



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2025. Т. 25, вып. 3. С. 343–355

Izvestiya of Saratov University. Physics, 2025, vol. 25, iss. 3, pp. 343–355

<https://fizika.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1817-3020-2025-25-3-343-355>, EDN: PGBLUU

Научная статья

УДК 616-073.53

Влияние апконверсионных наночастиц на рефрактометрические свойства опухолевой ткани в условиях фотодинамической терапии



Е. Н. Лазарева^{1,2}✉, А. М. Мыльников³, Н. А. Наволокин^{1,3,4}, А. А. Доронкина¹,
Р. А. Анисимов¹, М. В. Ломова¹, В. И. Кочубей¹, И. Ю. Янина^{1,2}

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Междисциплинарная лаборатория лазерного молекулярного имиджинга и машинного обучения, Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

³Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

⁴Саратовская городская клиническая больница № 1 имени Ю. Я. Гордеева, патоморфологическое отделение, Россия, 410017, г. Саратов ул. Хользунова А. И., д. 19, стр. 13

Лазарева Екатерина Николаевна, ¹старший преподаватель кафедры оптики и биофотоники, ²старший научный сотрудник, lazarevaen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9846>, AuthorID: 867485

Мыльников Артем Михайлович, аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, artyom-mylnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2433-8228>, AuthorID: 1018446

Наволокин Никита Александрович, кандидат медицинских наук, ¹научный сотрудник, ³доцент кафедры патологической анатомии, начальник экспериментального отдела ЦКП экспериментальной онкологии, ⁴врач-патологоанатом, nik-navolokin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7876-9758>, AuthorID: 629477

Доронкина Анна Алексеевна, аспирант, лаборант учебной лаборатории атомной физики, квантовой электроники и спектроскопии, annador95@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1660-5499>, AuthorID: 1193911

Анисимов Роман Андреевич, аспирант, инженер Лаборатории дистанционно управляемых систем для тераностики Научного медицинского центра, инженер учебной лаборатории полупроводниковой электроники, anisimovrmn@sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7787-3948>, AuthorID: 1242771

Ломова Мария Владимировна, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры материаловедения, технологии и управления качеством института физики, lomovamv85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7464-1754>, AuthorID: 612307

Кочубей Вячеслав Иванович, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники, saratov_gu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7834-9067>, AuthorID: 27262

Янина Ирина Юрьевна, кандидат физико-математических наук, ¹доцент кафедры оптики и биофотоники, ²старший научный сотрудник, irina-yanina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6814-556X>, AuthorID: 182063

Аннотация. Метод фотодинамической терапии относится к одному из перспективных направлений современной клинической онкологии, который позволяет малоинвазивно проводить терапию раковых заболеваний. Для его развития и повышения эффективности требуются точные данные об оптических свойствах биологических тканей и их изменениях после проведения фотодинамической терапии с использованием апконверсионных наночастиц (АКНЧ) различного типа. В данной работе представлены результаты экспериментального измерения показателей преломления на 12 длинах волн видимого и ближнего ИК диапазонов (480–1550 нм) для опухолевой ткани (модельный альвеолярный рак печени), измененной ткани после введения АКНЧ пяти различных типов (NaYF₄ неотожженные; NaYF₄, покрытые оболочкой SiO₂, отожденные; NaYF₄ отожденные; CaCO₃ с раствором бычьего сывороточного альбумина (BSA); NaYF₄ с раствором сывороточного человеческого альбумина и красителем (Cy3)) и после фотодинамического воздействия с использованием АКНЧ. Проведен анализ полученных дисперсионных зависимостей и получены коэффициенты для формулы Зельмейера, позволяющие восстановить значение показателя преломления в диапазоне 480–1550 нм. Проведен расчет величины средней дисперсии и числа Аббе для оценки степени рассеяния света образцами. Для опухолевой ткани без АКНЧ и фотодинамического воздействия число Аббе равно 53.67 ± 0.68 , после введения АКНЧ – 53.29 ± 0.69 , у образцов тканей от животных после проведения фотодинамической терапии с применением АКНЧ различного типа – 53.12 ± 0.69 . Таким образом, введение АКНЧ приводит к снижению величины числа Аббе на 0.38, а применение фотодинамического воздействия при введенных АКНЧ снижает число Аббе на 0.55 по сравнению с величиной числа Аббе для интактной опухолевой ткани.

Ключевые слова: альвеолярный рак печени, показатель преломления, дисперсия, число Аббе, фотодинамическая терапия, апконверсионные наночастицы

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-72-10057, <https://rscf.ru/project/21-72-10057/>).



Для цитирования: Лазарева Е. Н., Мылников А. М., Наволокин Н. А., Доронкина А. А., Анисимов Р. А., Ломова М. В., Кочубей В. И., Янина И. Ю. Влияние апконверсионных наночастиц на рефрактометрические свойства опухолевой ткани в условиях фотодинамической терапии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2025. Т. 25, вып. 3. С. 343–355. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2025-25-3-343-355>, EDN: PGBLUU

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Influence of upconversion nanoparticles on the refractive properties of tumor tissue under photodynamic therapy

E. N. Lazareva^{1,2}✉, A. M. Mylnikov³, N. A. Navolokin^{1,3,4}, A. A. Doronkina¹,
R. A. Anisimov¹, M. V. Lomova¹, V. I. Kochubey¹, I. Yu. Yanina^{1,2}

¹Saratov State University, 83 Astrakhanskaya st., 410012 Saratov, Russia

²Tomsk State University, Laser Molecular Imaging and Machine Learning Laboratory, 36 Lenin Ave., 634050 Tomsk, Russia

³V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya st., 410012 Saratov, Russia

⁴Yu.Ya. Gordeev Saratov city clinical hospital No. 1, Pathomorphology department, 19 A. I. Kholzunov st., bild. 13, 410017 Saratov, Russia

Ekaterina N. Lazareva^{1,2}, lazarevaen@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9041-9846>

Artyom M. Mylnikov³, artyom-mylnikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2433-8228>

Nikita A. Navolokin^{1,3,4}, nik-navolokin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7876-9758>

Anna A. Doronkina¹, annador95@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1660-5499>

Roman A. Anisimov¹, anisimovrmn@sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7787-3948>

Maria V. Lomova¹, lomovamv85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7464-1754>

Vyacheslav I. Kochubey¹, saratov_gu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7834-9067>

Irina Yu. Yanina^{1,2}, irina-yanina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6814-556X>

Abstract. Background and Objectives: To develop and improve the efficiency of minimally invasive cancer therapy methods, accurate data on the optical properties of biological tissues and their changes after photodynamic therapy using upconversion nanoparticles (UCNPs) of various types are required. One of the optical methods proposed for diagnostics and assessment of tumor tissue development is the method of multiwave refractometry. **Materials and methods:** In the presented study, a model of alveolar liver cancer (cholangiocarcinoma, PC1) development in rats was used. Photodynamic therapy was carried out using 5 different UCNPs. The refractive index was measured on an Abbe DR-M2/1550 multi-wave refractometer (Atago, Japan). **Results:** The dispersion dependence of tissue samples of model alveolar liver cancer was analyzed in the spectral range of 480–1550 nm after the introduction of 5 different types of UCNPs, as well as after photodynamic therapy. According to the obtained result, the highest value of the Abbe number (53.67 ± 0.68) is characteristic of intact tumor tissue, while UCNPs lead to a decrease in the Abbe number (53.29 ± 0.69), an even lower value of the Abbe number (53.12 ± 0.69) is observed in tissue samples from groups of animals after photodynamic therapy. **Conclusions:** The results presented in this paper have shown that the introduction of UCNPs of various types and the use of photodynamic therapy cause a change in the refractometric properties of tissues. The presented results can be useful for many methods of laser therapy and optical diagnostics of skin diseases and localization of subcutaneous tumors.

