

НАНОКОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ ЛЕКСАН-ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ ДЛЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

И.П. Шилов¹, А.В. Иванов^{2,3}, Н.П. Ивановская^{1,4}, К.С. Щамхалов¹,
В.Н. Никифоров⁵, А.П. Сафронов⁵, В.М. Маркушев¹, В.Д. Румянцева^{1,6}

¹ Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,
Фрязинский филиал, Фрязино

² Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва

³ Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России, Москва

⁴ ГосНИИ биологического приборостроения ФМБА России, Москва

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Физический факультет, Москва

⁶ Московский технологический университет – Институт тонких химических
технологий, Москва

Описаны методика синтеза и спектрально-люминесцентные свойства наночастиц, содержащих иттербиевый комплекс диметилового эфира протопорфирина IX в полимерной матрице на основе лексана, перспективных для использования в диагностике новообразований. Для целей тера-ностики проведен синтез многофункциональных наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и лексан-полимерную оболочку, включающую иттербиевые комплексы порфиринов. Наночасти-цы оксидов железа ответственны за проведение процедуры локальной гипертермии при воздей-ствии высокочастотного магнитного поля.

Ключевые слова: люминесцентная диагностика, иттербиевые комплексы порфиринов, лексан, наночастицы оксидов железа, терагностика

Введение

Объединение диагностических и тера-певтических функций в одной и той же струк-туре является базовым принципом нового на-правления персонализированной медицины – терагностики [1]. Ранее было показано, что ит-тербиевые комплексы порфиринов (ИКП), в частности иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-диметоксигематопорфирина IX, могут быть использованы в качестве одного из основ-ных компонентов создаваемых наноконпози-

тов для терагностики рака. Так, иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-диметоксигема-топорфирина IX был использован для функцио-нализации композитных наночастиц, состоя-щих из золото-серебряных наноклеток, покры-тых мезопористой оболочкой из двуокиси крем-ния [2]. Такие наноструктуры обладают рядом важных свойств, включая легко настраивае-мый плазмонный резонанс наноклеток (650–950 нм) и удобство функционализации по-ристой оболочки двуокиси кремния [3].

В настоящее время проводятся интенсивные исследования наноразмерных иттербиевых комплексов порфиринов, которые являются перспективными субстанциями для люминесцентной диагностики (ЛД) визуально и эндоскопически доступных форм рака в ближней ИК (БИК) области спектра (700–1100) нм, а также и для тераностики опухолей [4]. Эти соединения характеризуются люминесцентным сигналом повышенной интенсивности в спектральном диапазоне 900–1100 нм. Они обладают высоким коэффициентом экстинкции $\sim 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ и временем жизни люминесценции до 20 мкс. Кроме того, некоторые из них относятся к природным порфиринам и, следовательно, малотоксичны [5, 6].

Однако люминесценция иона иттербия в его комплексах, в том числе и порфириновых, тушится колебаниями ОН-осцилляторов и поэтому в водных растворах она имеет значительно меньшие значения квантового выхода и времени жизни люминесценции [7]. Подобным действием, но в меньшей степени, обладают и СН-осцилляторы. Из этого следует, что для увеличения диагностического потенциала ИКП необходимо по мере возможности изолировать их от тушащего действия внешней среды.

С этой целью в данной работе на примере иттербиевого комплекса диметилового эфира протопорфирина IX (Yb(асас)-ДМЭ ПП IX) изучено влияние дополнительного комплексообразователя – триоктилфосфиноксида (ТОФО) и наличия полимерной матрицы типа Лексан (ЛПМ) на спектрально-люминесцентные характеристики ИКП. Кроме того, для целей тераностики был проведен синтез наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и лексан-полимерную оболочку, включающую ИКП на основе тетраметилового эфира гематопорфирина Yb(асас)-ТМЭ ГП IX. При этом предполагается, что наночастицы оксидов железа в дальнейшем позволят проведение процедуры локальной ферромагнитной гипертермии [8].

Материал и методы

Yb(асас)-ДМЭ ПП IX и Yb(асас)-ТМЭ ГП IX в виде ацетилацетонатных комплексов были получены в соответствии с методом, описанном в [6]. Лексан – производства компании General Electric Plastics (США); бычий сывороточный альбумин (БСА), тетрагидрофуран

(ТГФ), ТОФО, детергент Тритон X-100 – производства компании Sigma-Aldrich, США.

