

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КОЛЛОИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ
AgInS₂/ZnS ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ИМИДЖИНГА
В СРАВНЕНИИ С ФЛУОРОФОРАМИ, ЗАКРЕПЛЕННЫМИ
НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОЧАСТИЦ

Истомина М.С.^{1,2}, Королев Д.В.^{2,3}, Почкаева Е.И.², Мазинг Д.С.¹,
Мошников В.А.¹, Гареев К.Г.¹, Бабилова К.Ю.¹, Постнов В.Н.^{3,4}

Контактная информация
Истомина Мария Сергеевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-
Петербург, Россия, 194156.
E-mail: istominams1993@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 09.08.2017
и принята к печати 25.09.2017.

Резюме

В работе исследована флуоресценция двух флуоресцентных красителей — флуоресцеина и индоцианина зеленого, связанных с кремнеземными и магнетитными наночастицами в сравнении с коллоидными квантовыми точками нанокристаллов AgInS₂/ZnS в условиях *in vitro* на флуоресцентном визуализаторе IVIS Lumina LT Series III. Проведенные исследования показали, что квантовые точки обладают достаточной в сравнении с флуоресцентными красителями световой отдачей для данного вида диагностики. Обнаружен эффект гашения флуоресценции в смеси с кровью, что не позволяет использовать коллоидные квантовые точки для диагностики *in vivo* без оболочки. Исследование гемодинамики при внутривенном введении коллоидных квантовых точек лабораторным животным показало отсутствие изменений частоты сердечных сокращений. Отмечено снижение среднего артериального давления с последующим восстановлением до нормы, что требует более детального изучения.

Ключевые слова: Коллоидные квантовые точки, флуоресцентная визуализация, модификация наночастиц флуорофорами

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (4): 56–65.

STUDY OF THE POSSIBILITY OF USING OF COLLOIDAL QUANTUM DOTS BASED ON AgInS₂/ZnS FOR FLUORESCENCE IMAGING IN COMPARISON WITH FLUOROPHORES FIXED ON THE SURFACE OF THE NANOPARTICLES

Istomina M.S.^{1,2}, Korolev D.V.^{2,3}, Pochkayeva E.I.², Mazing D.S.¹, Moshnikov V.A.¹, Gareev K.G.¹, Babikova K.Yu.¹, Postnov V.N.^{3,4}

¹ Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mariya S. Istomina

Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156

E-mail: istominams1993@mail.ru

Received 09 August 2017; accepted 25
September 2017.

Abstract

The paper investigated the fluorescence of two fluorescent dyes — fluorescein and indocyanine green bonded with magnetite and silica nanoparticles in comparison with colloidal quantum dots of nanocrystals of AgInS₂/ZnS in vitro on a fluorescent imager IVIS Lumina LT Series III. Studies showed that quantum dots have sufficient luminous efficiency, in comparison with fluorescent dyes, for this type of diagnosis. The effect of quenching of fluorescence in the mixture with blood was observed, which makes impossible the usage of colloidal quantum dots QD for in vivo diagnosis without the shell. The study of hemodynamics with intravenous injection of colloidal quantum dots in laboratory animals showed no changes in the heart rate. A decrease in mean arterial pressure with subsequent recovery to normal was discovered, which requires more detailed study.

Key words: Colloidal quantum dots, fluorescence imaging, modification of nanoparticles by fluorophores

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (4): 56–65.

Введение

История флуоресцентной визуализации в медицине насчитывает более 50 лет. При этом только два флуорофора на сегодняшний день разрешены к применению во многих странах мира – это индоцианин зеленый (ИЦЗ) или, как его еще называют, кардиогрин, и различные производные флуоресцеина (ФЛН) [1]. Еще один флуорофор, родамин Б, был одобрен для клинического использования в США в 1966 году, но впоследствии запрещен в 1987 году после обнаружения негативных последствий у лабораторных животных. Поэтому при исследованиях живых организмов на флуоресцентных и люминесцентных микроскопах нередко ставится вопрос при выборе флуорофоров, чтобы

просветить или идентифицировать органы животного или просмотреть распределение лекарственных препаратов. Основным недостатком использования флуорофоров является их низкая устойчивость к фотообесцвечиванию. Решением данной проблемы может быть замена органических флуорофоров коллоидными квантовыми точками (ККТ) для сверхчувствительного детектирования. ККТ представляют собой полупроводниковые нанокристаллы с размером 2-10 нм, носители заряда которых, ограничены трехмерным пространством. Квантовые точки по своим размерам больше традиционных для химии молекулярных кластеров (~ 1 нм при содержании не больше 100 атомов). ККТ объединяют физические и химические свойства

молекул с оптоэлектронными свойствами полупроводников [2]. Высокая яркость флуоресценции ККТ определяется высоким значением экстинкции и высоким квантовым выходом (для нанокристаллов CdSe/ZnS — до 70%). В зависимости от размеров квантовые точки могут обладать различной шириной запрещенной зоны, таким образом можно варьировать длину волны фотолюминесценции и тем самым менять цвет свечения в пределах видимого диапазона. Например, в случае больших наночастиц, энергетический зазор между валентной зоной и зоной проводимости меньше, что приводит к смещению излучения к более красному оттенку, а с уменьшением размера наночастиц цвет испускаемого излучения смещается в синюю область.