Keywords: Alveolar liver cancer, refractive index, dispersion, Abbe number, photodynamic therapy, upconversion nanoparticles

Acknowledgments: The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 21–72–10057, <https://rscf.ru/project/21-72-10057/>).

For citation: Lazareva E. N., Mylnikov A. M., Navolokin N. A., Doronkina A. A., Anisimov R. A., Lomova M. V., Kochubey V. I., Yanina I. Yu. Influence of upconversion nanoparticles on the refractive properties of tumor tissue under photodynamic therapy. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2025, vol. 25, iss. 3, pp. 343–355 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2025-25-3-343-355>, EDN: PGBLUU

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Холангиокарцинома (альвеолярный рак печени) – это злокачественная опухоль, которая формируется за счет разрастания мутировавших эпителиальных клеток желчных протоков. Для данного типа рака характерен длительный период бессимптомного течения, и ставится диагноз, как правило, на поздних стадиях, когда возможно только операционное вмешательство [1]. Актуальной задачей биофотоники в настоящее время является разработка быстрых и малоинвазивных диагностических методов, позволяющих выявлять патологические изменения в тканях на ран-

них стадиях. С этой целью уже разработаны различные методы без классических меток, основанные как на неупругом (спектроскопическом), так и на упругом взаимодействии света и тканей [2, 3]. В настоящее время в качестве малоинвазивного метода лечения раковых заболеваний предложен метод фотодинамической терапии (ФДТ), который показал высокую эффективность применения в медицине и относится к перспективным направлениям современной клинической онкологии. Для реализации метода необходимы такие компоненты, как фотосенсибилизатор (ФС), локализуемый в очаге заболевания, и ис-



точник излучения определенной длины волны. В качестве ФС могут выступать красители (метиленовый синий, бенгальская роза), органические молекулы (хлорин Е6, производные порфирина и фталоцианина) и различные неорганические соединения [4, 5]. Длина волны источника излучения подбирается в соответствии со спектром поглощения ФС, чаще всего это длины волн более 600 нм. С длиной волны излучения источника связан первый недостаток метода ФДТ – малая глубина терапевтического действия. Также проблемы возникают с применением ФС, так как следует учитывать гидрофобность некоторых препаратов и их неспецифическое распределение в организме [5, 6]. Например, при ФДТ препаратами на основе хлорина Е6 и фотосенса после внутривенного введения одинаковое содержание ФС наблюдается в опухолевых структурах и в стенке неизмененных сосудов через 3–4 и 1–2 ч после введения соответственно, что приводит к необходимости использования носителей ФС. В частности, такими носителями могут быть апконверсионные наночастицы (АКНЧ), поверхность которых функционализирована добавлением ФС, лигандов, обеспечивающих совместимость с водой [7, 8]. Кроме того, к поверхности наночастиц можно прикрепить таргетные агенты, что позволяет избирательно направлять их на определенные клетки. Создание функционализированных АКНЧ с ФС позволяет повысить эффективность лечебного воздействия и развивать новые терапевтические методы [9].

Следует отметить, что для развития малоинвазивных методов терапии рака и повышения эффективности метода ФДТ необходимы точные данные об оптических свойствах биологических тканей, в частности опухолевой ткани, и их изменениях после ФДТ с использованием АКНЧ различных типов. Одним из оптических методов, предлагаемых для диагностики раковых заболеваний и оценки развития опухолей, является метод многоволновой рефрактометрии [10–14]. В области биохимических исследований рефрактометрия используется для изучения различных взаимодействий, конформационных молекулярных преобразований, выявления фазовых переходов и промежуточных реакций; является простым и надежным маркером патологии [12–18]. Широкое применение рефрактометрических методов в биомедицине основано на зависимости преломляющих свойств биологических тканей от их строения и химического состава. В частности, при развитии патологии, введении АКНЧ

и проведении ФДТ в значительной степени изменяются структура и состав биологических тканей, а следовательно, претерпевают значительные изменения и их рефрактометрические свойства [19–21]. Исследование рефрактометрических свойств опухолевой ткани после введения АКНЧ и проведения ФДТ позволит получить данные, которые будут полезны для определения таких параметров проведения ФДТ, как длительность и мощность облучения. Следует также отметить, что показатель преломления является важной оптической характеристикой, которая необходима для полного описания оптических свойств биологических тканей, например, он используется в качестве вспомогательного параметра для расчета других оптических характеристик по методу Монте-Карло [22].

В работе представлены результаты исследования в спектральном диапазоне 480–1550 нм рефрактометрических свойств опухолевой ткани и их изменения после внедрения АКНЧ различного типа и проведения фотодинамической терапии с использованием АКНЧ данного типа.

Методы и материалы

Представленное исследование было выполнено на белых половозрелых крысах линии Wistar по методике, описанной в статье [23]. При проведении экспериментов на животных соблюдались принятые международные этические нормы, а также рекомендации, данные этической комиссией СГМУ имени В. И. Разумовского в протоколе № 1 от 05.09.2023 [24]. В работе моделировали развитие альвеолярного рака печени (холангиокарцинома, РС1), осуществляя введение 0,5 мл 25%-ной опухолевой взвеси в растворе Хэнкса подкожно в область лопатки. Животные выводились из эксперимента на 28-й день после имплантации опухоли.

В ходе исследования были изучены оптические свойства образцов развитой патологической ткани модельного рака печени. Все лабораторные животные были поделены на группы в соответствии с введением определенного типа АКНЧ, и, таким образом, было выделено 11 групп по 6 лабораторных животных в каждой группе.

Протокол синтеза и характеристики АКНЧ. В работе были использованы 5 типов АКНЧ: NaYF_4 неотожженные; NaYF_4 отожженные; NaYF_4 , покрытые оболочкой SiO_2 , отожженные; CaCO_3 с раствором бычьего сывороточного альбумина (BSA); NaYF_4 с раствором



сывороточного человеческого альбумина (HSA) и красителем (СуЗ).

Для создания АКНЧ NaYF_4 использовался гидротермальный метод. Для синтеза 5.25 г цитрата натрия $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 7.5 мл дистиллята при перемешивании. Через 30 мин добавляли раствор солей редкоземельных металлов: 0.996 мл $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.5 М), 0.212 мл $\text{Yb}(\text{Cl})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.5 М) и 18.6 мкл $\text{ErCl}_3 \times 5\text{H}_2\text{O}$ (1 М) (молярное отношение Y/Yb/Er – 80/17/3) и перемешивали в течение 30 мин до образования нерастворимого комплекса металл-цитрат. Затем добавляли 9 мл водного раствора NaF (1 М). Молярное соотношение NaF/Cit/RE – 14.5/28.6/1. После перемешивания в течение 30 мин полученную смесь переливали в тefлоновую емкость, которую помещали в автоклав и выдерживали в течение 2.5 ч при температуре 180°C. После того, как автоклав остывал до комнатной температуры, полученный белый осадок отделялся центрифугированием и три раза отмывался в воде. Просушивались частицы при температуре 70°C в течение 20 ч.