Включение ТОФО в ИКП проводили в растворе ТГФ за 15 мин до синтеза наночастиц. Синтез лексановых наночастиц, нагруженных Yb(асас)-ДМЭ ПП IX, осуществляли по аналогии с методом, предложенным в работе [9], в нашей модификации, приводящей к получению частиц большего диаметра [10]. Для этого к 4,875–4,750 мл бидистиллированной воды прибавляли при обработке ультразвуком 0,125–0,250 мл раствора полимера в ТГФ (4 мг/мл), содержащем ИКП в концентрации порядка 10^{-5} – 10^{-6} моль/л и 0,035 % (вес/объем) Тритон X-100 в пересчете на конечный объем суспензии. Перед исследованием из суспензии удаляли ТГФ подогревом при 50°C.

Наночастицы оксидов железа FeO_x были получены с использованием метода электрического взрыва металлической проволоки посредством высоковольтных электрических импульсов (30 кВ, 1 Гц). Детальное описание метода и оборудования изложено в [11–13]. Наночастицы, содержащие ядро оксидов железа и полимерную оболочку, включающую ИКП (структура: ЛПМ+ИКП+ FeO_x), были синтезированы по следующей методике. К озвучиваемой водной суспензии FeO_x добавляли предварительно смешанные растворы лексана, Yb-ТМЭ ГП IX, ТОФО и Тритона X-100 в ТГФ в вышеуказанных пропорциях, продолжали озвучивание в течение 3 мин, после чего испаряли ТГФ при 50°C, доводили объем до исходного (5 мл) и анализировали.

Структурные формулы отдельных составляющих получаемых наночастиц представлены на рис. 1.

Спектры возбуждения люминесценции растворов и суспензий наночастиц, содержащих ИКП, получали на макетной установке (разработка ГосНИИ БП), в которой использовался блок возбуждения от спектрофлуориметра Jobin Yvon 3D (Франция), а блок регистрации люминесценции представлял фотоприемное устройство на основе фотодиода, чувствительного к спектральной области (600–1100) нм, перед которым установлен набор светофильтров с максимумом пропускания 975 нм и полушириной полосы 70 нм. Остаточную люминесценцию порфиринового макроцикла снимали на коммерческом спектрофлуориметре Varioscans Flash фирмы Thermo Scientific. Спектры поглощения-рассеяния суспензий, содержащих FeO_x ,

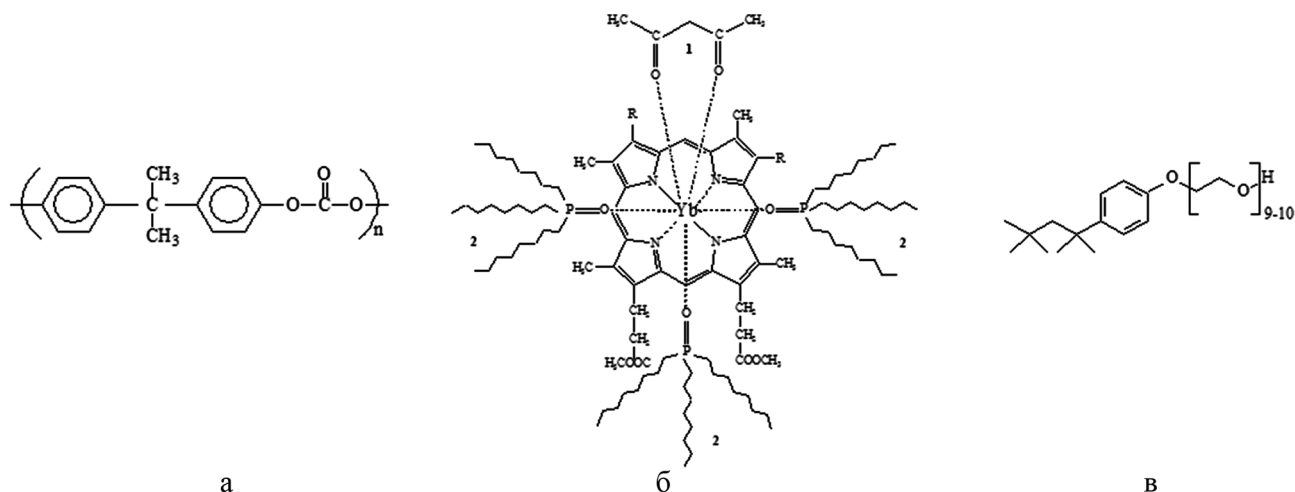


Рис. 1. Структурные формулы отдельных компонентов наночастиц: а – лексан; б – Yb-ДМЭ ПП IX ($R=-CH=CH_2$) или Yb-ТМЭ ГП IX ($R=-CH(OCH_3)-CH_3$), где 1 – ацетилацетон, 2 – ТОФО; в – Тритон X-100

получали на спектрофотометре Shimadzu UV-1650PC.