Как известно, квантовые точки достаточно токсичны [3-6], но могут быть инкапсулированы в полимерные матрицы или покрыты оболочкой (core-shell) [7]. Для медицинского использования оптимальными являются ККТ на основе кремнеземных и углеродных соединений [8].

Особенность использования коллоидных квантовых точек связана с тем, что одиночная квантовая точка обладает свойством мерцания (блиннинг). Эффект мерцания связан с тем, что после фотовозбуждения электрон-дырочной пары один из носителей заряда может быть инжектирован в окружение нанокристалла, и в результате квантовая точка оказывается заряженной [9]. При использовании определенных концентраций ККТ происходит усреднение и наблюдается временная стабильность для коллектива светящихся точек. В то же время ККТ обладают достоинством по сравнению с флуороформами, связанное с большей устойчивостью к фотообесцвечиванию [10].

Устойчивость к обесцвечиванию и яркость свечения ККТ делают их отличными кандидатами для визуализации клеток и тканей живых организмов. В исследовании кровеносных сосудов у живых мышей на конфокальном микроскопе при введении внутривенной инъекции с коллоидными квантовыми точками, была показана высокая контрастность и глубина изображения при меньшей мощности возбуждения по сравнению со случаем использования органических красителей [11]. Аналогичное исследование, в котором уделялось внимание долговременной визуализации мышей, показало, что по прошествии нескольких месяцев ККТ были видны в тканях животных, что свидетельствует об их превосходной стабильности [12]. С внедрением новых методик синтеза и материалов удается существенно увеличить квантовый выход ККТ [13].

В современном мире ККТ играют важную роль, особенно для биомедицинского применения, где

можно визуализировать или определить местонахождение различных патологий, а затем, используя те же ККТ, но уже с привитым лекарством, локально проводить терапию. Одним из серьезных ограничений использования ККТ является их потенциальная токсичность, в особенности, если материал нанокристалла содержит такие элементы, как кадмий и свинец. В связи с этим перспективной выглядит разработка меток на основе ККТ относительно менее токсичных полупроводников группы I-III-VI, таких как CuInS_2 и AgInS_2 . ККТ данного типа характеризуются возможностью перестройки полосы испускания от видимого до ближнего ИК-диапазона, а также относительно большими временами жизни возбужденного состояния.

Целью данной работы является исследование возможности применения коллоидных квантовых точек на основе AgInS_2 для флуоресцентной визуализации биологических объектов и сравнение их эффективности с флуоресцентными красителями, иммобилизованными на поверхности наночастиц.

Материалы и методы

Модификация наночастиц флуорофорами

Для сравнения эффективности коллоидных квантовых точек были взяты два флуоресцентных красителя: индоцианин зеленый и флуоресцеин. Флуоресцентные красители иммобилизовали на три типа наночастиц: промышленно выпускаемые наночастицы кремнезема (НЧК) марки А-200 (Degussa, Германия), наночастицы магнетита и наночастицы магнетита с кремнеземом, синтезированные как описано в [14]. Наночастицы аминировались различными методами как описано в [15], затем, при помощи координационно-ионного взаимодействия, хемосорбировался флуоресцентный краситель (рис. 1,2). Хемосорбированный флуоресцеин достаточно быстро гидролизует, поэтому также применялся карбоимиидный метод иммобилизации, который обеспечивает амидную ковалентную связь (рис. 3).

В результате были получены образцы, приведенные в таблице 1.

Квантовые точки AgInS_2 , синтез и характеристики

Синтез коллоидных нанокристаллов AgInS_2 был осуществлен инъекционным методом в водной среде. С целью достижения баланса реакционной способности катионов серебра и индия в синтезе были использованы два лиганда: L-глутатион и цитрат натрия.

В колбе объемом 10 мл в 5 мл дистиллированной воды были растворены 0,005 ммоль AgNO_3 и 0,02

