

# БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

УДК 53.06:548.5:54.057

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АПКОНВЕРСИОННЫХ ЧАСТИЦ $\text{NaYF}_4:\text{Er,Yb}$ ДЛЯ ФОТОТЕРАПИИ

Е. А. Сагайдачная, И. Ю. Янина, В. И. Кочубей

Сагайдачная Елена Александровна, аспирант кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, lastovskaia\_e@mail.ru

Янина Ирина Юрьевна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, irina-yanina@yandex.ru

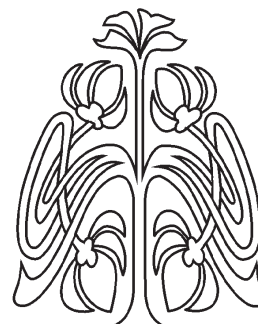
Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского; ведущий научный сотрудник междисциплинарной лаборатории биофотоники, Томский национальный исследовательский государственный университет, saratov\_gu@mail.ru

В работе описан принцип действия функционализированных апконверсионных частиц, позволяющих проводить фотодинамическую и фототермическую терапии опухоли с одновременным контролем температуры и возможностью визуализировать область терапии. Апконверсионные частицы являются перспективным материалом для комплексной фототерапии с одновременным контролем нагрева биоткани, поскольку могут позволить увеличить глубину терапевтического воздействия за счет большой глубины проникновения необходимого возбуждающего излучения. Рассмотрены особенности гидротермального метода синтеза апконверсионных частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er,Yb}$ , представляющего наиболее перспективным. Гидротермальный метод позволяет варьировать параметры синтезируемых частиц путем регулировки температуры и времени синтеза, концентрации пассивирующего и фторирующего агентов. При этом могут быть получены частицы различной морфологии от стержней до пластинок различных размеров (10 нм – 5 мкм). Последующая функционализация частиц фотосенсибилизатором обеспечивает фотодинамическое действие. Приведен обзор результатов исследований *in vitro* на маркерных веществах и клетках, подтверждающих эффективность генерации токсических форм кислорода в присутствии функционализированных апконверсионных частиц и их цитотоксического действия. Показано, что использование таких частиц позволяет увеличить глубину действия терапии согласно исследованиям *in vivo* на мышах, а значит, увеличить ее эффективность и расширить границы применимости. Описанные процессы могут дать основания для развития методов фотодинамической терапии, направленных на расширение области применения и функциональных возможностей терапии.

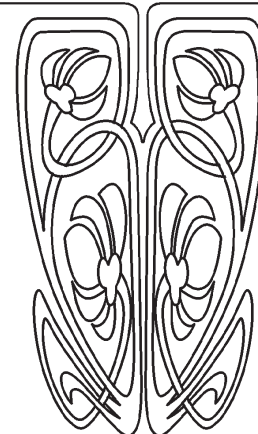
**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фототермическая терапия, апконверсионные частицы.

DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2018-18-4-253-274>

© Сагайдачная Е. А., Янина И. Ю., Кочубей В. И., 2018



НАУЧНЫЙ  
ОТДЕЛ





## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, онкологические заболевания являются второй из основных причин смерти в мире (около 16%), а в ближайшие 20 лет ожидается рост числа заболевших на 70% [1]. Для борьбы с такими заболеваниями важна ранняя диагностика, так как своевременное обнаружение патологии позволяет проводить эффективное лечение и увеличивает вероятность благоприятного прогноза для больного. В то же время существенным является использование щадящих методов лечения на ранней стадии, не требующих длительной реабилитации. К таким методам, в частности, можно отнести фотодинамическую (ФДТ) и фототермическую (ФТТ) терапию.

При этих видах терапии производится локальное облучение области патологии лазерным излучением, приводящим к нагреву биологической ткани до заданной температуры (ФТТ) или к генерации вводимым в область патологии фотоактивным препаратом, фотосенсибилизатором цитотоксических веществ, таких как активные формы кислорода (АФК) и другие радикалы (ФДТ) [2–4]. Результатом воздействия в обоих случаях является некроз и апоптоз клеток опухоли.

ФДТ является безоперационным методом лечения онкологических заболеваний, который в настоящее время интенсивно используется с высокой эффективностью [5]. Опыт клинического применения ФДТ показывает, что данный метод относится к одному из перспективных направлений в современной клинической онкологии [5].

Необходимыми компонентами ФДТ являются фотосенсибилизатор (ФС), локализованный в области заболевания, и источник излучения соответствующей длины волны. К ФС относят такие красители, как метиленовый синий, бенгальский розовый, органические молекулы – хлорин е6, производные порфирина и фталоцианина, различные неорганические соединения [6]. Диапазон излучения источника ограничен спектром поглощения ФС (<600 нм), который, как правило, не пересекается по спектру с «окном прозрачности биоткани», перекрывающим область 750–1000 нм. Это определяет небольшую глубину терапевтического действия.

Существуют, однако, некоторые проблемы при использовании ФС, такие как неспецифичное распределение их в организме и гидрофобность некоторых препаратов. Например, в работе [5] показано, что при проведении ФДТ с препаратами на основе хлорина е6 и фотосенсом после

внутривенного введения наблюдается одинаковое содержание ФС в структурах опухоли и стенке неизмененных сосудов через 3–4 и 1–2 часа после введения соответственно. В результате возникает необходимость использования носителей ФС. В частности, такими носителями могут быть частицы, поверхность которых функционализирована присоединением ФС, лигандов, обеспечивающих водосовместимость. Также к поверхности наночастиц могут быть присоединены нацеливающие агенты, позволяющие избирательно направлять их к определенным клеткам. В результате создается лекарственный препарат, специфичный для раковых тканей. Использование функционализированных наночастиц позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с применением нефункционализированных наночастиц, накопление которых в опухоли происходит вследствие различия проницаемости кровеносных сосудов нормальных тканей и опухолей [7].

Актуальным является также увеличение глубины проникновения возбуждающего излучения и уменьшение дозы облучения, что отражает повышение эффективности терапии и может привести к расширению области ее применения. Большая глубина проникновения может быть достигнута разработкой ФС с полосой поглощения, расположенной в окне прозрачности биоткани. Следовательно, для совершенствования метода ФДТ требуется поиск новых ФС, обладающих более высокой фотоактивностью и способностью к возбуждению в ближнем инфракрасном диапазоне спектра.

Одним из перспективных материалов для развития методов фототерапии являются функционализированные апконверсионные частицы (АКЧ, UCNP), которые могут способствовать не только увеличению эффективности фотодинамической терапии, но и оказывать дополнительный фототермический эффект с одновременным контролем температуры области терапии [3, 8–10].

Целью работы является обзор возможностей применения апконверсионных частиц для развития фототерапии, а именно увеличения ее эффективности и расширения функциональных возможностей.

## 1. Апконверсионные частицы для фотодинамической терапии

Апконверсионные частицы – частицы, люминесцирующие в видимой области спектра при возбуждении в инфракрасной области. Люминесценция возникает вследствие суммирования



энергии нескольких поглощенных квантов возбуждающего излучения с излучением одного кванта с большей энергией. Явление апконверсионной люминесценции (АКЛ) наблюдается в неорганических кристаллах, называемых апконверсионными фосфорами, допированных некоторыми трехвалентными ионами редкоземельных металлов (RE).

Структура решетки матрицы определяет расстояние между ионами примеси, их относительное пространственное положение, координационные числа и тип окружающих анионов. Поэтому свойства кристаллической матрицы и ее взаимодействие с ионами примесных элементов оказывают сильное влияние на процесс апконверсии. Есть два важных фактора, которые определяют выбор материалов матрицы. Снижение эффективности апконверсии может быть вызвано потерями энергии на тепловые колебания решетки – фононы. Поэтому решетка матричного материала должна характеризоваться низкой энергией фононов. Также важным требованием является минимальное несоответствие ионам примеси таким параметрам решетки, как заряд и размер иона, так как ионы примеси должны встраиваться в узлы матричной решетки с минимальными нарушениями ее структуры. Это позволяет избежать дополнительных дефектов кристаллической структуры, оказывающих

негативное влияние на процесс апконверсии.

В качестве матрицы используют кристаллы  $\text{NaYF}_4$ ,  $\text{YF}_3$ ,  $\text{Y}_2\text{O}_3$  и др. Кроме того, эффективность конверсии также может быть увеличена путем уменьшения размера катиона матрицы, что приводит к увеличению напряженности кристаллического поля. Например, интенсивность люминесценции АКЧ  $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$  в два раза больше, чем АКЧ  $\text{NaLaF}_4:\text{Yb,Er}$  [11].

Два различных типа ионов примеси играют роль донора и акцептора. Низкоэнергетическое излучение ближнего инфракрасного диапазона возбуждает ионы донора, энергия которого каскадно передается ионам акцептора посредством нескольких механизмов [11]. Суммирование энергии нескольких квантов возбуждения приводит к тому, что ионы акцептора переходят в возбужденные состояния с последующим излучением АКЛ видимого диапазона. Спектр АКЛ определяется ионами акцептора, а пара донор–акцептор в целом подбирается исходя из возможных резонансов их энергий переходов. Наиболее часто используемые пары донор–акцептор:  $\text{Yb–Er}$ ,  $\text{Yb–Tm}$ ,  $\text{Yb–Ho}$  и др. На рис. 1 представлена схема энергетических уровней ионов  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Tm}^{3+}$ , которая демонстрирует, что пара донор–акцептор определяет спектральный диапазон люминесценции.

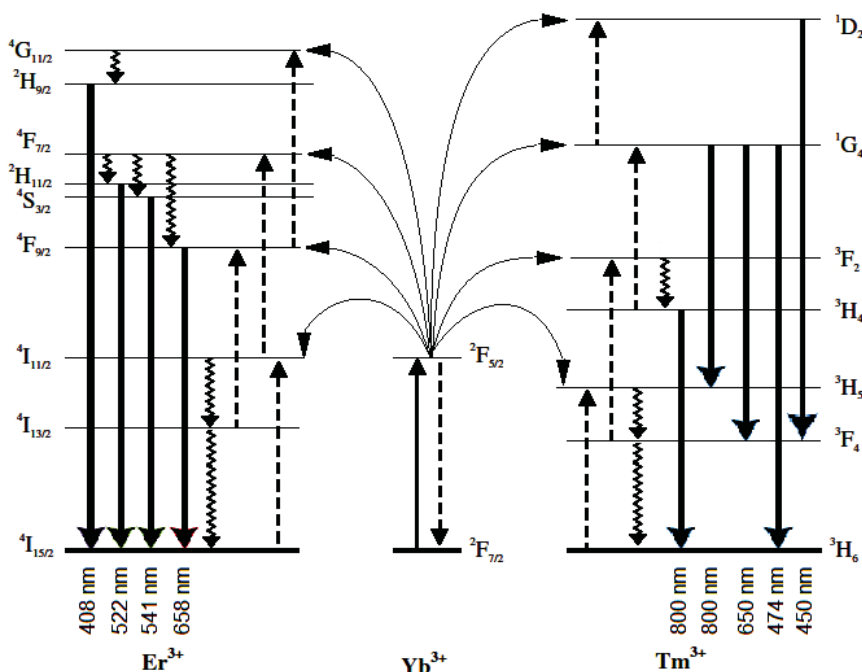


Рис. 1. Схема энергетических уровней ионов  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Tm}^{3+}$ . Ионы  $\text{Yb}^{3+}$  и  $\text{Er}^{3+}$  ( $\text{Tm}^{3+}$ ) играют роли донора и акцептора соответственно

Fig. 1. Diagram of the energy levels of the ions  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  and  $\text{Tm}^{3+}$ . The  $\text{Yb}^{3+}$  and  $\text{Er}^{3+}$  ( $\text{Tm}^{3+}$ ) ions are a donor and acceptor, respectively



Функционализация АКЧ заключается в придании заданных свойств частицам за счет покрытия поверхности частиц дополнительными оболочками или присоединения к ней каких-либо групп, молекул, других частиц. Широкие возможности применения функционализированных апконверсионных частиц для биомедицинских приложений обсуждаются в ряде работ [4, 8, 12–14]. Для ФДТ перспективно создание АКЧ (например,  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$ ) с последующим покрытием оболочкой, содержащей ФС. На рис. 2 представлен принцип действия функционализированных фотосенсибилизатором АКЧ  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$  как средства для комплексной фототерапии. На первом этапе происходит возбуждение ионов донора, передача энергии к акцептору и излучение АКЛ с возвращением ионов акцептора в основное состояние. При этом возбуждающее ИК-излучение нагревает частицы, вследствие чего они оказывают на ткань дополнительное фототермическое воздействие [15]. Регистрация люминесценции частиц позво-

ляет проводить одновременную визуализацию области терапии [16]. Стоит отметить, что возбуждение АКЧ в ближней инфракрасной области обеспечивает отсутствие автофлуоресценции биологической ткани, что увеличивает отношение сигнал/шум и чувствительность измерения люминесценции. Контроль нагрева ткани при создании локальной гипертермии возможен вследствие зависимости спектра АКЧ от температуры частиц [15, 17]. На втором этапе АКЧ играют роль излучения, возбуждающего ФС. Эффективность возбуждения определяется условием необходимости перекрытия спектров АКЧ и поглощения ФС. При этом спектр люминесценции АКЧ можно варьировать выбором излучающей примеси редкоземельных элементов при синтезе частиц. На последнем этапе происходит фотодинамическое действие, вызываемое преобразованием молекулярного кислорода в его цитотоксические формы с восстановлением ФС в основное энергетическое состояние.