Для покрытия АКНЧ NaYF_4 оболочкой SiO_2 1 мл изопропилового спирта добавлялся к 80 мг синтезированных АКНЧ $\text{NaYF}_4\text{:Er,Yb}$ с обработкой ультразвуком. В 31 мл изопропилового спирта добавляли 7 мл дистиллированной воды, 1 мл 13%-ного аммиака NH_3 , 1 мл взвеси частиц $\text{NaYF}_4\text{:Er,Yb}$ в спирту, 80 мкл тетраэтоксисилана (ТЭОС). Полученную смесь оставляли при перемешивании на 2.5 ч. Затем белый осадок отделяли центрифугированием и три раза отмывали в воде. Просушивали частицы при температуре 70°C в течение 20 ч.

Для отжига образцы АКНЧ NaYF_4 и АКНЧ NaYF_4 с оболочкой SiO_2 прогревались в муфельной печи при температуре 550°C в течение 3 ч при 550°C. Такой прогрев увеличивает интенсивность апконверсионной люминесценции вследствие уменьшения количества дефектов кристаллической решетки. С другой стороны, прогрев удаляет образовавшуюся в процессе синтеза оболочку из цитрат-ионов.

Для получения АКНЧ CaCO_3 к 4 мг глицерина добавлялось 400 мкл раствора 0.5 М CaCl_2 и 400 мкл раствора 0.5 М Na_2CO_3 . После чего раствор перемешивали в течение 1 ч на магнитной мешалке. После центрифугирования полученной суспензии, удаления жидкой фазы и промывки получался твердый осадок субмикронных частиц CaCO_3 . Оболочки были нанесены методом последовательной адсорбции. Для первого слоя

к 10 мг CaCO_3 было добавлено 0.5 мл раствора бычьего сывороточного альбумина (BSA) с концентрацией 3.3 мг/мл, и оставлено на 15 мин при интенсивном перемешивании. Затем был нанесен второй слой АКНЧ, добавив 2 мл суспензии частиц NaYF_4 с концентрацией ~5 мг/мл, и оставив на 15 мин при интенсивном перемешивании. Последний слой, BSA, наносился аналогичным, ранее описанным способом. Каждый раз после нанесения слоя системы промывались в деионизированной воде.

Для сшивания фотодинамического красителя СуЗ с оболочкой АКНЧ (NaYF_4) проводили покрытие их поверхности человеческим сывороточным альбумином (HSA). Выбор оболочки HSA в данном случае был обоснован тем, что многие фотодинамические красители самопроизвольно связываются с альбумином, что позволяет достаточно просто осуществить покрытие поверхности наночастиц красителем. В растворе альбумина белковая корона образуется в течение достаточно короткого времени (10–15 мин). Однако, такая оболочка динамически нестабильна, поэтому проводилось дополнительное сшивание молекул альбумина между собой в присутствии перекиси водорода. Синтезированные АКНЧ $\text{NaYF}_4\text{:Yb,Er}$ прогревались в течение 3 ч при 550°C. Затем в 3 мл раствора коммерческого препарата HSA (Sigma-Aldrich, США) концентрацией 2 мг/мл в 0.05 М фосфатном буфере с pH 6.5 добавлялось 12 мг сухих АКНЧ $\text{NaYF}_4\text{:Yb,Er}$. Взвесь выдерживалась в течение получаса при интенсивном перемешивании с помощью магнитной мешалки. Затем добавлялось 30 мкл 3%-ного раствора пероксида водорода и перемешивалось еще полчаса. АКНЧ осаждали центрифугированием (6000 об/мин, 10 мин). Осадок ресуспензировали в буфере для промывания и снова осаждали. Процедуру повторяли трижды. Выбор красителя СуЗ основывался на перекрытии полос люминесценции наночастиц и поглощения красителя. Раствор красителя СуЗ (0.1%, 100 мкл) добавлялся к взвеси наночастиц, покрытых оболочкой. Смесь выдерживалась в течение 3 ч при перемешивании на вертикальном миниротаторе PTR-25 (Grant Instruments, Великобритания). Затем процедура осаждения и промывки повторялась. Полученные АКНЧ (NaYF_4 с раствором (HSA) и красителем (СуЗ)) в буфере хранились в холодильнике при 4°C.

По полученным с помощью автоэмиссионного сканирующего электронного микроскопа MIRA II LMU (TESCAN, Чехия), изображениям



оценивались размер и морфология синтезированных частиц (рис. 1). Синтезированные АКНЧ (NaYF_4) имеют сферическую форму со средним диаметром 76.4 нм. При обжиге АКНЧ (NaYF_4) частично спекаются, образуя агрегаты со средним размером 219 нм. Покрытие АКНЧ (NaYF_4) оболочкой SiO_2 предотвращает спекание (средний размер – 80 нм). Размер полученных комплекса CaCO_3 ($\text{BSA}/\text{NaYF}_4/\text{BSA}$) порядка 1 мкм. Согласно полученным данным средний размер пор варьируется в пределах 30–80 нм, что сопоставимо с размером АКНЧ.

Протокол деления животных на группы. АКНЧ вводились животным в виде суспензии, в качестве основы которой выступал физиологический раствор. Концентрация АКНЧ составляла 2 мг/мл. Введение суспензии с АКНЧ осуществлялось внутривенно, через хвостовую вену.

В результате все животные были поделены на следующие группы:

1-я группа – лабораторные животные с перевитой модельной опухолью рака печени;

2-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4) неотожженными;

3-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4), покрытыми оболочкой SiO_2 , отожженными;

4-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4) отожженными;

5-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (CaCO_3) с раствором BSA;

6-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4) с раствором HSA и красителем Cy_3 ;

7-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4) неотожженными, подверженные ФДТ;

8-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4), покрытыми оболочкой SiO_2 , отожженными, подверженные ФДТ;