Рисунок 1. Иммунизация ФЛН

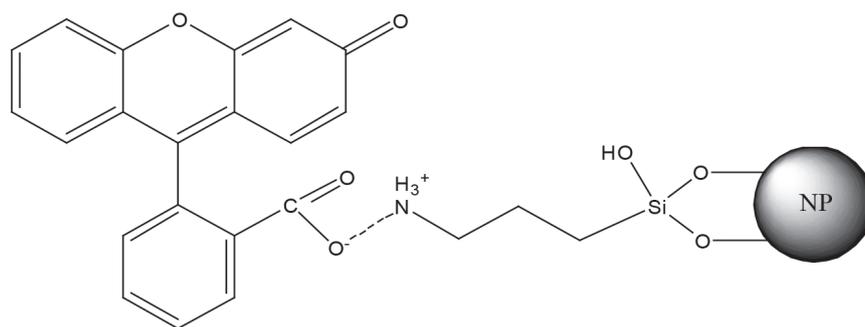


Рисунок 2. Иммунизация ИЦЗ

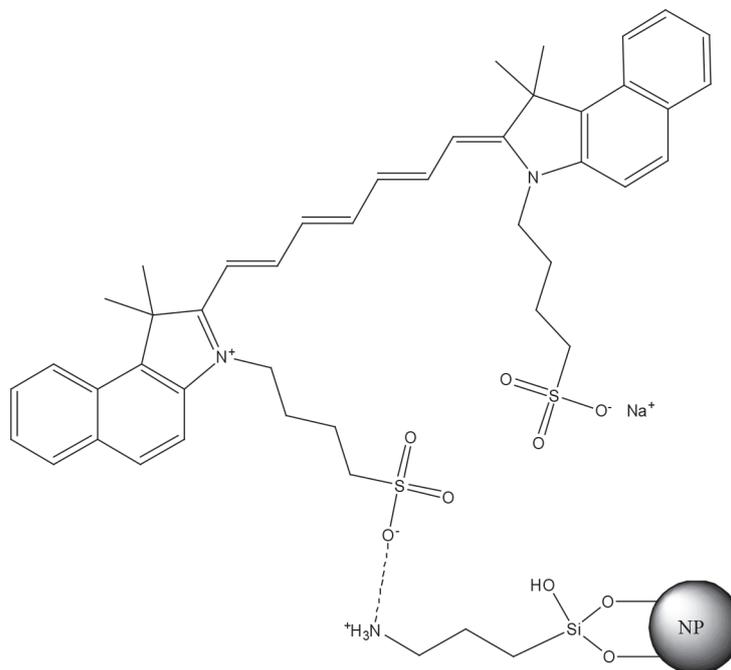


Рисунок 3. Иммунизация ФЛН карбодимидным методом

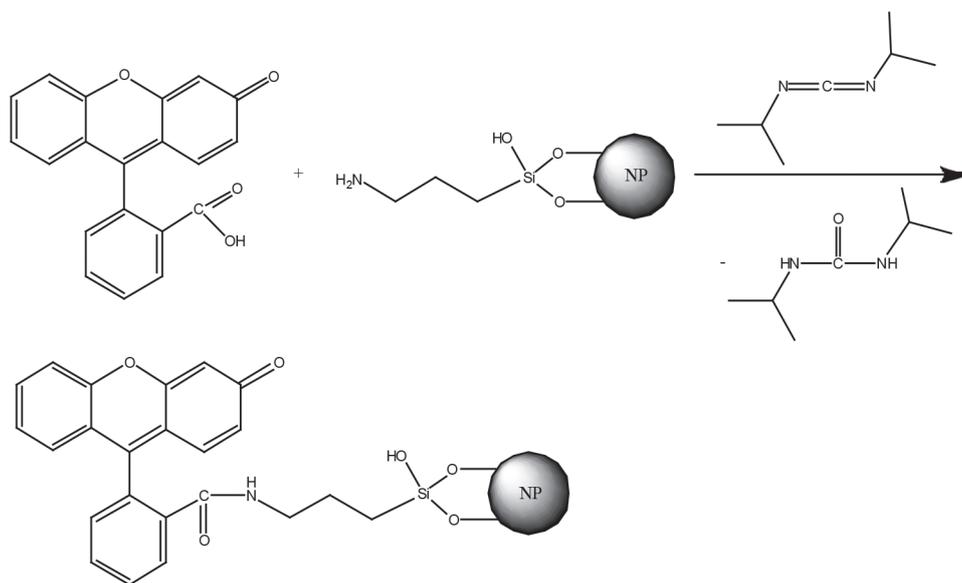
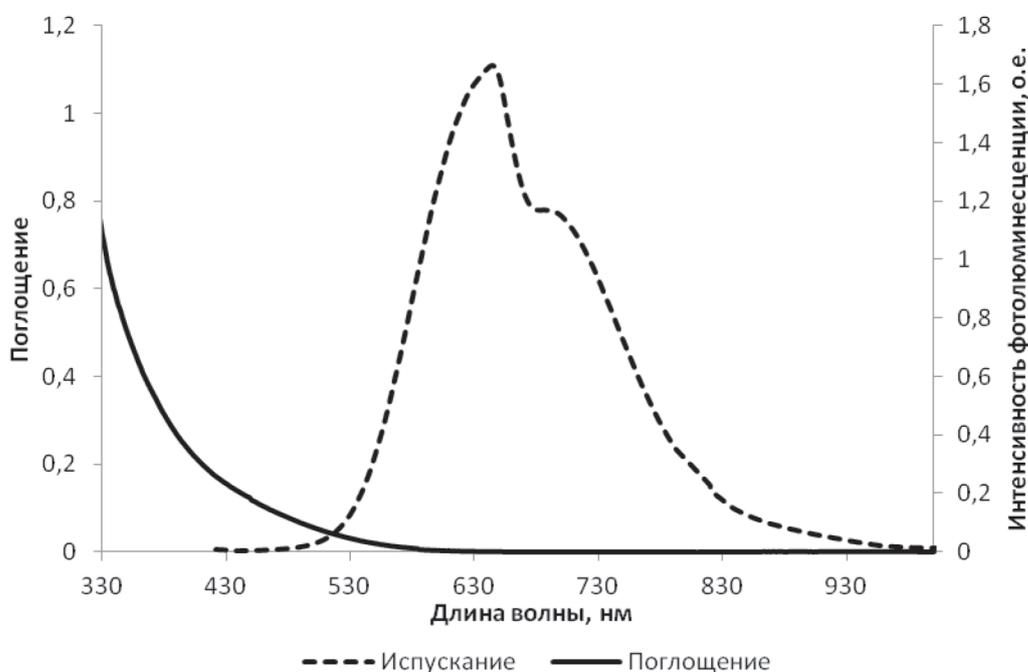