Спектрально-кинетические характеристики (спектры в диапазоне 800–1060 нм и времена жизни люминесценции) получали с помощью разработанного в ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН измерительного стробоскопического стенда с возбуждением в видимом диапазоне спектра, предназначенного для исследования кинетики люминесценции малотоксичных ФС на основе комплексов порфиринов с редкоземельными элементами (Yb, Nd) [14]. Источником излучения служил импульсный лазер LS-2132 фирмы Lotis-Tii на кристалле алюмоиттриевого граната с ионами неодима с длиной волны излучения 532 нм. Параметры лазерного излучения: частота следования импульсов 10 Гц, энергия в одиночном импульсе 100 мДж, длительность импульса по уровню 0,5 10 нс. В регистрационном канале использовали монохроматор МДР-23 с камерой ВИДЕОСКАН-285-USB на ПЗС-матрице SONY ICX285AL (для получения спектров эмиссии) или с ФЭУ-83 (для снятия кинетических кривых). Времена жизни люминесценции для всех образцов получены при длине волны эмиссии 976 нм.

Размер наночастиц в суспензии определяли методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре “Курс-3” [15], позволяющем проводить измерения в диапазоне от 0,5 нм до 10^4 нм.

Результаты и обсуждение

Проведенная оценка распределения синтезированных частиц лексан-полимерная матрица (ЛПМ)+ИКП по размерам показала, что с увеличением концентрации полимера в реакционном объеме получают частицы большего диаметра. Полидисперсность суспензий не превышала 11 %, средний диаметр частиц (табл. 1) составил от 138 нм (серия 5) до 180 нм (серия 6) при изменении концентрации полимера от 100 до 200 мкг/мл реакционного объема.

На рис. 2–4 приведены типичные примеры спектров возбуждения и эмиссии, а также кривых затухания люминесценции суспензий синтезированных наночастиц. В табл. 1 сведены полученные из этих данных спектрально-люминесцентные характеристики различных серий суспензий в сравнении с аналогичными характеристиками Yb(acac)-ДМЭ ПП IX в среде органического растворителя (ТГФ) и в адсорбированном на БСА состоянии. Значения интенсивности люминесценции I получены при возбуждении в максимуме полосы Сорс для каждого образца. Водный раствор БСА (более гидрофобное окружение) выбран для сравнения потому, что в нем наблюдалась достаточно интенсивная люминесценция комплекса, почти отсутствующая в водном растворе (серия 2) 2×10^{-6} М Yb(acac)-ДМЭ ПП IX. [4]. Приведены

Таблица 1

**Спектрально-люминесцентные характеристики нанокompозитов, содержащих ИКП
в лексан-полимерной матрице**

Окружение ИКП Серия частиц	Yb-ДМЭ ПП IX, моль/л суспензии	ТОФО, моль/л суспензии	Лексан, мкг/мл суспензии	$\lambda_{\text{возб.}}$, нм	I, отн.ед.	τ , мкс $\lambda_{\text{возб.}}=532$ нм	Диаметр частиц, нм
ТГФ	2×10^{-6}	–	–	419	128	12	
БСА, 5 мг/мл	2×10^{-6}	–	–	415	72	3,5	
2	2×10^{-6}	–	100	415	31	6,5	
3	2×10^{-6}	6×10^{-6}	100	419	270	10,0	
4	2×10^{-6}	12×10^{-6}	100	419	430	14,0	
5	2×10^{-6}	18×10^{-6}	100	419	440	–	138
6	2×10^{-6}	18×10^{-6}	200	419	546	–	180
7	4×10^{-6}	36×10^{-6}	200	419	1100	17	
7а	4×10^{-6}	36×10^{-6}	166	419	710	–	
8	8×10^{-6}	48×10^{-6}	166	419	685	–	165
9	8×10^{-6}	72×10^{-6}	166	419	560	–	

Примечания: значения интенсивности люминесценции I получены при возбуждении в максимуме полосы Сорe для каждого образца; тире – не определяется вследствие недостаточной чувствительности установки

также значения среднего гидродинамического диаметра частиц в зависимости от концентрации полимера в реакционной среде.

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

Представленный на рис. 3 спектр эмиссии наночастиц в БИК-диапазоне подтверждает, что в них сохраняется типичный для люминесценции ионов Yb^{3+} характер: наличие наиболее интенсивной полосы в области 980 нм, обусловленной основным (${}^2\text{F}_{5/2} \rightarrow {}^2\text{F}_{7/2}$) переходом, и появление дополнительных полос в области 925 и 1010 нм, обусловленных внутримультиплетными переходами.

