НАЦІОНАЛЬНАЯ АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ ІНСТИТУТ СЦИНТИЛЯЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ

Стан та перспективи розвитку функціональних матеріалів для науки і техніки ${}^{\mathbb{R}}$

С.Л. Єфімова, П.О. Максимчук, В.К. Клочков

ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНІ РЕДОКС-АКТИВНІ НАНОКРИСТАЛИ ОРТОВАНАДАТІВ РІДКІСНОЗЕМЕЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ

Харків

2023

Поліфункціональні редокс-активні нанокристали ортованадатів рідкісноземельних елементів / С.Л. Єфімова, П.О. Максимчук, В.К. Клочков. - Харків. «ICMA», 2023, 192 с.

ISBN 966-02-2555-5 (серія); ISBN 978-617-14-0124-2

Монографію присвячено питанням створення наукових засад отримання багатофункціональних нанорозмірних матеріалів на базі ортованадатів рідкісноземельних елементів для потреб медицини, ветеринарії та фармації. Всебічно аналізуються проблеми, що пов'язані із застосуванням наноматеріалів в біомедичній сфері. Досліджено особливості структури та механізми формування люмінесцентних та редокс властивостей нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів. Розглянуто особливості створення комплексів «неорганічний нанокристал – органічна молекула» для ефективної генерації активних форм кисню. Запропоновано феноменологічний підхід до створення редокс активних наноматеріалів з контрольованими властивостями, зокрема, про- або антиоксидантною дією.

The monograph is devoted to the issue of obtaining the scientific basis for the creation of multifunctional nanoscale materials based on orthovanadates of rare earth elements for the needs of medicine, veterinary medicine and pharmacy. Problems related to the use of nanomaterials in the biomedical field are comprehensively analyzed. Peculiarities of the structure and mechanisms, which govern luminescent and redox properties of rare-earth orthovanadate nanocrystals have been studied. Features of creation of "inorganic nanocrystal - organic molecule" complexes for the efficient generation of reactive oxygen species are considered. A phenomenological approach to the creation of redox-active nanomaterials with controlled properties, in particular, pro- or antioxidant action, is proposed.

Табл.: 7, рис.: 97. Бібліогр.: 260.

Головний редактор академік НАН України Б.В. Гриньов Відп. секретар канд. фіз.-мат. наук Є.В. Щербіна

Книга виходить у авторській редакції

ISBN 966-02-2555-5 (серія); ISBN 978-617-14-0124-2 © ICMA, 2023

Автори присвячують монографію світлої пам'яті свого Учителя професора Юрія Вікторовича Малюкіна, засновника напряму фізики нанорозмірних структур та створення наноматеріалів біомедичного призначення в Інституті сцинтиляційних матеріалів НАН України



Зміст

| Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів 8 | | |
|--|--|--|
| Передмова 10 | | |
| Розділ 1. Сучасні тенденції застосування наноматеріалів у біомедичний галузі 12 | | |
| 1.1. Тераностика – нова галузь наномедицини 12 | | |
| 1.2. Неорганічні наночастинки в тераностиці 13 | | |
| 1.3 Редокс-активні наночастинки 12 | | |
| 1.4. Комплекси неорганічних наночастинок з органічними молекулами | | |
| 1.5 Сполуки ванадію в біомедичних дослідженнях 22 | | |
| 1.6. Стан впровадження «наноліків» на фармацевтичний ринок 27 | | |
| Розділ 2 Синтез та характеризація нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re= Gd, Y, La) 32 2.1. Методики синтезу нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re= Gd, Y, La) 32 | | |
| 2.2 Структура, морфологія та фізичні властивості нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re=Gd, Y,La) | | |
| 2.3 Оптичні властивости синтезованих нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re = Gd, Y, La) 47 | | |
| 2.4 Вплив УФ опромінення на люмінесцентні властивості нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re = Gd, Y, La) | | |
| Розділ 3 Методики оцінки про-/антиоксидантної активності синтезованих наноматеріалів 66 | | |

| 3.1 Тест з окиснення аскорбінової кислоти 66 |
|---|
| 3.2 Детектування генерації гідроксил радикалів ОН 67 |
| 3.3 Детектування супероксид аніону 0 у водних розчинах 69 |
| 3.4 Оцінка окиснення ліпідів (тест на утворення дієнових кон'югатів) |
| 3.5 Детектування перекису водню |
| 3.6 Детектування синглетного кисню (1O_2) $\dots\dots$ 72 |
| Розділ 4 Фотокаталітичні властивості нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re = Gd,Y, La) |
| Розділ 5 «Темнова» генерація АФК нанокристалами ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re = Gd, Y,La) |
| 5.1. «Темнова» генерація гідроксильних радикалів нанокристалами ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re=Gd,Y,La) |
| 5.2. «Темнова» генерація супероксид аніонів нанокристалами ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re=Gd,Y,La) |
| 5.3 Вплив іонів європію на ефективність «темнової» генерації в нанокристалах ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re= Gd, Y,La) |
| Розділ 6 Рентген-стимульована генерація •ОН радикалів в водних розчинах, що містять нанокристали ортованадатів (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ |
| 6.1 Вплив попередньої обробки нанокристалів ортованадатів на радіоліз водних розчинів під дією рентгенівського опромінення |

| 6.2 Динаміка рентген-індукованої генерації •OH радикалів нанокристалами ортованадатів (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ , що були попередньо оброблені УФ світлом9 | 8 |
|---|---|
| Розділ 7 Антиоксидантна дія нанокристалів ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re = Gd,Y,La) 104 | 4 |
| 7.1. Дослідження антиоксидантних властивостей нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ в модельних системах 10 | 5 |
| 7.2. Дослідження антиоксидантних властивостей нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ в біологічних середовищах | 1 |
| 7.3 Керування про-/антиоксидантною дією нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ 11 | 5 |
| Розділ 8 Створення комплексів з безвипромінювальним перенесенням енергії електронного збудження складу «сцинтиляційна НЧ – органічна молекула ФС» 113 | 9 |
| 8.1 Дослідження безвипромінювального перенесення енергії електронного збудження в комплексах GdVO ₄ :Eu ³⁺ –Метиленовий Блакитний 12 | 0 |
| 8.2 Безвипромінювальне перенесення енергії електронного збудження в комплексі CaCO ₃ @GdVO ₄ :Eu ³⁺ @MБ12 | 7 |
| Розділ 9 Генерація вільних радикалів та АФК комплексами GdVO ₄ :Eu ³⁺ –MБ у водних розчинах та мікроконтейнерах CaCO ₃ під впливом УФ та рентгенівського | |
| опромінення | 3 |
| $\mathcal{Y}\Psi$ опромінення методом дієнових кон'югатів 13 | З |

| 9.2 Детектування генерації гідроксил радикалів у водних розчинах GdVO₄:Eu ³⁺ –MБ під впливом |
|---|
| УФ опромінення ⁴ 136 |
| 9.3 Детектування генерації синглетного кисню у водних розчинах GdVO ₄ :Eu ³⁺ – МБ під впливом УФ опромінення137 |
| 9.4 Детектування генерації синглетного кисню у водних суспензіях, що містять мікроконтейнери CaCO ₃ @GdVO ₄ :Eu ³⁺ @MБ під впливом УФ опромінення |
| Розділ 10 Дослідження утворення комплексів в системі «неорганічна наночастинка – органічна молекула» та їх стабільності |
| 10.1 Дослідження ефективності взаємодії гідрофільних поліметинових барвників з неорганічними нанокристалами ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re=Gd,Y,La) в водних розчинах |
| 10.2. Дослідження формування впорядкованих гібридних комплексів між агрегатами барвника JC-1 та нанокристалами ортованадатів ReVO ₄ :Eu ³⁺ (Re=Gd Y La) |
| 10.3 Взаємодія комплексів (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ /JC-1 з клітинами гепатоцитів печінки щурів 159 |
| Післямова |
| Список використаних джерел 163 |

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів

- НМ наноматеріали
- НЧ наночастинки
- НК нанокристали
- РЗЕ рідкісноземельні елементи
- РТ радіотерапія
- АФК активні форми кисню
- УФ ультрафіолет
- ПОЛ перекісне окислення ліпідів
- СОД супероксиддісмутаза
- КАТ каталаза
- ГПХ глутатіонпероксидаза
- ФДТ фотодинамічна терапія
- РС радіосенсібілізатор
- ФС фотосенсібілізатор
- СНЧ сцинтиляційна наночастинка
- БПЕЕЗ безвипромінювальне перенесення енергії електронного збудження
 - ДРС динамічне розсіювання світла
 - ПЕМ просвічуюча електронна мікроскопія

| CEM | скануюча електронна мікроскопія |
|-------------------------|--|
| ЕДТА∙2Na | натрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти |
| $P\Phi C$ | рентгенівська фотоелектронна спектроскопія |
| АК | аскорбінова кислота |
| $7 \mathrm{HC}$ | 7 гідроксикумарін |
| ФХ | фосфатіділхолін |
| ДК | дієнові кон'югати |
| $\mathrm{H_{2}O_{2}}$ | перекис водню |
| Eg | енергія забороненої зони |
| DPPP | дифеніл-1-піренілфосфін |
| H2DCFDA | 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат |
| DCF | 2',7'-дихлорфлуоресцеїн |
| CD45 | мічені флуорохромом антитіла до антигену CD45 |
| 7-AAD | 7-аміноактиноміцин D |
| МБ | Метиленовий блакитний |
| DiDC_1 | 1,1'-диметил-3,3,3',3'-тетраметилиндодикарбоцианин тетрафторборат |
| DiOC_2 | 3,3'-диэтилоксакарбоцианин перхлорат |
| DiIC_1 | 1,1'-диметил-3,3,3',3'-тетраметилиндокарбоцианин перхлорат |
| JC-1 | 5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолил карбоцианин йодид |
| ADPA | динатрива сіль антрацен-9,10-діпропіоніонової кислоти |
| DiD-C3S | натрієва сіль 1,1-ди(3-сульфопропіл)-3,3,3,3'- тетраметіліндодікарбоцианіну |

Передмова

«Там, внизу, багато місця: запрошення увійти в нову галузь фізики» (There's Plenty of Room at the Bottom: An Invitation to Enter a New Field of Physics) – лекція, яку було прочитано фізиком Річардом Фейнманом (Richard Phillips Feynman) на щорічній зустрічі Американського фізичного товариства в Каліфорнійському технологічному інституті 29 грудня 1959 року, стала геніальним передбаченням розвитку абсолютно нового напрямку фізики. Слово «внизу» в даному контексті означає «світ дуже малих розмірів», який займає область, що визначається нанометрами. Початок XXI століття ознаменувався стрімким розвитком нанофізики та нанотехнологій, що спонукало створення наноматеріалів із принципово новими властивостями, які непритаманні об'ємним аналогам. Особливий інтерес представляє створення наноматеріалів для біологічних досліджень, медичної діагностики та фармацевтики. Саме у цих галузях перспектива використання наноматеріалів відкриває абсолютно новий підхід в лікуванні різних захворювань, в тому числі, найскладніших. При цьому наноматеріали можуть використовуватись у якості діагностичних агентів, «наноконтейнерів» для спрямованої доставки лікарських засобів у потрібне місце організму, а також безпосередньо в якості «лікарського засобу». Розвиток цього напряму останніми роками навіть привів до появи у сучасному світі нових термінів: «наномедицина» та «наноліки».

Особливої уваги, у зв'язку з цим, заслуговують виявлені останнім часом унікальні анти- та прооксидантні властивості деяких неорганічних нанокристалів. Подібна біологічна активність наноматеріалів є об'єктом пильного вивчення і може бути покладена в основу конструювання принципово нових лікарських засобів, що мають специфічну біологічну дію, яка не досягається в умовах традиційної фармації.

У цій монографії представлені результати нашого багаторічного дослідження наночастинок ортованадатів рідкісноземельних елементів, впливу їх структури, форми та розміру, різних зовнішніх чинників та попередньої обробки на їх фізико-хімічні властивості та пов'язану з цим біологічну активність. Запропоновано шляхи щодо керування цими властивостями.

Понад 10 років наших досліджень лише одного класу наноматеріалів показало, що, дійсно, «там, внизу, ще багато місця» і наноматеріали мають безмежні можливості у забезпеченні прориву в галузі медицини і фармації.

Розділ 1

Сучасні тенденції застосування наноматеріалів у біомедичний галузі

Характерною ознакою сьогодення є інтенсивні дослідження в галузі створення наноматеріалів (HM) та впровадження нанотехнологій в різні сфери людської діяльності, у тому числі у біологічні дослідження, медицину та фармацію. Використання HM в біологічних дослідженнях та медицині є дуже перспективним, оскільки дозволяє ефективно вирішувати цілу низку проблем пов'язаних з:

- таргетною доставкою лікарського засобу в уражене місце організму;
- діагностикою накопичення лікарського засобу та ефективності лікування у цілому;
- підвищенням ефективності традиційних лікарських засобів за рахунок властивостей НМ. [1-2].

Якщо на початку робіт з використання НМ в біомедичній сфері в основному пропонувались різноманітні наночастинки, на сам перед, ліпосомальні та полімерні, лише у якості «наноконтейнерів» для доставки ліків, то зараз увага дослідників приділяється розробці мультіфункціональних НМ здатних вирішувати одразу декілька окреслених вище завдань [3-5].

1.1. Тераностика - нова галузь наномедицини

Перспективність цього підходу привела, навіть, до появи нового сучасного терміну в наномедицині – «*тераностика*» (theranostics), тобто «терапія поєднана з діагностикою», яка передбачає застосування одночасно терапевтичної та діагностичної складової на єдиній наноплатформі [3-5]. На сьогоднішній день НМ, які здатні виконувати декілька функцій, розглядаються у якості сучасних тераностичних агентів, які дозволять суттєво змінювати стратегію лікування багатьох захворювань, насамперед, онкологічних (Рис. 1.1).

Тераностичний засіб повинен містити всі основні складові: носій (нанорозмірний матеріал), що містить терапевтичну частину (терапевтичний препарат, хіміотерапевтичний засіб, терапевтичний білок, нуклеїнові кислоти тощо), а також агенти для візуалізації або контрастування (які володіють специфічними магнітними, радіоактивними або оптичними властивостями) (Рис. 1.1.) Усі ці компоненти мають бути з'єднані або ковалентно, або нековалентно з нанорозмірним носієм [5,6].

Аналізуючи данні наукометричної бази Scopus стосовно використання наночастинок (НЧ) різного складу для лікування онкологічних захворювань (пошук за ключовими словами «nanoparticles» та «cancer»), можна зробити висновок, що за останні 12 років кількість публікацій збільшилась майже у 8 разів (2045 публікацій у 2010 році і 15617 – у 2021 році). В той же час, кількість публікацій за ключовим словом «theranostic» збільшилась майже у 9 разів (295 публікацій у 2012 році і 2591 – у 2021 році). Ці данні показують, що інтерес дослідників до розробки таких НМ для біомедичної сфери продовжує зростати, демонструючи перспективність результатів їхнього тестування на різних модельних системах,а також в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

1.2. Неорганічні наночастинки в тераностиці

НЧ металів, оксидів металів, у тому числі оксидів рідкісноземельних елементів (РЗЕ), наразі привертають значний інтерес учених завдяки своїм привабливим властивостям, що робить їх перспективними для різних технологічних застосувань, починаючи від фотокаталітичної деградації органічних забруднювачів [7,8], виробництва водню, паливних елементів [8] та закінчуючи вико-



Рисунок 1.1 – Схематичне зображення складових тераностичного лікарського засобу.

ристанням у біомедичній сфері [9,10]. З точки зору використання цих НЧ в тераностиці, особливий інтерес викликають люмінесцентні НЧ, які можуть додатково виконувати функцію діагностичного агенту [9,11]. З цієї точки зору, НЧ на основі РЗЕ можуть вважатися найважливішим класом люмінесцентних НМ завдяки таким властивостями, як низька токсичність, фотостабільність, висока термічна та хімічна стабільність, високі квантові виходи люмінесценції, і вузькі смуги випромінювання [11-13]. Ці НМ зазвичай складаються з неорганічної матриці «господаря», легованої люмінесцентними катіонами лантаноїдів. Серед цих катіонів часто використовується іон європію Eu³⁺, який випромінює в червоному діапазоні, оскільки аутофлуоресценція тканин мінімізована в цьому діапазоні довжин хвиль [14,15]. Леговані РЗЕ НЧ демонструють набір вузьких піків випромінювання, що виникають внаслідок f—f-орбітальних електронних переходів іонів допанта. Декілька характериних піків випромінення забезпечують так звані спектроскопічні «відбитки пальців», які не залежать від розміру та форми НК, і роблять леговані РЗЕ іонами оксидні НЧ перспективними флуоресцентними зондами для візуалізації та довгострокового відстеження клітин та застосування багатоколірного маркування [16,17].

Крім флуоресцентних властивостей, доповані РЗЕ оксидні НЧ мають інші переваги, які роблять їх перспективними тераностичними агентами:

- деякі з них можна синтезувати безпосередньо у воді у вигляді колоїдів;
- вони можуть служити наноносіями та інкапсулювати гідрофобні органічні молекули (ліки) і забезпечувати специфічну доставку ліків до патологічної області;
- здатні проникати в клітини та забезпечувати контрольоване вивільнення;
- завдяки присутності у складі таких НЧ елементів з великим Z_{eff} вони можуть застосовуватися у магнітно-резонансній томографії (MPT) у якості контрастуючого агенту [18].

Крім того, деякі неорганічні НЧ можуть також використовуватися окремо як терапевтичні засоби, наприклад у радіотерапії (РТ) раку. Була показана ефективність використання НЧ золота [19,20], гафнію [21], гадолінію [22-24] та платини [20] у якості наносенсибілізаторів, використання яких підвищує локальну радіаційну дозу та загальну ефективність РТ у цілому. Також терапевтичний ефект деяких НМ пов'язаний з їхньою про- або антиоксидантною дією, про що мова піде нижче.

1.3 Редокс-активні наночастинки

Серед неорганічних НМ у якості тераностичних агентів все більшу увагу привертають редокс-активні НЧ, тобто такі, що здатні генерувати чи знищувати вільні радикали та активні форми кисню (АФК) [25-28]. Останнім часом з'явилися публікації, що НЧ оксидів деяких металів (TiO₂, CuO, ZnO, CeO₂, MgO та ін.) є перспективними антибактеріальними агентами завдяки як генерації, так і знищенню АФК [25,28-35]. Багато досліджень присвячується вивченню генерації АФК на поверхнях НЧ оксидів металів як основному механізму їх антибактеріальної та протипухлинної активності, що пояснюється зонною структурою НЧ та малими розмірами з великою питомою площею поверхні [29-35]. Взагалі, коли подібні НЧ опромінюються УФ-світлом (енергією більшою ніж ширина забороненої зони), відбувається розділення зарядів: утворення дірок (h^+) у валентній зоні та електронів (e^-) у зоні провідності. Зонна структура напівпровідникових НЧ перешкоджає миттєвій рекомбінації вільних носіїв заряду. Середній час життя вільних електронів та дірок становить приблизно (30÷100)×10⁻¹² с та (10÷250)×10⁻⁹ с, відповідно [36]. Завдяки високій відновній та окисній здатності, електрони та дірки на поверхні НЧ у водних розчинах можуть реагувати з молекулярним киснем та молекулами води з утворенням супероксидних радикалів (O_2), гідроксильних радикалів (·OH), перекису водню (H₂O₂), синглетного кисню (¹O₂) та деяких інших АФК через реакції окиснення та відновлення [29,30,36]. Більш того, кисневі вакансії (V₀) у приповерхневому шарі НЧ оксидів металів також можуть брати участь у окисно-відновних реакціях, наприклад, як повідомляється, вони відповідають за генерацію АФК у НЧ ZnO та MgO без опромінення УФ-світлом (в, так званих, «темнових» умовах) [34,35].

1.3.1. Роль АФК у функціонуванні клітин та розвитку патологій. Чому саме здатність до генерації або знищення АФК НЧ є важливим у контексті тераностики? Справа в тому, що на сьогоднішній день причиною багатьох захворювань, у тому числі онкологічних, вважається надлишкова генерація клітиною АФК, яка призводить до розвитку так званого оксидативного стресу (Oxidative Stress) [37,38]. Відомо, що АФК, які утворюються з молекулярного кисню в результаті нормального клітинного метаболізму, а саме O_2^- , OH і H_2O_2 , відіграють вирішальну роль у функціонуванні живого організму. Саме вони регулюють різні внутрішньоклітинні процеси, такі як вироблення енергії, передача сигналів в середині клітини, ріст, синтез різних біологічних сполук, контроль артеріального тиску, функціонування імунної системи тощо [38-39]. Водночає встановлено, що збільшення концентрації АФК завдяки стресовим факторам або факторам навколишнього середовища може призводити до збою захисної системи клітини та, як наслідок, надлишкової генерації АФК, що спричиняє окислення біологічних молекул, пошкодження клітинних мембран, білків і ДНК. Ці процеси у свою чергу призводять до мутацій і розвитку різних патологій, включаючи серцево-судинні та онкологічні захворювання, неврологічні розлади, атеросклероз, гіпертонію тощо[37-43]. Рівень внутрішньоклітинних АФК контролюється антиоксидантною системою клітини, яка включає ферментативні (супероксид дисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), пероксидази, редуктази) та неферментативні (вітаміни С, Е та А, глутатіон тощо) компоненти, які перетворюють надлишок АФК у О2 або Н2О [38-40, 44].