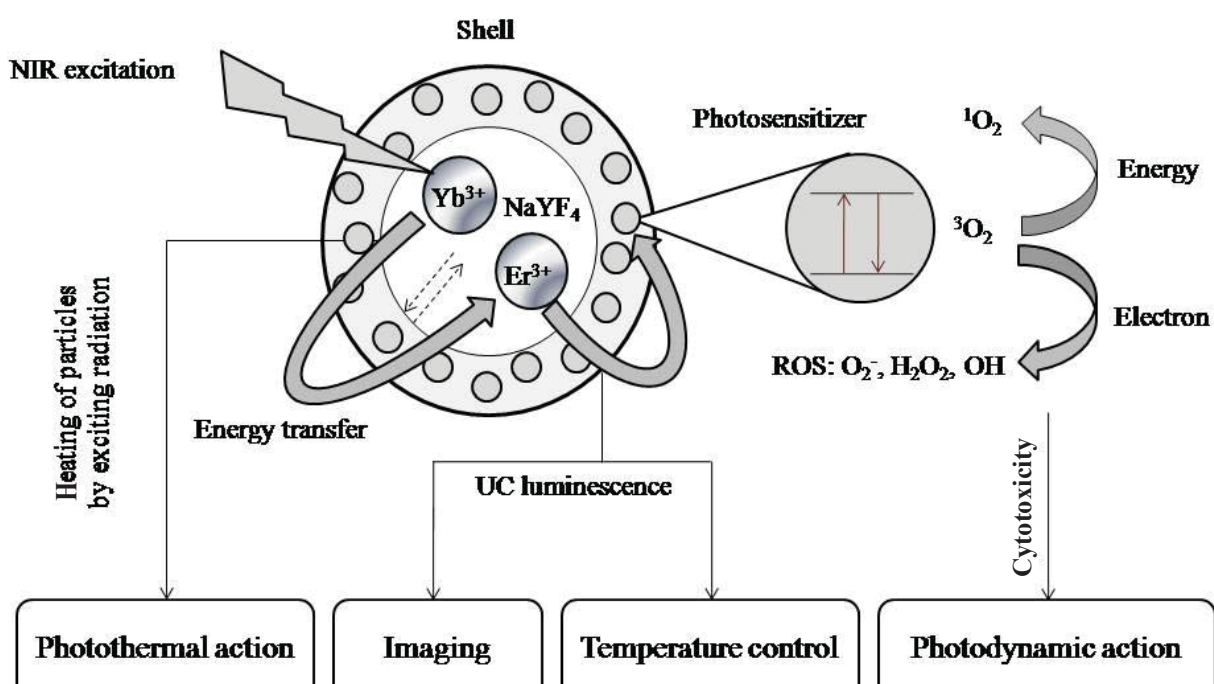


Рис. 2. Принцип действия функционализированных апконверсионных частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$  как средства для комплексной фототерапии

Fig. 2. The principle of action of the upconversion particles  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$  as a means for complex phototherapy

Увеличение эффективности непосредственно фотодинамической терапии предполагается исходя из следующих соображений. Возбуждающее ФС видимое излучение сильно поглощается биологической тканью, что ограничивает

глубину действия терапии в пределах 2 мм. Инфракрасное излучение, возбуждающее АКЧ, глубже проникает в ткань, так как соответствует «области прозрачности» биоткани. При этом частицы излучают люминесценцию в видимом



диапазоне, т.е. частицы могут быть локальными источниками возбуждения ФС. При подборе сочетания АКЧ – ФС исходят из перекрытия их спектров, в результате можно получить ту же эффективность возбуждения кислорода, т.е. ту же эффективность терапии, но при меньшей дозе облучения и на большей глубине.

Кроме сенсibilизатора, поверхность частиц должна содержать агенты нацеливания на опухоль (адресные молекулы). Они обеспечивают доставку АКЧ непосредственно к раковым клеткам, избирательное накопление в них, что позволяет устранить повреждение здоровых тканей последующим облучением для ФДТ.

## 2. Синтез апконверсионных частиц

Существует несколько широко распространенных методов синтеза АКЧ [2], каждый из которых имеет ряд своих особенностей, определяющих их преимущества и недостатки.

*Метод термического разложения* [2, 18, 19] позволяет синтезировать частицы с высокой степенью монодисперсности, дает возможность контролировать размер частиц, имеет относительно короткое реакционное время синтеза. Основными недостатками метода являются необходимость поддержания высокой температуры реакции (250–330 °С) в бескислородной среде, что обеспечивает высокие требования к оборудованию. Еще одним значимым недостатком являются токсичные продукты реакции [18]. Кроме того, синтезированные частицы обычно стабилизируются поверхностно-активным веществом, что создает трудности в биологическом применении и требует поверхностной модификации [19].

*Метод соосаждения* [2, 18] отличается отсутствием токсических побочных продуктов, не столь высокой температурой синтеза и относительной простотой. Однако данный метод не позволяет получить частицы высокой степени монодисперсности. Также стоит отметить содержание большого количества адсорбированной воды на получаемых частицах, что негативно сказывается на их люминесценции [2, 18].

*Золь-гель метод* [2, 11] отличается от других методов синтеза АКЧ большим выходом продуктов синтеза. Основным недостатком метода является отсутствие возможности управлять размером частиц и их значительная агрегация. При применении частиц для биомедицинских целей их размер является критически важным параметром. Слишком крупные частицы и агре-

гаты частиц трудно выводимы из организма и способны привести к закупорке капилляров, во время как слишком мелкие обладают клеточной проницаемостью и, как следствие, токсичностью [20]. Поэтому золь-гель метод синтеза АКЧ редко используется для создания частиц для биомедицинских применений.

Наиболее распространенным методом синтеза является *сольвоотермальный синтез* [18]. В основе метода лежит высокая растворимость неорганических веществ при повышенных температуре и давлении и последующий рост кристаллов из жидкой фазы. Необходимыми компонентами системы является растворитель, минерализатор и прекурсоры выращиваемых кристаллов. При использовании органических растворителей получают мелкие однородные частицы. Однако токсичность веществ, образующихся в результате синтеза в органических растворителях, повышает требования к оборудованию и условиям синтеза.

Частным случаем сольвоотермального синтеза является *гидротермальный метод*, растворителем в котором является вода. Такой метод синтеза широко распространен благодаря простоте реализации и невысокой стоимости исходных веществ. При этом проведение синтеза в водной среде упрощает процесс поверхностной модификации для биомедицинских приложений [2, 21].

На параметры синтезированных частиц влияют температура, давление, время синтеза, соотношение концентраций реагентов и их общая концентрация, кислотность среды, скорость нагрева и остывания. Каждое из этих условий в определенной степени может быть проконтролировано, что позволяет обеспечить повторяемость синтезов. Однако анализ всех влияющих факторов является объемной и весьма трудоемкой задачей.

Для создания АКЧ гидротермальный метод является перспективным, поскольку открывает широкие возможности получения частиц с заданными параметрами при управлении влияющими условиями синтеза. Данные научных групп [22, 23] показывают, что, изменяя условия гидротермального синтеза, можно получить частицы разных морфологий – от стержней до пластинок и разных размеров – от 10 нм до 5 мкм. Гидротермальный метод представляется наиболее перспективным вследствие отсутствия токсичных продуктов синтеза и возможности синтеза интенсивно люминесцирующих частиц заданных размеров.



При гидротермальном синтезе АКЧ  $\text{NaYF}_4$ : Er, Yb могут быть использованы различные прекурсоры. Источниками редкоземельных металлов Y, Yb, Er могут быть их соли, например нитраты или хлориды. В качестве источника натрия применяются различные соли натрия: фторид, цитрат и др. Источниками фтора может служить раствор фторида натрия, фторида аммония [24]. Стоит отметить, что реагенты могут оказывать двойное действие. Например, известно, что цитрат и фторид натрия также оказывают воздействие на процесс роста кристаллов [22, 24].

Процесс образования частиц в гидротермальных условиях представлен на рис. 3 и может быть описан следующим образом. При повышении температуры и давления в растворе прекурсоров по причине изменения их растворимости происходит зародышеобразование, или

нуклеация. При этом уменьшается концентрация ядрообразующего вещества. Постепенно система переходит на следующий этап – рост кристаллов на образовавшихся зародышах, который продолжается до тех пор, пока раствор пересыщен. Затем наступает этап созревания, при котором более мелкие частицы растворяются, становясь источником для продолжения роста более крупных кристаллов [11]. Поскольку этапы образования кристаллов распределены во времени, остановив синтез в определенный момент, можно получить частицы с заданными параметрами. Например, при прекращении синтеза в начале этапа созревания будут получены полидисперсные частицы. Стоит отметить, что при быстрой нуклеации, но при медленном росте и созревании должны получаться монодисперсные частицы с высокой степенью кристалличности.

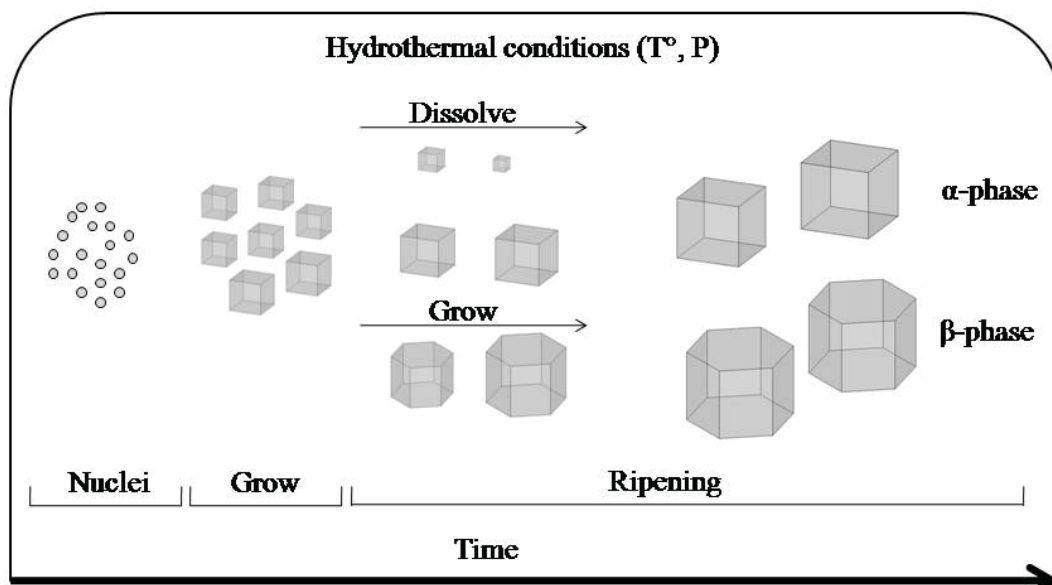


Рис. 3. Схематическая иллюстрация роста кристаллов  $\text{NaYF}_4$  в гидротермальных условиях  
Fig. 3. Schematic illustration of  $\text{NaYF}_4$  crystal growth under hydrothermal conditions

Механизм роста кристаллов при гидротермальном синтезе обсуждается в ряде работ [21, 23, 25, 26], причем отмечается, что могут образоваться кристаллы как кубической  $\alpha$ -фазы, так и гексагональной  $\beta$ -фазы в зависимости от условий синтеза.

В пересыщенном растворе быстро образуются нанокристаллы  $\text{NaYF}_4$  с кубической решеткой, которые могут вырастать до размеров в несколько десятков нанометров. Однако в условиях гидротермального роста кубическая фаза данного кристалла менее устойчива, чем гексагональная.

Менее устойчивые кубические наночастицы растворяются с образованием частиц с гексагональной структурой. Наряду с процессом растворения–перекристаллизации вследствие большей энергии связи Y-F по сравнению с Na-F происходит перестройка решетки сформированных наночастиц с вовлечением в процесс дополнительных ионов фтора. Поэтому процессом перестройки решетки можно управлять, варьируя избыток фтора в процессе синтеза. В результате можно избирательно получать частицы с кубической или гексагональной кристаллической решеткой.



Дополнительно на процесс роста и фазового превращения может влиять изменение рН среды, количеством покрывающего поверхности роста агента (например, цитрата натрия). При этом в зависимости от величины рН меняются условия блокирования роста различных граней. В результате можно управлять морфологией наночастиц, изменяя их форму от пластинок до наностержней [27].

В ряде статей описаны результаты исследований факторов, влияющих на свойства АКЧ [21–26]. Стоит отметить, что условия синтеза и соотношение концентраций реагентов часто отличаются в работах различных научных групп, что не позволяет установить количественную связь между условиями синтеза и параметрами частиц. Например, время синтеза варьируется в пределах 1–24 часов, температура – в пределах 160–220°C, рН среды – от 3 до 11. Также практически отсутствует информация о давлении при гидротермальном синтезе, скоростях смешивания компонентов, нагреве и остывании реактора. Однако согласно данным, приведенным в вышеназванных работах, могут быть сделаны следующие качественные обобщения.

Температура синтеза определяет скорость процессов нуклеации, роста и созревания. Как следствие, она определяет время, необходимое для синтеза монодисперсных кристаллов. При этом температура является одним из факторов, определяющих возможность образования гексагональных кристаллов. Частицы  $\beta$ -фазы могут быть синтезированы при температуре от 180°C и выше при синтезе длительностью от 2 часов [21, 26, 28]. Как отмечалось ранее, высокая скорость роста кристаллов приводит к большой дефектности, поэтому превышение температуры синтеза выше необходимого нежелательно.