Из кинетических характеристик люминесценции Yb^{3+} были определены времена жизни ИКП в различных средах. На рис. 4 представлены типичные кривые затухания люминесценции для наночастиц Yb(асас)-ДМЭ ПП IX+ЛПМ.

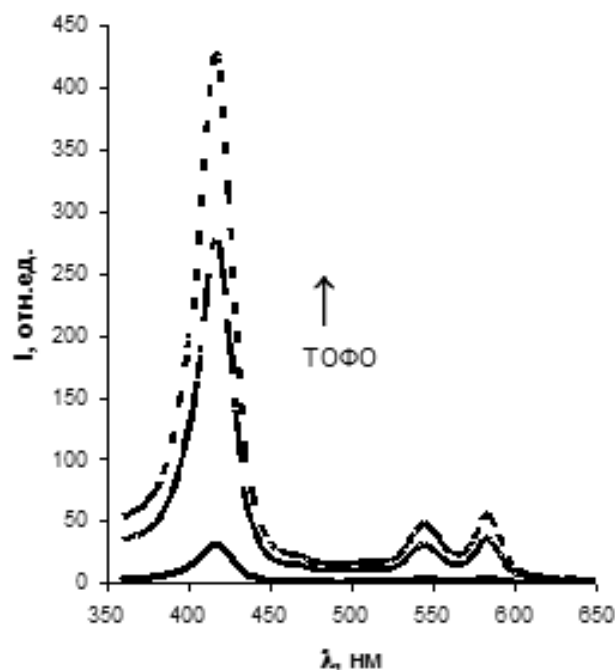


Рис. 2. Спектры возбуждения люминесценции наночастиц с различным содержанием ТОФО: серия 2 – 0, серия 3 – 6×10^{-6} М, серия 4 – 12×10^{-6} М ($\lambda_{\text{эм.}}$ 975 нм)

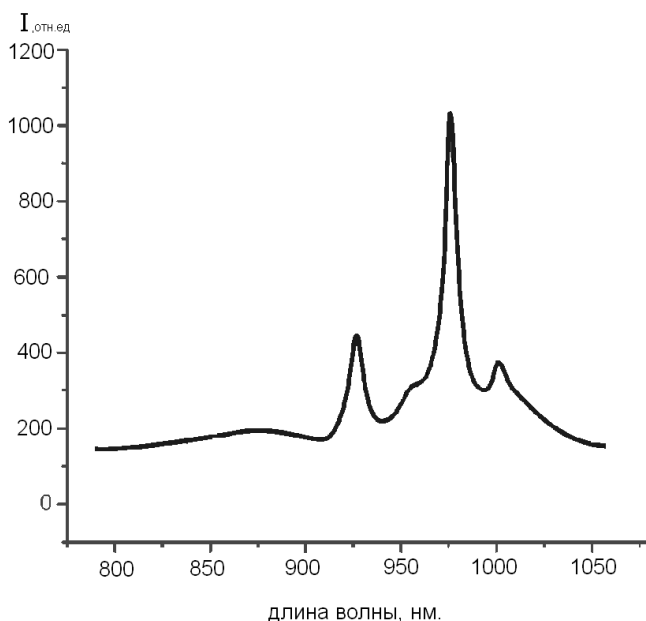


Рис. 3. Спектр эмиссии наночастиц $\text{Yb}(\text{acac})\text{-DMЭ ПП IX-LPM}$ в БИК области ($\lambda_{\text{возб}} 532 \text{ нм}$)

Из представленных в табл. 1 данных видно, что интенсивность (I) и время жизни люминесценции (τ) иона Yb^{3+} растут по мере увеличения содержания ТОФО в полимерной матрице (серия 2 – серия 4), причем для получения наивысших значений требуется ~ 2 -кратный его избыток над стехиометрическим количеством, необходимым для образования 9-дентатного комплекса (рис. 1б). Параллельно наблюдали снижение красной (остаточной) флуоресценции свободного основания порфирина в спектральном диапазоне 600–750 нм (рис. 5), что свидетельствует о более эффективном переносе энергии возбуждения с порфириновой матрицы на ион иттербия Yb^{3+} .