Варто зазначити, що для ракових клітин характерна підтримка високого рівню АФК, близького до критичного, що необхідно для їхнього функціонування. Тому стратегії, що ґрунтуються як на знищенні, так і на підвищенні рівня АФК (наприклад, РТ або фотодинамічна терапія (ФДТ)) можуть бути ефективними для знищення ракових клітин [28]. Сьогодні спостерігається активний пошук НМ для використання у РТ, які б надали змогу зменшити дозу опромінення, тобто навантаження на здорові тканини та органи, та вирішити проблему резистентності до РТ деяких пухлин.

Звичайні методи запобігання та усунення наслідків дії надлишку АФК ґрунтуються на використанні природних та штучних антиоксидантів, таких як, вітамін Е, вітамін С, лікопін та інших нейтралізаторів АФК. Але більшість з цих сполук мають низьку ефективність через нестабільність, слабку проникність у клітину та низьку розчинність [45].

З'ясування ролі АФК у функціонуванні клітин та організму у цілому спонукало розвиток такого напрямку у наномедицині як АФК-регулююча медицина (ROS-based nanomedicine). Цей термін з'явився нещодавно та означає застосування лікарських засобів, які здатні впливати на рівень АФК (анти- або прооксиданти) [46,47].

1.3.2. Редокс-активні НЧ як $A\Phi K$ -регулюючі тераностичні агенти. У цьому сенсі НЧ оксидів металів є дуже перспективними у якості тераностичних агенів з $A\Phi K$ -регулюючою здатністю. Вважається, що генерація $A\Phi K$ в результаті фото- та радіокаталітичних реакцій [48-50], а також участі іонів металів у циклічних редоксреакціях і хемокаталізі за реакціями Фентона та Хубер-Вейса є основним механізмом антимікробної, антивірусної та протиракової дії Pt, Au, Ag, ZnO, CuO, TiO₂, HfO₂ та деяких інших НЧ [51,52]. Також доповідається про синергетичний ефект комбінації НЧ Ag, Au, CuO, ZnO з традиційними антибіотиками, що суттєво покращує антибактеріальну дію препаратів [53].

НМ з антиоксидантними властивостями (ROS down-regulating properties) також є дуже перспективні у якості тераностичних агентів. Нанокристали CeO_{2-х} (наноцерій) є особливими у сімействі НЧ оксидів металів якраз завдяки їхнім унікальним антиоксидантним властивостям [25,53-55]. Було встановлено, що зменшення розміру НЧ CeO_{2-x} (d < 14 нм) призводить до нестехіометрії складу з великою кількістю іонів Ce³⁺ та V_O [55,56]. Вважається, що здатність наноцерію до знищення АФК (тобто його антиоксидантні властивості) пов'язана саме з великою часткою іонів Ce³⁺ стабілізованих V_O, та перемиканням ступенів окиснення між 3+ та 4+ [54,57,58]. Після відкриття унікальних антиоксидантних властивостей НЧ оксиду церію CeO_{2-x} та його здатності до саморегенерації, почався стрімкий розвиток біомедичних досліджень, пов'язаних із з'ясуванням механізмів антиоксидантної дії НЧ CeO_{2-x} та пошуком інших HM, що здатні впливати на рівень АФК в клітинах.

Сьогодні є публікації, які описують антиоксидантні властивості з каталазо-подібною дією (КАТ-міметик) НЧ CeO_2 , Mn_3O_4 , Co_3O_4 , Fe_3O_4 , для НЧ Mn_3O_4 була також показана активність за типом глутатіонпероксидази (ГПХ-міметик) [59]. Супероксиддисмутазаподібна дія (СОД-міметик) описана для НЧ Mn_3O_4 , Co_3O_4 , вуглецевих нанотрубок і функціоналізованих фулеренів [59]. Також повідомлялося про високу активність, подібну до пероксидази, оксидази та каталази, для HЧ $\rm MnO_2$ [60], тоді як для Pt-HЧ та Se-HЧ виявлено COД/КАТ-міметичні властивості [44]. Повідомлялося, що нанодроти $\rm V_2O_5$ виявляють ферментоподібну активність (тобто імітують антиоксидантний фермент глутатіонпероксидазу) шляхом поглинання активних форм кисню [61].

Як вже згадувалось вище, НЧ з прооксидантною дією, тобто такі, що здатні генерувати АФК (ROS up-regulating properties) є перспективним тераностичними агентами для РТ, яка заснована на опроміненні ураженої ділянки високоенергетичними квантами, що призводить до утворення великої кількості АФК. Цей метод лікування є досить ефективним, але має суттєві недоліки. Справа в тому, що високі дози опромінення, необхідні для ефективного знищення ракових клітин за допомогою РТ, неминуче пошкоджують здорові клітини та тканини, розташовані поблизу зони лікування, що обмежує дози опромінення [62,63]. Ще однією причиною є стійкість деяких пухлини до традиційної РТ. Ракові клітини ростуть швидше, ніж кровоносні судини, що постачають кров у пухлину, тому в більшості солідних пухлин є зони гіпоксії (дефіциту кисню) [64-66]. Гіпоксичні клітини діляться швидше і для їх знищення потрібні підвищені дози опромінення, які можуть перевищувати переносимість пацієнтів. Крім того, за відсутності кисню, ланцюгові окисні реакції, ініційовані АФК, що утворюються під час високоенергетичного опромінення, швидко гальмуються і не дають бажаного результату. Таким чином, під час застосування РТ в лікуванні раку треба вирішувати задачу збільшення ефективності знищення ракових клітин без збільшення загальної дози опромінення пацієнта. Традиційним підходом до підвищення ефективності РТ є використання радіосенсибілізаторів (РС), тобто хіміопрепаратів, таких як фторурацил, гемцитабін і цисплатин, які, однак, можуть спричинити гостру систематичну токсичність [67,68].

Останніми роками було запропоновано використання у якості РС НЧ, які містять у складі елементи з великим ефективним зарядом атомів (Z_{eff}) [20,50,69-72]. Переважне накопичення НЧ

у пухлині завдяки ефекту посиленої проникності та утримання (Enhanced Permeability and Retention, EPR) може сприяти вирішенню декількох проблем у контексті тераностики:

- покращити посилення контрасту для РТ, що використовує зображення пухлини;
- забезпечити пухлино-специфічну доставку хіміотерапевтичних агентів для комбінованої хіміо-РТ;
- збільшити локальну дозу опромінення за допомогою частинок з високим Z_{eff} [20,73].

Поглинання фотонів рентгенівського випромінювання елементами з високим Z_{eff} призводить, головним чином, до інжекції електронів внутрішньої оболонки (фотоелектричний ефект) і комптонівського розсіювання електронів. Для фотонів з енергією < 100 кеВ фотоелектричний ефект є домінуючим процесом взаємодії випромінювання з речовиною [20,50, 70-74]. Фотоелектрони, Оже-електрони та вторинні електрони, що утворюються при рентгенівському опроміненні, можуть послідовно іонізувати навколишні біомолекули та гідролізувати молекули води всередині клітин, що викликає більш ефективне пошкодження ДНК у клітинах та тканинах [70-74].

Останні десятиріччя було підтверджено концепцію нано-РС, здебільшого, у рамках доклінічних досліджень, для деяких НЧ з високим Z_{eff} [75]. Серед нано-РС, що пропонуються дослідниками, слід відмітити НЧ золота [19,20], платини [20], гафнію [21] і гадолінію [22-24]. Показано, що всі ці нано-РС збільшують локальну дозу опромінення та ефективність РТ як *in vitro*, так *i in vivo*. Однак слід зазначити, що, незважаючи на вищезазначені переваги, нано-РС все ще знаходяться на дуже ранніх стадіях випробовувань, і майже всі зусилля спрямовані на доклінічні дослідження через деякі значні недоліки, включаючи тривалий період напіввиведення, накопичення в печінці, селезінці та інших тканинах та ефект забарвлення шкіри (Au та Ag HЧ) [73,76]. Наразі нано-РС на основі HfO₂ [21,77,78] та Gd-зв'язаного діоксиду кремнію [22] є єдиними, які ввійшли в стадію клінічних випробувань. Так, HfO₂ викорис-

товувався в трьох фазах 1/2 випробувань на кількох типах раку та в одній фазі 2/3 [21,78].

Gd-вмисні НЧ можна розглядати як перспективні тераностичні агенти, які можуть як підвищити ефективність РТ, так і забеспечити контроль радіосенсибілізуючого ефекту у пухлині, завдяки парамагнітним властивостям іонів гадолінію, які використовуються для посилення контрасту магнітно-резонансної томографії [22-24]. Для НЧ на основі Gd під назвою AGuIX@ повідомлялося про низьку токсичність, виявлену на тваринах, і можливість внутрішньовенного введення, що дозволило використовувати їх у фазі 1/2 клінічних випробувань для лікування раку шийки матки з метастазами у мозок [22].

1.4. Комплекси неорганічних наночастинок з органічними молекулами

Ще одним прикладом використання неорганічних НЧ в тераностиці є створення гібридних комплексів складу «сцинтиляційна НЧ – молекула фотосенсибілізатор (ФС)» для фотодинамічної терапії. ФДТ – це метод лікування передпухлинних захворювань і злоякісних новоутворень, заснований на використанні трьох компонентів – фотосенсибілізатора (спеціального лікарського засобу), який вводиться до ураженого місця, лазеру, що генерує випромінювання певної довжини хвилі та молекул кисню [78,79]. При фотозбудженні молекули ФС переходять з основного (синглетного) стану до збудженого синглетного стану (Рис. 1.2). Збуджена молекула може повернутися до свого основного стану з супутнім випромінюванням флуоресценції. Але ФС зазвичай є слабо флуоресцентними молекулами через високий квантовий вихід інтеркомбінаційної конверсії з переходом в довгоживучий триплетний стан. ФС у триплетному стані може взаємодіяти з молекулярним киснем (³O₂) двома шляхами: перенесенням електрона (реакція І типу) або передачею енергії (реакція II типу) (Рис. 1.2), що приводить до утворення АФК та синглетного кисню (¹O₂) відповідно [78-80]. Вважається, що ¹О₂, який утворюється в результаті реакції типу II,



Рисунок 1.2 – Схематичне зображення енергетичних рівнів молекули ΦC та реакцій з молекулами кисню при фотозбуджені з утворенням синглетного кисню та інших $A\Phi K$.

е основною АФК, яка спричиняє пошкодження сусідніх біомолекул, таких як ДНК, та викликає загибель клітин [79-81].

В останні десятиліття ФДТ досить активно використовується переважно для лікування раку та передракових захворювань через свою мінімальну інвазивність, відсутність кумулятивної токсичності, відсутність резистентності до лікарських засобів, косметичні результати та здатність покращити якість життя пацієнтів [79-81]. Незважаючи на очевидні переваги ФДТ, цей метод має певні недоліки, які обмежують його більш широке застосування. Оскільки більшість ФС ефективно збуджуються світлом у видимому та інфрачервоному спектральному діапазоні, рівень проникнення світла в тканини під час ФДТ становить 1–6 мм навіть у ближньому інфрачервоному спектральному діапазоні (700–1100 нм), де більшість тканинних хромофорів поглинають слабо [82,83]. Отже, традиційні застосування ФДТ обмежуються поверхневими ураженнями, такими як базаліома, пухлини голови та шиї, а також пухлини, доступні для ендоскопії (рак легенів та стравоходу) [78,80]. Другий недолік пов'язаний з поганою розчинністю у воді та відсутністю селективності в накопиченні більшості відомих ФС пухлинами, що призводить до їхнього високого накопичення в нормальних тканинах та високої чутливості шкіри до світла внаслідок тривалої фотоактивації ФС [84, 85]. Крім того, органічні ФС легко розкладаються ферментами [84,85]. Ще одним недоліком є низька терапевтична ефективність ФДТ у гіпоксичному середовищі пухлини, що є загальною характеристикою пухлин, таких як рак підшлункової залози та гліобластома. Гіпоксичні області мають певну стійкість до ФДТ через нестачу молекулярного кисню, необхідного для утворення токсичного синглетного кисню.

Застосування різних систем доставки ліків, які були розроблені в останні десятиліття, пропонує багато потенційних переваг у стратегіях лікування раку, включаючи ФДТ [85]. По-перше, системи доставки ліків на основі наночастинок можуть покращити націлювання та вивільнення ФС у заздалегідь визначеному місці, що може надати бажані терапевтичні ефекти, мінімізуючи побічні [84–88]. Більш того, як вже згадувалося вище, деякі напівпровідникові НЧ (TiO₂, ZnO, Y₂O₃, GdVO₄ та ін.) з підібраною шириною забороненої зони можна було б використовувати як ФС, що генерує електрони та дірки під час збудження світлом, які потім реагують з молекулами кисню та води та виробляють АФК [72-74]. Такі НЧ є перспективними для створення комплексів з органічними молекулами ФС, що може приводити до синергетичного ефекту та посилювати загальний терапевтичний ефект ФДТ.

Однак основна перевага застосування НЧ в ФДТ пов'язана зі сцинтиляційними НЧ та їх комплексами з ФС, що відкриває перспективу лікування глибоко розташованих пухлин. У таких системах на основі сцинтиляційних НЧ, які збуджуються за допомогою рентгенівського випромінювання, енергія збудження передається від збуджених НЧ до органічної молекули ФС через механізм безвипромінювального переносу енергії електронного збудження (БПЕЕЗ) з подальшою генерацією АФК молекулами ФС (Рис. 1.3) [88-91].



Рисунок 1.3 – Схематичне зображення композиції складу «сцинтиляційна НЧ – молекула ФС» та процесів, що відбуваються під дією рентгенівського опромінення.

Змінюючи енергію рентгенівського випромінювання з 50 кеВ до 6 МеВ, глибину проникнення рентгенівського випромінювання можна змінити приблизно від 1 до 40 см відповідно, що може дозволити лікувати більш глибоко розташовані пухлини. Перспективність цієї ідеї привела до появи терміну «рентген-індукована ФДТ» (X-ray induced PDT) [88-91]. Вперше, цю ідею було висунуто у роботі W. Chen і J. Zhang у 2006 році [27] і з того часу вона використовувалася багатьма дослідницькими групами, які пропонували різні сцинтиляційні наночастинки, такі як CeF₃, LaF₃:Ce³⁺, LaF₃:Tb³⁺, LuF₃:Ce³⁺, CaF₂:Mn²⁺, CaF₂:Eu²⁺, BaFBr:Eu²⁺, BaFBr:Mn²⁺, CaPO₄:Mn²⁺, SrAl₂O₄:Eu²⁺, оксиди рідкісноземельних елементів, ZnO, ZnS, ZnS:Cu,CO, TiO₂ та випробували різні способи їх зв'язування з молекулами ФС [92-98]. Було показано, що ці сцинтиляційні НЧ є ефективними перетворювачами енергії збудження для ФС, посилюючи генерацію синглетного кисню під час рентгенівського випромінювання як у модельних системах, так і в експериментах *in vivo* [88-101].

1.5 Сполуки ванадію в біомедичних дослідженнях

Завдяки своїм унікальним властивостям ванадій (V) привертає велику увагу дослідників починаючи від хіміків, біологів, біохіміків, та закінчуючи токсикологами та фармакологами. Біологічна активність цього елемента спонукала до досліджень багатьох органічних комплексів ванадію і неорганічних сполук з точки зору їхнього можливого використання в лікуванні певних захворювань у людей. Дослідження, які були проведені до цього часу, показали, що біоактивні комплекси/сполуки цього металу можуть бути терапевтично активними навіть при низькій концентрації [102,103]. Його противірусні, антибактеріальні, антипаразитарні, протигрибкові, протиракові та протидіабетичні властивості, кардіопротекторна, нейропротекторна дія та дія проти ожиріння викликають інтерес багатьох дослідницьких центрів у всьому світі [102,103]. Повідомлялося, що вживання ванадію в концентраціях, які в 10-100 разів перевищують звичайне споживання, впливає на метаболізм холестерину і тригліцеридів, впливають на форму еритроців, а також стимулюють окислення глюкози в печінці та синтез глікогену [103]. Крім того, було виявлено, що ванадій (за певних умов) діє як антиоксидант, про що свідчать дослідження на тваринах [104–107].

Зокрема, встановлено що монованадат амонію нормалізує вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту клітин (глутатіону, СОД і глутатіон-S-трансферази) в печінці при експериментальному раку молочної залози у щурів [108]. У щурів з цукровим діабетом 2 типу застосування ванадилсульфату знижувало рівень ТБКактивних продуктів ПОЛ в плазми крові [109]. В роботі *Francik ma cniвавторів* [110] показано, що комплекси ванадію гальмують перекисне окислення ліпідів, нормалізують антиоксидантну активність ферментів, а також сприяють підвищенню рівня відновленого глутатіону в плазма крові щурів Вістар, яких годували дієтою з високим вмістом жиру. В дослідженнях *in vitro* на культурі клітин печінки людини було показано, що сполуки ортованадату підвищували активність СОД, КАТ, ГПХ та рівень відновленого глутатіону в клітинах [111, 112].

З іншого боку, ванадій часто вважають промисловим забруднювачем, який є небезпечним для здоров'я людини. Так, в експериментах *in vitro* та *in vivo* було показано посилення ПОЛ в яечках самців шурів і зниження активності антиоксидантних ферментів (СОД і КАТ) в залежності від дози та часу вживання [113]. Було встановлено, що мішенню токсичності ванадію можуть бути мітохондрії [114]. На сьогоднішній час зрозуміло, що позитивний чи негативний вплив ванадію на антиоксидантний захист клітин є дуже варіабельним і залежить від цілої низки факторів, а саме: ступіню окиснення ванадію у сполуках, використовуваної дози, типу лігандів та ін. Такі суперечливі результати та потенційна можливість отримання сильних побічних ефектів призвели до настороги по відношенню до сполук ванадію та загальмували певною мірою їх застосування у фармацевтичній сфері [115].

На сьогоднішній день цілком зрозуміло, що переведення будьякої сполуки в форму наноматеріалу може докорінно змінити її властивості. Сполуки ванадію не є виключенням [116–118]. Так, оксид ванадію V_2O_5 є токсичним для клітин, але його властивості змінюється при отриманні цієї сполуки у вигляді наноматеріалу [116,117]. Показано, що нанодроти V_2O_5 демонструють ГПХ-подібну антиоксидантну активність в експериментах *in vitro* [116, 117], а також протипухлинну дію по відношенню до раку шийки матки [119]. В роботі *Deepika i співавторів* показано, що нанодроти оксиду ванадію демонструють помітний ангіоінгібіторний ефект; результати антиангіогенної активності вказують на їхню протипухлинну дію [120].

Експерименти *in vivo* з використанням НЧ $GdVO_4$: Eu^{3+} , які проводились в нашій групі, не виявили токсичності цих НЧ при пероральному застосуванні щурами [121]. НЧ $GdVO_4$: Eu^{3+} виявили також антирадикальну активність *in vitro* [122]. Більш того, при тривалій дієті, яка містила НЧ $GdVO_4$: Eu^{3+} , у старих самців щурів виявили деякі антивікові ефекти в репродуктивній та емоційній

сфері, а саме, підвищення рівня тестостерону та концентрації сперматозоїдів [123, 124].

Як можна побачити з проаналізованих літературних джерел, ванадій-вмісні НЧ, зокрема НЧ ортованадатів рідкісноземельних елементів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La), що досліджуються в нашій групі, мають певний потенціал як тераностичні агенти:

- іони ванадію та нанорозмір надають їм біологічної активності;
- елементи з великим Z_{eff}, такі як іони гадолінію, дозволяють здійснювати моніторинг накопичення НЧ за допомогою МРТ;
- допування іонами європію дозволяє використовувати методи флуоресцентної мікроспектроскопії для візуалізації накопичення НЧ в пухлинах, тканинах тощо.