Фторид-анионы в избытке служат в качестве реагента и минерализатора. Они снижают температуру нуклеации и роста нанокубов  $\alpha\text{-NaYF}_4$  и температуру, необходимую для образования частиц  $\beta\text{-NaYF}_4$  [28, 29]. В работе [21] показано, что при синтезе в течение 2 часов при 200°C получают  $\alpha\text{-NaYF}_4$  и  $\beta\text{-NaYF}_4$  при отношении  $\text{NaF}/\text{RE}$ , равном 8/1 и 12/1 соответственно. Избыток фторида натрия способствует также увеличению размеров кристаллов. При этом, поскольку количество синтезированного вещества определяется количеством редкоземельных элементов, увеличение частиц может происходить за счет

уменьшения их количества. Таким образом, избыток фторида натрия, вероятно, способствует лучшему растворению мелких частиц на этапе созревания.

Цитрат натрия играет важную роль ограничителя плоскостей роста кристаллов. Ионы цитрата адсорбируются на грани растущих кристаллов, причем с различной эффективностью по разным направлениям, что приводит к анизотропии роста кристалла. Отметим, что рН среды влияет на селективную адсорбцию ионов цитрата на зародыши  $\beta$ -фазы. В кислой среде ионы цитрата более эффективно блокируют рост боковых граней кристаллов, в то время как в щелочной среде – торцевых [24]. При этом с увеличением значения рН в целом увеличивается укрывающая способность цитрата, что приводит к замедлению роста кристаллов по всем направлениям [26]. Это, в свою очередь, приводит к тому, что, варьируя концентрацию цитрата натрия и кислотность среды, можно синтезировать частицы различной геометрии от пластинок до стержней.

При характеристике синтезированных частиц анализируют следующие их параметры: размер, морфология, фаза, спектр АКЛ, квантовый выход АКЛ. При этом люминесцентные свойства частиц определяются размером, морфологией и фазой частиц.

Влияние размеров и морфологии на интенсивность люминесценции обсуждается в ряде работ [25, 26, 28]. Приведенные данные об интенсивности люминесценции, размерах и морфологии кристаллов свидетельствуют о том, что интенсивность АКЛ связана с удельной поверхностью частиц и их объемом. С увеличением удельной поверхности частиц увеличивается количество дефектов, приводящих к тушению люминесценции. Увеличение объема частиц способствует формированию подрешетки ионов Yb, посредством которой происходит миграция возбуждающей энергии к ионам Er. Влияние удельной поверхности частиц и их объема определяет увеличение интенсивности люминесценции при увеличении размера частиц [26, 30]. При этом говорить о зависимости эффективности апконверсии от удельной поверхности более корректно, чем от морфологии частиц.

В многочисленных работах, например в [13, 18, 23, 29, 31], отмечается, что интенсивность АКЛ частиц гексагональной  $\beta$ -фазы в несколько раз больше, чем частиц кубической  $\alpha$ -фазы. С



этим утверждением согласуются данные об АКЛ, приведенные в работах [17, 28, 30, 32, 33]. Большая интенсивность АКЛ гексагональных кристаллов, вероятно, обеспечивается более плотной упаковкой, что способствует эффективной передаче энергии от донорной примеси к акцепторной [11, 17]. Стоит отметить, что при сравнении АКЛ частиц  $\alpha$ - и  $\beta$ -фаз не всегда учитывается их размер, а значит, объем и удельная поверхность, влияющие на эффективность апконверсии. Можно заключить, что для корректного сравнения влияния фазы частиц на интенсивность люминесценции необходимы частицы близких размеров. Стоит отметить, что существуют статьи о сильно излучающих частицах как кубической фазы, так и гексагональной [22, 34, 35], но квантовый выход люминесценции оценивают далеко не всегда, что делает невозможным сравнение данных различных научных групп. F. Li с соавторами исследовали люминесцентные свойства суб-10 нм частиц кубической [36] и гексагональной [37] фазы. Согласно данным [37], интенсивность люминесценции АКЧ  $\text{NaLuF}_4:\text{Yb,Er}$  размера 17–18 нм  $\beta$ -фазы в 3–3.5 раза больше в области зеленой люминесценции и в 1,3 раза меньше в области красной люминесценции. Следовательно, при синтезе частиц для конкретного применения должна учитываться зависимость эффективности АКЛ с необходимой длиной волны от фазы кристаллической решетки.

Широкие исследования влияния условий синтеза на полученные частицы в общем случае нацелены на решение такой задачи, как синтез частиц оптимального размера с максимальной возможной интенсивностью люминесценции.

Существуют специальные методы повышения интенсивности люминесценции. Общая стратегия одного из таких методов состоит в покрытии частиц оболочкой из материала с большей шириной запрещенной зоны, которая предотвращает выход энергии на поверхность. Созданной оболочкой энергетический барьер предотвращает безызлучательную передачу энергии в окружающую среду. С другой стороны, оболочка обеспечивает пространственную изоляцию люминесцирующего ядра от окружающих лигандов и растворителей, которые могут оказывать тушащее действие [12]. Широко распространенным вариантом покрытия является создание кристаллической оболочки из недопированного матричного материала, например  $\text{NaYF}_4:\text{Er, Yb}@\text{NaYF}_4$ , причем количество

оболочек может быть более одной [16, 35]. Сообщается об эффективности создания гетерогенных структур ядро/оболочка, таких как  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}@\text{NaGdF}_4$ ,  $\text{NaYF}_4:\text{Ln}^{3+}@\text{CaF}_2$ , которые приводят к увеличению интенсивности АКЛ более чем в 300 раз [12].

Стратегия покрытия частиц активной оболочкой заключается во введении в кристаллическую оболочку из матричного материала донорной примеси (например,  $\text{NaGdF}_4:\text{Yb,Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Yb}$ ). Ионы примеси в оболочке создают каналы передачи возбуждающего излучения от поверхности к ионам акцептора в ядре. Такая оболочка не только является энергетическим барьером, но и способствует более эффективному возбуждению люминесценции [12, 16, 38].

Существуют и другие подходы к увеличению эффективности возбуждения АКЧ. Например, использование комплексов АКЧ – металлическая плазмонная наночастица способствует перераспределению энергии возбуждающего излучения за счет плазмонных резонансов [13]. Эффективным и достаточно простым методом увеличения интенсивности АКЛ является дополнительный прогрев частиц – отжиг. При этом в результате отжига интенсивность люминесценции может увеличиться в 4000 раз [28]. Повышение эффективности апконверсии частиц может быть связано с удалением с поверхности частиц цитратных и ОН-групп, препятствующих люминесценции, а также с термически стимулированной диффузией дефектов на поверхность частиц, т.е. уменьшением дефектности кристаллов [28, 39].

Результаты исследований о влиянии отжига частиц на фазу кристалла представлены в работах [28, 40–43]. Отжиг гексагональных частиц, согласно результатам рентгеновской дифракции, приводит к  $\beta \rightarrow \alpha$  трансформации при температуре отжига выше 400°C [40]. При этом наблюдается спекание частиц с образованием крупных агрегатов. Несмотря на то что большей интенсивностью люминесценции обладают частицы гексагональной фазы, рост частиц приводит к тому, что максимальная интенсивность АКЛ наблюдается у частиц, отожженных при температуре 500–600°C.

Отжиг кубических частиц при температуре до 500–600°C приводит к образованию гексагональных кристаллов, в то время как отжиг при большей температуре провоцирует обратную  $\beta \rightarrow \alpha$  трансформацию [41, 43]. При этом интен-





сивность люминесценции изменяется в соответствии с изменениями фазы. Однако авторы работы [28] отмечают, что частицы, синтезированные в цитрате, не претерпевают фазовых трансформаций даже при температуре отжига  $700^\circ\text{C}$ , указывая на то, что цитрат противодействует такой трансформации.

Обобщая противоречивые данные о результатах отжига частиц  $\alpha$ - и  $\beta$ -фаз, можно заключить, что процессы, происходящие при отжиге, на сегодняшний день не в полной мере ясны. Однако однозначно наблюдается увеличение интенсивности АКЛ при определенной температуре отжига, которую в силу отсутствия теоретических представлений о процессах, вероятно, необходимо подбирать опытным путем. При этом следует учитывать, что увеличение температуры отжига выше  $400^\circ\text{C}$  нежелательно, так как при большей температуре наблюдается спекание частиц.

Оптимальный размер частиц для ФДТ определяется исходя из интенсивности их люминесценции, токсических свойств, а также диаметра опухолевых капилляров, который редко превышает 300 нм. Взаимодействие между наночастицами и клетками или тканями является сложным, и даже основные проблемы, связанные с транспортом наноматериалов *in vivo* и иммунными реакциями на наночастицы, остаются нерешенными [44].

Прямая диффузия наночастиц через клеточные мембраны может привести к нарушению целостности липидного бислоя. Частицы размером более 50 нм поглощаются клетками гораздо менее эффективно, чем более мелкие, что определяет их низкое токсическое действие на клетки [45].

Известно, что наночастицы размером менее 10 нм проходят быстрый почечный клиренс. Частицы, размер которых превышает 10 нм, не выводятся почками, что увеличивает период их полувыведения кровотоком. Это приводит к их накоплению и усилению воздействия [44]. Имеются сообщения, показывающие, что наночастицы диаметром более 20 нм могут циркулировать в организме в течение недели или дольше [46, 47]. Важно отметить, что накопление частиц может быть больше в пораженных или воспаленных тканях, таких как опухоли или суставы, поскольку в них может проявляться эффект повышенной проницаемости сосудов и удерживания

частиц в них из-за отсутствия функциональных лимфатических сосудов. Такой механизм осаждения частиц размером 10–200 нм в пораженных тканях известен как пассивное накопление нанопрепаратов [44].

С учетом всех условий оптимальными для терапии являются частицы размером в диапазоне 50–100 нм. При этом необходимые люминесцентные свойства частиц можно обеспечить регулировкой фазы частиц, покрытием и отжигом.

### 3. Функционализация апконверсионных частиц для фотодинамической терапии

Функционализация является заключительным этапом подготовки частиц для биологических применений. Для фотодинамической терапии к частицам должны быть присоединены молекулы ФС, а полученный комплекс должен обладать свойством гидрофильности. Вопросы функционализации и создания гидрофильной оболочки освещены в обзорных работах [12, 16, 31, 48].

В качестве фотоактивной используются стандартные ФС. Как отмечалось ранее, выбор фотосенсибилизатора определяется перекрытием его спектра поглощения со спектром апконверсионной люминесценции частиц (рис. 4). АКЧ  $\text{NaYF}_4 : \text{Er, Yb}$  могут быть покрыты трансформирующейся в протопорфирин IX 5-аминолевулиновой кислотой (ALA) [49], метиленовым синим (MB) [50], бенгальским розовым (RB) [51], цинк(II)-фталоцианином (ZnPc) [3, 52, 53], протопорфирином IX (PpIX) [54], родамином В (Rh B) [55], мероцианин-540 (MC-540) [56], хлорином e6 (Ce6) [57] и др. Стоит отметить, что фотоактивная оболочка может содержать два или более типов красителей (например, RB и MB) для эффективного использования обоих диапазонов люминесценции.

Полученные в результате некоторых методов синтеза частицы гидрофобны [18]. Стоит отметить, что, хотя придание гидрофильности частицам и их функционализация являются двумя различными задачами, они должны решаться одновременно. Существует ряд стратегий создания гидрофильного покрытия с функционализацией: изменение лигандов (замена, окисление, удаление), послойное покрытие на основе электростатического взаимодействия, покрытие диоксидом кремния, покрытие амфифильным полимером [2, 8, 12, 31, 48, 58]. При покрытии

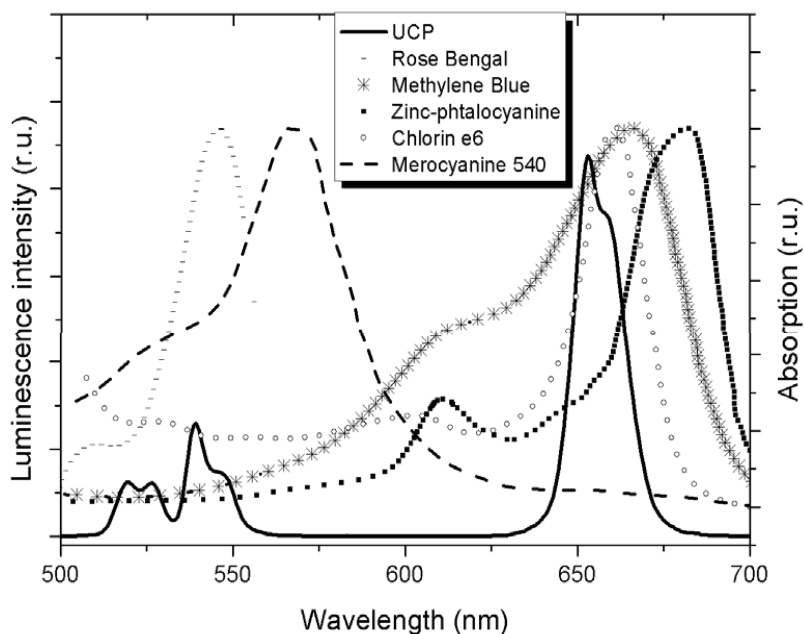


Рис. 4. Спектры апконверсионной люминесценции частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er},\text{Yb}$  и поглощения фотосенсибилизаторов

Fig. 4. Upconversion luminescence spectra of particles  $\text{NaYF}_4:\text{Er},\text{Yb}$  and absorption spectra of photosensitizers

производными хитозана [59] ФС и адресные частицы могут присоединяться к поверхности АКЧ через карбоксильные и аминокгруппы хитозана. Возможно также использование для покрытия  $\alpha$ -циклодекстрина [59], липосом [60].