Дальнейшее увеличение количества ТОФО при прочих равных условиях (серия 5) практически не влияло на возрастание интенсивности люминесценции суспензии. Дополнительный рост интенсивности при том же соотношении $\text{Yb}(\text{acac})\text{-DMЭ ПП IX/ТОФО}$ (серия 6) был получен при повышении концентрации полимера в реакционной среде. Это можно объяснить тем, что в данном случае образовывались наночастицы большего диаметра, в которых относительно больший процент комплекса Yb^{3+} оказывался во внутреннем – гидрофобном окружении, а не на поверхности в контакте с

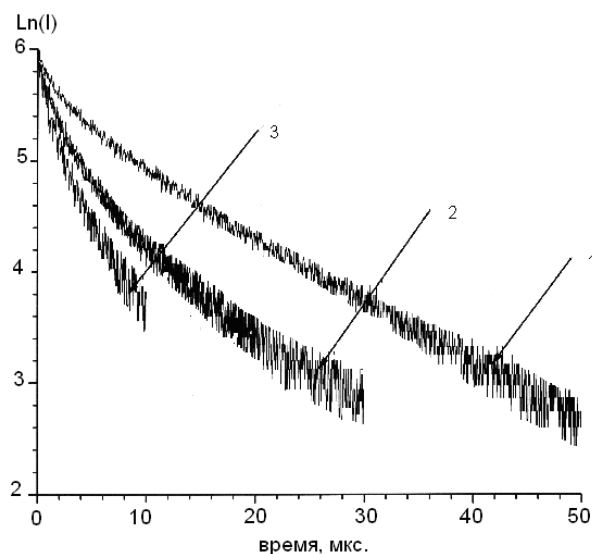


Рис. 4. Кинетика затухания люминесценции суспензии наночастиц Yb-DMЭПП-LPM : 1 – серия 7, 2 – серия 4, 3 – серия 2 ($\lambda_{\text{возб}} 532 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{эм.}} 976 \text{ нм}$)

водной средой (сравните серию 5 и серию 6), что и привело к увеличению квантового выхода люминесценции Yb^{3+} . Конечно, улучшению спектрально-люминесцентных характеристик способствует и повышение концентрации ИКП в частицах (серия 6 и серия 7), но лишь до определенных значений, ибо затем начинается кон-

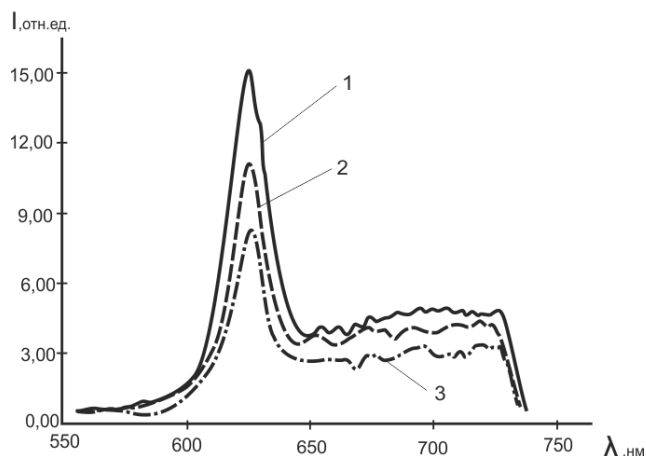


Рис. 5. Спектры эмиссии флуоресценции наночастиц ЛПМ+ИКП в красной области спектра, содержащих различные количества ТОФО: 1 – серия 2 – 0; 2 – серия 3 – $6 \times 10^{-6} \text{ М}$; 3 – серия 4 – $12 \times 10^{-6} \text{ М}$ ($\lambda_{\text{возб}} 404 \text{ нм}$)

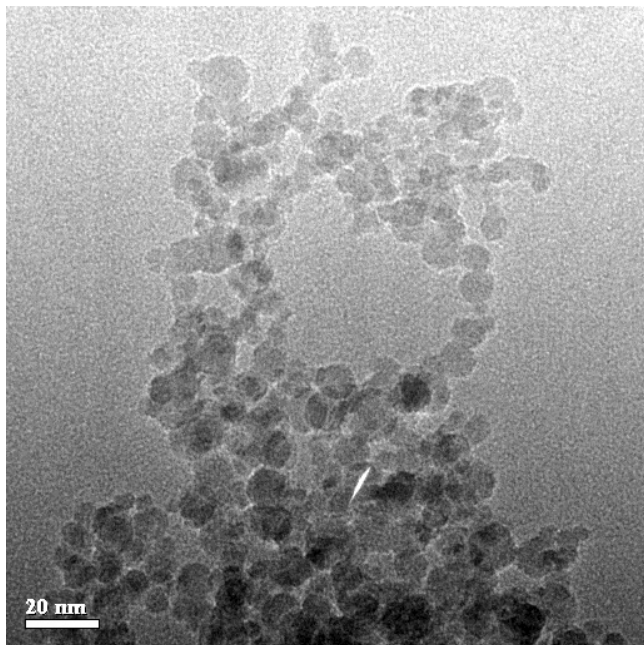


Рис. 6. ТЕМ-изображение магнитных наночастиц оксидов железа

центрационное тушение (сравните серию 7а – серию 9). Спектрально-люминесцентные характеристики водных дисперсий полученных наночастиц оставались неизменными в течение трех месяцев, что свидетельствует об их стабильности.