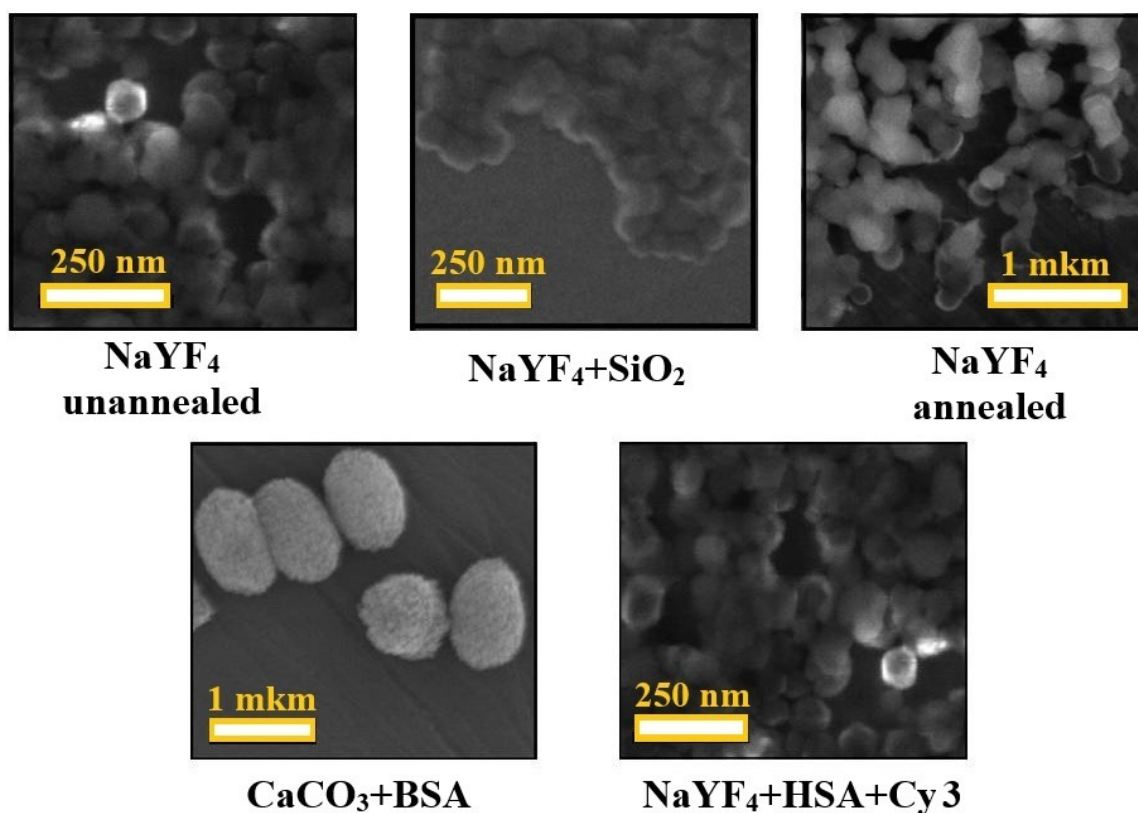


Рис. 1. Изображения АКНЧ, полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии

Fig. 1. Scanning electron microscopy images of UCNPs



9-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4) отожженными, подверженные ФДТ;

10-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (CaCO_3) с раствором BSA, подверженные ФДТ;

11-я группа – лабораторные животные с перевитой опухолью печени и введенными АКНЧ (NaYF_4) с раствором HSA и красителем Cu_2 , подверженные ФДТ.

При внутривенном введении доза суспензии с АКНЧ составляла 5 мг/кг, а объем введения рассчитывался индивидуально, в зависимости от веса животного. В среднем объем введения суспензии составлял 1 мл.

Протокол проведения ФДТ. ФДТ выполнялась через 24 ч после введения АКНЧ при облучении лазером с длиной волны 980 нм. Длительность воздействия лазерного излучения – 90 мин. Во время фотодинамического воздействия у животных облучалась область над развитой опухолевой тканью с предварительно удаленным волосяным покровом. Через сутки после проведения ФДТ лабораторное животное выводилось из эксперимента и у него проводилось изъятие тканей для рефрактометрических исследований.

Протокол проведения гистологического исследования. Для гистологического исследования образцы опухоли фиксировались в 10%-ном растворе забуференного нейтрального формалина, подвергались стандартной спиртовой проводке (изопропиловый спирт), после чего формировались парафиновые блоки. Для описания изменений в опухоли срезы толщиной 3–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином (ГЭ). Морфометрические измерения и микрофотографирование проводились не менее чем в 10 полях зрения каждого микропрепарата с помощью микровизора медицинского проходящего света $\mu\text{Vizo-103}$ (ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия). Результаты гистологического исследования образцов опухолевой ткани приведены в табл. 1, а на рис. 2 показаны типовые изображения морфологических изменений.

Протокол проведения рефрактометрических измерений. Показатель преломления (ПП) измерялся на многоволновом рефрактометре Аббе DR-M2/1550 (фирма «Атаго», Япония) с использованием 12 интерференционных фильтров: 480 ± 2 , 486 ± 2 , 546 ± 2 , 589 ± 2 , 644 ± 2 , 656 ± 2 , 680 ± 5 , 800 ± 6 , 930 ± 6 , 1100 ± 26 , 1300 ± 25 , 1550 ± 25 нм. Погрешность измерений, вносимая прибором, составляла ± 0.0002 . В начале измерений выполнялась калибровка прибора

Таблица 1 / Table 1

Анализ морфологических изменений в опухоли лабораторных крыс с перевитым раком печени PC-1 в зависимости от типа воздействия

Analysis of morphological changes in the tumor of laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 depending on the type of exposure

Тип АКНЧ / Type UCNP	До ФДТ / Before PDT	После ФДТ / After PDT
Без АКНЧ / without UCNP	Некроз опухоли до 10% площади среза, умеренным полнокровием сосудов / Tumor necrosis up to 10% of the cut area, moderate vascular congestion	Некроз опухоли до 30% площади среза / Tumor necrosis up to 30% of the cut area
NaYF_4 неотожженный / NaYF_4 unannealed	Некроз опухоли до 65% среза с утолщением соединительно-тканых перегородок / Tumor necrosis up to 65% of the section with thickening of connective tissue septa	Некроз опухоли до 70–80% среза с формированием кист в ткани опухоли / Tumor necrosis up to 70–80% of the section with the formation of cysts in the tumor tissue
NaYF_4 отожженный / NaYF_4 annealed	Некроз опухоли до 60% площади среза / Tumor necrosis up to 60% of the cut area	Некроз опухоли до 60% среза / Tumor necrosis up to 60% of the section
$\text{NaYF}_4 + \text{SiO}_2$	Некроз опухоли до 55% площади среза / Tumor necrosis up to 55% of the cut area	Некроз опухоли до 90% среза / Tumor necrosis up to 90% of the section
$\text{CaCO}_3 + \text{BSA}$	Некроз опухоли до 50% среза / Tumor necrosis up to 50% of the section	Некроз опухоли до 95% среза, с формированием микрокист / Tumor necrosis up to 95% of the section, with the formation of microcysts
$\text{NaYF}_4 + \text{BSA} + \text{Cu}_2$	Некроз опухоли до 50% площади среза, преимущественно в центре, полнокровие сосудов / Tumor necrosis up to 50% of the cut area, mainly in the center, vascular congestion	Некроз опухоли до 80% площади среза / Tumor necrosis up to 80% of the cut area



Рис. 2. Типовые изображения морфологических изменений в опухоли лабораторных крыс с первичным раком печени PC-1 при различных типах воздействия: аг – без АКНЧ; б – АКНЧ (NaYF₄) неотожженные; в – АКНЧ (NaYF₄) неотожженные и проведение ФДТ; г – АКНЧ (NaYF₄) покрытые оболочкой SiO₂; д – АКНЧ (NaYF₄) покрытые оболочкой SiO₂ и проведение ФДТ; е – АКНЧ (NaYF₄) отожженные; ж – АКНЧ (NaYF₄) отожженные и проведение ФДТ; з – АКНЧ (CaCO₃) с раствором BSA; и – АКНЧ (CaCO₃) с раствором BSA и проведение ФДТ; к – АКНЧ (NaYF₄) с раствором HSA и красителем Cy3; л – АКНЧ (NaYF₄) с раствором HSA и красителем Cy3 и проведение ФДТ (цвет онлайн)



по известному табличному значению ПП дистиллированной воды при длине волны 589 нм ($n_{\text{д. вода}} = 1.3326$, $T = +24^\circ\text{C}$). Образцами исследования были тонкие срезы $0.5 \text{ мм} \pm 0.1 \text{ мм}$ здоровых и патологических тканей, которые помещались на измерительную призму рефрактометра. Температура образца во время измерений поддерживалась постоянной водным циркуляционным термостатом (LOIP, Санкт-Петербург, Россия) и была $+24^\circ\text{C}$.