Замена лигандов является активно используемым методом благодаря отсутствию влияния на оптические свойства АКЧ. Примером такой методики может служить замена олеиновой кислоты или амина гидрофильным лигандом, который имеет более сильную координирующую способность с ионами лантаноидов. В качестве такого лиганда могут быть использованы полиакриловая кислота (PAA), меркаптопропионовая кислота (MPA), адипиновая кислота (HDA), димеркаптосукциновая кислота (DMSA), цитрат, меркапто-ундекановая кислота (MUA), тиогликолевая кислота (TGA), полиэтиленимин (PEI) и др. [12, 48]. При этом лиганды, как правило, имеют дополнительные группы, к которым могут быть присоединены функционализирующие молекулы. В обзорной работе [8] приведены примеры использования такого метода для присоединения молекул RhB и Ce6.

В случае наличия на поверхности частиц лигандов, содержащих, по крайней мере, одну ненасыщенную связь (например, олеиновой кислоты), возможно окисление лигандов для

получения гидрофильных АКЧ. В качестве окислителя может быть использована азелаиновая кислота, озон и др. При этом на поверхности АКЧ образуется одна свободная группа карбоновой кислоты, которая способствует последующей конъюгации с различными биомолекулами. Основным недостатком этого метода является длительное реакционное время [12]. Отмечают, что покрытие на основе лигандного взаимодействия является относительно нестабильным в сравнении с другими методами придания АКЧ гидрофильных свойств [48].

Простая идея перевода АКЧ в водорастворимое состояние заключается в удалении координирующих поверхность лигандов. Например, удаление олеиновой кислоты (OA) может быть достигнуто путем прямой обработки кислотой или этанолом при ультразвуковом воздействии. При этом образуется стабильный и прозрачный раствор АКЧ. Отмечается, что благодаря сильному координационному потенциалу ионов металлов, находящихся на поверхности, к таким частицам могут присоединяться молекулы для функционализации, имеющие такие группы, как  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$  [12].

Метод послойного покрытия состоит в последовательной адсорбции противоположно заряженных ионов на поверхности гидрофильных



АКЧ. Достаточно сильное взаимодействие слоев между собой обеспечивает стабильность такой оболочки. Этот метод позволяет контролировать толщину оболочки и создавать одинаковую оболочку частиц различных форм и размеров. Существует также возможность включать лиганды функциональных групп на поверхность АКЧ для последующей функционализации [12, 31].

Широко используемой является методика покрытия АКЧ диоксидом кремния благодаря тому, что она достаточно хорошо отработана, а также позволяет покрывать как гидрофильные, так и гидрофобные частицы [12]. При этом большое количество образовавшихся на поверхности ОН-групп позволяет функционализировать частицы другими группами, полимерами или молекулами. Но еще и на этапе создания оболочки  $\text{SiO}_2$  в нее могут быть помещены функционализирующие молекулы, например, сенсбилизатора [50]. Кроме гидрофильности, такое покрытие защищает АКЧ от деградации в биологической среде.

Для будущей функционализации существует также методика покрытия мезопористым диоксидом кремния  $m\text{SiO}_2$ , в поры которого затем могут быть адсорбированы молекулы сенсбилизатора [3, 51, 55]. Толщина оболочки может регулироваться, в работе [54] приведен метод создания оболочки  $\text{SiO}_2$  с минимальной толщиной 3–5 нм. Стоит отметить, что покрытие оболочкой  $\text{SiO}_2$  оказывает тушащее воздействие на люминесценцию, поскольку ширина запрещенной зоны диоксида кремния меньше, чем матрицы частиц [55]. Для предотвращения этого эффекта необходимо промежуточное покрытие, создающее энергетический барьер. Пористая оболочка затрудняет выход сгенерированных активных форм кислорода для оказания терапевтического действия [52], вследствие этого существует оптимум по толщине оболочки, составляющий 8–15 нм [61, 62].

В случае покрытия амфифильным полимером между гидрофобной частью полимера и гидрофобным лигандом на поверхности АКЧ действуют силы ван-дер-Ваальса. При этом внешняя гидрофильная часть полимера обеспечивает водосовместимость частиц и возможность их функционализации. Сообщается об успешном использовании таких амфифильных полимеров, как полималеиновый ангидрид-октадецен (РМАО), октиламин-полиакриловая

кислота-полиэтиленгликоль (ОА-РАА-РЕG), полиэтиленгликоль-капролактон (РЕG-РСL), полиэтиленгликоль-молочная кислота (РЕG-РLА), полиэтиленгликоль-фосфолипид и др. [12, 57]. Отмечают, что такое покрытие эффективно изолирует частицы от молекул воды, оказывающих тушащее воздействие на люминесценцию [12]. Такой метод широко используется при функционализации частиц сенсбилизатором, помещаемым в гидрофильный слой оболочки путем физической адсорбции [9, 49, 53, 57, 63]. Такая стратегия, в отличие от покрытия мезопористым оксидом кремнием, позволяет минимизировать расстояние между молекулами красителя и поверхностью частиц (до 5 нм), что способствует эффективному переносу возбуждающей энергии. Однако существенным недостатком является низкая стабильность такого покрытия [2].

Отметим, что в результате гидротермального синтеза с использованием цитрата образуются водосовместимые частицы [21], поверхность которых покрыта цитратными или ОН-группами.

В качестве адресных молекул для функционализации АКЧ могут использоваться антитела [64, 65], фолиевая кислота (ФА) [60, 66–72] или пептиды [56]. Специфичность нацеленного на клетки аденокарциномы человека HeLa комплекса NP-PEG-FA, состоящего из наночастиц NP, полиэтиленгликоля PEG и фолиевой кислоты FA, продемонстрирована в работе [72]. Выводы о специфичности сделаны на основе сравнения присоединения комплекса NP-PEG-FA и частиц NP-PEG к клеткам HeLa и клеткам остеосаркомы человека MG-63. Количество присоединенного комплекса NP-PEG-FA после 4 часов инкубации в 12 раз превысило количество присоединенных частиц NP-PEG клетками HeLa. Специфичность комплекса NP-PEG-FA к целевым опухолевым клеткам HeLa показана на основе превышения присоединения комплекса клетками HeLa в сравнении с клетками MG-63. В работе [65] описана двухкомпонентная конструкция 4D5scFv-Bn:Bs-NaYF<sub>4</sub>:Er,Yb, состоящая из апконверсионных частиц NaYF<sub>4</sub>:Er,Yb, высокоаффинной белковой пары барстар:барназа (Bs:Bn) и противоопухолевых мини-антител 4D5scFv. Показано, что такая конструкция избирательно связывается с клетками аденокарциномы молочной железы человека SK-BR-3 и не связывается к контрольными клетками яичника китайского хомячка CHO-K1.



#### 4. Использование апконверсионных частиц для *in vitro* ФДТ

Потенциальную эффективность действия функционализированных АКЧ для ФДТ можно оценить путем контроля генерации АФК при облучении частиц в растворе [51, 53, 54, 57]. Существующие стандартные реакции основаны на добавлении в раствор вещества, взаимодействие которого с АФК может быть зарегистрировано фотометрическим или флуоресцентным методами. В присутствии АКЧ без красителя не наблюдается генерации АФК, оказывающих токсическое действие [9, 50, 57]. В работе [53] показано, что за 100 минут поглощение раствора 9,10-антрацен пропионовой кислоты уменьшилось на 13% в присутствии частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}@PEI\text{-ZnPC}$  при облучении, а в контрольном эксперименте с нефункционализированными частицами  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}@PEI$  – на 2.5%. Большая эффективность генерации АФК продемонстрирована для частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Tm}@NaYF_4:\text{Yb}, \text{Er}@PP\text{-Ce6}$ , покрытых активной оболочкой и полиэтиленгликолем-фосфолипидом (PP) и функционализированных Ce6, в работе

[57]. Поглощение раствора 1,3-дифенил-изо-бензофурана с функционализированными ФС Ce6 АКЧ UCNP@PP-Ce6 уменьшилось на 30 % за 30 минут, в то время как поглощение раствора с АКЧ без ФС уменьшилось на 3%. Уменьшение поглощения такого же раствора на 50% за 20 минут наблюдается при облучении частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}, \text{Nd}@NaYF_4:\text{Nd}@SiO_2\text{-MB}$  лазером 808 нм [50].

Токсическое действие генерируемых форм кислорода оценивают по выживаемости клеток в присутствии функционализированных АКЧ при возбуждающем излучении [52, 53, 57]. В работе [57] отмечают значительную гибель клеток рака печени QGY-7703 в присутствии частиц UCNP@PP-Ce6 при облучении лазером (980 нм, 1.5 Вт/см<sup>2</sup>) в течение 5 минут. При этом согласно контрольным экспериментам сами частицы UCNP@PP не обладают токсичностью. Численные значения выживаемости клеток при облучении в присутствии различных АКЧ приведены в таблице. Эти данные демонстрируют значительную смертность клеток, что свидетельствует о фотодинамическом эффекте.

**Выживаемость клеток в присутствии апконверсионных частиц при возбуждающем излучении**  
**Viability of cells in the presence with upconversion particles with exposure exciting radiation**

Клетки / Cells	Апконверсионные наночастицы / UCNP	Условия облучения / Irradiation conditions	Жизнеспособность клеток, % / Cell viability, %	Ссылка / Reference
Раковые клетки мочевого пузыря MB49 / Murine bladder cancer cells MB49	$\text{NaYF}_4\text{-ZnPC}$ (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	980 nm, 500 mW, 5 min	20	[52]
	$\text{NaYF}_4$ (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		50	
Клетки аденокарциномы толстой кишки человека HT29 / Human colon adenocarcinoma cells HT29	$\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}@PEI\text{-FA-ZnPC}$ (0,44 mg / 10 <sup>4</sup> cell)	980 nm, 5 min	18	[53]
Цервикальные раковые клетки HeLa / Cervical cancer cells HeLa	$\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}, \text{Nd}@NaYF_4:\text{Nd}@mSiO_2\text{-RB}$ (250 mg/ml)	Без облучения / Without irradiation	90	[51]
		808 nm, 1 W/cm <sup>2</sup> , 10 min	10	
	$\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}\text{-ALA}$ (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	980 nm, 0,5 W/cm <sup>2</sup> , 20 min	40	[49]
			$\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	UCNP-PpIX-FA	980 nm, 10 min	55	[54]
980 nm, 60 min		30		

В работе [56] описана эффективность адресной доставки АКЧ: использовались стабилизированные полиэтиленгликолем частицы

$\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ , дополнительно покрытые слоем О-карбоксиметилхитозана. Функционализация осуществлялась ковалентно присоединенным



ФС – пирофеофорбидом а (Ppa) и пептидным нацеливающим агентом – циклическим пентапептидом Arg-Gly-Asp-(d)-Tyr-Lys(c(RGDyK)). Специфичность воздействия АКЧ исследовалась экспериментом с использованием клеток глиобластомы человека U87-MG (высокая экспрессия интегрина  $\alpha v \beta 3$ ) и клеток рака молочной железы человека MCF-7 (низкая экспрессия интегрина  $\alpha v \beta 3$ ). После облучения жизнеспособность клеток U87-MG уменьшилась на 30–50%, в то время как жизнеспособность клеток MCF-7 практически не изменилась.

Зависимость ФДТ от плотности мощности облучения показана в [56]. Эффективность АКЧ, покрытых производными полиэтиленгликоля и слоем тетрафенилпорфирина, функционализированных для ФДТ, была исследована с использованием цервикальных раковых клеток HeLa. Наночастицы не проявляли темновой токсичности, но после облучения в течение 45 мин наблюдалась гибель клеток в количестве 75% и 14% при мощности лазерного облучения 134 и 39 Вт/см<sup>2</sup> соответственно.

При использовании покрытых мезопористым слоем  $\text{SiO}_2$  АКЧ и одновременно двух ФС – MC-540 и ZnPc – наблюдался повышенный эффект ФДТ. Результат продемонстрирован *in vivo* на клетках меланомы B16-F0 [55]. Использовались также другие ФС, такие как гематопорфирин [73]. Неорганические ФС, такие как  $\text{TiO}_2$ , связанные с АКЧ, также использовались для ФДТ *in vivo* [69].

### 5. Использование апконверсионных частиц для *in vivo* ФДТ

Первая работа, сообщающая об использовании АКЧ для *in vivo* ФДТ, опубликована в 2011 г. [9]. Наночастицы  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb, Er}$  функционализировали полиаминофеноловым полимером (малеиновый ангидрид-альт-1-октадецен). ФС Се6 был физически адсорбирован на поверхность АКЧ посредством гидрофобных взаимодействий со слоем олеиновой кислоты. Эксперименты *in vivo* проводили с мышами линии BALB/c с опухолью молочной железы 4T1, привитой подкожно на спинах животных. Проводилась интратуморальная инъекция взвеси наночастиц (20 мг/мл АКЧ при 1.5 мг/мл Се6). Непосредственно после инъекции проводили облучение опухоли через кожу на длине волны 980 нм (0.5 Вт/см<sup>2</sup>) в течение 30 мин. В случае глубокого расположения

опухоли вышележащие слои биоткани оказывают ослабляющее действие на возбуждающее излучение. Для моделирования такой опухоли на поверхность опухолевой ткани размещали слой свиной мышечной ткани толщиной 8 мм. Облучение показало значительное замедление роста опухоли в течение 14 дней эксперимента.