На рис. 6 представлен вид синтезированных магнитных наночастиц (МНЧ) оксидов железа, полученный методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЕМ). Электронная микроскопия показала, что форма полученных МНЧ близка к сферической. Распределение дисперсности частиц, полученное графическим анализом ТЕМ-изображений, представлено на рис. 7.

Измерения, проведенные методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре “Курс-3”, показали, что синтезированные МНЧ представляли собой достаточно грубодисперсный порошок следующего распределения по размерам (диаметрам): 3 нм – 25 %, 8 нм – 35 %, 10 нм – 10 %, 15 нм – 20 %, 35 нм – 5 %, частицы диаметром 45, 55, 70, 85, 95, 108, 118, 133 и 145 нм – ≤ 1 %. Средний диаметр составил 15,2 нм, удельная поверхность – 86 м²/г.

Посредством анализа рентгеновского дифракционного спектра (XRD) в МНЧ было обнаружено присутствие 93 % магнетита и

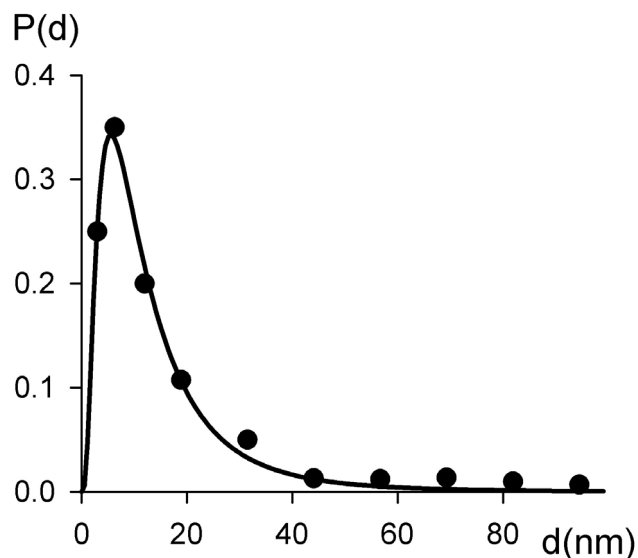


Рис. 7. Распределение частиц оксида железа по размерам (по данным ТЕМ)

6,4 % маггемита. Поскольку посредством анализа только данных XRD нельзя отличить структуру магнетита Fe_3O_4 от маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, то точный химический состав МНЧ был определен комбинацией анализа данных, полученных рентгеновским дифрактометром, и химического анализа с помощью редокс-титрования. Химический состав МНЧ, найденный этими двумя методами, был $\text{Fe}_{2.70}\text{O}_4$, который близок к стехиометрическому маггемиту $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ($\text{Fe}_{2.67}\text{O}_4$). В табл. 2 приведены концентрации ингредиентов, использованных при синтезе лексановых наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и ИКП (наноконпозиты ЛПМ+ИКП+ FeO_x), а в табл. 3 – их спектрофотометрические и спектрофлуориметрические характеристики.

Как видно из представленных данных, включение ядра FeO_x в наночастицы приводит к приблизительно 2-кратному снижению интенсивности люминесценции Yb-ТМЭ ГП IX в синтезированных вариантах наночастиц, несколько большему в случае меньшей толщины полимерной оболочки (с. 12 и с. 13) и несколько меньшему при увеличении ее толщины (с. 15). При этом в отсутствие ТОФО люминесценции практически не наблюдается (с. 14). При этом основная доля люминесценции приходится на самую мелкодисперсную (надосадочную) фракцию, что свидетельствует о том, что грубодисперсная суспензия, содержащая “крупные” ядра FeO_x , практически не люминесцирует.

Таблица 2

Концентрации компонентов в суспензии, использованных при синтезе наночастиц, содержащих ядро FeO_x и Yb-DMGPTMЭ в полимерной оболочке

№ серии наночастиц	FeO_x , мкг/мл	Yb-DMGPTMЭ ПП IX, моль/л	ТОФО, моль/л	Лексан, мкг/мл	Тритон X-100, %
10	–	4×10^{-6}	12×10^{-6}	180	0,035
12	80	4×10^{-6}	12×10^{-6}	180	0,035
13	80	4×10^{-6}	24×10^{-6}	180	0,035
14	80	4×10^{-6}	–	180	0,035
15	80	4×10^{-6}	24×10^{-6}	270	0,035
16	–	4×10^{-6}	24×10^{-6}	270	0,035

