, vol. 9, no. 1, pp. 1–5.

- to Organic Dyes//Analytical Chemistry. – 2017. – Vol. 89 (9). – P. 4868–4874.
50. Shao W., Chen G., Kuzmin A., et al. Tunable narrow band emissions from dye-sensitized core/shell/shell nanocrystals in the second near-infrared biological window//Journal of the American Chemical Society. – 2016. – Vol. 138 (50). – P. 16192–16195.
 51. Drees C., Raj A.N., Kurre R., et al. Engineered Upconversion Nanoparticles for Resolving Protein Interactions inside Living Cells//Angewandte Chemie International Edition. – 2016. – Vol. 55 (38). – P. 11668–11672.
 52. Pominova D., Proydakova V., Romanishkin I., et al. Temperature sensing in the short-wave infrared spectral region using core-shell NaGdF₄: Yb³⁺, Ho³⁺, Er³⁺@NaYF₄ nanothermometers//Nanomaterials. – 2020. – 10 (10). – P. 1992
 53. Pominova, D., Romanishkin, I., Proydakova, V., et al Optimization of upconversion luminescence excitation mode for deeper in vivo bioimaging without contrast loss or overheating.//Methods and Applications in Fluorescence. – 2020. – Vol. 8. – P. 025006
 54. Kuznetsova, N.A., Gretsova N.S., Yuzhakova O.A., et al. New reagents for determination of the quantum efficiency of singlet oxygen generation in aqueous media//Russian Journal of General Chemistry. – 2001. – Vol.71 (1). – P. 36–41
 55. Kuznetsova, N.A., Gretsova N.S., Yuzhakova O.A., et al. New reagents for determination of the quantum efficiency of singlet oxygen generation in aqueous media, *Russian Journal of General Chemistry*, 2001, vol. 71, no. 1, pp. 36–41.
 56. Drees C., Raj A.N., Kurre R., et al. Engineered Upconversion Nanoparticles for Resolving Protein Interactions inside Living Cells, *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, vol. 55, no. 38, pp. 11668–11672.
 57. Pominova D., Proydakova V., Romanishkin I., et al. Temperature sensing in the short-wave infrared spectral region using core-shell NaGdF₄: Yb³⁺, Ho³⁺, Er³⁺@NaYF₄ nanothermometers, *Nanomaterials*, 2020, vol. 10, no. 10, pp. 1992.
 58. Pominova, D., Romanishkin, I., Proydakova, V., et al Optimization of upconversion luminescence excitation mode for deeper in vivo bioimaging without contrast loss or overheating, *Methods and Applications in Fluorescence*, 2020, vol. 8, pp. 025006.
 59. Kuznetsova, N.A., Gretsova N.S., Yuzhakova O.A., et al. New reagents for determination of the quantum efficiency of singlet oxygen generation in aqueous media, *Russian Journal of General Chemistry*, 2001, vol. 71, no. 1, pp. 36–41.