Аппроксимация дисперсионной зависимости ПП тканей была выполнена по формуле Зельмейера:

$$n^2(\lambda) = 1 + \frac{A1\lambda^2}{\lambda^2 - B1} + \frac{A2\lambda^2}{\lambda^2 - B2}, \quad (1)$$

где $A1$, $A2$, $B1$, $B2$ – эмпирические константы. Формула Зельмейера дает наилучший результат для описания дисперсионной зависимости многокомпонентной системы вдали от полосы поглощения каждого компонента [25] и наиболее подходит для спектрального диапазона 480–1550 нм.

Дополнительно в работе выполнялся расчет величины средней дисперсии (Dis) и числа Аббе (v) по формулам:

$$Dis = n_{486} - n_{656} \quad (2)$$

$$v = \frac{n_{589} - 1}{n_{486} - n_{656}} \quad (3)$$

где n_{656} , n_{589} , n_{486} – показатели преломления ПП среды на длинах волн, соответствующих френгоферовым линиям: красная линия водорода С (656.3 нм), желтая линия натрия D (589.2 нм) и синяя линия водорода F (486.1 нм) [26]. Величина средней дисперсии показывает степень, на которую изменяется показатель преломления для различных длин волн. Дисперсия света обуславливает появление одной из основных aberrаций оптических систем – хроматической. Число Аббе используется в оптике как мера дисперсии света в прозрачных или полупрозрачных средах. Чем оно меньше, тем больше дисперсия и тем сильнее хроматическая aberrация среды. Значения показателя преломления, средней дисперсии и числа Аббе являются важными оптическими константами вещества и могут быть использованы для определения оптических характеристик, чистоты, концентрации, дисперсии и т. д. В данной работе величины средней дисперсии и числа Аббе использовались для сравнительного анализа интактной опухолевой ткани и образцов опухолевой ткани после введения АKNЧ и ФДТ.

Для обработки полученных в ходе исследований данных был использован пакет прикладных программ OriginLab Pro. Рассчитывались среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение, значения медианы и квантили.

Результаты и их обсуждение

На рис. 3 представлена дисперсионная зависимость ПП ткани модельного рака печени в спектральном диапазоне 480–1550 нм.

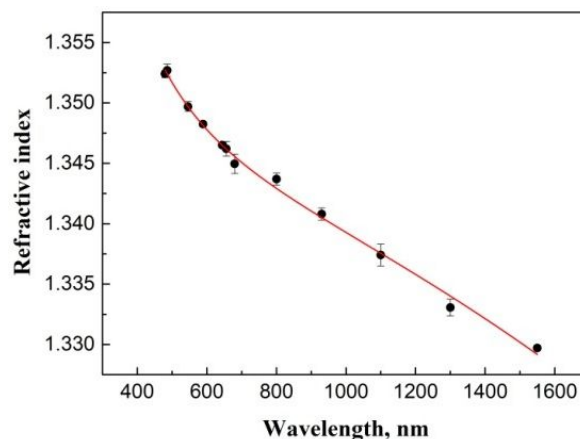


Рис. 3. Дисперсионная зависимость показателя преломления ПП ткани модельного рака печени (символы – экспериментальные данные, сплошная линия – данные аппроксимации)

Fig. 3. Dispersion dependence of the refractive index of RI tissue of model liver cancer (symbols – experimental data, solid line – approximation data)

Для спектрального диапазона 480–1550 нм по полученным экспериментальным данным были рассчитаны коэффициенты для дисперсионной формулы Зельмейера, которая приобретает вид:

$$n_{\text{модельный рак печени}}(\lambda) = \sqrt{1 + \frac{0.80322 \cdot \lambda^2}{\lambda^2 - 8393.44} + \frac{676.41 \cdot \lambda^2}{\lambda^2 - 4.2 \cdot 10^{10}}} \quad (4)$$

В работе [27] приведены данные для показателя преломления ПП рака печени человека, измеренные методом лазерной рефрактометрии. Значения показателя преломления составляют: 1.373 ± 0.007 для длины волны 450 нм, 1.368 ± 0.006 – для длины волны 532 нм, 1.362 ± 0.011 – для длины волны 632,8 нм, 1.355 ± 0.003 – для длины волны 964 нм, 1.347 ± 0.005 – для длины волны 1551 нм. По полученным нами результатам ПП изменялся от 1.3695 ± 0.0002 на длине волны 480 нм до 1.3468 ± 0.0008 на длине волны 1.550 нм, что



хорошо согласуется с уже имеющимися литературными данными.

Дисперсионная зависимость измененных биологических образцов при развитии модельного рака печени после введения АКНЧ пяти различных типов (NaYF_4 неотожженные; NaYF_4 , покрытые оболочкой SiO_2 , отожженные; NaYF_4 отожженные; CaCO_3 с раствором BSA; NaYF_4 с раствором HSA и красителем Cy3), показана на рис. 4. В табл. 2 даны коэффициенты для вос-

становления полученных значений показателей преломления в диапазоне 480–1550 нм.

ПП ткани модельного рака печени после ФДТ превышал ПП того же типа ткани без ФДТ после введения АКНЧ NaYF_4 неотожженных. Он был равен 1.3432 и 1.3424 для длины волны 589 нм соответственно без и после ФДТ. Для всех остальных типов АКНЧ ПП в случае проведения ФДТ был меньше, 1.3422 для $\text{NaYF}_4+\text{SiO}_2$, 1.3446 для NaYF_4 отожженных, 1.3425 для CaCO_3+BSA , 1.3444 для

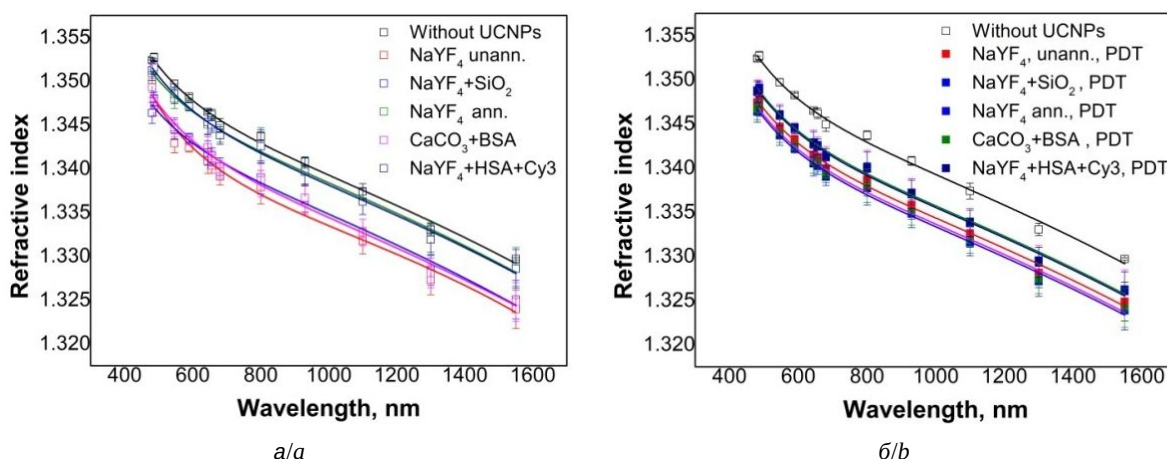


Рис. 4. Дисперсионная зависимость измененных биологических образцов модельного рака печени после введения АКНЧ различного: а – без фотодинамического воздействия; б – после фотодинамического воздействия (символы – экспериментальные данные, сплошная линия – данные аппроксимации) (цвет онлайн)