Примечание: использованное количество лексана соответствует расчетной толщине полимерной оболочки вокруг 15,2 нм ядра FeO_x , равной ~21 нм (серия 12 – серия 14) и ~30 нм (серия 15)

Таблица 3

Спектрофото- и спектрофлуориметрические характеристики суспензий наноконпозитов ЛПМ+ИКП+ FeO_x

№ серии наночастиц	Свежеприготовленная суспензия		(1–4)-суточная суспензия			
	D_{410}	I_{410}^{975} , отн.ед.	Естеств. надосадок		Ресуспендир. суспензия	
			D_{410}	I_{410}^{975} , отн.ед.	D_{410}	I_{410}^{975} , отн.ед.
10	1,29	68	1,29	68	1,29	68
12	2,37	30	1,37	31	2,36	34
13	2,22	25	0,31	23	2,25	25
14	3,07	3,1	1,5	3,8	н/о	н/о
15	2,60	40,5	н/о	н/о	н/о	н/о
16	1,41	73	н/о	н/о	н/о	н/о

Примечание: D_{410} – значение оптической плотности суспензии в полосе Сорe порфирина взято из спектра поглощения/рассеяния (D_{410} от 4×10^{-6} М раствора Yb-DMGPTMЭ в ТГФ 0,137); I_{410}^{975} – значение интенсивности люминесценции Yb-DMGPTMЭ при возбуждении в полосе Сорe и регистрации эмиссии на 975 нм (в растворе ТГФ оно составило 100 и 123 отн.ед. в отсутствии и присутствии 24×10^{-6} М ТОФО, соответственно)

Выводы

Для БИК-люминесцентной диагностики новообразований синтезированы наночастицы на основе лексана, поликарбонатного бисфенольного полимера, с инкорпорированными в него иттербиевыми комплексами ДМЭ ПП IX (структура: ЛПМ+ИКП). Показано, что включение ИКП в полимерную матрицу в присутствии дополнительного комплексообразователя ТОФО способствует увеличению интенсивности и времени жизни люминесценции Yb^{3+} до 17 мкс по сравнению со свободным комплексом при одновременном снижении остаточной флуоресценции основания порфириновой части комплекса, что свидетельствует о более эффективном переносе энергии возбуждения с порфириновой матрицы на ионы иттербия Yb^{3+} .

Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их

предпочтительного накопления в опухолевой ткани вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов опухоли, а также благодаря природной туморотропности порфириновой части комплекса. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения синтезированных наночастиц со структурой ЛПМ+ИКП для разработки чувствительных люминесцентных методов диагностики опухолей, эндоскопически доступной и поверхностной локализации.

Синтезированная структура типа ЛПМ+ИКП+ FeO_x может быть востребована для целей тераностики. Включение ядра FeO_x в наночастицы позволяет проводить контролируемую локальную высокочастотную гипертермию тканей, накопивших наноконпозит, хотя и приводит к незначительному уменьшению его диагностического потенциала (к приблизительно 2-кратному снижению интенсивности люми-

несценции ИКП). Однако этот недостаток может быть компенсирован некоторым увеличением дозы нанокompозита. Наши данные свидетельствуют о том, что для получения более качественных люминесцирующих наночастиц с ядром оксидов железа, содержащих ИКП, необходимо использовать более монодисперсную исходную суспензию FeO_x диаметром не более 10 нм, которую можно получать в плазменном разряде в ультразвуковом поле [16].