Таблица 1. Свойства модифицированных наноматериалов

№ образца	Тип НЧ	Флуорофор	Способ аминирования/ пришивки флуорофора	Содержание флуорофора, мг/мл
1	—	ФЛН	—	0,005
2	НЧК	ФЛН	Газофазный / ионный	0,013
3	МНЧ1	ФЛН	Из водной среды/ ионный	—
4	МНЧ1	ФЛН	Из этанола/ ионный	—
5	МНЧ2	ФЛН	Из водной среды/ ионный	—
6	МНЧ2	ФЛН	Из этанола/ ионный	—
7	—	ИЦЗ	—	0,005
8	НЧК	ИЦЗ	Газофазный/ ионный	0,007
9	МНЧ1	ИЦЗ	Из водной среды/ ионный	0,005
10	МНЧ1	ИЦЗ	Из этанола/ ионный	0,020
11	МНЧ2	ИЦЗ	Из водной среды/ ионный	0,005
12	МНЧ2	ИЦЗ	Из этанола/ ионный	0,020
13	НЧК	ФЛН	Газофазный / карбодиимидный	—

Рисунок 4. Спектры поглощения и фотолюминесценции нанокристаллов $AgInS_2/ZnS$ в дистиллированной воде



ммоль $In(NO_3)_3 \cdot 4,5H_2O$. В этот раствор были последовательно добавлены 0,01 ммоль L-Глутатиона и 0,08 ммоль цитрата натрия (200 мкл водного раствора). Анионный прекурсорный раствор представлял собой 0,04 ммоль $Na_2S \cdot 9H_2O$ в 500 мкл дистил-

лированной воды. Прекурсорный раствор серы был инжесктирован в исходный раствор при комнатной температуре, затем производился нагрев до $95^{\circ}C$ в течение 40 минут. Для нанесения оболочки ZnS в 200 мкл дистиллированной воды были растворены

Рисунок 5. Распределение нанокристаллов AgInS₂/ZnS по размерам по данным исследования методом динамического рассеяния света

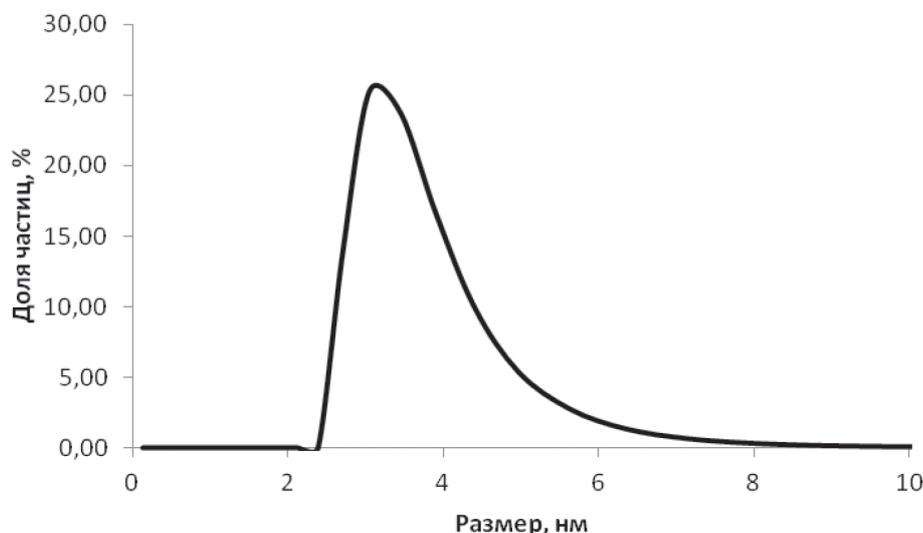


Таблица 2. Свойства образцов с ККТ

№ образца	Среда	Соотношение среда/ККТ
14	кровь	1:1
15	ККТ AgInS ₂ /ZnS	—
16	ККТ AgInS ₂ /ZnS	—
17	глюкоза	1:1
18	кровь	—

0,02 ммоль Zn(NO₃)₂·6H₂O и 0,02 ммоль Na₂S·9H₂O. Исходный раствор ядер нанокристаллов был охлажден до комнатной температуры, и в него были введены прекурсорный раствор нитрата цинка (единовременно) и сульфида натрия (покапельно). Затем был произведен нагрев до 95° С в течение 40 минут.