Fig. 4. Dispersion dependence of samples of model liver cancer after the injection of UCNPs of various types: а – without photodynamic exposure; б – after photodynamic exposure (symbols – experimental data, solid line – approximation data) (color online)

Таблица 2 / Table 2

Коэффициенты для восстановления ПП ткани модельного рака печени по формуле Зельмейера после введения АКНЧ и после ФДТ

Coefficients for the Sellmeyer formula of tumor tissue (model liver cancer) after the introduction of UCNPs and after PDT

Образцы ткани	Тип АКНЧ / Type of UCNPs	A1, $1/\text{nm}^2$ / $1/\text{nm}^2$	A2, $1/\text{nm}^2$ / $1/\text{nm}^2$	B1, $1/\text{nm}^2$ / $1/\text{nm}^2$	10^{10} B2, $1/\text{nm}^2$ / $1/\text{nm}^2$	R^2
Образцы ткани модельного рака печени без ФДТ / Tissue samples from model liver cancer without PDT	NaYF_4 неотожженные / NaYF_4 unannealed	0.78143	0.1254	11019.21616	0.00115	0.965
	$\text{NaYF}_4+\text{SiO}_2$	0.79317	695.60023	7335.69157	4.02492	0.988
	NaYF_4 отожженные / NaYF_4 annealed	0.80224	689.04153	7467.88769	4.06276	0.987
	CaCO_3+BSA	0.78959	671.16287	9060.75498	4.16680	0.988
	$\text{NaYF}_4+\text{HSA}+\text{Cy3}$	0.80019	691.51148	8413.89014	4.22547	0.994
Образцы ткани модельного рака печени после ФДТ / Tissue samples of model liver cancer after PDT	NaYF_4 неотожженные / NaYF_4 unannealed	0.78988	689.50673	8468.00149	4.27126	0.984
	$\text{NaYF}_4+\text{SiO}_2$	0.78721	688.02789	8483.17494	4.26835	0.995
	NaYF_4 отожженные / NaYF_4 annealed	0.79361	691.51095	8446.90608	4.2749	0.989
	CaCO_3+BSA	0.78801	688.47648	8478.61364	4.26926	0.996
	$\text{NaYF}_4+\text{HSA}+\text{Cy3}$	0.79307	691.20962	8449.90925	4.27429	0.994



NaYF₄+HSA+Cy3, в то время как без ФДТ 1.3435 для NaYF₄+SiO₂, 1.3447 для NaYF₄ отожженных, 1.3432 для CaCO₃+BSA, 1.3471 для NaYF₄+HSA+Cy3.

Как сказано ранее, дополнительными параметрами, позволяющими оценить оптические свойства рефрактометрическим методом являются величина средней дисперсии и число Аббе, которое используется как мера дисперсии в прозрачных средах и характеризует степень рассеяния. Величины средней дисперсии и числа Аббе, рассчитанные для образцов опухолевой ткани, опухолевой ткани после введения АКНЧ и опухолевой ткани после ФДТ с применением АКНЧ приведены в табл. 3 и на рис. 5.

Как можно видеть в табл. 3, среднее значение дисперсии для интактной опухолевой ткани и образцов после введения АКНЧ и дальнейшего проведения ФДТ было одинаковым и равно 0.0065 ± 0.0002 . Одинаковое среднее значение дисперсии обусловлено тем, что опухолевой ткани присуще высокое содержание воды, и дисперсия для всех образцов тканей в диапазоне 480–1550 нм близка к характерному виду дисперсионной кривой для воды. Можно отметить, что вычисленная по формуле (2) величина числа Аббе для воды при температуре 25°C составляет 56.32. В литературе для воды приводятся

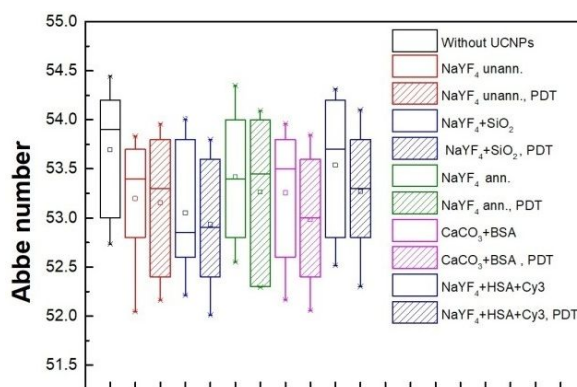


Рис. 5. Число Аббе для образцов опухолевой ткани без АКНЧ, после введения пяти различных типов АКНЧ и после ФДТ (цвет онлайн)

Fig. 5. Abbe number for tumor tissue samples without UCNPs, after the introduction of 5 different types of UCNPs and after PDT (color online)

значения этого числа 55.74 и 45.61 (при температуре 20°C), рассчитанные по аппроксимационной формуле Зельмейера на основании значений ПП, полученных методом лазерной рефрактометрии [28, 29]. Возможные отличия в данном случае определяется разными температурами и методами измерений. Следует отметить, что вид дисперсионной кривой близок к виду дисперсионной зависимости воды и хорошо согласуется с данными работ [31–35]. Для числа Аббе образца опухолевой ткани нами получено значение

Таблица 3 / Table 3

Средняя дисперсия и число Аббе образцов тканей модельного рака печени после введения АКНЧ различного типа и после ФДТ с применением АКНЧ различного типа

Average dispersion and Abbe number of tissue samples of model liver cancer after the introduction of various types of UCNPs and after PDT with the use of various types of UCNPs

Типы образцов ткани	Тип АКНЧ / Type of UCNPs	Средняя дисперсия / Average dispersion	Число Аббе / Abbe number
Образцы ткани модельного рака печени / Model liver cancer tissue samples	without UCNPs	0.0065 ± 0.0002	53.67 ± 0.68
Образцы ткани модельного рака печени без ФДТ / Tissue samples from model liver cancer without PDT	NaYF ₄ неотожженные / NaYF ₄ unannealed	0.0065 ± 0.0002	53.20 ± 0.68
	NaYF ₄ +SiO ₂	0.0065 ± 0.0002	53.05 ± 0.71
	NaYF ₄ отожженные / NaYF ₄ annealed	0.0065 ± 0.0002	53.42 ± 0.69
	CaCO ₃ +BSA	0.0065 ± 0.0002	53.25 ± 0.71
	NaYF ₄ +HSA+Cy3	0.0065 ± 0.0002	53.54 ± 0.74
Образцы ткани модельного рака печени после ФДТ / Tissue samples of model liver cancer after PDT	NaYF ₄ неотожженные / NaYF ₄ unannealed	0.0065 ± 0.0002	53.15 ± 0.75
	NaYF ₄ +SiO ₂	0.0065 ± 0.0002	52.94 ± 0.69
	NaYF ₄ отожженные / NaYF ₄ annealed	0.0065 ± 0.0001	53.26 ± 0.80
	CaCO ₃ +BSA	0.0065 ± 0.0002	52.98 ± 0.73
	NaYF ₄ +HSA+Cy3	0.0065 ± 0.0002	53.25 ± 0.68