1.6. Стан впровадження «наноліків» на фармацевтичний ринок

Для того, щоб розробка будь-якого нового лікарського засобу вийшла на фармацевтичний ринок та, у решті решт, потрапила до пацієнта, потрібно провести велику кількість предклінічних (дослідження за участю тварин) та клінічних (дослідження за участю людей) досліджень, які чітко регламентуються. Незважаючи на те, що кількість наукових публікацій присвячених розробці та вивченню препаратів, що містять НМ, наприклад, для лікування онкологічних захворювань, постійно збільшується протягом останніх 10 років, загальна кількість клінічних досліджень цих препаратів становить лише близько 2% від загальної кількості публікацій у галузі наномедицини онкозахворювань [1]. Ця ситуація склалася тому, що виведення саме наноматеріалів та нанотехнологій на ринок пов'язане з декількома нетривіальними викликами. Загальні питання, які потрібно враховувати під час розробки наномедичних продуктів, включають визначення та оцінку фізико-хімічних характеристик, біосумісності, нанотоксикологічну оцінку, фармакокінетику та оцінку фармакодинаміки, контроль процесу та масштабну відтворюваність [1,2].

Аналізуючи загальний стан впровадження у клініку нових препаратів з використанням НМ, так званих, «наноліків», треба підкреслити, що їх кількість все ще незначна. В основному в «наноліках», які можна знайти на фармацевтичному ринку, НМ виконують функцію наноплатформи, для чого використовують ліпосомні везикули (AmBisome[®], Dixil[®], Caelyx[®], Depocyt[®]), полімерні міцели (Genexol-PM[®]), полімерні кон'югати (Adagen[®], Onscaspar[®]), протеїни (Abraxan[®]) [1,2,4]. За даними 2019 року, на фармацевтичному ринку ще немає лікарських засобів на основі неорганічних НЧ, не враховуючі препарат NanoTherm[®], колоїдна суспензія НЧ оксиду заліза, який у 2010 році вийшов на ринки Європи задля термічної абляції гіобластоми [1,2,4].

Згідно з реєстром на сайті Clinicaltrials.gov, у 2019 році для клінічних випробувань було зареєстровано лише 235 таких лікарських засобів, в переважній більшості, на основі ліпосом, полімерних міцел, протеїнових кон'югатів, тобто органічних НЧ [1,2,86]. Крім того, більшість клінічних випробувань зосереджено на продуктах, які вже з'явилися на ринку, таких як DOXIL®, Abraxane® i Feraheme®, досліджуючи їхні нові властивості або інші комбіновані терапії. Стосовно неорганічних наночастинок, Food and Drug Administraction (FDA) агенція надала дозвіл на клінічні випробування 35 діагностичних агентів (неорганічних НЧ різних класів: оксиди металів, квантові точки, НЧ золота) [1,2,86]. Але ж, все ж таки, основні зусилля дослідників на даний час сфокусовані на предклінічних дослідженнях подібних систем. Це явище пояснює величезний розрив між доклінічними дослідженнями та впровадженням у клініку. Ситуація, що склалася, може бути пояснена питаннями токсичності більшості неорганічних НЧ що розглядаються, та нез'ясованістю механізмів їх впливу на біологічні системи, що є критичним для їхнього практичного використання [1,2,78, 125, 126].

Дуже важливим питанням, що стримує просування розробок нанопрепаратів в Україні до стадії їх впровадження на фармацевтичний ринок, є відсутність чинних загальнодержавних нормативно-правові актів, які регламентують виробництво та застосування лікарських засобів на основі наноматеріалів [127, 128]. В ЄС нормативно-правова база щодо нанотехнологій та наноматеріалів розвивається вже понад 15 років, але також не є досконалою. На даний час затверджено декілька Регламентів ЄС, які стосуються хімічних речовин, косметичних засобів та продуктів харчування, які регулюють застосування наноматеріалів. На сьогодні у країнах СС таким нормативним документом, що стосується лікарських препаратів, відповідно до регуляторних вимог Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), є Директива 2001/83/ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс спільноти відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми [128,129]. Враховуючи особливості окремих видів лікарських засобів, зокрема високотехнологічних, які стосуються нових технологій та методів лікування – регенеративної медицини, більш персоніфікованих методів лікування, а також наноліків, було затверджено Регламент ЄС № 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 року щодо сучасних терапевтичних лікарських засобів і внесені зміни до Директиви 2001/83/ЄС. Але і в країнах Свропи та США існує ще багато питань стосовно впровадження нанопрепаратів [127,128].

Ще однією проблемою, яка унеможливлює впровадження «наноліків» в Україні, є відсутність цілісної стандартизованої системи методів та чітких критеріїв визначення безпечності, не розроблені методи ідентифікації та кількісного виявлення в організмі та довкіллі, що є обов'язковим для впровадження [127]. Першим кроком на цьому шляху є затвердження у 2013 році Міністерством охорони здоров'я України та Державним експертним центром МОЗ України методичних рекомендацій «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», які затверджено на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України від 26.19. 2013 року [130]. В той же час, міжнародна організація зі стандартизації International organization for Standartization (ISO) у 2005 році створила «Технічний комітет 229 – нанотехнології» (ISO/TC 229) з метою розробки міжнародних стандартів щодо термінології, номенклатури, метрології, специфікації, методології тестування, в т.ч. для галузей охорони здоров'я та безпеки навколишнього середовища. На даний час організацією розроблено і опубліковано декілька десятків стандартів, серед яких є ті, які стосуються медицини.

Виходячи з цього, на даний час в Україні НМ активно запроваджуються у медицину не в якості складової лікарського засобу, а в якості виробів медичного призначення та косметичних продуктів, біоактивних добавок, так як для них вимагається лише проведення санітарно-гігієнічної експертизи.

Крім того, слід враховувати що доведення нового лікарського засобу до ринку потребує величезного фінансування. Згідно з прогнозом Центру вивчення лікарських засобів імені Тафтса (Tufts Center for Study of Drug Development, 2014), вартість розробки нового препарату становить 2,558 мільярда доларів. Тоді як за оцінкою Управління економіки охорони здоров'я (Office of Health Economics) в 2012 році вартість сягнула 1,506 мільярда доларів [86]. Відмінності в оцінках залежать від типу препарату, цільового показання та виробника фармацевтичного препарату. Треба розуміти, що невдале клінічне випробування призведе до величезних збитків від десятків до сотень мільйонів, що призведе до звільнень, розпродажу акцій, неможливості залучити додатковий капітал і навіть закриття компанії [86]. Після клінічного схвалення продукту фармацевтичні компанії завжди встановлюють непомірно високі ціни на новий препарат, щоб окупити витрати на розробку протягом терміну дії патенту, що залишився. Особливо це стосується нанопрепаратів для лікування онкозахворювань, їх вартість для пацієнтів майже в 100 разів вища, ніж звичайних хіміотерапевтичних препаратів [86].

Однак, незважаючи на всі труднощі з виведенням нових нанопрепаратів на фармацевтичний ринок, прогрес у тераностиці як науці, так й новітній галузі медицини неможна зупинити. Величезна перспективність досліджень в царині вивчення механізмів біологічної дії НМ та створення новітніх тераностичних лікарських засобів на їхній основі залишає надію, що у найближчому майбутньому фармацевтичні корпорації та великі державні дослідницькі фонди, в тому числі в Україні, будуть готові вкладати в цю сферу достатньо коштів, адже наноматеріали дійсно можуть створити революцію, перевернувши сам підхід до лікування найбільш страшних для людства захворювань. Велика надія в цьому сенсі полягає й на Європейський Союз, який надав статус кандидата на членство Україні в червні 2022 року.

Розділ 2 Синтез та характеризація нанокристалів ортованадатів ${\rm ReVO}_4$:Eu³⁺ (Re= Gd,Y,La)

Монографію присвячено дослідженню оптичних та редокс властивостей (про-/антиоксидантної дії) НК ортованадатів рідкісноземельних елементів загального складу ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) та формуванню їхніх комплексів з органічними молекулами. Розроблена методика синтезу з варіюванням катіонного складу дозволила нам отримувати НК різного розміру та форм-фактору та дослідити вплив цих параметрів на редокс властивості НК. Допування іонами европію надало НК флуоресцентних властивостей. Зупинимося на методиках синтезу НК більш детально.

2.1. Методики синтезу нанокристалів ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re= Gd,Y, La)

Існує значна кількість методів синтезу НК ортованадатів РЗЕ, як у вигляді порошків, так і у вигляді колоїдних розчинів. Однак найбільш простими в реалізації є методи хімічного співосаждення і комплексонатної гомогенізації.

Зразки НК ортованадатів $Gd_{0.7}Y_{0.2}Eu_{0.1}VO_4$ (далі (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺), $Gd_{0.9}Eu_{0.1}VO_4$ (далі $GdVO_4:Eu^{3+}$) і $La_{0.9}Eu_{0.1}VO_4$ (далі $LaVO_4:Eu^{3+}$) були отримані методом колоїдно-хімічного синтезу. Колоїдно-хімічний синтез, що включає в себе метод комплексонатної гомогенізації проводиться в умовах температур, які не перевищують 100 °C. Як правило, на початковому етапі змішуються водорозчинні солі РЗЕ з комплексоном, що створює досить стійкий комплекс з катіоном РЗЕ. У якості комплексоутворюючого агента використовують цитрат натрію або натрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти ЕДТА·2Na (Трилон Б). Потім, водний розчин ортованадата натрію додається до розчину РЗЕ і суміш нагрівають при перемішуванні. При нагріванні комплекс з РЗЕ переходить до метастабільного стану, поступово вивільняючи іони РЗЕ для реакції з ортованадатом. В результаті відбувається повільний і контрольований ріст НК, які стабілізовані комплексоном. Технологічний процес синтезу є керованим і контрольованим.

Застосована методика колоїдного синтезу дозволяє отримувати агрегативно стійкі гідрозолі НК з контрольованими геометричними параметрами твердої фази. Відсутність в отриманих гідрозолях токсичних домішок, поверхнево-активних речовин і полімерів, які здатні взаємодіяти з біологічними об'єктами, робить їх придатними до біологічного тестування.

Експериментальним шляхом встановлено, що з усього спектра отриманих колоїдно-хімічним методом водних розчинів НК на основі ортованадатів рідкоземельних елементів активованих європієм, люмінесценція спостерігається тільки для Y, La, Gd катіонів та при їх сумісній присутності.

2.1.1. Синтез гідрозолів нанокристалів (Gd, Y)VO₄:Eu³⁺ сферичної форми. Отримання гідрозолів НК (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ проводили наступним чином. На початковому етапі синтезу в колбі на 50 мл змішували водні розчини хлориду ітрію (1 моль/л), хлориду гадолінію (1 моль/л) і хлориду європію (1 моль/л), потім розчин доводили бідистильованою водою до мітки. Після цього отриманий розчин змішували з розчином цитрату натрію (0.01 моль/л). Далі до отриманої суміші, перемішуючи на магнітній мішалці, додають по краплях водний розчин ортованадата натрію (0.01 моль/л). Показник pH отриманого розчину повинен становити 9.0-9.5. Потім реакційну суміш повільно нагрівають в термостаті з 60 до 90 °C і витримують в ньому при даній температурі протягом 40 хв. Після закінчення температурної обробки та охолодження розчин піддають

діалізу за допомогою мембрани 12 KDa (розмір пор близько 2.5 нм). Процес діалізу тривав протягом доби. Контроль процесу очищення діалізуємого розчину від домішок електролітів здійснювався шляхом визначення електропровідності діалізата. Контроль pH здійснювали за допомогою pH-метра.

2.1.2 Синтез гідрозолів нанокристалів $GdVO_4$: Eu^{3+} зерноподібної форми. Отримання гідрозолів НК $GdVO_4$: Eu^{3+} проводили наступним чином. На початковому етапі синтезу в колбі на 50 мл змішували водні розчини хлориду гадолінію (1 моль/л) і хлориду європію (1 моль/л), потім розчин доводили бідистильованою водою до мітки. Після цього отриманий розчин змішували з розчином трилону Б (0,01 моль/л). Далі до отриманої суміші, перемішуючи на магнітній мішалці, додають по краплях водний розчин ортованадата натрію (0,01 моль/л). Показник рН отриманого розчину повинен становити 10.5. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин.

Після закінчення температурної обробки та охолодження розчин піддають діалізу за допомогою мембрани 12 КDa (розмір пор близько 2.5 нм). Процес діалізу тривав протягом 3 діб, однак через кожні 6 годин в склянці замінюють дистильовану воду. Контроль процесу очищення діалізуємого розчину від домішок електролітів та контроль pH здійснювали згідно з вище описаним.

2.1.3 Синтез гідрозолів нанокристалів LaVO₄:Eu³⁺ стрижнеподібної форми. Отримання гідрозолів НК LaVO₄:Eu³⁺ проводили за наступною методикою. На початковому етапі синтезу в колбі на 50 мл змішували водні розчини хлориду лантану (0.5 моль/л) і хлориду європію (1 моль/л), потім розчин доводили бідистильованою водою до мітки. Після цього отриманий розчин змішували з розчином трилону Б (0.01 моль/л). Далі до отриманої суміші, перемішуючи на магнітній мішалці, додають по краплях водний розчин ортованадата натрію (0.01 моль/л). Показник рН отриманого розчину повинен становити 10.5. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин.



Рисунок 2.1 – Ефект Тиндаля, що спостерігається при проходженні пучка світла скрізь водний розчин гідрозолів НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La), (C = 1 г/л).

Після закінчення температурної обробки та охолодження розчин піддають діалізу за допомогою мембрани 12 КDa (розмір пор близько 2.5 нм). Процес діалізу тривав протягом 3 діб, однак через кожні 6 годин в склянці замінюють дистильовану воду. Контроль процесу очищення діалізуемого розчину від домішок електролітів та контроль pH здійснювали згідно з вище описаним.

НК ортованадатів РЗЕ, що не містили іони європію, отримувались за описаними вище методиками, але без додавання хлориду європію. Етапи синтезу були теж самі.

2.2 Структура, морфологія та фізичні властивості нанокристалів ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La)

Значна перевага застосованого методу синтезу НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) - це можливість отримання у вигляді гідрозолів. Розчини є прозорими та опалесцюють при бічному освітленні - спостерігається, так званий, конус Тиндаля (Рис. 2.1).

В умовах ультрафіолетового опромінювання гідрозолі проявляють червону флуоресценцію (Рис. 2.2). Значення pH гідрозолів лежить в діапазоні 7.4-7.8. Колоїдні частинки гідрозолів легко проходять через нітроцелюлозні ультрафільтри з діаметром пор 100 нм. Концентрація твердої фази синтезованих гідрозолів стано-



Рисунок 2.2 – Розчин гідрозолю нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (ліве зображення) та флуоресценція розчину під ультрафіолетовим опроміненням (праве зображення, $\lambda_{36} = 303$ нм)

вить 1 г/л. При випаровуванні гідрозолів на роторному випарнику в м'яких умовах, концентрація твердої фази може досягати 20 г/л. Гідрозолі (С = 1 г/л) зберігаються понад 2 місяці в нормальних умовах без зміни властивостей.

Максимум оптичної густини гідрозолів залишається незмінним після зазначеного вище часового проміжку від моменту синтезу, що також говорить про мінімальну агрегацію частинок при зберіганні. Витримування гідрозолів при 100 °C протягом 1-2 годин в герметичних ампулах не викликає седиментацію і скільки-небудь помітну коагуляцію колоїдів. При заморожуванні гідрозолів в процесі утворення кристаликів льоду НЧ витісняються з водної фази і утворюють агрегати. При таненні льоду агрегати ортаванадатів випадають в осад і повторний перехід їх в колоїдний стан проблематичний і можливий тільки при ультразвуковій обробці.

Середній гідродинамічний діаметр частинок гідрозолів, визначений методом динамічного розсіювання світла (ДРС) (Рис. 2.3),


Рисунок 2.3 — Розподіл інтенсивностей розсіювання світла наночастинками ${\rm ReVO}_4{:}{\rm Eu}^{3+}$ (Re=Gd,Y,La) в гідрозолях, виміряний методом ДРС.

склав 21.5 нм для сферичних, 56.4 нм для зерноподібних, 72 нм для стрижнеподібних НЧ.

Однак слід уточнити, що середній гідродинамічний діаметр включає в себе товщини поверхневих шарів, зокрема, гідратного і стабілізаційного шару, і, крім того, в водній дисперсії спостерігається збільшення розміру частинок за рахунок часткової агрегації. Тому, для уточнення форми і розмірів частинок, а також розрахунку розподілу часток за розмірами отримані гідрозолі були досліджені методом просвічуючої електронної мікроскопії (ПЕМ).

ПЕМ зображення зразків показують, що тверда фаза гідрозолів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, GdVO₄:Eu³⁺ і LaVO₄:Eu³⁺, представлена НК сферичної форми із середнім розміром 2,1 нм, зерноподібної форми 7,7×15,7 нм і стрижнеподібної форми 4,8×30 нм, відповідно (Рис. 2.4). Структурні дослідження, виконані методом електронної



Рисунок 2.4 – ПЕМ зображення НЧ твердої фази гідрозолів: а) (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ сферичної форми (середній розмір 2,1 нм); б) GdVO₄:Eu³⁺ зерноподібної форми (середній розмір 7,7×15,7 нм); в) LaVO₄:Eu³⁺ стрижнеподібної форми (середній розмір 4,8×30 нм); г) розподіл за розмірами НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La), визначений з ПЕМ зображень.

мікродифракції, свідчать про те, що частинки є кристалічними, про це можна судити по наявності рефлексів на електронограмах (данні не приведено).

Ортованадати РЗЕ формують два структурних типи. Більшість ортованадатів d и f—металів III групи кристалізується в структуру циркона (ZrSiO_4) з просторовою групою I41/amd, (t-) тетрагональна сингонія та в структуру монацита (CePO₄) з просторовою групою



Рисунок 2.5 – Кристалічна структура ортованадату ітрію.

Р21/п, (m-) моноклінна сингонія [131-133]. Ортованадати ітрію та гадолінію мають структуру циркону. Структура об'ємних кристалів ортованадату ітрію показана на рис. 2.5. Ця структура також зберігається при переході до нанорозміру. Одна елементарна комірка включає чотири одиниці YVO₄, параметри елементарної комірки: а = 7.118 Å, с = 6.289 Å [131-133].

Уздовж кристалографічної осі тетраедри [VO₄], що містять атом ванадію в їхньому центрі, чергуються з поліедрами [YO₈], що складаються з центрального атома ітрію та атомів кисню в кутах багатогранників (рис. 2.6). Багатогранники [YO₈] є спотвореними додекаедрами, в яких іон ітрію займає нецентричне кристалографічне положення з симетрією D_{2d} . Це спотворення відбувається за рахунок двох різних значень довжини зв'язку Y-O, а саме, чотири зв'язки довжиною 2,3 Å і чотири 2,43 Å.

Як правило, зі збільшенням іонного радіусу іони Re³⁺ демонструють сильну тенденцію до формування кристалічної структури монациту через його більш високе координаційне число 9 відносно



Рисунок 2.6 — Кристалічна структура ортованадату ітрію з зображенням тетра
едрів $[\mathrm{VO}_4]$ та спотворених додека
едрів $[\mathrm{YO}_8].$

кисню, порівняно з 8 в цирконі. У цій структурі Re³⁺ іон займає лише одну позицію низької симетрії - C₁. Порівняно з іншими іонами La³⁺ має більший іонний радіус. Іонний радіус La³⁺ на 13% більше, ніж Y³⁺, тоді як радіус інших іонів відрізняється не більше 8–9%. Таким чином, m-LaVO₄ є термодинамічно стабільною структурою, тоді як t-LaVO₄ – є структурою метастабільною. Важливо відмітити, що m-LaVO₄ структура не підходить як матриця для допування люмінесцюючими активаторами, на відміну від t-LaVO₄, яка є хорошим кандидатом для активації [134-136]. Наприклад, було показано, що інтенсивність випромінювання Eu³⁺ в t-LaVO₄ набагато вища, ніж у Eu³⁺ у структурі монацита [137-138].

У випадку, коли матриця містить два різні іони, структура кристалічної гратки може мати властивості залежно від природи



Рисунок 2.7 - Рентгенограми порошків синтезованих нанокристалів ортованадатів ReVO_4 : Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La).

та концентрації іонів у кристалі. Встановлено, що при будь-якому співвідношенні Y та Gd кристалічна структура залишається тетрагональною, а у випадку Y та La кристалічна структура залежить від переважного вмісту цього чи іншого іона [139].

Кристалічну структуру отриманих НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) досліджено методом рентген-фазового аналізу (РФА) (Рис.2.7). Рентгенограми порошків, отримані після висушування колоїдних розчинів, виявляють характерні (200), (112) і (312) рефлекси, що вказує на те, що зразки характеризуються наявністю тетрагональної фази типу циркону, подібно до об'ємного матеріалу GdVO₄ (JCPDS, no. 72-0277). Відомо, що ширина дифракційних піків залежить від наявності в зразку дефектів, механічних напружень і від розміру областей когерентного розсіювання (розміру частинок). В даному випадку, розширення піків на рентгенограмі для твердої фази НК (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ та GdVO₄:Eu³⁺ в порівнянні з об'ємними зразками



Рисунок 2.8–IЧ-спектри порошків, отриманих при висушуванні гідрозолів: а) (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺; б) GdVO₄:Eu³⁺; в) LaVO₄:Eu³⁺.