Полученные частицы были выделены из исходного раствора путем добавления изопропилового спирта с последующим центрифугированием. Образец был редиспергирован в дистиллированной воде и охарактеризован методами спектроскопии поглощения и фотолюминесценции (рис. 4).

Спектр фотолюминесценции отличается заметной несимметричностью и достаточно большое значение полуширины на полувысоте. Вместе с большим стоксовым сдвигом это свидетельствует о механизме фотолюминесценции за счет дефектов — внутренних и, возможно, поверхностных [16-18]. В этом случае полуширина спектра может зависеть не только от распределения частиц по размерам, но и от распределения и природы дефектов в нанокристаллах [19]. Спектр поглощения не содержит

ярко выраженных точек перегиба или максимумов, что в целом характерно для нанокристаллов тройных халькогенидов металлов [16,20].

Для определения среднего размера полученных нанокристаллов были проведены исследования методом динамического рассеяния света. Исследования проводились на лазерном анализаторе размера частиц SZ100 (Horiba Jobin Yvon, Kyoto, Japan) с диапазоном измерения диаметров наночастиц от 0.3 нм до 8 мкм. Средний размер частиц составил около 3–3,5 нм (Рисунок 5).

В качестве изотонического раствора для внутривенного введения квантовых точек AgInS₂/ZnS был выбран 5% раствор глюкозы.

Для исследований флуоресценции *in vitro* были приготовлены образцы чистых КТ, смешанных в равных пропорциях с венозной кровью лабораторных животных и с изотоническим раствором глюкозы (табл. 2). Сделано это было с целью исследования влияния органических соединений на интенсивность свечения ККТ для последующего применения в биомедицинских исследованиях.

Таблица 3. Схема, иллюстрирующая изменение артериального давления в эксперименте

Глюкоза			ККТ+глюкоза					Глюкоза+вода для инъекций							
исх-1	начало введения	окончание введения	5 мин	исх-2	начало введения	4 мин введения	окончание введения	5 мин	10 мин	15 мин	исх-3	начало введения	окончание введения	5 мин	10 мин
159	146	152	149	152	131	68,9	138	131	131	130	130	130	134	127	129
	10 мин введение				10 минут введение			период стабилизации после введения				10 мин введение			

Таблица 4. Схема, иллюстрирующая изменение частоты сердечных сокращений в эксперименте

Глюкоза			ККТ+глюкоза							Глюкоза+вода для инъекций					
исх-1	начало введения	окончание введения	5 мин	исх-2	начало введения	4 мин введения	окончание введения	5 мин	10 мин	15 мин	исх-3	начало введения	окончание введения	5 мин	10 мин
354	342	348	342	348	336	330	324	330	330	336	342	342	342	342	343
	10 мин введение				10 минут введение			период стабилизации после введения				10 мин введение			

Оценка гемодинамических параметров

Для исследования гемодинамических параметров были выбраны крысы-самцы стока «Вистар» (250 ± 30 г, $n = 5$). Наркотизация животных осуществлялась тиопенталом натрия (50 мг/кг внутривенно). Растворы квантовых точек вводили через катетер, установленный в бедренной вене, в течение 10 минут в объеме 1 мл. Эксперименты проводились в условиях спонтанного дыхания животных при поддержании температуры тела в пределах $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. С помощью датчика давления (Baxter, США), проводилось непрерывное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) через катетер, введенный в общую сонную артерию. Регистрация параметров происходила на персональном компьютере с помощью программного обеспечения PhysExp X4 (ООО «Кардиопротект», Россия) [21].

Исследование флуоресценции образцов

Флуоресцентный имиджинг биологических образцов проводился на приборе IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США), который позволяет регистрировать и проводить количественный анализ флуоресцентных и люминесцентных изображений как *in vivo*, так и *in vitro*. Имиджер представляет собой светонепроницаемый темный кабинет с высокочувствительной камерой на основе ПЗС-матрицы и подогреваемым подъемным столиком для животных. Система подключена к газовой анестезии, что позволяет поддерживать состояние наркоза у животных во время получения изображений. Для получения флуоресцентных и люминесцентных изображений используются фильтры возбуждения и фильтры излучения, диапазон работы которых лежит в видимой области спектра (445–875 нм).

Результаты и их обсуждение

Оценка гемодинамических параметров

Оба исследованных флуорофора хорошо изучены, разрешены для клинического применения и не обладают токсичностью кроме случаев индивидуальной гиперчувствительности [1, 22]. Поэтому исследование гемодинамических параметров для образцов с ФЛН и ИЦЗ не проводилось.