53.67 ± 0.68 , что близко к данным, отмеченным в литературе для биологических образцов. Например, в работе [29] величина числа Аббе для раковой клетки толстой кишки человека – 51.6 ± 4.5 . На рис. 5 можно заметить, что число Аббе для образцов после введения АKNЧ меньше по сравнению с величиной для образца опухолевой ткани. При этом наименьшее значение числа Аббе у образцов опухолевой ткани после введения АKNЧ NaYF_4 , покрытых оболочкой SiO_2 – 53.05 ± 0.71 . Это может объясняться, прежде всего, накоплением АKNЧ в ткани, что приводит к изменению ее строения и соответственно изменению оптических свойств. Множество исследований показало, что наночастицы, попадая в организм, могут длительное время циркулировать в кровеносном русле и способны самостоятельно накапливаться в области патологического процесса (эффект повышенной проницаемости и удержания [19]). Дело в том, что в капиллярах пораженных тканей диаметр пор между клетками эндотелия значительно больше, чем в норме; соответственно и проницаемость сосудистой стенки для наночастиц выше. Кроме того, поток лимфы в такие ткани увеличен, что также способствует выходу наночастиц из капилляров [19, 20]. Эффект повышенной проницаемости и удержания в опухолевых тканях зависит от их структуры. Очевидно, что чем «рыхлее» эндотелий сосудов опухолей, тем большего размера частицы способны через него проникать; с другой стороны, увеличение диаметров пор и приток лимфатической жидкости способствуют уменьшению плотности ткани [19–21]. Изменение структуры опухолевой ткани, связанное с увеличением пористости, количества внутриклеточной жидкости и некротической ткани, также подтверждается результатами гистологического исследования (см. рис. 1).

На рис. 6 отражена выявленная корреляционная зависимость значения числа Аббе со степенью некроза образцов.

Из рис. 6 видно, что введение АKNЧ различного типа сопровождается увеличением некроза образца опухолевой ткани и уменьшением числа Аббе. При проведении ФДТ увеличивается степень некроза ткани и также уменьшается число Аббе образца с соответствующим типом АKNЧ. При этом самая высокая величина числа Аббе соответствует интактной опухолевой ткани

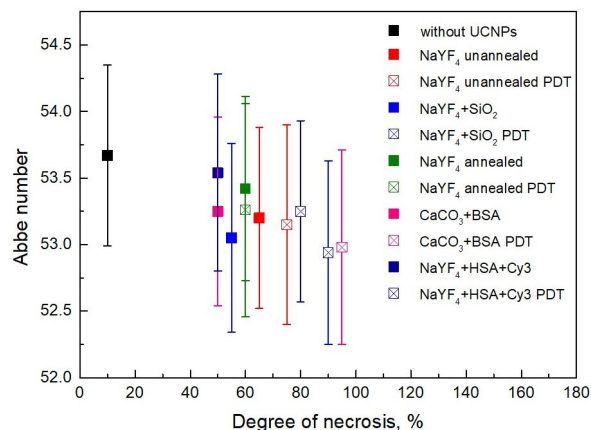


Рис. 6. Корреляция значений числа Аббе со степенью некроза образца опухолевой ткани (без АKNЧ, после введения 5 различных типов АKNЧ, после ФДТ) (цвет онлайн)

Fig. 6. Correlation of Abbe number values with the degree of necrosis of a tumor tissue sample (without АKNPs, after the introduction of 5 different types of АKNPs, after PDT) (color online)

с наименьшей степенью некроза (10%), что соответствует наибольшей плотности.

Выводы

Результаты исследований, представленных в данной работе, показали, что введение АKNЧ различного типа и проведение фотодинамической терапии вызывает изменения рефрактометрических свойств тканей. Согласно полученному результату для опухолевой ткани без АKNЧ и фотодинамического воздействия, величина числа Аббе равна 53.67 ± 0.68 , в то время как после введения АKNЧ число Аббе принимает значение 53.29 ± 0.69 , а у образцов тканей от группы животных после проведения фотодинамической терапии с применением АKNЧ различного типа фиксируется число Аббе 53.12 ± 0.69 . Таким образом, введение АKNЧ приводит к снижению величины числа Аббе на 0.38, а применение фотодинамического воздействия при введенных АKNЧ снижает число Аббе на 0.55 по сравнению с величиной числа Аббе для интактной опухолевой ткани. При этом меньшее значение числа Аббе опухолевой ткани после ФДТ может быть связано с тем, что ФДТ приводит частичному разрушению АKNЧ и клеток опухолевой ткани, что способствует уменьшению ее плотности и соответствует более низкому показателю преломления и числу Аббе. Полученный результат может быть связан с воздействием АKNЧ на опухолевую ткань и тканях, ее окружающих и дает возможность предположить, что показатель преломления может быть использован для



оценки накопления АКНЧ в тканях. Представленные результаты могут оказаться полезными для многих методов лазерной терапии и оптической диагностики заболеваний кожи и локализации подкожных новообразований.