можна зв'язати з малим розміром частинок та наявністю в них великої кількості дефектів.

На рис. 2.8 наведені IЧ-спектри порошків, що отримані висушуванням гідрозолів при 80 °С. Основну інформацію про коливання гратки для досліджуваних НЧ ReVO_4 : Eu^{3+} (Re = Y, La, Gd) дає сильне поглинання на (788, 792, 798) см⁻¹ і слабке на (445 і 450) см⁻¹, яке відповідає V-O і Re(Eu)-O валентним коливанням кристалічної гратки, відповідно [140, 141]. Наявність двох піків вказує, що НЧ ${
m ReVO}_4$:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) сформувалися, а це добре узгоджується з результатом РФА. Отримані IЧ спектри схожі на IЧ спектри ванадатів деяких інших металів (MeVO₄) [142, 143].

В IЧ-спектрі для НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (Рис. 2.8-а) відсутні ознаки вільних карбонільних груп, і спостерігається дві смуги 1391 і 1570 см⁻¹, обумовлені симетричними і асиметричними валентними коливаннями карбоксилатних груп, відповідно. Крім того спостерігаються два невеликих піки при 1072 і 1259 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням С-О зв'зків цитрату [144, 145]. Це свідчить про наявність цитрат-лігандів на поверхні НЧ.

Широка смуга для всіх трьох зразків в діапазоні 2900–3700 см⁻¹ характерна для валентних коливань ОН- зв'язків води, а слабкі смуги при (2918 - 2930) і (2844 - 2865) см⁻¹ обумовлені коливаннями СН-груп, що належать до органічної фази стабілізаційного шару, який присутній на поверхні НЧ.

У разі ж НЧ GdVO₄:Eu³⁺ і LaVO₄:Eu³⁺ (Рис. 2.8-6,в), в IЧ-діапазоні спостерігаються смуги в області 1415 см⁻¹ і (1307-1313) см⁻¹, відповідно, які відносяться до симетричних і асиметричних валентних коливань C=O карбоксилатної групи (координованої і вільної, відповідно) [145]. Відзначимо, що моди коливань COO⁻ груп зміщені в низькочастотну область, що дозволяє припустити про утворення хімічного зв'язку між карбокси-іонами ЕДТА і рідкісноземельним іоном в складі НЧ. Смуги в області 1580 см⁻¹ також відносяться до асиметричних валентних коливань карбоксилатної групи, але пов'язаної з атомом азоту, вільної від бетаїнового протона. Таким чином, характеристичні смуги в IЧ-спектрах свідчать про наявність груп ЕДТА на поверхні частинок.

Відзначимо, що наявність стабілізуючого агенту (цитрату або Трилону Б) забезпечує агрегативну стабільність НЧ в гідрозолях. У процесі синтезу роль стабілізатору двояка. По-перше, він є комплексоутворювачем для рідкоземельних іонів та сприяє повільному формування гетерогенної системи. З іншого боку, органічні молекули утворюють стабілізуючий шар навколо НЧ, що перешкоджає їхній агрегації і забезпечує стабільність гідрозолів за рахунок ут-



Рисунок 2.9 — Кристалічна структура ортованадату ітрію, в якій присутні іони ванадію у валентностях V⁴⁺ та V³⁺, та кисневі вакансії (зображені білими кругами), які стабілізують ванадій у більш низькому ступеню окиснення.

ворення подвійного електричного шару і електростатичного (через СОО- групи) відштовхування негативно заряджених НЧ.

Загальновідомо, що зменшення розміру НК оксидів призводить до утворення великої кількості кисневих вакансій (V_0). В свою чергу, V_0 співіснують з іонами із більш низьким ступенем окиснення, оскільки залишаючи кристалічну ґратку нейтральним, кисень віддає електрони сусіднім атомам, у нашому випадку, ванадію, переводячи його в ступінь окиснення в V^{4+} або V^{3+} (Рис. 2.9).

Поява в кристалічній ґратці іонів з більш низьким ступенем окиснення має корелювати із розміром НК та впливати на редоксвластивості цих НК. Для дослідження валентного стану ванадію в НК $ReVO_4$: Eu^{3+} (Re=Y,La,Gd), було застосовано метод рентгенівської фотоелектронної спектроскопії (РФС). РФС спектри синтезованих (Gd,Y) VO_4 : Eu^{3+} , Gd VO_4 : Eu^{3+} та La VO_4 : Eu^{3+} НК наведені на



Рисунок 2.10 – РФС спектри синтезованих НК (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ в області О 1s та V 2р рівнів та результат їхнього розкладання на компоненти; на вставці – процентне співвідношення іонів ванадію у різному ступеню окиснення.

рис. 2.10-2.12, відповідно. Спектри основного рівня V 2р та максимуми смуг для всіх НК добре узгоджуються зі спектрами для інших сполук ванадію [146,147]. Однак детальний аналіз смуги V $2p_{3/2}$ (518 eB) показує, що смуги є асиметричними, що вказує на різні ступені окислення іонів ванадію в синтезованих НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd) (Рис. 2.10-2.12). Асиметрична смуга добре розкладається на три компоненти Гаусса-Лоренца з максимумами ~ 516.9, 518 та 519 eB, які пов'язані з V³⁺, V⁴⁺ та V⁵⁺ іонами, відповідно, що добре узгоджується з даними літератури [146].

Аналіз РФС спектрів показав, що відносна концентрація іонів у нижчих ступенях окиснення залежить від розміру НЧ. Так, розраховані відносні концентрації іонів ванадію в (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ НЧ становлять 17% (V³⁺), 45% (V⁴⁺) та 38% (V⁵⁺). Тобто, більше 50% іонів ванадію на поверхні НЧ знаходяться в нижчих ступенях окиснення V⁴⁺ і V³⁺ (Рис.2.10). Для GdVO₄:Eu³⁺ НЧ ці значення



Рисунок 2.11 – РФС спектри синтезованих НК GdVO₄:Eu³⁺ в області О 1s та V 2p рівнів та результат їхнього розкладання на компоненти; на вставці – процентне співвідношення іонів ванадію у різному ступеню окиснення.

становлять 11% (V³⁺), 34% (V⁴⁺) та 55 % (V⁵⁺). Тобто, 44% іонів ванадію на поверхні НЧ знаходяться в нижчих ступенях окиснення V⁴⁺ і V³⁺ (Рис.2.11). У НЧ LaVO₄:Eu³⁺ майже всі іони ванадію знаходяться у ступеню окиснення 5+ (їх відносна концентрація становить 92%), а 8% – це іони V⁴⁺ (Рис.2.12). Суттєве зменшення відносної концентрації іонів V⁴⁺ та відсутність іонів V³⁺ у НЧ LaVO₄:Eu³⁺ можна пояснити більш досконалою структурою НЧ з меншою кількістю дефектів – кисневих вакансій V_O, які пов'язані з іонами V⁴⁺ і V³⁺. Це припущення підтверджується також РФА дослідженнями (Рис.2.7), які виявили більш вузькі лінії на рентгенограмі LaVO₄:Eu³⁺ у порівнянні зі зразками меншого розміру.



Рисунок 2.12 – РФС спектри синтезованих НК LaVO₄:Eu³⁺ в області О 1s та V 2p рівнів та результат їхнього розкладання на компоненти; на вставці – процентне співвідношення іонів ванадію у різному ступеню окиснення.

2.3 Оптичні властивости синтезованих нанокристалів ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re = Gd,Y,La)

На рис.2.13 наведено спектри поглинання колоїдних розчинів НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd). Спектри всіх НК проявляють широку смугу у спектральному діапазоні 250 – 320 нм. Валентна зона НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd) в основному формується 2p орбіталями іонів O²⁻, а зона провідності переважно 3d орбіталями іонів V⁵⁺ [148]. Поглинання у діапазоні 250-350 нм відбувається завдяки міжзонному переходу з перенесенням електрона від кисневих лігандів O²⁻ до центральних атомів V⁵⁺ в групах VO₄³⁻ (так зване, формування стану з перенесенням заряду V⁵⁺ – O²⁻) [149-151]. Деякі автори повідомляють про внесок в цю смугу станів з перенесенням заряду O²⁻ – Eu³⁺ [152,153]. Однак також було зазначено, що цим внеском можна знехтувати, оскільки в НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd) V⁵⁺ – O²⁻ перенесення заряду в групах VO₄³⁻ відбувається набагато



Рисунок 2.13 — Спектри поглинання колоїдних розчинів нанокристалів ортованадатів ReVO_4 :Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La). На вставці наведено спектри поглинання в оптичному діапазоні 380-500 нм.

легше через велику різницю зарядів та іонних радіусів між V^{5+} і Eu³⁺ [154].

Детальний аналіз смуг поглинання показус, що вони є асиметричними та добре апроксимуються трьома гаусовими контурами з максимумами 250 нм (39850 см⁻¹), 270 нм (36570 см⁻¹) і близько 300 нм (33510 см⁻¹) (Рис. 2.14). Дві основні високоенергетичні смуги поглинання 39850 см⁻¹ та 36570 см⁻¹ (позначені як смуга 1 та смуга 2) відносяться до перенесення заряду від O²⁻ до V⁵⁺ у VO₄³⁻ групах ванадатної матриці ReVO₄ (${}^{1}A_{1} \rightarrow {}^{1}T_{1}$ та ${}^{1}A_{1} \rightarrow {}^{1}T_{2}$ переходи) [149-151]. Третій пік, розташований на низькоенергетичному краю смуги поглинання (приблизно 33510 см⁻¹), вочевидь, відноситься до іонів V⁴⁺ [155-156], існування яких було встановлено також методом РФС (Рис. 2.10-2.12). В спектрах поглинання НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd) існують також слабо інтенсивні піки, що належать внутрішньоконфігураційним *f-f* переходам іонів Eu³⁺, причому



Рисунок 2.14 — Спектри поглинання водних колоїдних розчинів НК ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) з вписаними контурами Гауса: а) для колоїдного розчину НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺; б) для колоїдного розчину НЧ LaVO₄:Eu³⁺.

перехід ${}^{7}F_{0} \rightarrow {}^{5}L_{6}$ (з максимумом близько 400 нм, див. вставку на рис. 2.13) є найбільш інтенсивним [151]. Через високу інтенсивність збудження груп VO₄³⁻ відносно *f-f* переходу Eu³⁺ останній не спостерігається у спектрі, зареєстрованому у всьому спектральному діапазоні.

Відомо, що нанокристали ортованадатів ReVO₄, що не містять іонів активатора, при збудженні УФ світлом мають власну люмінесценцію за кімнатні температури, яка обумовлена електронним переходом з *p*-орбіталі аніона на порожню *d*-орбіталь катіона (так званий перехід з перенесенням заряду ліганд-метал) в тетраедричних ортованадатних комплексах VO₄³⁻ (Puc. 2.15)[157]. Такий збуджений стан матриці можна розглядати як екситон Френкеля, який за низької температури є автолокалізованим, а за високої – здійснює термічно активовані стрибки по іншим молекулярним комплексам іонів ванадію VO₄³⁻. З одного боку, ефективна міграція екситонів вздовж комплексів VO₄³⁻ приводить до ефективного транспорту збудження до домішкового центру люмінесценції (наприклад, іона європію) та захоплення на ньому з подальшим випромінюванням, але, з іншого боку, в неактивованих кристалах



Рисунок 2.15 – Фотозображення колоїдних розчинів $\overline{\text{HK}}$ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (ліве) та неактивованих європієм НК ортованадатів (Gd,Y)VO₄ (праве) при збудженні УФ світлом (λ_{35 удж}=303 нм).

така міграція призводить до значного гасіння власної люмінесценції за рахунок безвипромінювальних втрат та захопленнях на дефекти [17,151,157,158].

Спектри люмінесценції неактивованих НК ReVO₄ (Re=Gd,Y,La) наведено на рис. 2.16-а. Спектри є типовими для ванадатних матриць та характеризуються широкими смугами з положенням максимумів близько 460 нм [159-161], які належать ${}^{3}T_{1} \rightarrow {}^{1}A_{1}$ та ${}^{3}T_{2} \rightarrow {}^{1}A_{1}$ переходам у VO₄³⁻ групах [161]. При збільшенні розміру НЧ максимум випромінювання зміщується у довгохвильовий діапазон спектру. Криві загасання люмінесценції є складними із середнім часом загасання декілька мікросекунд (Рис. 2.16-б).

Оскільки в неактивованих кристалах міграція енергії збудження призводить до значного гасіння власної люмінесценції за рахунок безвипромінювальних втрат та захопленнях на дефекти [17,151,157,158], ванадатні матриці зазвичай активують Re³⁺ io-



Рисунок 2.16 — Спектри люмінесценції ($\lambda_{36ydm} = 266$ нм) (а) та криві загасання люмінесценції ($\lambda_{peecr} = 520$ нм) (б) водних колоїдних розчинів неактивованих НК ортованадатів ReVO₄ (Re = Gd,Y,La).

нами такими як Eu³⁺, Tb³⁺, Sm³⁺. ReVO₄:Re³⁺ характеризуються яскравою люмінесценцією (Рис. 2.15, ліве зображення), що зумовлена *f-f* електронними переходами іона-активатора та відносно довгими часами загасання люмінесценції [151,158,162]. Для біомедичних застосувань НЧ на основі ортованадатів рідкісноземельних елементів актуальним є допування ванадатної матриці іонами Eu³⁺, що забезпечує люмінесценцію таких НЧ у чревоному та ближньому ІЧ діапазоні, оскільки в цій спектральній області автофлуоресценція живих тканин мінімальна [163]. Крім того, Eu³⁺ у люмінофорах GdVO₄ та YVO₄ виявив найбільші інтенсивну люмінесценцію порівняно з іншими матрицями [149]. Механізм цієї люмінесценції, як вже вказувалося вище, є добре вивченим і пов'язаний з ефективним безвипромінювальним перенесенням енергії електронних збуджень крізь ванадатну підґратку (VO₄³⁻ групи) до іонів Eu³⁺ [149,150,157,164].

Спектри люмінесценції НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) у досліджуваному діапазоні виявляють характерні смуги люмінесценції ${}^{5}D_{0} \rightarrow {}^{7}F_{J}$ (J = 1, 2) електронних переходів іона європію Eu³⁺ (Рис.2.17).



Рисунок 2.17 — Спектри люмінесценції ($\lambda_{35yg} = 266$ нм) водних колоїдних розчинів НК ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La).

Найбільш інтенсивна смуга – вимушений ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ електродипольний перехід, який розщеплюється завдяки кристалічному полю на дві лінії близько 615 нм та 620 нм [157,158,165,166]. Більш слабкі лінії належать до магнітно-дипольних переходів ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ [157,158,165]. Для всіх НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) відносна інтенсивність випромінювання ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ вища, ніж інтенсивність, пов'язана з магнітно-дипольним переходом ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$, що свідчить про те, що іон Eu³⁺ займає кристалографічну позицію без центра інверсії [166]. Слід підкреслити, що люмінесценція іонів Eu³⁺ у НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) може збуджуватись як через ванадатну матрицю ReVO₄ (250-325 нм), що супроводжується ефективною міграцією збудження по VO₄³⁻ групах та захопленням на Eu³⁺, так і безпосередньо через низькоінтенсивні лінії Eu³⁺, пов'язані з переходами ${}^5F_0 \rightarrow {}^5L_6$ близько 400 нм [149,150,157,164].

Криві загасання люмінесценції НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) зареєстровані в смузі випромінювання європію при збудженні у



Рисунок 2.18 – Криві загасання люмінесценції ($\lambda_{35yg} = 266$ нм) водних колоїдних розчинів нанокристалів ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺, зареєстровані у смузі люмінесценції іонів європію ($\lambda_{\text{peecr}} = 619$ нм).

ванадатну матрицю наведені на рис. 2.18. Криві загасання для всіх досліджуваних НК є типовими та описуються біекспоненційним законом $y = A_1 \exp(-t / \tau_1) + A_2 \exp(-t / \tau_2)$, де τ_1 і τ_2 – часи загасання люмінесценції, A_1 та A_2 – передекспоненційні фактори першої та другої компоненти, відповідно.

Середньо-амплітудний час затухання <*t_{сер}*> розраховано як [167]:

$$\langle \tau_{cep} \rangle = \sum_{i=1}^{n} f_i \cdot \tau_i ,$$
 (2.1)

де f_i – амплітуда i-компоненти з $\sum_{i=1}^n f_i = \mathbf{1}$

$$f_{i} = \frac{A_{i}}{\sum_{i=1}^{n} A_{i}},$$
 (2.2)

де A_i – передекспоненційний фактор *i*-компоненти.

Отримані параметри наведено у табл.2.1

| (ite Gu, i, i, iie) iii b bodiiin poo iiiiun | | | | | |
|--|----------|----------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------|
| НЧ | $\% f_1$ | <i>т</i> ₁ , мс | $\%~{\rm f}_2$ | <i>т₂</i> , мс | <т _{сер} >, мс |
| (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ | 10 | 0.324 | 90 | 0.899 | 0.842 |
| GdVO ₄ :Eu ³⁺ | 41 | 0.335 | 59 | 0.826 | 0.624 |
| LaVO ₄ :Eu ³⁺ | 39 | 0.336 | 61 | 0.874 | 0.663 |

Таблиця 2.1 – Параметри часу загасання люмінесценції ${\rm ReVO}_4{:}{\rm Eu}^{3+}$ (Re=Gd,Y,La) НК в водних розчинах

Ґрунтуючись на літературних даних, такий характер кривих загасання люмінесценції можна приписати двом типам випромінювальних центрів (іонів європію) – іонам європію, що локалізовані поблизу поверхні нанокристала та в об'ємі, відповідно [157]. Відомо, що іони, що локалізовані ближче до поверхні НЧ, найбільш ефективно приймають участь в перенесенні енергії електронного збудження, тобто коротка компонента в законі загасання пов'язана з випромінюванням саме цих іонів європію [157].

Таким чином, використовуючи описані вище методики синтезу, можна отримувати HЧ ортованадатів рідкісноземельних елементів складу ReVO_4 : Eu^{3+} (Re=Gd,Y,La) заданого розміру та форм-фактору. В залежності від розміру, синтезовані НЧ мають різну відносну концентрацію іонів ванадію із нижчим ступенем окиснення (V⁴⁺ та V³⁺), що дозволило відстежити вплив іонів ванадію із нижчим ступенем окиснення на редокс властивості цих наночастинок. Крім цього, наночастинкам ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) притаманна яскрава люмінесценція у червоній області спектру, що дозволяє візуалізувати НЧ в біологічних об'єктах.

2.4 Вплив УФ опромінення на люмінесцентні властивості нанокристалів ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re = Gd,Y,La)

Незважаючи на те, що наночастинкам ортованадатів ReVO_4 : Eu^{3+} (Re=Gd,Y,La) притаманна яскрава люмінесценція у червоній області спектру, існують роботи, автори яких повідомляють про ефект фотознебарвлення YVO_4 : Eu^{3+} , тобто зменшення інтенсивності



Рисунок 2.19 — Спектри люмінесценції водних колоїдних розчинів, що містять НК ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (a), GdVO₄:Eu³⁺ (б) та LaVO₄:Eu³⁺ (в) до ті після опромінення УФ-світлом. $\lambda_{36 \text{VI}} = 266$ нм.

люмінесценції Eu³⁺ під час опромінення світлом в УФ або видимому діапазоні [156, 168-170]. Станом на сьогодні є дві протилежні точки зору стосовно спостережуваного фотознебарвлення YVO_4 :Eu³⁺ нанокристалів. *Takeshita ma співавтори* пояснюють зменшення інтенсивності випромінювання іонів Eu³⁺ під час безперервного УФ-опромінення реакцією відновлення іонів V⁵⁺ до V⁴⁺, що сповільнює міграцію енергії до іонів Eu³⁺ [156,168]. Вони також відмічають ключову роль іонів цитрату у цьому процесі для YVO₄:Eu³⁺ нанокристалів, що були



Рисунок 2.20 – Зміна у часі інтенсивності люмінесценції іонів Eu³⁺ під впливом УФ-опромінення та після його вимкнення: (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (a), GdVO₄:Eu³⁺ (б) та LaVO₄:Eu³⁺ (в).