Результаты влияния квантовых точек на гемодинамические параметры при их внутривенном введении показали, что инфузия раствора глюкозы (5%) с коллоидными квантовыми точками $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$, приводила к снижению среднего артериального давления (САР) с 150 ± 15 до 80 ± 15 мм рт.ст./мин, при этом частота сердечных сокращений во время проведения экспериментов практически не изменялась – на начало введения 336 мин^{-1} , на конец введения

Таблица 5. Измеренные значения светоотдачи флуоресцентного излучения образцов

№ образца	Полная светоотдача,	Средняя светоотдача,	Стандартное отклонение,	Минимальная светоотдача,	Максимальная светоотдача,
	$\frac{\Phi / \text{с}}{\text{мкВт} / \text{см}^2}$ $\times 10^{-8}$	$\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2}$ $\times 10^{-8}$	$\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2}$ $\times 10^{-8}$	$\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2}$ $\times 10^{-8}$	$\frac{\Phi / \text{с} / \text{см}^2 / \text{ср}}{\text{мкВт} / \text{см}^2}$ $\times 10^{-8}$
1	2583,000	950,000	180,100	605,600	1300,000
2	2418,000	644,400	109,300	408,700	934,700
3	564,900	153,300	25,490	97,890	224,700
4	596,500	137,100	22,220	80,980	200,800
7	26,550	9,256	1,733	6,008	13,060
8	4,763	1,904	0,415	1,169	3,197
11	7,445	2,694	0,568	1,412	4,540
12	14,840	6,473	1,384	2,934	8,923
13	7389,000	2624,000	414,500	1816,000	4155,000
14	12,420	0,905	0,789	0,099	4,251
15	14,210	1,021	1,642	0,068	11,990
16	20,070	1,760	2,664	0,072	11,565
17	12,900	0,926	1,640	0,111	13,22
18	1,181	0,084	0,042	0,021	0,326

324 мин⁻¹. Отсутствие изменений в частоте сердечных сокращений говорит об отсутствии системных нарушений сердечной деятельности. Снижение среднего артериального давления можно связать с взаимодействием нанообъектов с мелкими сосудами, либо с химическими взаимодействиями, требующими более детального изучения. Последнее косвенно говорит о том, что даже малотоксичные ККТ требуют покрытия поверхности оболочкой.

Исследование флуоресценции образцов

Результаты исследования флуоресценции всех образцов представлены в таблице 5.

Значение средней световой отдачи образца ККТ (образец 16) находится на уровне значения для НЧК с иммобилизованным ИЦЗ, что позволяет сделать вывод о возможности применения ККТ для флуоресцентной диагностики на IVIS Lumina LT Series III. Тем более, что селективность излучения ККТ гораздо выше, чем у флуоресцентных красителей.

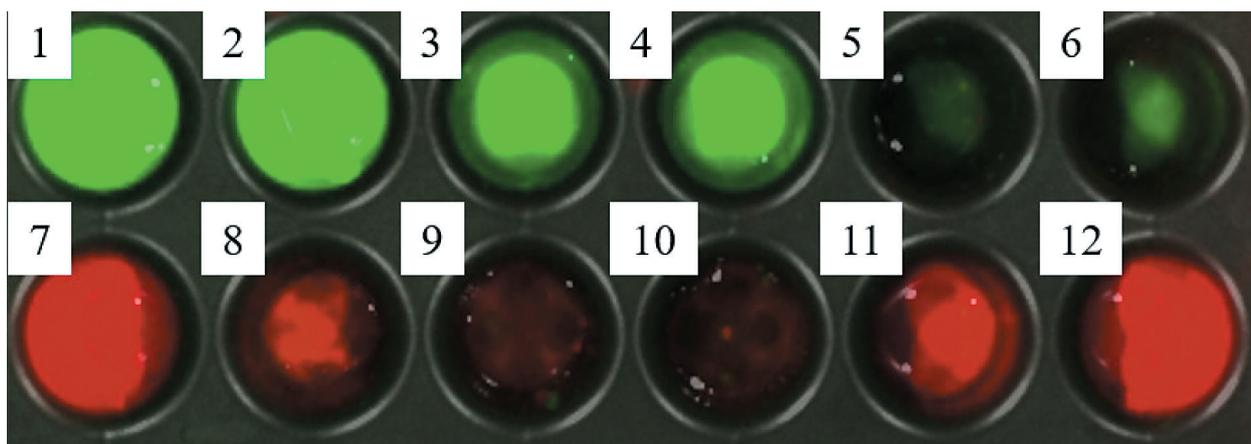
У образца 16 (рис. 5,в), который состоит из однородного раствора нанокристаллов $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$, наблюдается самый интенсивный уровень флуоресценции из образцов ККТ.

Чуть менее интенсивнее проявил себя образец 15, представляющий из себя меньший по объему раствор коллоидных квантовых точек. Наименьшей интенсивностью флуоресценции обладают образцы квантовых точек 14 и 17, смешанные с венозной кровью крысы в пропорциях 1:1 – 14 образец и с глюкозой 1:1 образец 17. Для сравнения, образцы 14-17 были сопоставлены образцу 18, представляющему собой венозную кровь крысы без примесей. Существенное падение уровня флуоресценции образцов ККТ с кровью, косвенно свидетельствует о возможном образовании «белковой короны» на поверхности, что в свою очередь может быть причиной гашения флуоресценции. Исходя из этого, можно сделать вывод, что для диагностики *in vivo* квантовые точки необходимо модифицировать оболочкой, которая будет препятствовать гашению флуоресценции.