Список литературы

1. Keller S.S., Reineke T.M. Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem.* 2011. Vol. 22. P. 1879–1903.
2. Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V. et al. Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization and photothermolysis // *J. ACS Nano.* 2011. Vol. 5. № 9. P. 7077–7089.
3. Khlebtsov B.N., Khanadeyev V.A., Ye J. et al. Coupled plasmon resonances in monolayers of metal nanoparticles and nanoshells // *Phys. Rev. B.* 2008. Vol. 77. Art. 035440.
4. Шилов И.П., Иванов А.В., Румянцева В.Д., Миронов А.Ф. Люминесцентная диагностика визуально и эндоскопически доступных опухолей на основе нефототоксичных иттербиевых комплексов порфиринов // В кн. “Фундаментальные науки – медицине: Биофизические медицинские технологии”. Т.2. Под ред. А.И. Григорьева и Ю.А. Владимировича. – М.: МАКС Пресс. 2015. С. 110–144.
5. Румянцева В.Д., Шилов И.П., Панас А.И. и соавт. Нефототоксичные иттербиевые металлокомплексы порфиринов как перспективные маркеры для ИК-люминесцентной диагностики рака // *Росс. биотерап. журнал.* 2011. Т. 10. № 1. С. 78.
6. Ivanov A.V., Rumyantseva V.D., Shchamkhalov K.S., Shilov I.P. Luminescence diagnostics of malignant tumors in the IR spectral range using Yb-porphyrin metallocomplexes // *Laser Phys.* 2011. Vol. 20. № 12. P. 2056–2065.
7. Beeby A., Clarkson I.M., Dickins R.S. et al. Non-radiative deactivation of the excited states of europium, terbium and ytterbium complexes by proximate energy-matched OH, NH and CH oscillators: an improved luminescence method for establishing solution hydration state // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1999. № 2. P. 493–503.
8. Nikiforov V.N., Ivanov A.V., Brusentsov N.A. et al. Magnetically sensitive nanoparticles for magnetically controlled thermochemotherapy // *Int. J. Nanotechnol.* 2017. Vol. 14. № 7/8. P. 646–653.
9. Wu C., Bull B., Christensen K., McNeill J. Ratiometric single-nanoparticle oxygen sensors for biological imaging // *Angewandte Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48. P. 2741–2745.
10. Ивановская Н.П., Коноваленко Н.И., Кострюкова Т.С. и соавт. Применение длительно люминесцирующих соединений в медицинской диагностике // V Троицкая конф. “Медицинская физика и инновации в медицине” (ТКМФ-5), Троицк, 4–8 июня 2012 г. Сборник материалов. 2012. Т. 1. С. 242–244.
11. Kurlyandskaya G.V., Bhagat S.M., Safronov A.P. et al. Spherical magnetic nanoparticles fabricated by electric explosion of wire // *AIP Advances.* 2011. Vol. 1. Art. 042122.
12. Beketov I.V., Safronov A.P., Medvedev A.I. et al. Iron oxide nanoparticles fabricated by electric explosion of wire: focus on magnetic nanofluids // *AIP Advances.* 2012. Vol. 2. Art. 022154.
13. Safronov A.P., Beketov I.V. Spherical metal and metal oxide nanoparticles by the electric explosion of wire. Synthesis and application // In: CRC Concise Encyclopedia of Nanotechnology. (B.I. Kharissov, O.V. Kharissova, U. Ortiz-Mendez, Eds) – CRC Press. 2016. P. 1132–1139.
14. Ivanov A.V., Rumyantseva V.D., Shilov I.P. et al. Low toxic ytterbium complexes of 2,4-dimethoxyhematoporphyrin IX for the luminescence diagnostics of tumors // *Photonics & Lasers in Medicine.* 2013. Vol. 2. № 3. P. 175–187.
15. Иванов А.В., Певгов В.Г. Методы измерения размеров и концентрации наночастиц // *Интеграл.* 2011. № 59. С. 6–9.
16. Никифоров В.Н., Булычев Н.А., Казарян М.А. и соавт. Исследование физических свойств и цитотоксичности наночастиц оксидов металлов, полученных методом разряда при ультразвуковой кавитации // *Мед. физика.* 2015. № 4 (68). С. 72–78.

NANOCOMPOSITES BASED ON LEXAN-POLYMERIC MATRIX FOR FLUORESCENT DIAGNOSTICS AND THERANOSTICS NEOPLASMS

*I.P. Shilov¹, A.V. Ivanov^{2,3}, N.P. Ivanovskaya⁴, K.S. Shchamkhalov¹,
V.N. Nikiforov⁵, A.P. Safronov⁵, V.D. Rumyantseva¹*

¹ *V.A. Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics (Fryazino Branch) RAS, Fryazino, Russia*

² *N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia*

³ *State Research and Clinical Center for Laser Medicine of FMBA, Moscow, Russia*

⁴ *State Research Institute of Biological Engineering of FMBA, Moscow, Russia*

⁵ *M.V. Lomonosov Moscow State University, Physical Department, Moscow, Russia*

We describe the procedure for the synthesis and spectral-luminescent properties of nanoparticles, containing ytterbium complex of dimethyl ester of protoporphyrin IX in Lexan-polymer matrix in long-term for use in tumor diagnostics. For the purposes of theranostics conduct synthesis of multifunctional nanoparticles containing iron oxide core and Lexan-polymer shell comprising ytterbium complexes of porphyrin. The nanoparticles of iron oxides are responsible for the conduct of local hyperthermia treatments under the influence of high-frequency magnetic field.

Key words: *fluorescent diagnostics, ytterbium porphyrin complexes, Lexan, nanoparticles of iron oxide, theranostics*

E-mail: laserlab@ms.ire.rssi.ru