синтезовані з використанням цитрат-іонів у якості стабілізуючих агентів, заявляючи, що цитратні іони діють як відновники відносно іонів V⁵⁺ [156]. На відміну від цього, *Casanova* та *Mialon* пояснили спостережуваний ефект фотознебарвлення відновленням іонів Eu³⁺ до Eu²⁺ в YVO₄:Eu³⁺ нанокристалах під дією лазерного опроміненням з $\lambda_{\text{макс}}$ = 466 нм [169,170]. Обидва твердження є суперечливими та не мають чітких доказів.

Беручи до уваги той факт, що НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) є перспективними тераностичними агентами, люмінесцентні влас-



Рисунок 2.21 – Спектри поглинання водних колоїдних розчинів НК ортованадатів до та після УФ-опромінення: (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (a), GdVO₄:Eu³⁺ (б) та LaVO₄:Eu³⁺ (в).

тивості яких виступаюсь діагностичним інструментом, з'ясування механізму зменшення інтенсивності люмінесценції Eu³⁺ під час опромінення УФ світлом є дуже важливим для їхнього біомедичного застосування.

На рис. 2.19 наведено спектри люмінесценції НК (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, GdVO₄:Eu³⁺ та LaVO₄:Eu³⁺, які свідчать, що 30-хвилинне опромінення УФ-світлом значно зменшує інтенсивність фотолюмінесценції НК (відповідно на 90, 80 та 40%), і цей ефект залежить від



Рисунок 2.22 – Спектри поглинання з вписаними контурами Гауса водних колоїдних розчинів НК ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ до (а) та після 30 хв. опромінення УФ-світлом (б).

розміру НК. Чим менші НК, тим сильнішим є спостережуваний ефект. Однак, після вимкнення УФ-опромінення спостерігається поступове відновлення інтенсивності люмінесценції іонів Eu³⁺ (Рис. 2.20).

Водночас, змін у спектрах поглинання НК не виявлено (Рис. 2.21). Було проаналізовано механізм запропонований *Takeshita*, який пов'язаний із реакцією відновлення іонів V⁵⁺ до V⁴⁺, що призводить до сповільнення міграції енергії до іонів Eu³⁺ [156,168].

Відновлення іонів V⁵⁺ до V⁴⁺, що супроводжується утворенням кисневих вакансій V_O під час опромінення УФ-світлом, цілком можливе. Валентна зона нанокристалів ReVO₄ формується 2*p*-орбіталлями іонів O²⁻, тоді як зона провідності - 3*d*-орбіталлями іонів V⁵⁺ [171]. Ширина забороненої зони для НК LnVO4:Eu³⁺ складає приблизно 4,2 eB [172], тому збудження фотонами з більшою енергією (довжиною хвилі <300 нм) буде спричиняти генерацію електронно-діркових пар. У таких умовах електрони зони провідності можуть бути захоплені іонами V⁵⁺ з подальшим утворенням V⁴⁺ та V_O.



Рисунок 2.23 – Спектри поглинання з вписаними контурами Гауса водних колоїдних розчинів НК LaVO₄:Eu³⁺ до (а) та після 30 хв. опромінення УФ-світлом (б).

Однак наші дані показують, що цей процес не є домінуючим. По-перше, після опромінення УФ-світлом не спостерігається помітних змін у спектрах поглинання НК $\text{ReVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (Re=Gd,Y,La) (Рис. 2.21). Аналіз зміни відносної інтенсивності низькоенергетичного піку (контур Гауса), пов'язаного з іонами V⁴⁺ після 30-хвилинного опромінення УФ-світлом показує, що інтенсивність цієї смуги зростає лише з 6% до 9% для маленьких НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, де фотознебарвнення є дуже ефективним, і від 0,6% до 3% для великих НЧ LaVO₄: Eu³⁺ (Рис. 2.22-б та Рис 2.23-б). Такі зміни не могли спровокувати помітне фотознебарвлення розчинів ReVO₄:Eu³⁺ НЧ.

По-друге, деякі автори стверджують, що цитратні іони, що використовуються в синтезі HЧ YVO₄:Eu³⁺, YVO₄:Bi³⁺,Eu³⁺ або GdVO₄:Eu³⁺ для контролю морфології та структури НЧ та запобігання їхньої агрегації, можуть діяти як відновник для відновлення V⁵⁺ до V⁴⁺ під час росту НЧ [156,168,173]. Крім того, *Takeshita* та співавтори стверджують, що іони цитрату можуть також діяти як відновник для V⁵⁺ під час опромінення УФ світлом, і припускають, що цей ефект є ключовим фактором у спостережуваному фотознебавленні



Рисунок 2.24 — Спектри люмінесценції водних колоїдних розчинів, що містять НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, синтезовані з використанням цитрат-іонів (а) та без них (б). $\lambda_{36yg} = 266$ нм.

ΥVO4:Eu³⁺ та YVO4:Bi³⁺,Eu³⁺ HЧ [156, 168]. Щоб перевірити таку можливість у нашій системі, було синтезовано НК (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ та GdVO₄:Eu³⁺, для яких ефект фотознебарвлення був помітним, використовуючи один і той самий метод синтезу з дегідратом тринатрійцитрату та без нього, і порівняно ефекти опромінення УФ-світлом отриманих НЧ. Обидва типи НЧ були отримані у вигляді колоїдних водних розчинів. Синтез НЧ без цитрату призводить до певного збільшення твердої фази d_{ДPC}: 32,4 нм для НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (21,5 нм для НЧ, отриманих за допомогою стандартного цитратного методу); 49,6 нм для GdVO₄:Eu³⁺ (56.4 нм для НЧ, отриманих за допомогою стандартного цитратного кетоду).

На рис. 2.24 і рис 2.25 зображено вплив 30-хвилинного опромінення УФ-світлом на інтенсивність люмінесценції НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ та GdVO₄:Eu³⁺. На перший погляд, у НЧ (Gd,Y)VO₄: Eu³⁺, синтезованих без стабілізатора (цитрату), ефект фотознебарвлення дещо менший, тоді як НЧ GdVO₄:Eu³⁺ не виявляють залежності фотознебарвлення від присутності цитрат-іонів.



Рисунок 2.25 – Спектри люмінесценції водних колоїдних розчинів, що містять HU GdVO₄·Eu³⁺, синтезовані з використанням цитрат-іонів (а) та без них (б). $\lambda_{36V\pi} = 266$ нм.

Однак, слід звернути увагу на відмінність у формі спектрів люмінесценції маленьких НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, синтезованих з використанням та без використання стабілізатору (цитрат-іонів) (Рис. 2.24). Такі розбіжності можна пояснити різним оточенням іонів Eu³⁺ у кристалічних ґратках (Gd,Y)VO4:Eu³⁺, синтезованих з та без цитратного стабілізатору, оскільки відомо, що стабілізатор сильно впливає на еволюцію структури НЧ, морфологію, розмір та концентрацію дефектів гратки [174]. Для малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, синтезованих без цитратного стабілізатора, зміни в їх структурі виявляються значними. Слід також взяти до уваги, що d_{ПЕМ} для НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ було визначено приблизно 2 нм, тоді як d_{ПРС} = 22.7 нм, що вказує на велику оболонку утворену навколо НЧ з іонів стабілізатору поряд із сольватною оболонкою. Значення d_{ЛРС} для синтезованих безцитратним методом HЧ (Gd,Y)VO $_4:Eu^{3+}$ стає ще більшим 32.4 нм, що, за відсутністю цитрат-іонів, можна пояснити агломерацією НЧ під час синтезу. Більш того, форма спектрів люмінесценції цих НЧ стає подібною до такої для більших НЧ $GdVO_4$: Eu³⁺, що також свідчить про збільшення розміру НЧ та зміну їх дефектної структури (Рис. 2.24 та Рис 2.25). На основі цих міркувань порівняння



Рисунок 2.26 – Спектри збудження люмінесценції, $\lambda_{\text{реєст}}$ =619 нм (а) та люмінесценції, λ_{35yg} =395 нм (б) НК ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ виміряні до та після УФ-опромінення водних колоїдних розчинів.

впливу УФ-опромінення на спектри люмінесценції (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ є некоректними.

У той же час, для більших GdVO₄:Eu³⁺ HЧ синтезованих безцитратним методом, сильна агломерація HЧ не спостерігається, як показують значення d_{ДPC}. Опромінення УФ випромінюванням спричиняє таке ж саме зниження інтенсивності люмінесценції для GdVO₄:Eu³⁺ HЧ, синтезованих як з використанням цитрату, так і без нього (Рис. 2.25). Таким чином, ми не можемо віднести спостережуваний ефект фотознебарвлення водних колоїдних розчинів HЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd) до відновлення V⁵⁺ до V⁴⁺ при УФ опроміненні.

Ще одним іоном у ґратці ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd), який може приймати участь у фотореакції під час опромінення УФ-світлом, є іон Eu³⁺. Електрони зони провідності, що утворюються під час опромінення УФ-світлом, можуть бути захоплені іонами Eu³⁺ з їх подальшим відновленням до Eu²⁺ та формуванням V_O. Ми вважаємо саме цей сценарій відповідальним за спостережуване фотознебарвлення Eu³⁺ у HЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd). Для перевірки цього механізму було проаналізовано спектри збудження люмінесценції



Рисунок 2.27 – Спектри люмінесценції НК (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ у спектральному діапазоні 370-490 нм, зареєстровані до та після опромінення колоїдних розчинів УФ світлом.

та спектри люмінесценції (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ HЧ (для яких цей ефект є найбільш помітним) при збудженні у ${}^{5}F_{0} \rightarrow {}^{5}L_{6}$ перехід іонів Eu³⁺ (395 нм). У цих умовах ми виключаємо можливість збудження матриці (Gd,Y)VO₄ та передачу енергії через VO₄³⁻ групи. Рис. 2.26 чітко показує, що після 30-хвилинного опромінення УФ-світлом інтенсивність люмінесценції Eu³⁺, що безпосередньо збуджується при 395 нм, помітно зменшується. Це вказує на зменшення кількості іонів Eu³⁺. Такий висновок підтверджується змінами в спектрі збудження, зареєстрованого для смуги 619 нм (Рис. 2.26-а).

Враховуючи достатньо малу концентрацію іонів європію (~10%) у (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ HЧ, слабку люмінесценцію іонів Eu²⁺, яка повинна спостерігатися у спектральному діапазоні 370-490 нм [169], розрізнити не вдалося, у тому числі через її перекриття з випромінюванням ванадатної матриці при 450 нм (Рис. 2.27). Однак опромінення УФ випромінюванням викликає деякі зміни у формі цієї смуги, які можна пояснити внеском випромінювання іонів Eu²⁺.

Як свідчить рис. 2.20, відновлення Eu³⁺ до Eu²⁺ є оборотним процесом та згодом (спостереження впродовж 4 год) спостерігається поступове зростання інтенсивності люмінесценції Eu³⁺, що мож-



Рисунок 2.28 – Схематична ілюстрація процесу фотознебарвлення колоїдних розчинів НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ малого розміру під дією УФ-опромінення: зміна інтенсивності смуг Eu³⁺ на спектрах люмінесценції та відновлення іонів европію у кристалічній структурі наночастинок.

на пояснити окисненням
іонів Eu^{2+} до Eu^{3+} киснем, присутнім у розчині.

Як показано на рис. 2.19, незважаючи на однакову концентрацію (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, GdVO₄:Eu³⁺ та LaVO₄:Eu³⁺ НЧ у водних розчинах (0.05 г/л) та кількість іонів Eu³⁺, введених у ванадатну матрицю (10%), ефективність фотознебарвлення Eu³⁺ люмінесценції значно відрізняється, цей ефект є більш помітним для найменших HK (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺. НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ мають найбільшу питому площу поверхні, тому більшість іонів Eu³⁺ у цих малих HЧ (d=2 нм) будуть розташовані біля поверхні НЧ. У таких HЧ утворення зарядокомпенсуючих кисневих вакансій V_O для стабілізації відновлених іонів Eu²⁺ потребуватиме меншої енергії порівняно з великими HЧ LaVO₄:Eu³⁺, в яких найбільша кількість іонів Eu³⁺ розміщена всередині НЧ. Таке припущення пояснює низьку ефективність фотознебарвлення колоїдних розчинів HЧ LaVO₄:Eu³⁺ (Puc 2.19-в) [175].

Схематично процес фотознебарвлення колоїдних розчинів НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ малого розміру показано на рис. 2.28.

Таким чином, можна підсумувати, що запропоновані методики синтезу дозволяють відтворювано отримувати НЧ ортованадатів рідкісноземельних елементів, активованих іонами європію із загальною формулою ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) різного розміру та форми (сферичної форми із середнім розміром 2,1 нм, зерноподібної форми 7,7×15,7 нм і стрижнеподібної форми 4,8×30 нм), які мають однакову структуру тетраедричного циркону. В залежності від розміру синтезовані НЧ мають різну відносну концентрацію ванадію у нижчих ступенях окиснення V⁴⁺ та V³⁺, що може впливати на їхні редокс-властивості, як це буде показано в наступних розділах. Треба враховувати, що опромінення УФ світлом водних колоїдних розчинів, які містять НЧ ReVO4:Eu3+ (Re=Gd,Y,La), спричиняє оборотне фотознебарвлення люмінесценції Eu³⁺. Ефективність фотознебарвлення суттево залежить від розміру НЧ: 90% для найменших HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ і 40% для найбільших HЧ LaVO₄:Eu³⁺. Отримані експериментальні дані та аналіз літератури дозволяють зробити висновок, що основним механізмом фотознебарвлення НЧ $ReVO_4$:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) є фотовідновлення іонів Eu³⁺ до Eu²⁺ за допомогою реакції переносу електронів під час опромінення УФсвітлом. Найвища ефективність фотознебарвлення спостерігається для НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ розміром близько 2 нм та пояснюється найбільшою питомою поверхнею цих НЧ, в якій найбільша кількість іонів Eu³⁺ розташована біля поверхні НЧ. У таких НЧ для утворення зарядокомпенсуючих кисневих вакансій V_O для стабілізації відновлених іонів Eu²⁺ потрібно менше енергії порівняно з великими НЧ LaVO₄:Eu³⁺, в яких більша кількість іонів Eu³⁺ розташована в об'ємі НЧ. Як буде показано в наступних розділах, електрони, що запасаються на європії під час УФ збудження також приймають участь у редокс реакціях.

Розділ 3 Методики оцінки про-/антиоксидантної активності синтезованих наноматеріалів

Предметом досліджень даної монографії є встановлення механізмів про- або антиоксидантної дії НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La), а також їхніх комплексів з органічними молекулами. Для цього було розроблено методики оцінки здатності НЧ генерувати АФК з використанням специфічних сенсорів АФК за допомогою методів оптичної спектроскопії.

3.1 Тест з окиснення аскорбінової кислоти

Аскорбінова кислота (АК) є відомим антиоксидантом, який нейтралізує АФК та вільні радикали, тобто АК є молекулою донором електронів, яка реагує з АФК та вільними радикалами, нейтралізуючи їх за допомогою реакції переносу електронів. В роботах [35,176] показано, що АК ефективно нейтралізує такі АФК, як O_2^- , ·OH, H_2O_2 та ${}^{1}O_2$. В водних розчинах АК окислюється киснем з утворенням дегідроаскорбінової кислоти (DHAA) віддаючи 2 електрони та 2 протони [177]:

$$\mathbf{AK} + \mathbf{O}_2 \xrightarrow[-2e^-, -2H^+]{} \longrightarrow DHAA + \mathbf{O}_2^{-}$$
(3.1)

З подальшою циклізацією окиснення АК супероксид аніоном О₂⁻⁻ за допомогою реакцій переносу електрона:

$$\mathbf{O}_2^{*-} + e^- + 2\mathbf{H}^+ \leftrightarrow \mathbf{H}_2\mathbf{O}_2 \tag{3.2}$$

$$H_{2}O_{2} + 2e^{-} + 2H^{+} \leftrightarrow 2H_{2}O$$
 (3.3)

Тобто процес окиснення AK буде прискорюватись за присутності в розчинах A Φ K, або гальмуватися, у випадку присутності в розчинах інших антиоксидантів, наприклад антиоксидантних HЧ.

Для оцінки здатності НЧ прискорювати або гальмувати окиснення АК було адаптовано методику, використану у роботі [35]. 1 мл розчину НЧ змішували з 1 мл водного розчину АК (0,02 г/л). Кінцеві концентрації АК та НЧ становили 0,01 г/л та 0,02 г/л, відповідно. Окиснення АК було кількісно визначено шляхом вимірювання її спектрів поглинання та аналізу оптичної густини розчину на характерній довжині хвилі поглинання АК ($\lambda_{\text{макс}} = 265$ нм) через різні інтервали часу. В якості контрольного зразка використовували водний розчин АК без НЧ.

3.2 Детектування генерації гідроксил радикалів • ОН

Для виявлення утворення гідроксильного радикалу в розчинах під впливом ультрафіолетового або рентгенівського опромінення в якості сенсора використовували флуоресцентний сенсор кумарин [178]. У водному розчині молекули кумарину взаємодіють з гідроксил радикалами, утворюючи флуоресцентний продукт 7-гідроксикумарин (Рис. 3.1), який можна детектувати спектроскопічно за появою смуги флуоресценції з максимумом ~ 460 нм. Процедура експерименту була наступною: 200 мкл вихідного водного розчину кумарину (0.1 ммоль/л) додавали у 1 мл водного розчину, що містять НЧ (1,0 г/л) або без НЧ. Кінцева концентрація кумарину в отриманих розчинах становила 0,02 ммоль/л. Розчини поміщали у кварцові кювети (10×10 мм) та опромінювали ртутною лампою високого тиску (250 Вт, світловий потік 43 Вт/см², смуга пропускання *l* = 205-315 нм) протягом певного часу. Після УФ-опромінення, реєстрували спектри флуоресценції через різні інтервали часу



Рисунок 3.1 – Утворення флуоресцентного продукту 7-гідроксікумарину (смуга з максимумом люмінесценції близько 460 нм) при взаємодії кумарину з гідроксильним радикалом.

за допомогою спектрофлуориметра. Флуоресценцію збуджували при 325 нм і аналізували відносну інтенсивність флуоресценції 7-гідроксикумарину (7HC).

В експерименті з рентгенівським опроміненням, також змішували 200 мкл вихідного водного розчину кумарину (0.1 ммоль/л) та 1 мл водного розчину, що містять НЧ (1,0 г/л) або без НЧ. Кінцева концентрація кумарину у отриманих розчинах становила 0,02 ммоль/л. Отримані розчини наливали у пластикові кювети (10×10 мм) та опромінювали зверху (з відкритої частини) рентгенівськими променями використовуючи рентгенівську трубку ISOVOLT 160 Titan E з вольфрамовим катодом протягом певного часу при постійному перемішуванні з помірною швидкістю. Напруга на трубці становила 30 кВ (20 мА). Відстань від рентгенівської трубки до опромінених зразків складала 25 см. Після V Φ -опромінення, реєстрували спектри флуоресценції через різні інтервали часу за допомогою спектрофлуориметра. Флуоресценцію збуджували при 325 нм і аналізували відносну інтенсивність флуоресценції 7HC.

Для кількісної оцінки ·OH радикалів, що утворюються в кожному розчині, отримували калібрувальну криву за методом, описа-



Рисунок 3.2 – Калібрувальна крива для кількісної оцінки •ОН радикалів, що утворюються у розчинах під впливом УФ- або рентгенівського випромінення.

ним у [179]. Цей метод базується на припущені, що одна молекула кумарину при взаємодії з одним ·OH радикалом, що утворюється у воді при УФ- або рентгенівському збудженні, утворює одну молекулу 7HC. Тобто кількість утворених при опроміненні молекул 7HC дорівнює кількості ·OH радикалів. Для побудови калібрувальної кривої вимірювали інтенсивність флуоресценції серії розчинів, що містять 0,1 ммоль/л кумарину та стандартну сполуку 7HC з різними концентраціями. Калібрувальна крива (Рис. 3.2) була отримана шляхом побудови графіку залежності інтенсивності флуоресценції, виміряної при 456 нм від концентрації 7HC.

3.3 Детектування супероксид аніону O₂⁻⁻ у водних розчинах

Генерацію супероксид радикалу у водному розчині аналізували на основі реакції окиснення адреналіну до адренохрому супероксид радикалами [180]. При високому pH у водному розчині протікає реакція аутоокиснення адреналіну, яка супроводжується вивільненням електронів та подальшим одноелектронним відновленням



Рисунок 3.3 – Діаграма окиснення адреналіну до адренохрому з утворенням супероксид аніону [180].

кисню, що розчинений у воді з утворенням супероксид аніона (Рис. 3.3).

Тобто хімічне перетворення адреналіну поєднується з утворенням супероксид аніонів. При цьому при нейтральних значення pH 6-8 швидкість реакції аутоокиснення є дуже низькою, а процес окиснення адреналіну до адренохрому можна використовувати в якості індикатора появи у розчині супероксид радикалів. Окиснення адреналіну можна спостерігати за появою нової смуги флуоресценції з $\lambda_{\text{макс}}$ =520 нм, яка належить до продукту окиснення – адренохрому.