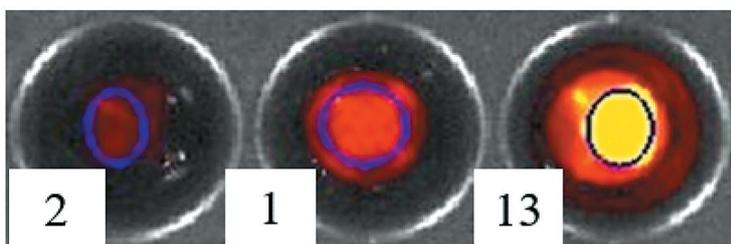
Заключение

Проведенные исследования показали, что коллоидные квантовые точки нанокристаллов $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ в условиях *in vitro* обладают достаточной

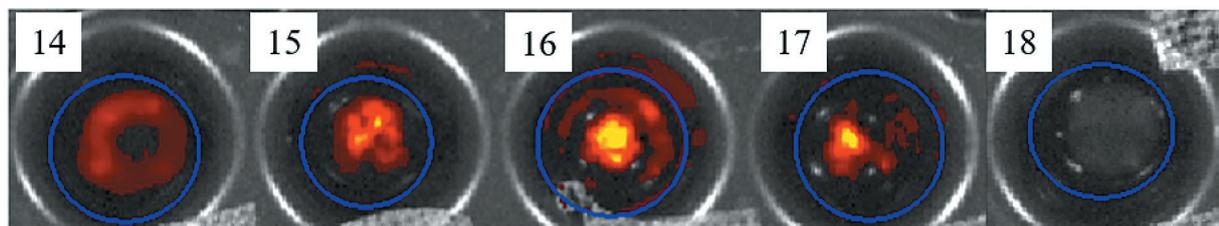
Рисунок 6. Визуализация *in vitro* всех полученных образцов в эксперименте



а) 1-6 – флуоресцеин; 7-12 – индоцианин зеленый



б)



в)

а) – с флуоресцеином и индоцианином зеленым; б) – сравнение флуоресценции чистого ФЛН (14) с ФЛН привязанного ионным методом к НЧ (13) и привязанного к НЧ карбодиимидным методом (15); в) – сравнение флуоресценции венозной крови крысы с квантовыми точками на флуоресцентном томографе IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США)

в сравнении с флуоресцентными красителями световой отдачей для диагностики на IVIS Lumina LT Series III. Обнаружен эффект гашения флуоресценции в смеси с кровью, что не позволяет использовать ККТ для диагностики *in vivo* без оболочки. Исследование гемодинамики при внутривенном введении квантовых точек лабораторным животным показало отсутствие изменений ЧСС. Отмечено снижение среднего артериального давления с последующим восстановлением до нормы, что требует более детального изучения.

Работа выполнена с применением оборудования Ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Инновационные технологии композитных наноматериалов» и «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kobayashi H, Ogawa M, Alford R, et al. New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging. *Chem Rev.* 2010; 110(5): 2620–2640.
2. Vasiliev RB, Dirin DN. Quantum points: synthesis, properties, application. Moscow: MGU, 2007. 50. In Russian [Васильев Р. Б., Дирин Д. Н. Квантовые точки: синтез, свойства, применение. М.: МГУ, 2007. 50.]
3. Brongersma ML, Halas NJ, Nordlander Plasmon-induced hot carrier science and technology. *Nature nanotechnology.* 2015; 10(1): 25-34.
4. Gao W, Thamphiwatana S, Angsantikul P, Zhang, L. Nanoparticle approaches against bacterial infections.

WIRES Nanomed Nanobiotechnol. 2014; 6: 532–547.

5. Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*. 2013; 11(6): 371–384.

6. Yezhelyev MV, Gao X, Xing Y, et al. Emerging use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):657–67.

7. Moshnikov VA, Aleksandrova O.A., Drobintseva (Durnova) A.O. From laser optical microscopy to high-resolution fluorescence microscopy. Colloidal quantum dots-biomarkers in exploratory scientific research. *Biotechnospera*. 2014; 6(36): 16–30. In Russian [Мошников В.А., Александрова О.А., Дробинцева А.О. От лазерной оптической микроскопии до флуоресцентной микроскопии высокого разрешения. Коллоидные квантовые точки-биомаркеры в поисковых научных исследованиях. Биотехносфера. 2014; 6(36): 16–30]

8. Shi J, Chan C, Pang Y, Ye W, Tian F, Lyu J, Zhang Y, Yang M. A fluorescence resonance energy transfer (FRET) biosensor based on graphene quantum dots (GQDs) and gold nanoparticles (AuNPs) for the detection of mecA gene sequence of *Staphylococcus aureus*. *Biosens Bioelectron*. 2015;67:595–600.