В работе [49] описаны исследования АКЧ  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb, Er}$ , покрытых  $\text{CaF}_2$  и функционализированных ФС ALA. Показано, что эффективность фотодинамической терапии с использованием АКЧ  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb, Er} @ \text{CaF}_2$ -ALA и излучения 980 нм сопоставима с эффективностью терапии при использовании облучения красного диапазона, применяемого при терапии с ALA. Причем при моделировании глубокого расположения опухоли эффективность терапии с АКЧ остается достаточно высокой. Данные работы наглядно демонстрируют, что использование АКЧ позволяет увеличить глубину терапевтического действия.

Стабилизированные PEG АКЧ использовались для ФДТ глиобластомы U87-MG [74], опухоли печени [68]. При дозах облучения 0.6 Вт/см<sup>2</sup> в течение 5 мин в первом случае и 0.39 Вт/см<sup>2</sup> в течение 15 мин через 14 дней наблюдалось замедление роста опухоли с последующим частичным некрозом.

Следует отметить, что, когда наночастицы вводили путем внутривенной инъекции [74], большинство частиц накапливались в печени, легких и селезенке, что снижает эффективность ФДТ, вплоть до признания ее неудовлетворительной [75]. При интратуморальном введении через 15 дней после инъекции концентрация наночастиц в печени и селезенке была выше, чем в коже вблизи опухоли. Через 60 дней после инъекции концентрация  $\text{Y}^{3+}$  в органах и тканях была едва заметна [9]. При этом гистологический анализ опухоли, печени, сердца, селезенки, легких и почек, проведенный через 14 дней после лечения, не показывает патологических изменений [68, 76].

### Заключение

В работе описан принцип действия функционализированных апконверсионных частиц, позволяющих проводить фотодинамическую и фототермическую терапии опухоли с одновременным контролем температуры нагрева лазерным излучением и возможностью визуализировать область терапии. Показано, что исполь-



зование апконверсионных частиц может увеличить глубину терапевтического действия за счет большей глубины проникновения необходимого возбуждающего излучения. Функционализация частиц фотосенсибилизатором позволяет оказывать фотодинамическое действие, а их нагрев возбуждающим излучением – фототермическое. С учетом возможности измерения локальной температуры вследствие температурной чувствительности спектра апконверсионной люминесценции частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$  апконверсионные частицы являются перспективным материалом для комплексной фототерапии с контролем нагрева биоткани.

Из представленных в работе методов синтеза апконверсионных частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er}, \text{Yb}$  наиболее перспективным является гидротермальный метод, вследствие малой токсичности реагентов и отходов синтеза. Данный метод позволяет синтезировать частицы с заданными параметрами путем регулировки температуры и времени синтеза, концентрации пассивирующего и фторирующего агентов. При этом могут быть получены частицы различной морфологии от стержней до пластинок различных размеров (10 нм – 5 мкм). Последующая функционализация частиц фотосенсибилизатором, обеспечивающим фотодинамическое действие, может быть проведена различными методами. Широко используемыми методами являются функционализация с помощью полимерной оболочки и оболочки диоксида кремния. Присоединяемый к оболочке фотосенсибилизатор подбирается исходя из необходимости перекрытия спектра апконверсионной люминесценции и спектра поглощения фотосенсибилизатора.

Приведены результаты исследований *in vitro* на маркерных веществах, подтверждающих эффективность генерации токсических форм кислорода в присутствии функционализированных апконверсионных частиц. Опубликованные исследования *in vitro* на клеточных культурах демонстрируют цитотоксическое действие функционализированных частиц в условиях облучения. Использование таких частиц позволяет увеличить глубину действия терапии согласно исследованиям *in vivo* на мышах, а значит, увеличить ее эффективность и расширить границы применимости. Описанные процессы могут дать основания для развития методов фотодинамической терапии, направленных на расширение области применения и функциональных возможностей терапии.

## Благодарности

*Исследование по синтезу и применениям функционализированных апконверсионных частиц (разделы 2, 4, 5) выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-32-00202).*

*Исследование по функционализации апконверсионных частиц (разделы 1, 3) выполнено при финансовой поддержке по программе «УМНИК» (договор № 12719ГУ/2017).*

## Список литературы

1. Рак : информационный бюллетень / Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> (дата обращения 7.03.2018).
2. Chang H., Xie J., Zhao B., Liu B., Xu S., Ren N., Xie X., Huang L., Huang W. Rare earth ion-doped upconversion nanocrystals : synthesis and surface modification // *Nanomaterials*. 2015. Vol. 5, № 1. P. 1–25. DOI: 10.3390/nano5010001
3. Qian H. S., Guo H. C., Ho P. C., Mahendran R., Zhang Y. Mesoporous-Silica-Coated Up-Conversion Fluorescent Nanoparticles for Photodynamic Therapy // *Small*. 2009. Vol. 5, № 20. P. 2285–90. DOI: 10.1002/smll.200900692
4. Abdel-Kader M. H. *Photodynamic therapy*. Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2016. 317 p. DOI: 10.1007/978-3-642-39629-8
5. Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014. № 1. С. 3–7.
6. DeRosa M. C., Crutchley R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications // *Coordination Chemistry Reviews*. 2002. Vol. 233–234. P. 351–371.
7. 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.
8. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for photodynamic therapy and other cancer therapeutics // *Theranostics*. 2013. Vol. 3, № 5. P. 317. DOI: 10.7150/thno.5284
9. Wang C., Tao H., Cheng L., Liu Z. Near-infrared light induced *in vivo* photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles // *Biomaterials*. 2011. Vol. 32, № 26. P. 6145–6154. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.007
10. Khaydukov E. V., Mironova K. E., Semchishen V. A., Generalova A. N., Nechaev A. V., Khochenkov D. A., Stepanova E. V., Lebedev O. I., Zvyagin A. V., Deyev S. M., Panchenko V. Y. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment // *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. P. 35103. DOI: 10.1038/srep35103
11. Zhang F. *Photon upconversion nanomaterials*. Springer, 2016. 428 p. DOI: 10.1007/978-3-662-45597-5



12. Chen G., Qiu H., Prasad P. N., Chen X. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics // *Chemical reviews*. 2014. Vol. 114, № 10. P. 5161–5214. DOI: 10.1021/cr400425h
13. Feng W., Zhu X., Li F. Recent advances in the optimization and functionalization of upconversion nanomaterials for *in vivo* bioapplications // *NPG Asia Materials*. 2013. Vol. 5, № 12. P. e75. DOI: 10.1038/am.2013.63
14. Zhou J., Liu Z., Li F. Upconversion nanophosphors for small-animal imaging // *Chemical Society Reviews*. 2012. Vol. 41, № 3. P. 1323–1349. DOI: 10.1039/c1cs15187h
15. Du P., Luo L., Yu J. S. Facile synthesis of  $\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ -codoped  $\text{NaYF}_4$  nanoparticles: a promising multifunctional upconverting luminescent material for versatile applications // *RSC Advances*. 2016. Vol. 6, № 97. P. 94539–94546. DOI: 10.1039/C6RA22349D
16. Chatterjee D. K., Gnanasammandhan M. K., Zhang Y. Small upconverting fluorescent nanoparticles for biomedical applications // *Small*. 2010. Vol. 6, № 24. P. 2781–2795. DOI: 10.1002/sml.201000418
17. Tong L., Li X., Hua R., Li X., Zheng H., Sun J., Zhang J., Cheng L., Chen B. Comparative study on upconversion luminescence and temperature sensing of  $\alpha$ - and  $\beta$ - $\text{NaYF}_4 : \text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  nano-/micro-crystals derived from a microwave-assisted hydrothermal route // *Journal of Luminescence*. 2015. Vol. 167. P. 386–390. DOI: 10.1016/j.jlumin.2015.07.017
18. Gainer C. F., Romanowski M. A review of synthetic methods for the production of upconverting lanthanide nanoparticles // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2014. Vol. 7, № 2. P. 1330007. DOI: 10.1142/S1793545813300073
19. Chen J., Zhao J. X. Upconversion nanomaterials : synthesis, mechanism, and applications in sensing // *Sensors*. 2012. Vol. 12, № 3. P. 2414–2435. DOI: 10.3390/s120302414
20. Глушкова А. В., Радиков А. С., Рембовский В. П. Нанотехнологии и нанотоксикология – взгляд на проблему // *Токсикологический вестн.* 2007. Т. 6. С. 4–8.
21. Zhao J., Zhao J., Sun Y., Kong X., Tian L., Wang Y., Tu L., Zhao J., Zhang H. Controlled synthesis, formation mechanism, and great enhancement of red upconversion luminescence of  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  nano-crystals/submicroplates at low doping level // *The Journal of Physical Chemistry B*. 2008. Vol. 112, № 49. P. 15666–15672. DOI: 10.1021/jp805567k
22. Li C., Quan Z., Yang J., Yang P., Lin J. Highly uniform and monodisperse  $\beta$ - $\text{NaYF}_4 : \text{Ln}^{3+}$  (Ln = Eu, Tb, Yb/Er, and Yb/Tm) hexagonal microprism crystals: hydrothermal synthesis and luminescent properties // *Inorganic chemistry*. 2007. Vol. 46, № 16. P. 6329–6337. DOI: 10.1021/ic070335i
23. Zeng S., Ren G., Xu C., Yang Q. High uniformity and monodispersity of sodium rare-earth fluoride nanocrystals : controllable synthesis, shape evolution and optical properties // *CrystEngComm*. 2011. Vol. 13, № 5. P. 1384–1390. DOI: 10.1039/c0ce00325e
24. Li C., Yang J., Quan Z., Yang P., Kong D., Lin J. Different microstructures of  $\beta$ - $\text{NaYF}_4$  fabricated by hydrothermal process : effects of pH values and fluoride sources // *Chemistry of Materials*. 2007. Vol. 19, № 20. P. 4933–4942. DOI: 10.1021/cm071668g
25. Shang Y., Hao S., Liu J., Tan M., Wang N., Yang C., Chen G. Synthesis of upconversion  $\beta$ - $\text{NaYF}_4 : \text{Nd}^{3+}/\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  particles with enhanced luminescent intensity through control of morphology and phase // *Nanomaterials*. 2015. Vol. 5, № 1. P. 218–232. DOI: 10.3390/nano5010218
26. Ding M., Yin S., Ni Y., Lu C., Chen D., Zhong J., Ji Z., Xu Z. Controlled synthesis of  $\beta$ - $\text{NaYF}_4 : \text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  microstructures with morphology- and size-dependent upconversion luminescence // *Ceramics International*. 2015. Vol. 41, № 6. P. 7411–7420. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.02.054
27. Zhang X., Yu H., Guo L., Jin J., Li Q., Guo Y., Fu Y., Shi Y., Zhao L. Comprehensive model and investigation of F-ions-induced cubic-to-hexagonal phase transformation in  $\text{NaYF}_4$  // *Journal of Alloys and Compounds*. 2017. Vol. 728. P. 1254–1259. DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.09.105
28. Assaouidi H., Shan G. B., Dyck N., Demopoulos G. P. Annealing-induced ultra-efficient NIR-to-VIS upconversion of nano-/micro-scale  $\alpha$  and  $\beta$   $\text{NaYF}_4 : \text{Er}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$  crystals // *CrystEngComm*. 2013. Vol. 15, № 23. P. 4739–4746. DOI: 10.1039/c3ce40362a
29. Wang Y., Cai R., Liu Z. Controlled synthesis of  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb}$ , Er nanocrystals with upconversion fluorescence via a facile hydrothermal procedure in aqueous solution // *CrystEngComm*. 2011. Vol. 13, № 6. P. 1772–1774. DOI: 10.1039/c0ce00708k
30. Schietinger S., Menezes L. D. S., Lauritzen B., Benson O. Observation of size dependence in multicolor upconversion in single  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$  codoped  $\text{NaYF}_4$  nanocrystals // *Nano letters*. 2009. Vol. 9, № 6. P. 2477–2481. DOI: 10.1021/nl901253t
31. Wang F., Liu X. Recent advances in the chemistry of lanthanide-doped upconversion nanocrystals // *Chemical Society Reviews*. 2009. Vol. 38, № 4. P. 976–989. DOI: 10.1039/b809132n
32. Sun Y., Chen Y., Tian L., Yu Y., Kong X., Zhao J., Zhang H. Controlled synthesis and morphology dependent upconversion luminescence of  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb, Er}$  nanocrystals // *Nanotechnology*. 2007. Vol. 18, № 27. P. 275609. DOI: 10.1088/0957-4484/18/27/275609
33. Mai H. X., Zhang Y. W., Sun L. D., Yan C. H. Size- and phase-controlled synthesis of monodisperse  $\text{NaYF}_4 : \text{Yb, Er}$  nanocrystals from a unique delayed nucleation pathway monitored with upconversion spectroscopy // *The Journal of Physical Chemistry C*. 2007. Vol. 111, № 37. P. 13730–13739. DOI: 10.1021/jp073919e
34. Yu W., Wang X., Chen N., Du G., Gui W. A strategy to prepare highly redispersible and strongly luminescent  $\alpha$ - $\text{NaYF}_4 : \text{Eu}^{3+}$  hybrid nanostructures with multi-channel excitation // *CrystEngComm*. 2014. Vol. 16, № 15. P. 3214–3221. DOI: 10.1039/c3ce42334d