Процедура експерименту була наступною: у колоїдні водні розчини НЧ (1 г/л) додавали 30 мкл 0,18% розчину адреналіну гідротартрату. Для того, щоб виключити вплив денного світла на процес генерації супероксид радикалів, розчини зберігали в темряві. Спектри флуоресценції продукту окиснення адреналіну реєстрували через різні проміжки часу за допомогою спектрофлуориметра.

3.4 Оцінка окиснення ліпідів (тест на утворення дієнових кон'югатів)

Клітинні мембрани є однією з мішеней АФК та вільних радикалів, що утворюються під впливом різних факторів (температура, опромінення тощо). У присутності кисню вони викликають окиснення ліпідів через ланцюг реакцій [181-183]. Одним з продуктів ланцюгових реакцій є утворення, так званих, дієнових кон'югатів (ДК) – поліненасичених жирних кислот із спряженими подвійними зв'язками, які можна детектувати спектроскопічними методами за наявністю піка поглинання з максимумом приблизно 234 нм [181-183].

Вплив НЧ на динаміку аутоокиснення ліпідів під впливом УФ-випромінювання або без опромінення досліджували, використовуючи ліпосомні суспензії фосфотидилхоліну (ФХ) у якості модельної системи клітинних мембран. Ліпосомні суспензії ФХ готували наступним чином. Спочатку 5 мг/мл ФХ суспендували в бідистильованій воді за допомогою ультразвукової бані. Потім суспензію розбавляли в десять разів до отримання концентрації ФХ ~ 10⁻³ М. Далі отриману ліпідну суспензію екструдували через полікарбонатний фільтр з розміром пор 100 нм за допомогою мініекструдера. Для оцінки утворення дієнових кон'югатів (продукт окиснення ліпідів), 100 мкл суспензії ліпосом ФХ змішували зі 100 мкл водного розчину НЧ (0,2 г/л) і додавали 800 мкл бідистильованої води. Окиснення ліпідів можливо провокувати двома зовнішніми чинниками: УФ-опроміненням та температурою. Для тесту на аутоокиснення ліпідів під дією температури отримані суспензії ФХ-НЧ витримували в термокамері (t = 65°C), а для дослідження окиснення ліпідів під дією прямого УФ-опромінення суспензії поміщали в кварцові кювети (10×10 мм) та опромінювали ртутною лампою високого тиску (смуга пропускання *l*=205-315 нм). Відносну концентрацію ДК, що утворюються у водному розчині, оцінювали шляхом вимірювання поглинання суспензій за допомогою спектрофотометра на характерній довжині хвилі 234 нм (максимум поглинання ДК). В якості контролю використовувалась суспензія без НЧ. Кожна експериментальна точка була середнім значенням щонайменше трьох незалежних тестів. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного пакету Statistika v. 5.0 (StatSoft, CIIIA).

3.5 Детектування перекису водню

Для оцінки здатності НЧ розкладати H_2O_2 у водних розчинах використовували флуорогенний реагент дифеніл-1-піренілфосфін (DPPP, молекулярна маса = 386,431 г/моль, TermoFisher Scientific, США). Барвник DPPP не є флуоресцентним у водних розчинах та



Рисунок 3.4 – Реакція ADPA з синглетним киснем з утворенням ендопероксиду ADPAO_2

стає флуоресцентним у присутності пероксидів у результаті окислення до фосфіноксиду, що можна виявити за появою нової флуоресцентної смуги з максимумом на 380 нм. Порядок експерименту був наступним. 600 мкл H_2O_2 (1М) додавали до 10 мл колоїдного розчину НЧ (0,1 г/л). Розчин витримували в темряві і через різні проміжки часу аналізували розпад H_2O_2 , індукований НЧ. Для чого, 980 мкл змішаного розчину додавали піпеткою в кварцову кювету та додавали 20 мкл розчину DPPP у ДМСО (1 мМ). Отриманий розчин витримували приблизно 30 хв для завершення реакції DPPP з H_2O_2 , та знімали спектр флуоресценції, яку збуджували при 350 нм. У якості контролю використовували водний розчин з такою ж кількістю H_2O_2 , але без НЧ.

3.6 Детектування синглетного кисню (¹O₂)

Генерацію ${}^{1}O_{2}$ у розчинах, що містять НЧ або їх комплекси з молекулами ФС в водних розчинах аналізували за допомогою флуоресцентного сенсору ADPA [184, 185]. Метод базується на окисленні молекул сенсора ADPA синглетним киснем з утворенням нефлуоресцюючого продукту ендопероксиду ADPAO₂ (Рис.3.4).

Таким чином, у присутності у розчин
і ${}^1\mathrm{O}_2$ інтенсивність люмінесценції ADPA зменшується.
Вимірювання проводили в кварцових кюветах (10×10 мм). 100 мкл водного розчину ADPA (1×10⁻⁴ моль/л) додавали до 900 мкл водного розчину ФС з концентрацією, яка дорівнює концентрації ФС в комплексах з НЧ, або додавали до 900 мкл розчину, що містить комплекс НЧ – ФС. 800 мкл розчину що містить НЧ (5 г/л), змішували зі 100 мкл водного розчину ADPA (1×10⁻⁴ моль/л) і 100 мкл бідистильованої води, щоб зберегти таку ж концентрацію НЧ. Отримані водні розчини опромінювали Не-Сd лазером (λ_{36} . = 325 нм) або рентгенівським випромінюванням за допомогою рентгенівського апарата «РЕЙС» (U = 25 кВ, I = 40 мкА) протягом різних інтервалів часу при постійному перемішуванні з помірною швидкістю. Випромінювання флуоресценції ADPA, збудженої при 378 нм, вимірювали у різні проміжки часу (0, 10, 20, 30, 40 і 60 хв.) за допомогою спектрофлуориметра.

Розділ 4 Фотокаталітичні властивості нанокристалів ортованадатів ${ m ReVO}_4: { m Eu}^{3+}$ (Re = Gd,Y,La)

Як вже зазначалось вище, фотокаталітичні властивості оксидів металів, тобто здатність генерувати АФК під впливом опромінення з відповідною довжиною хвилі, є їхньою особливою рисою, яка використовується в багатьох застосуваннях починаючи від каталізу, та закінчуючи розробкою антимікробних агентів [7-10]. Загальним принципом є те, що УФ-опромінення напівпровідникової НЧ з енергією більшою ніж ширина забороненої зони (E_g) спричиняє утворення електрон-діркових пар: електронів (e^-) у зоні провідності та дірок (h^+) у валентній зоні, які можуть приймати участь у окисно-відновних реакціях. Значення E_g , яке залежить від розміру НЧ, може бути оцінено використовуючи край поглинання міжзонного переходу відповідно до відомого співвідношення Таука [186]. Отримані значення наведено в табл. 4.1.

Розраховані значення E_g вказують на те, що краї поглинання НЧ знаходяться в діапазоні 292-301 нм, і НЧ $\mathrm{ReVO}_4:\mathrm{Eu}^{3+}$ (Re=Gd,Y,La) можуть бути збуджені за допомогою використаного ультрафіолетового джерела. На поверхні збуджених НЧ електрони та дірки можуть реагувати з молекулярним киснем та молекулами води/гідроксильними іонами (утворюваними під час фотолізу води) за рахунок високої відновної та окисної здатності, відповідно, утворюючи різні АФК за основними реакціями [29,187,188]:

Таблиця 4.1 — Значення ширини забороненої зони (E_g), положення зони провідності (E_c) та валентної зони (E_v) в НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La)

| | E _g , eB | E _v (AVS), eB | E _c (AVS), eB | E _v (NHE), eB | Е _с (NHE), eB |
|---|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ | 4.25 | -7.8 | -3.52 | 3.27 | -0.98 |
| $GdVO_4$:Eu ³⁺ | 4.16 | -7.8 | -3.64 | 3.1 | -1.02 |
| $LaVO_4$:Eu ³⁺ | 4.12 | -7.6 | -3.48 | 2.83 | -1.28 |

$${}^{3}\mathrm{O}_{2} + e^{-} \to \mathrm{O}_{2}^{-} \tag{4.1}$$

$$H_2O + h^+ \rightarrow \cdot OH + H^+ \tag{4.2}$$

$$OH^- + h^+ \to OH \tag{4.3}$$

Окиснення супероксид аніона O_2^- може призводити до утворення синглетного кисню:

$$O_2^{-} + h^+ \to {}^1O_2$$
 (4.4)

Супероксид аніон може також взаємодіяти з іонами водню з утворенням перекису водню:

$$O_2^{-} + H^+ \rightarrow \frac{1}{2} H_2 O_2 + \frac{1}{2} {}^1O_2$$
 (4.5)

Взаємодія перекису водню з електронами може призводити до утворення гідроксильних радикалів та іонів гідроксилу:

$$\mathrm{H}_{2}\mathrm{O}_{2} + e^{-} \to \mathrm{OH} + \mathrm{OH}^{-} \tag{4.6}$$

Гідроксильні радикали є одними з основних АФК, що утворюються під час фотолізу або радіолізу води [189,190]. Як свідчать реакції (4.2), (4.3) і (4.6), НЧ також можуть приймати участь в генерації ОН при УФ-опроміненні розчинів, що буде приводити



Рисунок 4.1 – Відносна ефективність генерації ·OH радикалів у водних розчинах, що містять 0,2 г/л НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) при УФ-опроміненні протягом 30 хв.

до збільшення концентрації ·OH в розчині та свідчити про фотокаталітичну дію НЧ.

З рис. 4.1 видно, що у розчинах, які містять НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd), концентрація гідроксил радикалів, дійсно, більша, ніж концентрація ·OH, що утворюються за рахунок фотолізу води при УФ-опроміненні. Аналізуючи енергії країв валентної зони (E_v) і зони провідності (E_c) , а також окисно-відновні потенціали (E_H) відповідних реакцій генерації АФК, можна визначити, чи є термодинамічно сприятливими реакції генерації АФК.

Енергії E_v і E_c за рH=7,4 (водні розчини, що містять HЧ) були розраховані за допомогою набору емпіричних рівнянь, розроблених Портье та співавторами [191,192]:

$$E_{c} = -\chi_{oxide} + 0.5E_{g} + 0.059(PZZP - pH)$$
(4.7)

$$E_{v} = -\chi_{oxide} - 0.5E_{g} + 0.059(PZZP - pH)$$
(4.8)

де χ_{oxide} – абсолютна електронегативність для оксиду металу; *PZZP* — точка нульового дзета-потенціалу оксиду. PZZP значення було визначено шляхом вимірювання дзетапотенціалу розчинів НЧ у широкому діапазоні рН.

$$\chi_{oxide}\left(eV\right) = 0.45\chi_{cation}\left(eV\right) + 3.36\tag{4.9}$$

$$\chi_{cation}\left(eV\right) = \frac{\chi_{cation}\left(P.u\right) + 0.206}{0.336} \tag{4.10}$$

$$\chi_{cation}(P.u) \approx 0.274z - 0.15zr - 0.01r + 1 + \alpha$$
 (4.11)

де $\chi_{cation}(P.u)$ – катіонна електронегативність в одиницях Полінга; z – формальний заряд катіона; r – іонний радіус Шеннона; a – поправочний коефіцієнт, специфічний для кожного катіона [192].

Розраховані енергії країв зони провідності та валентної зони виражаються безпосередньо в шкалі AVS. Енергетичні положення країв зон в електрохімічній шкалі можна отримати із значень шкали AVS наступним чином:

$$E(NHE) = -E(AVS) - 4.50 \text{ eB}$$
 (4.12)

Отримані значення наведені у табл. 4.1. Редокс-потенціал реакції генерації •ОН при рН = 7,4 (реакція (4.2)) становить приблизно 2.1 еВ по відношенню до NHE [29], що є нижчим за значення E_v для HЧ LnVO₄:Eu³⁺ (3.27, 3.01 і 2.83 еВ для (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, GdVO₄:Eu³⁺ і LaVO₄:Eu³⁺, відповідно, табл. 4.1). Це вказує на те, що дірки, які утворюються в НЧ під час УФ-опромінення, можуть взаємодіяти з молекулами H₂O за реакцією (4.2), що пояснює експериментально спостережене збільшення концентрації •OH радикалів у водних розчинах всіх НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) (рис. 4.1). Крім того, •OH радикали можуть утворюватися у розчинах, що містять НЧ, також за реакціями (4.3) і (4.6).

Було досліджено динаміку генерації ·OH радикалів, що дозволило встановити низку нетривіальних результатів. На рис. 4.2 показані криві відносних змін концентрації ·OH як функція часу УФ-опромінення. В якості контролю ми використовуємо водний розчин без НЧ. Слід відзначити два неочікувані результати. Поперше, для малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ спостерігається аномальна нелінійна залежність генерації ·OH від часу (рис.4.2). На кривій можна розділити дві частини з різними нахилами. У першій частині (приблизно через 15 хв. від початку опромінення) генерація ·OH відбувається повільніше, ніж у другій частині. У той же час для більших НЧ GdVO₄:Eu³⁺ збільшення концентрації гідроксильних радикалів у часі є майже лінійним на всьому інтервалі опромінення (рис. 4.2).

По-друге, добре відомо, що НЧ з більшою питомою поверхнею виявляють більш сильну фотокаталітичну активність [193]. Однак, на першому етапі опромінення концентрація радикалів ·OH в розчині, що містить малі НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, нижча порівняно з більшими НЧ GdVO₄:Eu³⁺ і стає вищою приблизно через 30 хв. опромінення розчину (рис. 4.2). Виходячи з наших попередніх досліджень, які виявили антиоксидантну активність НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) за певних умов [194,195], можна припустити, що таку нелінійну динаміку генерації ·OH радикалів при УФ-опроміненні можна пояснити наявністю в НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ двох механізмів одночасно (і) знищення радикалів та (іі) утворення електронно-діркових пар при УФ-опроміненні НЧ та генерації ·OH радикалів за рахунок реакції (4.3).

Здатність до знищення радикалів (антиоксидантні властивості) може бути пов'язана зі структурою НЧ, а саме з наявністю, як вже вказувалось вище, іонів зі змінним валентним станом (V⁴⁺/V⁵⁺) та кисневих вакансій V_O. Взаємодія поверхневих сайтів V⁴⁺ – V_O – V⁴⁺ у малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ з радикалами ·OH могла б пояснити спостережувану нелінійну динаміку ·OH генерації. Дійсно, на першому етапі УФ-опромінення розчину іони V⁴⁺ можуть нейтралізувати радикали ·OH, що утворюються як при фотолізі води, так і в наслідок реакції фотоіндукованих дірок з молекулами води на поверхні НЧ (реакція (4.3)).

Відомо, що V_O можуть бути пастками для захоплення фотоіндукованих електронів під час процесу фотокаталітичної реакції, що пригнічує взаємодію електронів з молекулами кисню, адсорбова-



Рисунок 4.2 – Динаміка генерації ОН радикалів під дією безперервного УФ-опромінення у водних розчинах, що містять НЧ ортованадатів.

ними на поверхні НЧ [196,197]. З іншого боку, V_O можна розглядати як потенціал випадкового розсіювання для фотоіндукованих дірок, утворених у валентній зоні, яка сформована 2*р* орбіталями кисню. Цей потенціал розсіювання «локалізує» дірки, гальмуючи їх перенесення на поверхню НЧ і, отже, взаємодію з молекулами води за реакцією (4.3). Як і реакція V⁴⁺ з ·OH радикалами, так і захоплення дірок зменшить загальну кількість ОН радикалів в розчині і може пояснити першу повільнішу частину кривої генерації \cdot ОН для малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (рис. 4.2). Не можна виключити цей механізм знищення радикалів для більших НЧ GdVO₄:Eu³⁺, які мають меншу кількість сайтів V⁴⁺ – V_O – V⁴⁺ через їх розмір, але його вплив на динаміку ОН генерації не настільки виражений (рис. 4.2). Відмітимо, що захоплення дірок на локальних рівнях утворених потенціалом розсіювання є відповідальним також за ще один цікавий ефект, що спостерігається в HЧ (Gd,Y)VO₄: Eu^{3+} , але більш детально про нього мова піде у наступних розділах.

Участь у реакціях нейтралізації гідроксил радикалів приводить до окиснення іонів ванадію 4+ до 5+:



Рисунок 4.3 – Вплив $\rm H_2O_2$ та попередньої обробки УФ опроміненням малих HЧ (Gd,Y)VO_4:Eu^{3+} на динаміку генерації •OH радикалів у водних розчинах.

$$V^{4+} + OH \to V^{5+} + OH^{-} \tag{4.13}$$

Можна припустити, що приблизно через 15 хвилин іони V⁴⁺ окисляться V⁴⁺ \rightarrow V⁵⁺, тому механізм знищення АФК буде вимкнено, і спостерігатиметься лише УФ-індукована генерація електронно-діркових пар з подальшою генерацією ·OH (рис. 4.2). Більше того, в цьому випадку фотокаталітична здатність малих HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ стає більш ефективною і перевищує таку для більших HЧ GdVO₄:Eu³⁺ у відповідності до питомих поверхонь HЧ.

Для перевірки цього висновку, було примусово «вимкнуто» перший механізм, який асоційований із знищенням гідроксильних радикалів додаванням у водний розчин перекису водню H_2O_2 . Додавання сильного окислювача перекису водню призводить до окиснення іонів $V^{4+} \rightarrow V^{5+}$, що різко змінює профіль кривої генерації ·OH радикалів (рис. 4.3).

З іншого боку, H₂O₂ може взаємодіяти з фотоіндукованими електронами, що утворюються при УФ-опроміненні НЧ з утворенням ·OH за реакцією (4.6). Це призведе до збільшення загальної концентрації ·OH в розчині. Щоб перевірити, чи відповідає реакція



Рисунок 4.4 – Схематичне зображення редокс активності HЧ $(Gd, Y)VO_4:Eu^{3+}$ під дією УФ опромінення відносно ·OH радикалів, що включає два механізми - знищення ·OH радикалів та їх фотоактивовану генерацію.

(4.6) за зміну профілю кривої, перед тестуванням НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ піддавали УФ-опроміненню (90 хв.). Така попередня обробка дозволяє окиснити іони V⁴⁺ за допомогою реакції (4.13) і виключає першу повільнішу стадію, пов'язану зі знищенням ·OH в подальшому експерименті. Як показано на рис. 4.3, у цьому випадку динаміка генерації ·OH стає лінійною з тим же нахилом, що й у випадку додавання H_2O_2 , що виключає вплив реакції (4.6) на спостережувані зміни кривої генерації ·OH.

Таким чином, можна зробити висновок, що в HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ при УФ-опроміненні може реалізуватися два механізми водночас: знищення та фотоактивована генерація ·OH радикалів. При цьому, перша ділянка на кривій генерації ·OH радикалів у розчинах, що містять HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, пов'язана з механізмом знищення ·OH радикалів та запасанням дірок на локальних рівнях. Схематично цей процес зображено на рис. 4.4.

Розділ 5 «Темнова» генерація АФК нанокристалами ортованадатів ${ m ReVO}_4: { m Eu}^{3+}$ (Re = Gd,Y,La)

Як було зазначено вище, при УФ-опроміненні частка фотоіндукованих дірок може захоплюватися на локальних рівнях, що сформовані випадковим потенціалом розсіювання, який є наслідком великої кількісті кисневих вакансій V_O в структурі нанокристалу. Також було показано, що при УФ-опроміненні відбувається фотовідновлення іонів Eu³⁺ до Eu²⁺ за допомогою реакції переносу електронів, яке має зворотній у часі характер (див. підрозділ 2.4). Крім того, V_O також можуть бути пастками для захоплення фотоіндукованих електронів. Зрозуміло, що «захоплені» електрони та дірки згодом повинні вивільнятися та взаємодіяти з молекулами кисню та води, адсорбованими на поверхні НЧ. Тобто ми повинні спостерігати відстрочену у часі генерацію АФК попередньо УФопромінених НЧ, вже без подальшого опромінення.

Використовуючи аскорбінову кислоту (АК), яка є відновником та ефективно інгібує АФК, було проаналізовано її окиснення у водних розчинах з попередньо опроміненими УФ-світлом НЧ без додаткового опромінення, тобто в «темнових» умовах (Рис. 5.1). З рисунку видно більш швидке окиснення АК в присутності попередньо опромінених НЧ навіть після 30 хвилин зберігання в темряві. При чому, у присутності НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ окиснення АК відбувається приблизно в 4 рази вище, ніж в присутності НЧ GdVO₄:Eu³⁺



Рисунок 5.1 — Окиснення АК після 30 хв. витримки в темряві у водних розчинах, що містять 0,2 г/л НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ або GdVO₄:Eu³⁺, які були попередньо опроміненні УФ-світлом.