Список литературы / References

1. Hu T., Wang Z., Shen W., Liang R., Yan D., Wei M. Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy. *Theranostics*, 2021, vol. 11, no. 7, pp. 3278–3300. <https://doi.org/10.7150/thno.54227>
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. <https://doi.org/10.3390/nano5010001>
3. Abdel-Kader M. H. *Photodynamic Therapy*. Berlin, Springer, 2016. 317 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-39629-8>
4. Filonenko E. V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: Justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosis*, 2014, no. 1, pp. 3–7 (in Russian).
5. Yanina I. Yu., Kochubey V. I. Toxicity of upconversion nanoparticles. Overview. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2020, vol. 20, iss. 4, pp. 268–277 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2020-20-4-268-277>
6. Doronkina A. A., Kochubey V. I., Maksutova A. V., Pravdin A. B., Mylnikov A. M., Navolokin N. A., Yanina I. Y. NaYF₄: Yb, Er Upconversion nanoparticles for imaging: effect on red blood cells. *Photonics*, 2023, vol. 10, no. 12, art. 1386. <https://doi.org/10.3390/photonics10121386>
7. DeRosa M. C., Crutchley R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 2002, vol. 233–234, pp. 351–371. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00034-6)
8. 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. 1, pp. 1452–1464. [https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200011\)89:11<char>003C<relax1452::aid-jps8<char>003E<relax3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200011)89:11<char>003C<relax1452::aid-jps8<char>003E<relax3.0.co;2-p)
9. Kochubey V. I., Yanina I. Yu. Application of upconversion nanoparticles as a temperature sensor for biological tissue. *Photon Express*, 2023, no. 6 (190), pp. 354–355 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2308-6920-2023-6-354-355>
10. Carneiro I., Carvalho S., Henrique R., Oliveira L., Tuchin V. V. Measurement of optical properties of normal and pathological human liver tissue from deep-UV to NIR. *Proc. SPIE*, 2020, vol. 11363, art. 113630G. <https://doi.org/10.1117/12.2554877>
11. Nazarov M. M., Cherkasova O. P., Lazareva E. N., Bucharskaya A. B., Navolokin N. A., Tuchin V. V., Shkurinov A. P. A complex study of the peculiarities of blood serum absorption of rats with experimental liver cancer. *Optics and Spectroscopy*, 2019, vol. 126, no. 6, pp. 721–729. <https://doi.org/10.1134/S0030400X19060183>
12. Gul B., Ashraf S., Khan S., Nisar H., Ahmad I. Cell refractive index: Models, insights, applications and future perspectives. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2021, vol. 33, art. 102096. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102096>
13. Ledwig P., Robles F. E. Quantitative 3D refractive index tomography of opaque samples in epi-mode. *Optica*, 2021, vol. 8, iss. 1, pp. 6–14. <https://doi.org/10.1364/OPTICA.410135>
14. Wang J., Deng Z., Zhou W., Zhang C., Tian J. Measurement of the complex refractive index of tissue-mimicking phantoms and biotissue by extended differential total reflection method. *J. Biomed. Opt.*, 2011, vol. 16, no. 9, art. 097001. <https://doi.org/10.1117/1.3615657>
15. Martins I. S., Silva H. F., Lazareva E. N., Chernomyrdin N. V., Zaytsev K. I., Oliveira L. M., Tuchin V. V. Measurement of tissue optical properties in a wide spectral range: A review [Invited]. *Biomed Opt Express*, 2022, vol. 14, iss. 1, pp. 249–298. <https://doi.org/10.1364/BOE.479320>
16. Contreras-Tello H., Márquez-Islas R., Vázquez-Estrada O., Sánchez-Pérez C., García-Valenzuela A. Understanding the performance of Abbe-type refractometers with optically absorbing fluids. *Meas. Sci. Technol.*, 2014, vol. 25, art. 075201. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/25/7/075201>
17. Wang Z., Tangella K., Balla A., Popescu G. Tissue refractive index as marker of disease. *J. Biomed. Opt.*, 2011, vol. 16, no. 11, art. 116017. <https://doi.org/10.1117/1.3656732>
18. Giannios P., Koutsoumpas S., Toutouzas K. G., Mantiatou M., Zografos G. C., Moutzouris K. Complex refractive index of normal and malignant human colorectal tissue in the visible and near-infrared. *J. Biophotonics*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 303–310. <https://doi.org/10.1002/jbio.201600001>
19. Tarahovskij Yu. S. *Intellektualnye lipidnye nanokontejnery v adresnoj dostavke lekarstvennyh veshchestv* [Intelligent Lipid Nanocontainers in Targeted Drug Delivery]. Moscow, Editorial URS, 2011. 280 p. (in Russian).
20. Torresan M. F., Wolosiuk A. I. Critical aspects on the chemical stability of NaYF₄ – Based upconverting nanoparticles for biomedical applications. *ACS Applied Bio Materials*, 2021, vol. 4, iss. 2, pp. 1191–1210. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01562>
21. Alnasif N., Zoschke C., Fleige E., Brodwolf R., Boreham A., Rühl E., Eckl K. M., Merk H. F., Hennies H. C., Alexiev U., Haag R., Küchler S., Schäfer-Korting M. Penetration of normal, damaged and diseased skin – An *in vitro* study on dendritic core-multishell nanotransporters. *Journal of Controlled Release*, 2014, vol. 185, pp. 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.04.006>
22. Carneiro I., Carvalho S., Henrique R., Oliveira L., Tuchin V. V. Measuring optical properties of human liver between 400 and 1000 nm. *Quant. Elect.*, 2019,



- vol. 49, no.1, pp. 13–19. <https://doi.org/10.1070/QEL16903>
23. Bucharskaya A. B., Dikht N. I., Afanas'eva G. A., Terentyuk G. S., Zakharova N. B., Maslyakova G. N., Khlebtsov B. N., Khlebtsov N. G. The assessment of molecular markers of cell interaction and lipid peroxidation in rats with alloxan diabetes and trans- planted liver cancer after intravenous injection of gold nanorods // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 107–112 (in Russian).
24. *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. CIOMS and ICLAS*. 2012. Available at: https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding_Principles_2012.pdf (accessed April 10, 2024).
25. Lazareva E. N., Oliveira L., Yanina I. Yu., Chernomyrdin N. V., Musina G. R., Tuchina D. K., Bashkatov A. N., Zaytsev K. I., Tuchin V. V. Refractive index measurements of tissue and blood components and OCAs in a wide spectral range. In: Tuchin V. V., Zhu D., Genina E. A. *Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging*, 2022, pp. 141–166. <https://doi.org/10.1201/9781003025252>
26. Kasap S. O., Capper P. *Springer handbook of electronic and photonic materials*. Cham, Springer, 2006. 1406 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48933-9>
27. Zysk A., Adie S., Armstrong J., Leigh M., Paduch A., Sampson D. Needle-based refractive index measurement using low-coherence interferometry. *Opt. Express*, 2007, vol. 32, no. 4, pp. 385–387. <https://doi.org/10.1364/OL.32.000385>
28. Daimon M., Masumura A. Measurement of the refractive index of distilled water from the near-infrared region to the ultraviolet region. *Appl. Opt.*, 2007, vol. 46, pp. 3811–3820. <https://doi.org/10.1364/AO.46.003811>
29. Bashkatov A. N., Genina E. A. Water refractive index in dependence on temperature and wavelength: a simple approximation. *Proc. SPIE*, 2003, vol. 5060, pp. 393–395. <https://doi.org/10.1117/12.518857>
30. Thormählen I., Straub J., Grigull U. Refractive Index of Water and its Dependence on Wavelength, Temperature, and Density. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1985, vol. 14, no. 4, pp. 933–945. <https://doi.org/10.1063/1.555743>
31. Harvey A. H., Gallagher J. S., Sengers J. M. H. L. Revised formulation for the refractive index of water and steam as a function of wavelength, Temperature and Density. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1998, vol. 27, iss. 4, pp. 761–774. <https://doi.org/10.1063/1.556029>
32. Bertie J. E., Lan Z. Infrared Intensities of Liquids XX: The intensity of the OH stretching band of liquid water revisited, and the best current values of the optical constants of H₂O at 25°C between 15,000 and 1 cm⁻¹. *Appl. Spectrosc.*, 1996, vol. 50, no. 8, pp. 1047–1057. <https://doi.org/10.1366/0003702963905385>
33. Hale G. M., Querry M. R. Optical constants of water in the 200-nm to 200-Mm wavelength region. *Appl. Opt.*, 1973, vol. 12, iss. 3, pp. 555–562. <https://doi.org/10.1364/AO.12.000555>
34. Kedenburg S., Vieweg M., Gissibl T., Giessen H. Linear Refractive index and absorption measurements of nonlinear optical liquids in the visible and Near-Infrared spectral region, *Opt. Mater. Express*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 1588–1611. <https://doi.org/10.1364/OME.2.001588>
35. Lue N., Kang J. W., Hillman T. R., Dasari R. R., Yaqoob Z. Single-shot quantitative dispersion phase microscopy. *Appl. Phys. Lett.*, 2012, vol. 101, iss. 8, art. 084101. <https://doi.org/10.1063/1.4745785>

Поступила в редакцию 22.04.2024; одобрена после рецензирования 24.06.2025;
принята к публикации 10.07.2025; опубликована 29.08.2025

The article was submitted 22.04.2024; approved after reviewing 24.06.2025;
accepted for publication 10.07.2025; published 29.08.2025