35. Qian H. S., Zhang Y. Synthesis of hexagonal-phase core-shell NaYF<sub>4</sub> nanocrystals with tunable upconversion fluorescence // *Langmuir*. 2008. Vol. 24, № 21. P. 12123–12125. DOI: 10.1021/la802343f
36. Yang T., Sun Y., Liu Q., Feng W., Yang P., Li F. Cubic sub-20 nm NaLuF<sub>4</sub>-based upconversion nanophosphors for high-contrast bioimaging in different animal species // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33, № 14. P. 3733–3742. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.063
37. Liu Q., Sun Y., Yang T., Feng W., Li C., Li F. Sub-10 nm hexagonal lanthanide-doped NaLuF<sub>4</sub> upconversion nanocrystals for sensitive bioimaging *in vivo* // *Journal of the American Chemical Society*. 2011. Vol. 133, № 43. P. 17122–17125. DOI: 10.1021/ja207078s
38. Vetrone F., Naccache R., Mahalingam V., Morgan C. G., Capobianco J. A. The active-core/active-shell approach : a strategy to enhance the upconversion luminescence in lanthanide-doped nanoparticles // *Adv. Funct. Mater.* 2009. Vol. 19. P. 2924–2929. DOI: 10.1002/adfm.200900234
39. Sagaydachnaya E. A., Kochubey V. I., Konyukhova J. G. Influence of annealing temperature on the upconversion luminescence properties of NaYF<sub>4</sub>:Er,Yb@SiO<sub>2</sub> particles // *Journal of Physics : Conference Series*. 2017. Vol. 917, № 3. P. 032006. DOI: 10.1088/1742-6596/917/3/032006
40. Dyck N. C., van Veggel F. C., Demopoulos G. P. Size-dependent maximization of upconversion efficiency of citrate-stabilized  $\beta$ -phase NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>,Er<sup>3+</sup> crystals via annealing // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2013. Vol. 5, № 22. P. 11661–11667. DOI: 10.1021/am403100t
41. Klier D. T., Kumke M. U. Analysing the effect of the crystal structure on upconversion luminescence in Yb<sup>3+</sup>,Er<sup>3+</sup>-co-doped NaYF<sub>4</sub> nanomaterials // *Journal of Materials Chemistry C*. 2015. Vol. 3, № 42. P. 11228–11238. DOI: 10.1039/c5tc02218e
42. Wei Y., Lu F., Zhang X., Chen D. Synthesis and characterization of efficient near-infrared upconversion Yb and Tm codoped NaYF<sub>4</sub> nanocrystal reporter // *Journal of alloys and compounds*. 2007. Vol. 427, № 1–2. P. 333–340. DOI: 10.1016/j.jallcom.2006.03.014
43. Lee J. S., Kim Y. J. The effects of preparation conditions on the structural and up-conversion properties of NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>,Er<sup>3+</sup> nano powders // *Optical Materials*. 2011. Vol. 33, № 7. P. 1111–1115. DOI: 10.1016/j.optmat.2010.10.011
44. Monteiro-Riviere N. A., Tran C. L. *Nanotoxicology : progress toward nanomedicine*. Boca Ration, FL : CRC Press, 2014. 362 p.
45. Gnach A., Lipinski T., Bednarkiewicz A., Rybka J., Capobianco J. A. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity // *Chemical Society Reviews*. 2015. Vol. 44, № 6. P. 1561–1584. DOI: 10.1039/c4cs00177j
46. Maldiney T., Richard C., Seguin J., Wattier N., Bessodes M., Scherman D. Effect of core diameter, surface coating, and PEG chain length on the biodistribution of persistent luminescence nanoparticles in mice // *ACS Nano*. 2011. Vol. 5, № 2. P. 854–862
47. Cheng L., Yang K., Shao M., Lu X., Liu Z. *In vivo* pharmacokinetics, long-term biodistribution and toxicology study of functionalized upconversion nanoparticles in mice // *Nanomedicine*. 2011. Vol. 6, № 8. P. 1327–1340. DOI: 10.2217/nmm.11.56
48. Wang F., Banerjee D., Liu Y., Chen X., Liu X. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy // *Analyst*. 2010. Vol. 135, № 8. P. 1839–1854. DOI: 10.1039/c0an00144a
49. Punjabi A., Wu X., Tokatli-Apollon A., El-Rifai M., Lee H., Zhang Y., Wang C., Liu Z., Chan E. M., Duan C., Han G. Amplifying the red-emission of upconverting nanoparticles for biocompatible clinically used prodrug-induced photodynamic therapy // *ACS Nano*. 2014. Vol. 8, № 10. P. 10621–10630. DOI: 10.1021/nn505051d
50. Zou H., Jin F., Song X., Xing J. Singlet oxygen generation of photosensitizers effectively activated by Nd<sup>3+</sup>-doped upconversion nanoparticles of luminescence intensity enhancing with shell thickness decreasing // *Applied Surface Science*. 2017. Vol. 400. P. 81–89. DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.12.174
51. Han R., Shi J., Liu Z., Wang H., Wang Y. Fabrication of mesoporous silica-coated upconverting nanoparticles with ultrafast photosensitizer loading and 808 nm NIR light triggering capability for photodynamic therapy // *Chemistry Asian Journal*. 2017. Vol. 12. P. 2197–2201. DOI: 10.1002/asia.201700836
52. Guo H., Qian H., Idris N. M., Zhang Y. Singlet oxygen-induced apoptosis of cancer cells using upconversion fluorescent nanoparticles as a carrier of photosensitizer // *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2010. Vol. 6, № 3. P. 486–495. DOI: 10.1016/j.nano.2009.11.004
53. Chatterjee D. K., Yong Z. Upconverting nanoparticles as nanotransducers for photodynamic therapy in cancer cells // *Nanomedicine*. 2008. Vol. 3, № 1. P. 73–82. DOI: 10.2217/17435889.3.1.73
54. Chen D., Tao R., Tao K., Chen B., Choi S. K., Tian Q., Xu Y., Zhou G., Sun K. Efficacy dependence of photodynamic therapy mediated by upconversion nanoparticles : subcellular positioning and irradiation productivity // *Small*. 2017. Vol. 13, № 13. P. 1602053. DOI: 10.1002/smll.201602053
55. Yang J., Deng Y., Wu Q., Zhou J., Bao H., Li Q., Zhang F., Li F., Tu B., Zhao D. Mesoporous silica encapsulating upconversion luminescence rare-earth fluoride nanorods for secondary excitation // *Langmuir*. 2010. Vol. 26, № 11. P. 8850–8856. DOI: 10.1021/la904596x
56. Zhou A., Wei Y., Wu B., Chen Q., Xing D. Pyropheophorbide A and c(RGDyK) Comodified Chitosan-Wrapped Upconversion Nanoparticle for Targeted Near-Infrared Photodynamic Therapy // *Mol. Pharmaceutics*. 2012. Vol. 9. P. 1580–1589. DOI: 10.1021/mp200590y
57. Chen X., Zhao Z., Jiang M., Que D., Shi S., Zheng N. Preparation and photodynamic therapy application of NaYF<sub>4</sub>:Yb,Tm–NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er multifunctional upconverting nanoparticles // *New journal of chemistry*. 2013. Vol. 37, № 6. P. 1782–1788. DOI: 10.1039/c3nj00065f





58. Lin M., Zhao Y., Wang S., Liu M., Duan Z., Chen Y., Li F., Xu F., Lu T. Recent advances in synthesis and surface modification of lanthanide-doped upconversion nanoparticles for biomedical applications // *Biotechnology advances*. 2012. Vol. 30, № 6. P. 1551–1561. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2012.04.009
59. Tian G., Gu Z. J., Zhou L. J., Yin W. Y., Liu X. X., Yan L., Jin S., Ren W. L., Xing G. M., Li S. J., Zhao Y. L.  $\text{Mn}^{2+}$  Dopant-Controlled Synthesis of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$  Upconversion Nanoparticles for *in vivo* Imaging and Drug Delivery // *Adv. Mater.* 2012. Vol. 24. P. 1226–1231. DOI: 10.1002/adma.201104741
60. Wang H., Liu Z., Wang S., Dong C., Gong X., Zhao P., Chang J. MC540 and Upconverting Nanocrystal Co-loaded Polymeric Liposome for Near-Infrared Light-Triggered Photodynamic Therapy and Cell Fluorescent Imaging // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2014. Vol. 6. P. 3219–3225. DOI: 10.1021/am500097f
61. Shen J., Li Z. Q., Chen Y. R., Chen X. H., Chen Y. W., Sun Z., Huang S. M. Influence of  $\text{SiO}_2$  layer thickness on plasmon enhanced upconversion in hybrid  $\text{Ag/SiO}_2/\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er,Gd}$  structures // *Applied Surface Science*. 2013. Vol. 270. P. 712–717. DOI: 10.1016/j.apsusc.2013.01.133
62. Ding Y., Zhang X., Gao H., Xu S., Wei C., Zhao Y. Plasmonic enhanced upconversion luminescence of  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  with  $\text{Ag@SiO}_2$  core-shell nanoparticles // *Journal of Luminescence*. 2014. Vol. 147. P. 72–76. DOI: 10.1016/j.jlumin.2013.10.062
63. Joshi P., Ahmadov T. O., Wang P., Zhang P. Singlet oxygen generation under NIR light and visible light excitations of photosensitizers on upconversion nanoparticle surface // *RSC Advances*. 2015. Vol. 5, № 83. P. 67892–67895. DOI: 10.1039/C5RA13125A
64. Wang X., Liu K., Yang G., Cheng L., He L., Liu Y., Li Y., Guo L., Liu Z. Near-infrared light triggered photodynamic therapy in combination with gene therapy using upconversion nanoparticles for effective cancer cell killing // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6. P. 9198. DOI: 10.1039/C4NR02495H
65. Гребеник Е. А., Генералова А. Н., Нечаев А. В., Хайдуков Е. В., Миронова К. Е., Стремовский О. А., Лебедева Е. Н., Звягин А. В., Деев С. М. Специфическая визуализация опухолевых клеток с помощью антистоксовых нанофосфоров // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2014. Т. 6, № 4 (23). С. 51–57.
66. Wang D., Xue B., Kong X., Tu L., Liu X., Zhang Y., Chang Y., Luo Y., Zhao H., Zhang H. 808 nm driven  $\text{Nd}^{3+}$ -sensitized upconversion nanostructures for photodynamic therapy and simultaneous fluorescence imaging // *Nanoscale*. 2015. Vol. 7. P. 190197. DOI: 10.1039/C4NR04953E
67. Xia L., Kong X., Liu X., Tu L., Zhang Y., Chang Y., Liu K., Shen D., Zhao H., Zhang H. An upconversion nanoparticle – Zinc phthalocyanine based nanophotosensitizer for photodynamic therapy // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35. P. 4146–4156. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.068
68. Zhang L., Zeng L., Pan Y., Luo S., Ren W., Gong A., Ma X., Liang H., Lu G., Wu A. 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
69. Zeng L. Y., Pan Y. W., Tian Y., Wang X., Ren W. Z., Wang S. J., Lu G. M., Wu A. G. Doxorubicin-loaded  $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Tm-TiO}_2$  inorganic photosensitizers for NIR-triggered photodynamic therapy and enhanced chemotherapy in drug-resistant breast cancers // *Biomaterials*. 2015. Vol. 57. P. 93–106. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.006
70. Lv R., Zhong C., Li R., Yang P., He F., Gai S., Hou Z., Yang G., Lin J. A Multifunctional Anticancer Platform for Multimodal Imaging and Visible Light Driven Photodynamic/Photothermal Therapy // *Chem. Mater.* 2015. Vol. 27. P. 1751–69. DOI: 10.1021/cm504566f
71. Stella B., Arpicco S., Peracchia M. T., Desmaële D., Hoebeke J., Renoir M., D'Angelo J., Cattell L., Couvreur P. Design of folic acid-conjugated nanoparticles for drug targeting // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2000. Vol. 89, № 11. P. 1452–1464.
72. Sun C., Sze R., Zhang M. Folic acid-PEG conjugated superparamagnetic nanoparticles for targeted cellular uptake and detection by MRI // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006. Vol. 78, № 3. P. 550–557. DOI: 10.1002/jbm.a.30781
73. Fan W., Shen B., Bu W., Chen F., He Q., Zhao K., Zhang S., Zhou L., Peng W., Xiao Q., Ni D., Liu J., Shi J. A smart upconversion-based mesoporous silica nanotheranostic system for synergetic chemo-/radio-/photodynamic therapy and simultaneous MR/UCL imaging // *Biomaterials*. 2014. Vol. 35. P. 8992–9002. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.024
74. Park Y. I., Kim H. M., Kim J. H., Moon K. C., Yoo B., Lee K. T., Lee N., Choi Y., Park W., Ling D., Na K., Moon W. K., Choi S. H., Park H. S., Yoon S.-Y., Suh Y. D., Lee S. H., Hyeon T. Theranostic probe based on lanthanide-doped nanoparticles for simultaneous *in vivo* dual-modal imaging and photodynamic therapy // *Adv. Mater.* 2012. Vol. 24. P. 5755–5791. DOI: 10.1002/adma.201202433
75. Wang C., Cheng L., Liu Y., Wang X., Ma X., Deng Z., Li Y., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light // *Adv. Funct. Mater.* 2013. Vol. 23. P. 3077–3086. DOI: 10.1002/adfm.201202992
76. Cui S., Chen H., Zhu H., Tian J., Chi X., Qian Z., Achilefu S., Gu Y. Amphiphilic chitosan modified upconversion nanoparticles for *in vivo* photodynamic therapy induced by near-infrared light // *J. Mater. Chem.* 2012. Vol. 22. P. 4861–4873. DOI: 10.1039/C2JM16112E