9. Efros AL, Nesbitt DJ. Origin and control of blinking in quantum dots. *Nat Nanotechnol*. 2016;11(8):661–671.

10. Moshnikov VA, Alexandrova OA. Nanoparticles, nanosystems and their application. Part 1. Colloidal quantum dots. Ufa: Aetherna, 2015. p. 236. In Russian [Мошников В.А., Александрова О.А. Наночастицы, наносистемы и их применение. Ч.1. Коллоидные квантовые точки. Уфа: Аэтерна, 2015. с. 236].

11. Larson DR, Zipfel WR, Williams RM, et al. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo. *Science*. 2003; 300(5624):1434–1436.

12. Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, et al. Noninvasive imaging of quantum dots in mice. *Bioconjug Chem*. 2004; 15(1):79–86.

13. Mashford BS, Stevenson M, Popovic Z, et al. High-efficiency quantum-dot light-emitting devices with enhanced charge injection. *Nature photonics*. 2013; 7(5): 407–412.

14. Toropova YG, Golovkin AS, Malashicheva AB, et al. In vitro toxicity of Fe(m)O(n), Fe(m)O(n)-SiO(2)

composite, and SiO(2)-Fe(m)O(n) core-shell magnetic nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:593–603.

15. Korolev DV, Babikova KYu, Postnov VN. Gas-phase synthesis of aminated silica nanoparticles for medical applications. *Biotechnospera*. 2016; 5(47): 42–47. In Russian [Королев Д.В., Бабикина К.Ю., Постнов В.Н. Газофазное аминирование наночастиц аэросила для медицинского применения. Биотехносфера. 2016; 5(47): 42–47.]

16. Mao B, Chuang C-H, Wang J, Clemens B. Synthesis and photophysical properties of ternary I–III–VI AgInS₂ nanocrystals: intrinsic versus surface states. *J. Phys. Chem*. 2011; 115 (18): 8945–8954.

17. Zhong H, Bai Z, Zou B. Tuning the Luminescence Properties of Colloidal I–III–VI Semiconductor Nanocrystals for Optoelectronics and Biotechnology Applications. *J Phys Chem Lett*. 2012;3(21):3167–75.

18. Leach AD, Macdonald JE. Optoelectronic Properties of CuInS₂ Nanocrystals and Their Origin. *J Phys Chem Lett*. 2016;7(3):572–583.

19. Zang H, Li H, Makarov NS, Velizhanin KA, Wu K, Park YS, Klimov VI. Thick-Shell CuInS(2)/ZnS Quantum

Dots with Suppressed “Blinking” and Narrow Single-Particle Emission Line Widths. *Nano Lett*. 2017;17(3):1787–1795.

20. Raevskaya A, Lesnyak V, Haubold D, et al. A Fine Size Selection of Brightly Luminescent Water-Soluble Ag–In–S and Ag–In–S/ZnS Quantum Dots. *J. Phys. Chem*. 2017; 121(16): 9032–9042.

21. Korolev DV, Aleksandrov IV, Galagudza MM, et al. Automation of data acquisition and processing in physiological experiments. *Regional Haemodynamics and Microcirculation*. 2008; 7(2): 79–84. In Russian [Королев Д.В., Александров И.В., Галагудза М.М. и др. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2008; 7(2): 79–84].

22. Butner RW, McPherson AR. Adverse reactions in intravenous fluorescein angiography. *Ann Ophthalmol*. 1983; 15(11):1084–1086.

Информация об авторах:

Истомина Мария Сергеевна, магистрант СПбГЭТУ «ЛЭТИ», м.н.с. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Королев Дмитрий Владимирович, к.т.н., зав. НИЛ нанотехнологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, м.н.с. «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России;

Почкаева Евгения Игоревна, м.н.с. НИЛ математического моделирования, НИЛ метаболизма миокарда ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Мазинг Дмитрий Сергеевич, инженер каф. Микро- и наноэлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Мошников Вячеслав Алексеевич, д.ф.м.н., профессор, зам. зав. кафедрой по научной работе СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Гареев Камиль Газинурович, к.т.н., ассистент каф. Микро- и наноэлектроники СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Бабикина Карина Юрьевна, магистрант СПбГЭТУ «ЛЭТИ»;

Постнов Виктор Николаевич, к.х.н., доцент института химии СПбГУ, с.н.с. ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Maria S. Istomina, master student of SPbGETU “LETT”, junior research assistant of the Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry V. Korolev, PhD, head of the Research Laboratory of Nanotechnologies Almazov National Medical Research Centre, junior researcher of the PSPbGMU named after. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia;

Evgenia I. Pochkaeva, junior researcher, Mathematical Modeling Laboratory, Laboratory of Metabolism Metabolism, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry S. Mazing, engineer of the department micro- and nanoelectronics SPbGETU «LETI»;

Vyacheslav A. Moshnikov, Dr. Sci., prof., Deputy Head. Department for Scientific Work of SPbGETU “LETT”;

Kamil G. Gareev, Phd, assistant of the department micro- and nanoelectronics SPbGETU «LETI»;

Karina Yu. Babikova, master student of SPbGETU “LETT”;

Viktor N. Postnov, PhD, docent of the Institute of Chemistry of St. Petersburg State University, senior researcher of Almazov National Medical Research Centre.