(Рис. 5.1). Можна припустити, що таке окиснення АК пов'язане з нейтралізацією АФК, що утворюються НЧ в темряві за реакціями захоплених електронів та дірок, які поступово вивільняються, з молекулами води та кисню (реакції (4.1) і (4.2), відповідно).

Для того щоб дослідити, які саме АФК виробляються та регулюють спостережену прооксидантну активність НЧ у темнових умовах, в роботі було використано специфічні сенсори для виявлення гідроксил радикалів та супероксид радикалів як основних АФК, пов'язаних з реакціями електронів (e^-) і дірок (h^+).

5.1. «Темнова» генерація гідроксильних радикалів нанокристалами ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La)

Було виявлено, що НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, які були попередньо опромінені протягом 30 хвилин УФ-світлом, дійсно генерують •OH без подальшого опромінення розчинів (Рис. 5.2-а). Цікаво, що «темнова» генерація •OH спостерігалася протягом 4 днів, при цьому найбільша кількість гідроксил радикалів утворюється в перші 24 години. Зауважимо, що в контрольному розчині без НЧ



Рисунок 5.2 – Динаміка «темнової» генерації ·OH радикалів у водних розчинах, що містять 0,2 г/л HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ або HЧ GdVO₄:Eu³⁺ (а); порівняння фотоіндукованої та «темнової» генерації ·OH радикалів (б).

утворення ·OH радикалів виявлено не було. За нашою моделлю, «темнову» генерацію ·OH радикалів можна приписати реакції (4.2) за участю дірок, що захоплюються на рівнях, утворених випадковим потенціалом розсіювання над верхом валентної зони завдяки великій концентрації кисневих вакансій V_O [198] та їхнім поступовим вивільненням та міграцією до поверхні HЧ та взаємодії з молекулами води через реакцію (4.2) (рис. 5.2-а). Порівняння генерації ·OH в темнових умовах та під час безпосереднього УФ-опромінення вказує на високу ефективність процесу захоплення дірок (Рис. 5.2-б). Для HЧ GdVO₄:Eu³⁺, які є більшими та, відповідно, характеризуються меншою кількістю V_O, ефект «темнової» генерації ·OH майже не спостерігається (Рис. 5.2).

Для того щоб перевірити роль V_O , також використовували сильні окиснювачі, такі як $\rm H_2O_2$ та гіпохлорит натрію NaOCl. Комплекси $V^{4+}-V_O-V^{4+}$ володіють надлишком локалізованих електронів та координаційно ненасиченими властивостями і можуть забезпечити специфічні сайти для зв'язування малих молекул і полегшити їх взаємодію з локалізованими електронами.

Таким чином, $\mathrm{H_2O_2}$ і NaOCl окиснюють
іони V^4+ за допомогою наступних реакцій:

$$V^{4+} + H_2O_2 \rightarrow V^{5+} + {}^{\bullet}OH + OH^-$$
 (5.1)

$$V^{4+} + HOCl \rightarrow V^{5+} OH + Cl^{-}$$

$$(5.2)$$

де HOCl є продуктом дисоціації NaOCl та гідролізу у воді.

Окиснення V⁴⁺ до V⁵⁺ призведе до зникнення кисневих вакансій V_O. Як показано на рис. 5.2-а, подальше опромінення ультрафіолетовим випромінюванням і зберігання в темряві не викликають генерації ·OH, що вказує на відсутність захоплених дірок у HЧ.

5.2. «Темнова» генерація супероксид аніонів нанокристалами ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La)

З іншого боку, V_O в НЧ оксидів металів, включаючи НЧ YVO₄, служать центрами для захоплення фотоіндукованих електронів [196,197]. Завдяки своїй ненасиченій природі V_O можуть сприяти адсорбції О₂ на поверхні НЧ та генерації супероксид аніонів в «темнових» умовах за допомогою реакції (4.1), коли обидва електрони захоплюються на V_O або зберігаються на іонах V⁴⁺. На рис. 5.3 представлена динаміка «темнової» генерації О₂^{•-} у водних розчинах, що містять попередньо опромінені НЧ. Маленькі НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ виявляють більш ефективну генерацію O₂^{•-} порівняно з більшими НЧ GdVO₄:Eu³⁺.

Порівняння фотоіндукованої та темнової генерації O₂^{•-} показує, що для HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ ефективність фотоіндукованого процесу набагато вища, тоді як для більших HЧ GdVO₄:Eu³⁺ вона порівняна та загалом нижча ніж ефективність HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (рис. 5.3б). Спостережені результати корелюють з нашим припущенням про більш дефектну структуру малих (2 нм) НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ і вказують на те, що випадковий потенціал розсіяння V_O є більш



Рисунок 5.3 – Динаміка утворення O_2 ^{•-} у «темнових» умовах у водних розчинах, що містять 0,2 г/л НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ або НЧ GdVO₄:Eu³⁺ (а); порівняння фотоіндукованої та «темнової» генерації O₂^{•-} (б).



Рисунок 5.4 – Вплив $\rm H_2O_2$ на динаміку «темнової» генерації $\rm O_2^{*-}$ у водних розчинах, що містять 0,2 г/л НЧ (Gd,Y)VO4:Eu³⁺ або НЧ GdVO4:Eu³⁺.

ефективною «пасткою» для дірок, ніж V_O як центри захоплення електронів.

Також було проаналізовано вплив $\rm H_2O_2$ та NaOCl на «темнову» генерацію $\rm O_2$ ^{•–} у водних розчинах, що містять HЧ (Gd,Y)VO_4:Eu^3+



Рисунок 5.5 – Схематичне зображення процесу захоплення носіїв заряду на пасткових рівнях під дією УФ опромцнення та подальшої «темнової» генерації • ОН і О₂ • – радикалів вже без зовнішнього впливу світла.

та НЧ GdVO₄:Eu³⁺. Для обох типів НЧ спостерігається однаковий ефект, а саме, пригнічення утворення O₂^{•–} після додавання в розчини H₂O₂ (рис. 5.4) або NaOCl (графік не приведений) та подальшого УФ-опромінення зразків.

Схематичне зображення процесу «темнової» генерації як ·OH, так і O₂ ·- радикалів можна побачити на рис. 5.5.

5.3 Вплив іонів європію на ефективність «темнової» генерації в нанокристалах ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re= Gd,Y,La)

У підрозділі 2.4 було показано, що іони Eu³⁺, введені в кристалічну ґратку HK (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ та GdVO₄:Eu³⁺, можуть легко відновлюватися до Eu²⁺ при УФ опроміненні HЧ, що супроводжується зниженням інтенсивності характерної люмінесценції іонів Eu³⁺ (рис. 2.19). У такому випадку електрони, що запасаються на Eu²⁺, також можуть брати участь в реакціях «темнової» генерації АФК, зокрема, O₂^{•-}. Оскільки окиснювально-відновний потенціал пари Eu³⁺/Eu²⁺ (-0,35 eB [169]) є більш негативним, ніж для пар O₂/O₂^{•-}



Рисунок 5.6 – Окиснення аскорбінової кислоти в попередньо оброблених УФ світлом водних розчинах, що містять не активовані і активовані Eu³⁺ НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄ та LaVO₄ (вимірювання після 30 хвилин зберігання в темряві).

(-0,2 eB [29]), Eu²⁺ потенційно може віддати електрон кисню, адсорбованому на поверхні НЧ з утворенням з O_2 ^{•-} за реакцією (4.1) [29, 199, 200].

Утворений О₂^{•-} може далі взаємодіяти з дірками (h⁺) або іонами водню (H⁺), утворюючи такі АФК, як синглетний кисень, перекис водню, а згодом гідроксил радикали за реакціями (4.4) – (4.6) [29, 200,2001].

Таким чином, попередньо опромінені УФ світлом НЧ ванадатів, активованих іонами Eu³⁺, потенційно можуть бути більш ефективними прооксидантами порівняно з НЧ без іонів Eu³⁺. Як ми показали вище у підрозділі 2.4, у малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ відновлення іонів Eu³⁺ відбувалося набагато ефективніше, тому можна очікувати, що потенційний вплив іонів європію на здатність генерувати АФК має бути більш помітним саме для малих НЧ.

На рис. 5.6 показано, що попередньо опромінені УФ світлом НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ посилюють окиснення аскорбінової кислоти приблизно на 35% порівняно з НЧ (Gd,Y)VO₄, що не містять іони Eu³⁺ навіть після 30-хвилинного зберігання розчинів у темряві.



Рисунок 5.7 – Генерація O_2^{*-} (а) і ОН (б) радикалів у водних розчинах, що містять не активовані і активовані Eu³⁺ HЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄ та LaVO₄, попередньо опромінені УФ світлом (вимірювання після 30 хвилин зберігання в темряві).

В той же час для більших НЧ LaVO₄:Eu³⁺ жодного впливу введення іонів Eu³⁺ на окиснення аскорбінової кислоти не спостерігається. Оскільки «темнова» генерація АФК пов'язана з утворенням як 'OH, так і O₂^{•-} за участю накопичених електронів і дірок під час попереднього опромінення НЧ УФ світлом, було проаналізовано вплив Eu³⁺ на кожен із цих процесів. На рис. 5.7-а показано, що допування Eu³⁺ посилює «темнову» генерацію O₂^{•-} в малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, тоді як для НЧ LaVO₄:Eu³⁺ легування Eu³⁺ не впливає на «темнову» генерацію O₂^{•-}. Однак для обох типів НЧ введення іонів європію не впливає на генерацію 'OH радикалів (Рис. 5.7-б).

Таким чином, збільшення окиснення АК, що спостерігається у водних розчинах, які містять НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (Рис. 5.6) порівняно з НЧ (Gd,Y)VO₄, пояснюється посиленням генерації O₂^{•-} НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺. Джерелом «темнової» генерації O₂^{•-} в досліджуваних НЧ є іони V⁴⁺ (V⁵⁺ + e⁻) і Eu²⁺ (Eu³⁺ + e⁻). Оскільки кількість іонів V⁴⁺ не повинна змінюватися при введенні у НЧ іонів Eu³⁺ та враховуючи зміни люмінесценції Eu³⁺ під час попереднього опромінення УФ світлом, що вказують на утворення Eu²⁺ (Рис. 2.19-



Рисунок 5.8 – Схематичне зображення впливу процесу допування іонами Eu $^{3+}$ на окисно-відновні властивості малих HЧ ортованадатів (Gd,Y)VO_4:Eu $^{3+}$.

а), можна зробити висновок, що збільшення генерації О₂^{•-} в НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ може бути пов'язане саме з впливом реакції кисню з електронами, що запасаються на іонах Eu³⁺.

Як вже згадувалося, відновлення Eu³⁺ до Eu²⁺ у HЧ LaVO₄:Eu³⁺ є набагато менш ефективним порівняно з HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺. З рис. 2.19 видно, що при опроміненні УФ світлом HЧ LaVO₄:Eu³⁺ зміни інтенсивності флуоресценції іонів Eu³⁺ не є суттєвими. При цьому, згідно запропонованої моделі, підвищення генерації O₂^{••} також не спостерігається (Рис. 5.7-а). Можна припустити, що незважаючи на однакову концентрацію іонів европію в НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ i LaVO₄:Eu³⁺ (10%), у малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ через велику питому поверхню більшість іонів Eu³⁺ розташовані біля поверхні НЧ. У цьому випадку енергія, необхідна для утворення зарядокомпенсуючих кисневих вакансій V_O для стабілізації відновленого іона Eu²⁺, може бути меншою, ніж для великих НЧ, де більшість іонів Eu³⁺ локалізовано далеко від поверхні НЧ.

Отже, наші результати показують, що допування іонами Eu³⁺ впливає на окисно-відновні властивості (зокрема, здатність до «темнової» генерації О₂'-) малих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, що схематично можна побачити на рис. 5.8.

Таким чином, можна узагальнити отримані експериментальні результати. Попередне опромінення НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ ультрафіолетовим світлом спричиняє істотні зміни в їхньому спектрі люмінесценції, які пояснюються відновленням іонів Eu³⁺ до Eu²⁺. Електрони, які захоплюються іонами європію, беруть участь у редокс-реакціях з утворенням O₂^{•-} та подальших реакціях утворення $\Delta\Phi$ К, що підвищує загальну ефективність «темнової» генерації $\Delta\Phi$ К порівняно з недопованими НЧ (Gd,Y)VO₄. При цьому жодного впливу допування іонами Eu³⁺ НЧ LaVO₄ на їхню прооксидантну активність («темнову» генерацію $\Delta\Phi$ К) не спостерігається. Ми припускаємо, що цей факт пов'язаний з набагато менш ефективним процесом відновлення Eu³⁺ у більших НЧ через розташування іонів європію далеко від поверхні НЧ LaVO₄:Eu³⁺, що вимагає більшої енергії для створення кисневої вакансії V_O, яка необхідна для стабілізації відновлених іонів Eu²⁺ [175,202].

Розділ 6

Рентген-стимульована генерація • ОН радикалів в водних розчинах, що містять нанокристали ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺

Як було показано у розділі 4, УФ опромінення водних розчинів, що містять НЧ $\text{ReVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (Re=Y,La,Gd), приводить до генерації АФК (·OH та O_2 ·⁻) завдяки фото-каталітичним властивостям НЧ. Також було досліджено вплив НЧ $\text{ReVO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (Re=Y,La,Gd) на процеси радіолізу води при рентгенівському опроміненні. Виходячи з наведених вище експериментальних фактів, у експериментах з рентгенівським опроміненням було використано дві групи НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, а саме: НЧ, які перед експериментом тримали в темряві з метою вивільнення локалізованих носіїв заряду (далі позначені як D-GdYVO) та НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, які були попередньо оброблені УФ опроміненням протягом 1, 2 або 4 годин (далі позначені як L-GdYVO).

6.1 Вплив попередньої обробки нанокристалів ортованадатів на радіоліз водних розчинів під дією рентгенівського опромінення

Наведений на рис. 6.1 масовий коефіцієнт ослаблення як функція енергії рентгенівського кванта для НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ вказує, що за умов використовуваного рентгенівського опромінення (V = 30 кВ, див. розділ 3.2) домінуючим процесом у взаємодії рент-



Рисунок 6.1 – Масовий коефіцієнт ослаблення як функція енергії рентгенівського кванта для НЧ (Gd, Y)VO₄:Eu³⁺.

генівських променів з речовиною є фотоефект, а HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ сприяють фотоефекту, поглинаючи низько енергетичні рентгенівські фотони. Така взаємодія, нарешті, призводить до генерації e^{-} та h^+ у зоні провідності та валентній зоні НЧ, відповідно.

На рис. 6.2 зображено зміну концентрації •ОН радикалів у водних розчинах, що містять НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ в наслідок рентгенівського опромінення (20 хв., 0,28 Гр). Підкреслимо, що за загальними принципами при рентгенівському опроміненні водного розчину основна частина падаючих високоенергетичних квантів буде поглинатися водою, викликаючи її радіоліз з утворенням •OH як основного продукту [190] (див. стовпець 1, Рис. 6.2-а,б). Однак додавання НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ помітно змінює закономірності генерації •OH в розчині. Більше того, ефекти, що спостерігаються, суттєво залежать від умов попередньої обробки НЧ (стовпці 2, 3 на Рис. 6.2). У розчині, що містить НЧ D-GdYVO, кількість •OH, виявлена після 20 хвилин рентгенівського опромінення, приблизно на 40% менша, ніж у водному розчині без наночастинок.

Виходячи з наших попередніх даних, цей ефект можна пояснити знищенням ·OH радикалів (реакція (4.13)), які утворюються в розчині в результаті як радіолізу води, так і розщеплення води



Рисунок 6.2 – Генерація ·OH радикалів під дією рентгенівського опромінення (20 хв., 0.28 Гр) в розчинах, що містять НЧ D-GdYVO та L-GdYVO, які були попередньо опромінені УФ впродовж 1 години (а) або 4 годин (б): стовпець 1 – водний розчин без НЧ (контроль), стовпець 2 – D-GdYVO; стовпець 3 – L-GdYVO; стовпець 4 – L-GdYVO, які не піддавалися рентгенівському опроміненню («темнова» генерація ·OH радикалів наночастинками); стовпець 5 – генерація ·OH радикалів у водних розчинах з НЧ L-GdYVO за вирахуванням вкладу «темнової» генерації ·OH радикалів.

на поверхні НЧ D-GdYVO за реакцією (4.2). Невеликий розмір НЧ, велика кількість іонів V⁴⁺ та V³⁺, а також велика площа поверхні для адсорбції ·OH радикалів забезпечують високу ефективність цього процесу (рис. 6.2, стовпець 2). Хоча процес генерації ·OH в D-GdYVO при рентгенівському опроміненні також очікується, механізм поглинання АФК є домінуючим.

У той же час у розчинах, що містять L-GdYVO, кількість ·OH виявляється більшою, ніж у розчинах без HЧ. Крім того, час попереднього опромінення ультрафіолетовим світлом L-GdYVO безпосередньо впливає на кількість ·OH, що утворюється в розчині після 20-хвилинного рентгенівського опромінення (Рис. 6.2-а,б, стовпець 3). Щоб пояснити це явище, розглянемо основні процеси, пов'язані з генерацією або поглинанням АФК, які відбуваються під-час рентгенівського опромінення L-GdYVO: I. Зазначимо, що в НЧ L-GdYVO механізм знищення радикалів не може бути домінуючим або помітним, оскільки, як було показано вище, УФ-опромінення НЧ викликає окиснення V⁴⁺ до V⁵⁺ через реакцію (4.13).

II. Треба враховувати «темнову» генерацію •ОН радикалів за рахунок дірок, що захоплюються на пастках під час попередньої УФ-обробки НЧ. Щоб врахувати внесок цього процесу, частину НЧ L-GdYVO залишали «на столі» без рентгенівського опромінення, а потім проаналізували кількість •OH, що утворилися в цьому розчині за той самий інтервал часу (20 хвилин) (Рис. 6.2, стовпець 4).

III. Генерація • ОН в НЧ L-GdYVO через реакцію (4.2), індуковану рентгенівським опроміненням. Відомо, що одним із можливих шляхів розсіювання збудженої енергії, за винятком утворення фотоелектронів, електронів Оже та вторинних електронів, є термалізація носіїв заряду і, як наслідок, зосередження електронів поблизу дна зони провідності, а дірок поблизу верхнього краю валентної зони, що надає їм змогу брати участь у реакціях (4.1) і (4.2). Щоб відокремити індуковану рентгенівськими променями генерацію ОН в L-GdYVO, ми відняли ствопець 4 від стовпця 3 (Рис. 6.2). Таким чином, стовпець 5 на рис. 6.2 представляє собою кількість •ОН, що утворюється в результаті рентгенівського опромінення L-GdYVO без внеску «темнової» генерації •ОН, що відбувається одночасно. На рис. 6.2-б показано, що час попередньої обробки L-GdYVO УФсвітлом помітно впливає на кількість . ОН радикалів, що утворюються в розчинах протягом однакового інтервалу рентгенівського опромінення. Попередня обробка УФ-світлом протягом 4 годин дає приблизно в 4 рази більшу кількість •ОН радикалів порівняно з такою за 1 годину попередньої обробки УФ-світлом, тоді як кількість «темнової» генерації •ОН, збільшується не суттєво (Рис. 6.2, стовпші 4 та 5).

Збільшення часу рентгенівського опромінення з дотриманням постійного часу попередньої УФ-обробки, також збільшує кількість ·OH радикалів, що утворюються в розчинах з HY L-GdYVO (Рис. 6.3-а,б, стовпець 3). Крім того, індукована рентгенівським



Рисунок 6.3 – Вплив часу рентгенівського опромінення розчинів, що містять НЧ D-GdYVO та L-GdYVO (попередне УФопромінення впродовж 2 годин) на ефективність генерації •OH радикалів: 10 хв., 0.14 Гр (а); 20 хв., 0.28 Гр. (б); 30 хв., 0.42 Гр. (в). Стовпець 1 – водний розчин без НЧ (контроль), стовпець 2 – D-GdYVO; стовпець 3 – L-GdYVO; стовпець 4 – L-GdYVO, які не піддавалися рентгенівському опроміненню («темнова» генерації •OH радикалів наночастинками); стовпець 5 – генерація •OH радикалів у водних розчинах з НЧ L-GdYVO за вирахуванням вкладу «темнової» генерації •OH радикалів.

опроміненням генерація ·OH радикалів збільшується в 3 рази при 30-хвилинній експозиції рентгенівського випромінювання, тоді як кількість «темнової» генерації ·OH знову збільшується несуттєво (Рис. 6.3, стовпці 4 і 5, відповідно).