**Образец для цитирования:**

Сагайдачная Е. А., Янина И. Ю., Кочубей В. И. Перспективы применения апконверсионных частиц  $\text{NaYF}_4:\text{Er,Yb}$  для фототерапии // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. 2018. Т. 18, вып. 4. С. 253–274. DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2018-18-4-253-274>

**Prospects For Application of Upconversion Particles  $\text{NaYF}_4:\text{Er,Yb}$  for Phototherapy**

**E. A. Sagaidachnaya, I. Yu. Yanina, V. I. Kochubey**

Elena A. Sagaidachnaya, <https://orcid.org/0000-0002-8118-0300>, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, lastovskaia\_e@mail.ru

Irina Yu. Yanina, <https://orcid.org/0000-0002-6814-556X>, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, irina-yanina@yandex.ru

Vyacheslav I. Kochubey, <https://orcid.org/0000-0001-7834-9067>, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, saratov\_gu@mail.ru

**Background and Objectives:** Functionalized upconversion particles allow for photodynamic and photothermal therapy of tumor with simultaneous temperature monitoring and visualization of the area of treatment. Upconversion particles can increase the depth of therapeutic effects due to the high penetration depth of the required excitation radiation. That is why they are a promising material for the combined phototherapy and simultaneous monitoring of biological tissue heating. The purpose of the paper is to review the operating principle of upconversion particles, methods of synthesis and therapeutic applying. **Results:** The features of the hydrothermal synthesis of upconversion particles  $\text{NaYF}_4:\text{Er,Yb}$ , which seems to be the most promising, we considered. The hydrothermal method allows us to vary parameters of synthesized particles by adjusting the temperature and duration of synthesis, concentration of passivating and fluorinating agents. Thus, particles of different morphology, from rods to plates, and with different sizes, 10 nm – 5  $\mu\text{m}$ , can be obtained. The subsequent functionalization of the particles by photosensitizer provides the photodynamic activity. The results of *in vitro* studies on marker substances and cells are presented. They confirm the efficiency of the generation of oxygen toxic forms in the presence of functionalized upconversion particles and their cytotoxic effect. **Conclusion:** It is shown that the use of such particles enables one to increase the depth of therapeutic effect. This leads to a higher effectiveness of PDT and expansion of the boundaries of its applicability. The described processes may give grounds for the development of photodynamic therapy methods aimed at expanding the field and functionality of the therapy.

**Key words:** photodynamic therapy, photothermal therapy, upconversion particles.

**Acknowledgements:** *The reported study on the synthesis and application of functionalized upconversion particles (parts 2, 4, 5) was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 18-32-00202).*

*The reported study on functionalization of upconversion particles (parts 1, 3) was supported by the program “UMNIK” (contract no. 12719GU/2017).*

**References**

1. Rak, *Informacionnyj bjulleten', Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija* (Cancer, newsletter, World health organization). Available at: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/ru/> (accessed 7 March 2018) (in Russian).
2. Chang H., Xie J., Zhao B., Liu B., Xu S., Ren N., Xie X., Huang L., Huang W. Rare earth ion-doped upconversion nanocrystals: synthesis and surface modification. *Nanomaterials*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 1–25. DOI: 10.3390/nano5010001
3. Qian H. S., Guo H. C., Ho P. C., Mahendran R., Zhang Y. Mesoporous-Silica-Coated Up-Conversion Fluorescent Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *Small*, 2009, vol. 5, no. 20, pp. 2285–90. DOI: 10.1002/sml.200900692
4. Abdel-Kader M. H. *Photodynamic therapy*. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2016. 317 p. DOI: 10.1007/978-3-642-39629-8
5. Filonenko E. V. *Flyuorescentnaja diagnostika i fotodinamicheskaja terapija – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii* [Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology]. *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika* [Photodynamic therapy and photodiagnosis], 2014, vol. 1, pp. 3–7 (in Russian).
6. DeRosa M. C., Crutchley R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 2002, vol. 233/234, pp. 351/371.
7. Obaid G., Russell D. A. Nanoparticles for PDT. In: *Handbook of Photomedicine*. Eds. M. R. Hamblin, Y.-Y. Huang. Boca Raton, FL, Taylor & Francis, CRC Press, 2013, pp. 367–378.
8. Wang C., Cheng L., Liu Z. Upconversion nanoparticles for photodynamic therapy and other cancer therapeutics. *Theranostics*, 2013, vol. 3, no. 5, pp. 317. DOI: 10.7150/thno.5284.
9. Wang C., Tao H., Cheng L., Liu Z. Near-infrared light induced *in vivo* photodynamic therapy of cancer based on upconversion nanoparticles. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no. 26, pp. 6145–6154. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.05.007
10. Khaydukov E. V., Mironova K. E., Semchishen V. A., Generalova A. N., Nechaev A. V., Khochenkov D. A.,



- Stepanova E. V., Lebedev O. I., Zvyagin A. V., Deyev S. M., Panchenko V. Y. Riboflavin photoactivation by upconversion nanoparticles for cancer treatment. *Scientific reports*, 2016, vol. 6, p. 35103. DOI: 10.1038/srep35103
11. Zhang F. *Photon upconversion nanomaterials*. Springer, 2016. 428 p. DOI: 10.1007/978-3-662-45597-5
  12. Chen G., Qiu H., Prasad P. N., Chen X. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics. *Chemical reviews*, 2014, vol. 114, no. 10, pp. 5161–5214. DOI: 10.1021/cr400425h
  13. Feng W., Zhu X., Li F. Recent advances in the optimization and functionalization of upconversion nanomaterials for *in vivo* bioapplications. *NPG Asia Materials*, 2013, vol. 5, no. 12, pp. e75. DOI: 10.1038/am.2013.63
  14. Zhou J., Liu Z., Li F. Upconversion nanophosphors for small-animal imaging. *Chemical Society Reviews*, 2012, vol. 41, no. 3, pp. 1323–1349. DOI: 10.1039/c1cs15187h
  15. Du P., Luo L., Yu J. S. Facile synthesis of  $\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ -codoped  $\text{NaYF}_4$  nanoparticles: a promising multifunctional upconverting luminescent material for versatile applications. *RSC Advances*, 2016. vol. 6, no. 97, pp. 94539–94546. DOI: 10.1039/C6RA22349D
  16. Chatterjee D. K., Gnanasammandhan M. K., Zhang Y. Small upconverting fluorescent nanoparticles for biomedical applications. *Small*, 2010, vol. 6, no. 24, pp. 2781–2795. DOI: 10.1002/sml.201000418
  17. Tong L., Li X., Hua R., Li X., Zheng H., Sun J., Zhang J., Cheng L., Chen B. Comparative study on upconversion luminescence and temperature sensing of  $\alpha$ - and  $\beta$ - $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  nano-/micro-crystals derived from a microwave-assisted hydrothermal route. *Journal of Luminescence*, 2015, vol. 167, pp. 386–390. DOI: 10.1016/j.jlumin.2015.07.017
  18. Gainer C. F., Romanowski M. A review of synthetic methods for the production of upconverting lanthanide nanoparticles. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 1330007. DOI: 10.1142/S1793545813300073
  19. Chen J., Zhao J. X. Upconversion nanomaterials: synthesis, mechanism, and applications in sensing. *Sensors*, 2012, vol. 12, no. 3, pp. 2414–2435. DOI: 10.3390/s120302414
  20. Glushkova A. V., Radilov A. S., Rembovskij V. R. Nanotehnologij i nanotoksikologija – vzgljad na problem [Nanotechnologies and nanotoxicology – view of the problem]. *Toksikologicheskij vestnik* [Toxicological Bulletin], 2007, vol. 6, pp. 4–8 (in Russian).
  21. Zhao J., Zhao J., Sun Y., Kong X., Tian L., Wang Y., Tu L., Zhao J., Zhang H. Controlled synthesis, formation mechanism, and great enhancement of red upconversion luminescence of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$  nanocrystals/submicroparticles at low doping level. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2008. vol. 112, no. 49, pp. 15666–15672. DOI: 10.1021/jp805567k
  22. Li C., Quan Z., Yang J., Yang P., Lin J. Highly uniform and monodisperse  $\beta$ - $\text{NaYF}_4:\text{Ln}^{3+}$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Tb}, \text{Yb}/\text{Er}$ , and  $\text{Yb}/\text{Tm}$ ) hexagonal microprism crystals: hydrothermal synthesis and luminescent properties. *Inorganic chemistry*, 2007, vol. 46, no. 16, pp. 6329–6337. DOI: 10.1021/ic070335i
  23. Zeng S., Ren G., Xu C., Yang Q. High uniformity and monodispersity of sodium rare-earth fluoride nanocrystals: controllable synthesis, shape evolution and optical properties. *CrystEngComm*, 2011, vol. 13, no. 5, pp. 1384–1390. DOI: 10.1039/c0ce00325e
  24. Li C., Yang J., Quan Z., Yang P., Kong D., Lin J. Different microstructures of  $\beta$ - $\text{NaYF}_4$  fabricated by hydrothermal process: effects of pH values and fluoride sources. *Chemistry of Materials*, 2007. vol. 19, no. 20, pp. 4933–4942. DOI: 10.1021/cm071668g
  25. Shang Y., Hao S., Liu J., Tan M., Wang N., Yang C., Chen G. Synthesis of upconversion  $\beta$ - $\text{NaYF}_4:\text{Nd}^{3+}/\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  particles with enhanced luminescent intensity through control of morphology and phase. *Nanomaterials*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 218–232. DOI: 10.3390/nano5010218
  26. Ding M., Yin S., Ni Y., Lu C., Chen D., Zhong J., Ji Z., Xu Z. Controlled synthesis of  $\beta$ - $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  microstructures with morphology- and size-dependent upconversion luminescence. *Ceramics International*, 2015. vol. 41, no. 6, pp. 7411–7420. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.02.054
  27. Zhang X., Yu H., Guo L., Jin J., Li Q., Guo Y., Fu Y., Shi Y., Zhao L. Comprehensive model and investigation of F-ions-induced cubic-to-hexagonal phase transformation in  $\text{NaYF}_4$ . *Journal of Alloys and Compounds*, 2017, vol. 728, pp. 1254–1259. DOI: 10.1016/j.jallcom.2017.09.105
  28. Assaaoudi H., Shan G. B., Dyck N., Demopoulos G. P. Annealing-induced ultra-efficient NIR-to-VIS upconversion of nano-/micro-scale  $\alpha$  and  $\beta$   $\text{NaYF}_4:\text{Er}^{3+},\text{Yb}^{3+}$  crystals. *CrystEngComm*, 2013, vol. 15, no. 23, pp. 4739–4746. DOI: 10.1039/c3ce40362a
  29. Wang Y., Cai R., Liu Z. Controlled synthesis of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$  nanocrystals with upconversion fluorescence via a facile hydrothermal procedure in aqueous solution. *CrystEngComm*, 2011, vol. 13, no. 6, pp. 1772–1774. DOI: 10.1039/c0ce00708k
  30. Schietinger S., Menezes L. D. S., Lauritzen B., Benson O. Observation of size dependence in multicolor upconversion in single  $\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  codoped  $\text{NaYF}_4$  nanocrystals. *Nano letters*, 2009, vol. 9, no. 6, pp. 2477–2481. DOI: 10.1021/nl901253t
  31. Wang F., Liu X. Recent advances in the chemistry of lanthanide-doped upconversion nanocrystals. *Chemical Society Reviews*, 2009, vol. 38, no. 4, pp. 976–989. DOI: 10.1039/b809132n
  32. Sun Y., Chen Y., Tian L., Yu Y., Kong X., Zhao J., Zhang H. Controlled synthesis and morphology dependent upconversion luminescence of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$  nanocrystals. *Nanotechnology*, 2007, vol. 18, no. 27, pp. 275609. DOI: 10.1088/0957-4484/18/27/275609
  33. Mai H. X., Zhang Y. W., Sun L. D., Yan C. H. Size-



- and phase-controlled synthesis of monodisperse  $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$  nanocrystals from a unique delayed nucleation pathway monitored with upconversion spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2007, vol. 111, no. 37, pp. 13730–13739. DOI: 10.1021/jp073919e
34. Yu W., Wang X., Chen N., Du G., Gui W. A strategy to prepare highly redispersible and strongly luminescent  $\alpha\text{-NaYF}_4:\text{Eu}^{3+}$  hybrid nanostructures with multi-channel excitation. *CrystEngComm*, 2014, vol. 16, no. 15, pp. 3214–3221. DOI: 10.1039/c3ce42334d
35. Qian H. S., Zhang Y. Synthesis of hexagonal-phase core-shell  $\text{NaYF}_4$  nanocrystals with tunable upconversion fluorescence. *Langmuir*, 2008, vol. 24, no. 21, pp. 12123–12125. DOI: 10.1021/la802343f
36. Yang T., Sun Y., Liu Q., Feng W., Yang P., Li F. Cubic sub-20 nm  $\text{NaLuF}_4$ -based upconversion nanophosphors for high-contrast bioimaging in different animal species. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, no. 14, pp. 3733–3742. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.063
37. Liu Q., Sun Y., Yang T., Feng W., Li C., Li F. Sub-10 nm hexagonal lanthanide-doped  $\text{NaLuF}_4$  upconversion nanocrystals for sensitive bioimaging *in vivo*. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, vol. 133, no. 43, pp. 17122–17125. DOI: 10.1021/ja207078s
38. Vetrone F., Naccache R., Mahalingam V., Morgan C. G., Capobianco J. A. The active-core/active-shell approach: a strategy to enhance the upconversion luminescence in lanthanide-doped nanoparticles. *Adv. Funct. Mater.*, 2009, vol. 19, pp. 2924–2929. DOI: 10.1002/adfm.200900234
39. Sagaydachnaya E. A., Kochubey V. I., Konyukhova J. G. Influence of annealing temperature on the upconversion luminescence properties of  $\text{NaYF}_4:\text{Er,Yb}@\text{SiO}_2$  particles. *IOP Publishing. In Journal of Physics: Conference Series*, 2017, vol. 917, no. 3, pp. 032006. DOI: 10.1088/1742-6596/917/3/032006
40. Dyck N. C., van Veggel F. C., Demopoulos G. P. Size-dependent maximization of upconversion efficiency of citrate-stabilized  $\beta$ -phase  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$  crystals via annealing. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2013, vol. 5, no. 22, pp. 11661–11667. DOI: 10.1021/am403100t
41. Klier D. T., Kumke M. U. Analysing the effect of the crystal structure on upconversion luminescence in  $\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$ -co-doped  $\text{NaYF}_4$  nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry C*, 2015, vol. 3, no. 42, pp. 11228–11238. DOI: 10.1039/c5tc02218e
42. Wei Y., Lu F., Zhang X., Chen D. Synthesis and characterization of efficient near-infrared upconversion Yb and Tm codoped  $\text{NaYF}_4$  nanocrystal reporter. *Journal of alloys and compounds*, 2007, vol. 427, no. 1–2, pp. 333–340. DOI: 10.1016/j.jallcom.2006.03.014
43. Lee J. S., Kim Y. J. The effects of preparation conditions on the structural and up-conversion properties of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}$  nano powders. *Optical Materials*, 2011, vol. 33, no. 7, pp. 1111–1115. DOI: 10.1016/j.optmat.2010.10.011
44. Monteiro-Riviere N. A., Tran C. L. *Nanotoxicology: progress toward nanomedicine*. Boca Ration, FL, CRC Press, 2014. 362 p.
45. Gnach A., Lipinski T., Bednarkiewicz A., Rybka J., Capobianco J. A. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. *Chemical Society Reviews*, 2015, vol. 44, no. 6, pp. 1561–1584. DOI: 10.1039/c4cs00177j
46. Maldiney T., Richard C., Seguin J., Wattier N., Bessodes M., Scherman D. Effect of core diameter, surface coating, and PEG chain length on the biodistribution of persistent luminescence nanoparticles in mice. *ACS Nano*, 2011, vol. 5, no. 2, pp. 854–862.
47. Cheng L., Yang K., Shao M., Lu X., Liu Z. *In vivo* pharmacokinetics, long-term biodistribution and toxicology study of functionalized upconversion nanoparticles in mice. *Nanomedicine*, 2011, vol. 6, no. 8, pp. 1327–1340. DOI: 10.2217/nnm.11.56
48. Wang F., Banerjee D., Liu Y., Chen X., Liu X. Upconversion nanoparticles in biological labeling, imaging, and therapy. *Analyst*, 2010, vol. 135, no. 8, pp. 1839–1854. DOI: 10.1039/c0an00144a
49. Punjabi A., Wu X., Tokatli-Apollon A., El-Rifai M., Lee H., Zhang Y., Wang C., Liu Z., Chan E. M., Duan C., Han G. Amplifying the red-emission of upconverting nanoparticles for biocompatible clinically used prodrug-induced photodynamic therapy. *ACS Nano*, 2014, vol. 8, no. 10, pp. 10621–10630. DOI: 10.1021/nm505051d
50. Zou H., Jin F., Song X., Xing J. Singlet oxygen generation of photosensitizers effectively activated by  $\text{Nd}^{3+}$ -doped upconversion nanoparticles of luminescence intensity enhancing with shell thickness decreasing. *Applied Surface Science*, 2017, vol. 400, pp. 81–89. DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.12.174
51. Han R., Shi J., Liu Z., Wang H., Wang Y. Fabrication of mesoporous silica-coated upconverting nanoparticles with ultrafast photosensitizer loading and 808 nm NIR light triggering capability for photodynamic therapy. *Chemistry Asian Journal*, 2017, vol. 12, pp. 2197–2201. DOI: 10.1002/asia.201700836
52. Guo H., Qian H., Idris N. M., Zhang Y. Singlet oxygen-induced apoptosis of cancer cells using upconversion fluorescent nanoparticles as a carrier of photosensitizer. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2010, vol. 6, no. 3, pp. 486–495. DOI: 10.1016/j.nano.2009.11.004
53. Chatterjee D. K., Yong Z. Upconverting nanoparticles as nanotransducers for photodynamic therapy in cancer cells. *Nanomedicine*, 2008, vol. 3, no. 1, pp. 73–82. DOI: 10.2217/17435889.3.1.73
54. Chen D., Tao R., Tao K., Chen B., Choi S. K., Tian Q., Xu Y., Zhou G., Sun K. Efficacy dependence of photodynamic therapy mediated by upconversion nanoparticles: subcellular positioning and irradiation productivity. *Small*, 2017, vol. 13, no. 13, pp. 1602053. DOI: 10.1002/smll.201602053
55. Yang J., Deng Y., Wu Q., Zhou J., Bao H., Li Q., Zhang F., Li F., Tu B., Zhao D. Mesoporous silica encapsulation



- ulating upconversion luminescence rare-earth fluoride nanorods for secondary excitation. *Langmuir*, 2010, vol. 26, no. 11, pp. 8850–8856. DOI: 10.1021/la904596x
56. Zhou A., Wei Y., Wu B., Chen Q., Xing D. Pyrophosphoride A and c(RGDyK) Comodified Chitosan-Wrapped Upconversion Nanoparticle for Targeted Near-Infrared Photodynamic Therapy. *Mol. Pharmaceutics*, 2012, vol. 9, pp. 1580–1589. DOI: 10.1021/mp200590y
57. Chen X., Zhao Z., Jiang M., Que D., Shi S., Zheng N. Preparation and photodynamic therapy application of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Tm}-\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er}$  multifunctional upconverting nanoparticles. *New journal of chemistry*, 2013, vol. 6, pp. 1782–1788. DOI: 10.1039/c3nj00065f
58. Lin M., Zhao Y., Wang S., Liu M., Duan Z., Chen Y., Li F., Xu F., Lu T. Recent advances in synthesis and surface modification of lanthanide-doped upconversion nanoparticles for biomedical applications. *Biotechnology advances*, 2012, vol. 30, no. 6, pp. 1551–1561. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2012.04.009
59. Tian G., Gu Z. J., Zhou L. J., Yin W. Y., Liu X. X., Yan L., Jin S., Ren W. L., Xing G. M., Li S. J., Zhao Y. L.  $\text{Mn}^{2+}$  Dopant-Controlled Synthesis of  $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Er}$  Upconversion Nanoparticles for *in vivo* Imaging and Drug Delivery. *Adv. Mater.*, 2012, vol. 24, pp. 1226–1231. DOI: 10.1002/adma.201104741
60. Wang H., Liu Z., Wang S., Dong C., Gong X., Zhao P., Chang J. MC540 and Upconverting Nanocrystal Coloaded Polymeric Liposome for Near-Infrared Light-Triggered Photodynamic Therapy and Cell Fluorescent Imaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2014, vol. 6, pp. 3219–3225. DOI: 10.1021/am500097f
61. Shen J., Li Z. Q., Chen Y. R., Chen X. H., Chen Y. W., Sun Z., Huang S. M. Influence of  $\text{SiO}_2$  layer thickness on plasmon enhanced upconversion in hybrid  $\text{Ag/SiO}_2/\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er,Gd}$  structures. *Applied Surface Science*, 2013, vol. 270, pp. 712–717. DOI: 10.1016/j.apsusc.2013.01.133
62. Ding Y., Zhang X., Gao H., Xu S., Wei C., Zhao Y. Plasmonic enhanced upconversion luminescence of  $\beta\text{-NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  with  $\text{Ag@SiO}_2$  core-shell nanoparticles. *Journal of Luminescence*, 2014, vol. 147, pp. 72–76. DOI: 10.1016/j.jlumin.2013.10.062
63. Joshi P., Ahmadov T. O., Wang P., Zhang P. Singlet oxygen generation under NIR light and visible light excitations of photosensitizers on upconversion nanoparticle surface. *RSC Advances*, 2015, vol. 5, no. 83, pp. 67892–67895. DOI: 10.1039/C5RA13125A
64. Wang X., Liu K., Yang G., Cheng L., He L., Liu Y., Li Y., Guo L., Liu Z. Near-infrared light triggered photodynamic therapy in combination with gene therapy using upconversion nanoparticles for effective cancer cell killing. *Nanoscale*, 2014, vol. 6, pp. 9198. DOI: 10.1039/C4NR02495H
65. Grebenik E. A., Generalova A. N., Nechaev A. V., Khaydukov E. V., Mironova K. E., Stremovsky O. A., Lebedenko E. N., Zvyagin A. V., Deev S. M. Specific visualization of tumor cells using anti-Stokes nanophosphors. *Acta Naturae (English edition)*, 2014, vol. 6, no. 4 (23), pp. 48–53.
66. Wang D., Xue B., Kong X., Tu L., Liu X., Zhang Y., Chang Y., Luo Y., Zhao H., Zhang H. 808 nm driven  $\text{Nd}^{3+}$ -sensitized upconversion nanostructures for photodynamic therapy and simultaneous fluorescence imaging. *Nanoscale*, 2015, vol. 7, pp. 190197. DOI: 10.1039/C4NR04953E
67. Xia L., Kong X., Liu X., Tu L., Zhang Y., Chang Y., Liu K., Shen D., Zhao H., Zhang H. An upconversion nanoparticle – Zinc phthalocyanine based nanophotosensitizer for photodynamic therapy. *Biomaterials*, 2014, vol. 35, pp. 4146–4156. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.068
68. Zhang L., Zeng L., Pan Y., Luo S., Ren W., Gong A., Ma X., Liang H., Lu G., Wu A. 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
69. Zeng L. Y., Pan Y. W., Tian Y., Wang X., Ren W. Z., Wang S. J., Lu G. M., Wu A. G. Doxorubicin-loaded  $\text{NaYF}_4:\text{Yb/Tm}-\text{TiO}_2$  inorganic photosensitizers for NIR-triggered photodynamic therapy and enhanced chemotherapy in drug-resistant breast cancers. *Biomaterials*, 2015, vol. 57, pp. 93–106. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.006
70. Lv R., Zhong C., Li R., Yang P., He F., Gai S., Hou Z., Yang G., Lin J. A Multifunctional Anticancer Platform for Multimodal Imaging and Visible Light Driven Photodynamic/Photothermal Therapy. *Chem. Mater.*, 2015, vol. 27, pp. 1751–69. DOI: 10.1021/cm504566f
71. Stella B., Arpicco S., Peracchia M. T., Desmaële D., Hoebeke J., Renoir M., D'Angelo J., Cattel L., Couvreur P. Design of folic acid-conjugated nanoparticles for drug targeting. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2000, vol. 89, no. 11, pp. 1452–1464.
72. Sun C., Sze R., Zhang M. Folic acid-PEG conjugated superparamagnetic nanoparticles for targeted cellular uptake and detection by MRI. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, vol. 78, no. 3, pp. 550–557. DOI: 10.1002/jbm.a.30781
73. Fan W., Shen B., Bu W., Chen F., He Q., Zhao K., Zhang S., Zhou L., Peng W., Xiao Q., Ni D., Liu J., Shi J. A smart upconversion-based mesoporous silica nanotheranostic system for synergetic chemo-/radio-/photodynamic therapy and simultaneous MR/UCL imaging. *Biomaterials*, 2014, vol. 35, pp. 8992–9002. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.024
74. Park Y. I., Kim H. M., Kim J. H., Moon K. C., Yoo B., Lee K. T., Lee N., Choi Y., Park W., Ling D., Na K., Moon W. K., Choi S. H., Park H. S., Yoon S.-Y., Suh Y. D., Lee S. H., Hyeon T. Theranostic probe based on lanthanide-doped nanoparticles for simultaneous *in*



*vivo* dual-modal imaging and photodynamic therapy. *Adv. Mater.*, 2012, vol. 24, pp. 5755–5791. DOI: 10.1002/adma.201202433

75. Wang C., Cheng L., Liu Y., Wang X., Ma X., Deng Z., Li Y., Liu Z. Imaging-Guided pH-Sensitive Photodynamic Therapy Using Charge Reversible Upconversion Nanoparticles under Near-Infrared Light. *Adv. Funct.*

*Mater.*, 2013, vol. 23, pp. 3077–3086. DOI: 10.1002/adfm.201202992

76. Cui S., Chen H., Zhu H., Tian J., Chi X., Qian Z., Achilefu S., Gu Y. Amphiphilic chitosan modified upconversion nanoparticles for *in vivo* photodynamic therapy induced by near-infrared light. *J. Mater. Chem.*, 2012, vol. 22, pp. 4861–4873. DOI: 10.1039/C2JM16112E

---

**Cite this article as:**

Sagaidachnaya E. A., Yanina I. Yu., Kochubey V. I. Prospects For Application of Upconversion Particles  $\text{NaYF}_4 : \text{Er, Yb}$  for Phototherapy. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Physics*, 2018, vol. 18, iss. 4, pp. 253–274 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2018-18-4-253-274>

---