Цей факт не можна пояснити лише «прямою» генерацією ·OH за реакцією (4.2) за участю термалізованих h^+ , що утворюються при рентгенівському опроміненні, оскільки, як показано на рис. 6.2, кількість гідроксильних радикалів збільшується при однаковому часі рентгенівського опромінення, але різних режимах попередньої обробки УФ світлом.

IV. Вочевидь існує ще один механізм, який відповідає за індуковану рентгенівськими променями генерацію ·OH радикалів в HЧ L-GdYVO. Наведені дані вказують на те, що цей механізм, вірогідно, пов'язаний з h^+ , що утворюються в HЧ під час попередньої обробки УФ-світлом і захоплюються на локальних рівнях, утворених випадковим потенціалом розсіювання над верхнім краєм валентної зони [198]. Рентгенівське опромінення та надлишок енергії, що виді-



Рисунок 6.4 — Внесок різних процесів, що зумовлюють генерацію •ОН радикалів у водних розчинах D-GdYVO та L-GdYVO HЧ, при рентгенівському опроміненні: 1 — контроль; 2 — радіопротекторна дія (D-GdYVO); 3 — «темнова» генерація •ОН радикалів (L-GdYVO); 4 — генерація •ОН радикалів пов'язана із рентген-стимульованим вивільненням h^+ .

ляється при термалізації дірок h^+ , можуть активувати захоплені дірки та сприяти їхньому стрибковому переміщенню до поверхні НЧ, збільшуючи кількість утворених ·OH радикалів. Зауважимо, що генерація ·OH радикалів за механізмом, пов'язаним з рентгенстимульованим вивільненням h^+ , є більш ефективною, ніж пряма генерація ·OH радикалів за участю термалізованих дірок h^+ , оскільки, як видно на рис. 6.3-а,в, стовпець 2, у НЧ D-GdYVO, механізм знищення ·OH радикалів є домінуючим навіть після 30 хвилин (і довше) рентгенівського опромінення, а генерація ·OH, що очікується також у цих НЧ, не стає помітною.

Щоб відокремити внесок ефекту пов'язаного з рентген-стимульованим вивільненням h^+ , віднімемо кількість ·OH, що створюється в результаті радіолізу води в розчинах, що містять D-GdYVO (Рис. 6.3 а-в, стовпець 2), із загальної кількості індукованої рентгенівським випромінюванням генерації ·OH радикалів (Рис. 6.3-а,в, стовпець 5). Рис. 6.4 представляє внески всіх процесів, що спостерігаються у водних розчинах, що містять HЧ D-GdYVO та L-GdYVO. Варто зазначити, що загальна кількість •ОН радикалів, що утворюється у водному розчині НЧ L-GdYVO під час рентгенівського опромінення, значно вища, ніж у контрольному розчині, який представляє рентгено-індукований радіоліз води (Рис. 6.3-а,в, стовпці 1 і 3), що прямо вказує на перспективу НЧ L-GdYVO у якості радіосенсибілізатору в радіотерапії [203].

6.2 Динаміка рентген-індукованої генерації ·OH радикалів нанокристалами ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, що були попередньо обробленІ УФ світлом

Як було встановлено вище, оброблені УФ світлом НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ генерують значну кількість ·OH радикалів при подальшому рентгенівському опроміненні за декількома механізмами:

I. Пряма генерація ·OH за участю термалізованих дірок h^+ , що утворюються при рентгенівському опроміненні.

II. Рентген-стимульоване вивільнення h^+ , що утворюються в НЧ під час попередньої обробки УФ світлом і захоплюються на локальних рівнях, утворених випадковим потенціалом розсіювання поблизу верхнього краю валентної зони [203].

Доцільно було дослідити ефективність такої генерації у часі. Як видно з рис. 6.5 - крива 2, в розчині, який містить попередньо оброблені УФ світлом НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, концентрація ·OH радикалів зростає впродовж певного часу. Проте динаміка зміни концентрації OH нелінійна; криву 2 на рис. 6.5 можна розділити на три частини. Протягом перших 20 хвилин рентгенівського опромінення концентрація утворених ·OH радикалів лінійно зростає, даючи найвищий ефект посилення (у 2,4 рази) порівняно з контрольним розчином. Потім протягом 20-80 хвилин швидкість генерації ·OH радикалів сповільнюється, досягаючи плато. Після 80 хвилин рентгенівського опромінення форма та нахил кривої 2 стають подібними до таких НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, які не були попередньо оброблені УФ світлом (крива 3 на рис. 6.5) і для яких спостерігається захисна дія впродовж всього часу спостереження.



Рисунок 6.5 – Зміни концентрації ОН у водних розчинах, що містять 0,5 г/л НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, під час рентгенівського опромінення: 1 – контроль (без НЧ); 2 – НЧ, попередньо оброблені УФ-світлом; 3 – НЧ, що зберігалися в темних умовах.

Такий характер кривої 2, підтверджує висновок стосовно основного механізму рентген-індукованої генерації •ОН радикалів, який пов'язаний з рентген-стимульованим вивільненням дірок h^+ , що утворюються в НЧ під час попередньої обробки УФ світлом і захоплюються на локальних рівнях, тобто пов'язаний з ефектом «темнової» генерації. Як було показано в розділі 5.1, захоплені при УФ опроміненні дірки h^+ поступово вивільнюються, мігрують до поверхні НЧ та взаємодіють з молекулами води через реакцію (4.2) (Рис. 5.2-а).

Слід взяти до уваги ще один факт. Відновлення молекул кисню електронами, що утворюються під час УФ-опромінення, може призвести до утворення супероксид аніонів, а потім і пероксиду водню на поверхні НЧ за реакціями:

$$O_2 + e^- \rightarrow O_2^- + e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$$
 (6.1)

$$O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$$
 (6.2)



Рисунок 6.6 – Динаміка утворення $\rm H_2O_2$ у темнових умовах у водних розчинах, що містять 0,5 г/л НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO_4:Eu^{3+}: 1 – контрольний розчин без НЧ; 2 – розчин, що містить попередньо оброблені УФ-світлом (Gd,Y)VO_4:Eu^{3+} НЧ. З – розчин із (Gd,Y)VO_4:Eu^{3+} НЧ, що зберігались у темряві.

У той же час димеризація гідроксильних радикалів також може призводити до утворення перекису водню H_2O_2 (·OH+ ·OH \rightarrow H $_2O_2$), але цей процес є менш імовірним [204]. Наприклад, утворення H_2O_2 під час і після УФ-опромінення НЧ Ві $_2$ WO $_6$ в результаті захоплення електронів молекулами кисню відповідає за «темнову» генерацію АФК, що спостерігається в цих НЧ [205]. На наступному етапі H_2O_2 може бути розкладено до гідроксильних радикалів за участю захоплених електронів за реакцією (4.6). Ці процеси потенційно можуть збільшувати концентрацію ·OH у розчині.

Для виявлення можливого впливу утворення H_2O_2 під час попередньої обробки УФ світлом на процеси генерації ·OH в темнових умовах для HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ використовували сенсор перекису водню DPPP. Дійсно, попередня обробка HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ УФ світлом значно підвищує концентрацію H_2O_2 у водних розчинах, що можна побачити за збільшенням вмісту флуоресцентного продукту DPPP=O (Рис. 6.6, крива 2) і зменшенням pH розчину від



Рисунок 6.7 – Порівняння «темнової» генерації ОН у розчинах, що містять 0,5 г/л попередньо оброблених УФ світлом НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺: 1 – подальше опромінення рентгенівськими променями; 2 – без рентгенівського опромінення.

6.5 до 6.2 після попереднього опромінення, тобто спостерігається утворення перекису.

Як видно на рис. 6.6 – крива 3, для (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ HЧ, які не були попередньо оброблені УФ світлом, також спостерігається утворення H₂O₂. Цей факт можна пояснити впливом реакцій (6.1) і (6.2) за участю електронів, що зберігаються на V⁴⁺ і V³⁺. Враховуючи вищезазначені факти, ефект посилення генерації ·OH, який спостерігався у водному розчині, що містить оброблені УФ світлом (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ HЧ, під час рентгенівського опромінення (рис. 6.5 – крива 2), дійсно можна пояснити додатковим внеском реакції (4.2) за участю захоплених при УФ-опроміненні дірок, а також радіолізу H₂O₂, що утворюється на поверхні НЧ під час попередньої обробки УФ-світлом. Згодом, кількість захоплених дірок зменшується, процес розкладання перекису також закінчується, що призводить до уповільнення генерації ·OH радикалів, крива 2 на рис. 6.5 виходить на плато. Результати, представлені на рис. 6.7, підтверджують цей висновок.



Рисунок 6.8 – Порівняння генерації •ОН радикалів у водних розчинах, що містять попередньо оброблені УФ світлом НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, під дією рентгенівського опромінення (1) і без рентгенівського опромінення (2).

Як видно з рисунку, після вимкнення рентгенівського опромінення концентрація радикалів ·OH в розчині залишається незмінною (Рис. 6.7 – крива 1), а в цьому ж розчині, який не піддавався рентгенівському опроміненню, «темнова» генерація ·OH радикалів спостерігається набагато довше. Кількість ·OH радикалів, утворених у водному розчині, що містить попередньо оброблені ультрафіолетовим світлом HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ внаслідок «полегшеному» завдяки рентгенівському опроміненню вивільненню захоплених дірок h⁺ та радіолізу H₂O₂, можна оцінити шляхом віднімання кількості утворених ·OH радікалів з урахуванням захисної дії HЧ (крива 3 на рис. 6.5) від загальної концентрації ·OH радикалів (крива 2 на рис. 6.5). Отриману криву наведено на рис. 6.8.

Рис. 6.8 чітко демонструє, що отриману кількість ·OH радикалів можна порівняти з тією, яка утворюється в розчинах попередньо оброблених УФ світлом HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ без подальшого рентгенівського опромінення, тобто за рахунок ефекту «темнової» генерації. Крім того, можна побачити, що рентгенівське опромінення дійсно збільшує швидкість вивільнення захоплених h⁺ та стимулює розпад H₂O₂, що призводить до утворення такої ж кількості ·OH



Рисунок 6.9 – Схематичне зображення процесу генерації
·ОН радикалів під дією рентгенівського опромінення У
Ф –активованих НЧ ортованадатів (Gd,Y)
VO $_4: Eu^{3+}$

радикалів протягом 1 години, яка утворилася протягом 120 годин за відсутності рентгенівського опромінення.

На рис. 6.9 схематично зображено основні механізми, що відповідають за генерацію ·OH радикалів при рентгенівському опроміненні УФ –активованих НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ [206].

Розділ 7 Антиоксидантна дія нанокристалів ортованадатів ${ m ReVO}_4$:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La)

Унікальність нанокристалів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) полягає в тому, що в них, перш за все, реалізується механізм знищення АФК, який частково розглядався в розділі 4. Яскраво виражену антиоксидантну дію можна спостерігати в HЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La), які не були попередньо оброблені (активовані) УФ світлом. Розглянемо антиоксидантні властивості НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) більш детально.

Аналіз структури синтезованих НК ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії виявив, що в їхній кристалічній гратці певна кількість іонів ванадію перебуває у нижчому валентному стані 4+, 3+ (рис. 2.10-2.12). Ці іоні є дуже реакційноздатними та, теоретично, можуть приймати участь у реакціях знищення $A\Phi K$, що утворюються під впливом різних чинників. Захисна дія НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ при рентгенівському опроміненні вже обговорювалася в розділі 6, але, як видно з рис. 7.1, ці властивості притаманні також НЧ GdVO₄:Eu³⁺ і LaVO₄:Eu³⁺, та залежать від концентрації НЧ у розчині та їхніх розмірів. При цьому НЧ розміром 50 нм захисну дію вже не проявляють. Треба зазначити, що навіть при високих концентраціях НЧ у розчинах, доля рентгенівських квантів, що поглинаються наночастинками, не перевищує декілька процентів (близько 4%, оцінено за ослаблен-



Рисунок 7.1 –Залежність ефективності знищення ·OH радикалів, що утворюються під дією рентгенівського опромінення у водних розчинах, від концентрації та розміру HY ортованадатів ReVO_4 :Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La).

ням рентгенівського випромінення). Тобто майже всі рентгенівські кванти поглинаються водою, що призводить до її радіолізу.

Також спостерігалась захисна дія НЧ ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) щодо термо-стимульованого окиснення ліпідів (Рис. 7.2).

Розглянемо більш детально антиоксидантні властивості наночастинок ортованадів на прикладі НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, для яких можна реалізувати як анти- так ї прооксидантну дію, тобто редоксвластивостями яких можна керувати.

7.1. Дослідження антиоксидантних властивостей нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ в модельних системах

Наявність у кристалічній ґратці НЧ ReVO_4 : Eu^{3+} (Re=Gd,Y,La) крім стехіометричних іонів ванадію в ступені окиснення V⁵⁺ певної кількості іонів ванадію в нижчому ступені окиснення V⁴⁺ та V³⁺ вказує на те, що ці НЧ можуть діяти як відновники, віддаючи електрон в окисно-відновних реакціях. Для перевірки електрон-



Рисунок 7.2 – Вплив НЧ ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) на термо-стимульоване окиснення ліпідів.

донорних властивостей HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, було досліджено їхню взаємодію з сильним окиснювачем – перманганатом калію (KMnO₄). Оцінку проводили аналізуючи спектри поглинання KMnO₄ в водних розчинах у присутності HЧ.

Окисно-відновний процес становить собою процес перенесення електронів між речовинами, що окиснюються та відновлюються. КМпO₄ є окиснювачем з високою окиснювальною здатністю, який може утворювати нерозчинний у воді MnO₂ в результаті його хімічного відновлення та має ступінь окиснення +7. Перманганат іон має тетраедричну геометрію з великим п-зв'язком. Він стабільний у нейтральних або слаболужних середовищах, але в сильно лужному середовищі він реагує з гідроксид-іоном з утворенням марганцю (V) (гіпоманганат) або марганцю (VI) (манганат). В кислому середовищі розчини MnO₄ по суті нестабільні, розкладаються повільно, але помітно [207].

При окисненні перманганатом, pH вважається основним фактором, оскільки кислотність сильно впливає на окисно-відновний потенціал перманганату в системі. У таблиці 7.1 наведено перелік окисно-відновних реакцій та відповідні потенціали різних пар іонів марганцю та діапазони pH, в яких переважає кожна окисно-від-

| Реакції (<i>Mn</i>) | $E^0(V)$ | Діапазони рН, в яких переважає реакція | | |
|--|----------|--|--|--|
| ${ m MnO_4^-} + e^- = { m MnO_4^{2-}}$ | +0,56 | >12 | | |
| $MnO_4^- + 3e^- + 2H_2O = MnO_2 + 4OH^-$ | +0,59 | 7-12 (високе pH) | | |
| $MnO_{4}^{-} + 3e^{-} + 4H^{+} = MnO_{2} + 2H_{2}O$ | +1,70 | 3,5-7 (низьке pH) | | |
| $\label{eq:MnO_4^-} {\rm MnO_4^-} + 5e^- + 8{\rm H^+} = {\rm Mn^{2+}} + 4{\rm H_2O}$ | +1,51 | <3,5 | | |

Таблиця 7.1 – Окисно-відновні реакції та їхні потенціали різних пар іонів марганцю

новна реакція [208]. З таблиці 7.1 видно, що pH визначає кількість електронів і пар іонів марганцю, які беруть участь у загальній реакції. Загальний окисно-відновний потенціал системи збільшується зі зниженням pH.

У нейтральному або слаболужному середовищі $\rm KMnO_4$ відновлюється за реакцією:

$$MnO_{4}^{-} + 2H_{2}O + 3e^{-} \leftrightarrow MnO_{2} + 4OH^{-}, E = 1.114 B$$
 (7.1)

Редокс-потенціал V⁴⁺/V⁵⁺ при pH = 7 становить E ~ 0.3 В [209], що є нижчим за редокс-потенціал відновлення марганцю Mn⁷⁺/Mn⁴⁺ (7.1) та вказує на те, що KMnO₄ потенційно може окиснювати іони V⁴⁺ до V⁵⁺ в HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺. Як видно з графіків наведених на рис. 7.3, у розчині з НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ відновлення KMnO₄ відбувається набагато швидше, що підтверджується зміною кольору розчину та утворенням коричневого осаду MnO₉.

Також досліджувались процеси окиснення АК, яка є відновником та ефективно інгібує АФК, що можуть утворюватися у розчині. Було показано, що у присутності НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ процес окиснення АК уповільнюється (Рис. 7.4), що можна пояснити участю НЧ у реакціях нейтралізації O₂⁻ та H₂O₂, які утворюються і циклізують окиснення АК за реакціями (3.2) і (3.3) (див розділ 3).



Рисунок 7.3 – Динаміка відновлення Рисунок 7.4 – Вплив НЧ ортована- $\rm KMnO_4\,y$ водних розчинах за наявності датів $\rm (Gd,Y)VO_4:Eu^{3+}$ на окиснення та відсутності НЧ (Gd,Y)VO4:Eu3+. АК у водних розчинах (виміряно На вставці фотографія аналізованих через 3 години після приготування розчинів.

розчину).

Здатність HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ нейтралізувати O_2^{--} та H₂O₂ було переверено окремо, використовуючи сенсори на ці АФК. На рис. 7.5-а показано, що в розчині, який містить НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, окиснення адреналіну значно сповільнюється, що свідчить про достатнє зниження концентрації 0;- у розчині порівняно з контролем. Така СОД-подібна дія нещодавно була повідомлена для деяких оксидних наночастинок [59].

Дія фермента СОД та НЧ із СОД-подібними властивостями обумовлюється окиснювально-відновним циклом іонів металів, що забезпечує нейтралізацію О₂⁻ до кисню та пероксиду водню за двостадійними реакціями [210]:

$$\mathbf{O}_{2}^{--} + 2\mathbf{H}^{+} + (\mathbf{M}\mathbf{e}^{+}) - \mathbf{SOD} \rightarrow \mathbf{H}_{2}\mathbf{O}_{2} + (\mathbf{M}\mathbf{e}^{2+}) - \mathbf{SOD}$$
 (7.2)

$$\mathbf{O}_{2}^{*-} + \left(\mathbf{M}\mathbf{e}^{2+}\right) - \mathbf{SOD} \rightarrow \mathbf{O}_{2} + \left(\mathbf{M}\mathbf{e}^{+}\right) - \mathbf{SOD}$$
 (7.3)


Рисунок 7.5 – Зміна у часі концентрації супероксид аніону (а) та перекису водню (б) в водних розчинах, що містять НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺.

Для того, щоб НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ діяли подібно СОД, має бути реалізований окисно-відновний цикл V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺, подібний до окисно-відновного циклу Ce³⁺/Ce⁴⁺, показаного раніше в наночастинках оксиду церію [210-214]. Можна очікувати найвищої СОДподібної дії, коли відновний потенціал окиснювально-відновної пари металу знаходиться посередині між потенціалами відновлення двох напівреакцій СОД (7.2) і (7.3) [211,213,214]. Потенціали пар V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺ [209] (рис. 7.6) розташовані між $E(O_2^-/O_2)$ та $E(O_2^-, H^+/H_2O_2)$ окисно-відновних потенціалів, що дозволяє вважати НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ СОД-міметиком при рН = 10.6 відповідно до експериментальних результатів, показаних на рис. 7.5-а.

При фізіологічному pH (pH = 7) окисно-відновні потенціали повинні бути зміщені ще ближче до середини між двома напівреакціями СОД (Рис. 7.6), що вказує на те, що в таких умовах HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ повинні бути більш ефективними як міметики СОД [209].

Як видно з рис. 7.5-б, НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ також ефективно розкладають пероксид водню у водному розчині. У нашому експерименті НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (концентрація 0,1 г/л), поміщені в кювети об'ємом 10 мл, розкладають ~ 50%



Рисунок 7.6 — Оціночні значення окиснювально-відновних потенціалів V^{4+}/V^{5+} та V^{3+}/V^{4+} відносно потенціалів напівреакцій СОД та КАТ.

перекису водню (концентрація 6 mM) за 24 години (швидкість розкладання – 20,83 нмоль/хв). Вважаючи НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ сферами з діаметром d = 2 нм і $\rho = 5,48$ г/см³ [215], можна оцінити кількість молекул H₂O₂, що розкладаються однією НЧ $N_{\rm H_2O_2}$ / $N_{\rm NPs} = 420:1$ або 0,3 молекули в хвилину. Це значення є досить високим, але набагато меншим, ніж для НЧ СеO₂, для яких встановлена ефективна КАТ-подібна дія [213, 216].

Щоб сприяти КАТ-міметичній активності, окисно-відновна пара металів повинна мати окисно-відновний потенціал близько середини (O₂,H⁺/H₂O₂) і (H₂O₂,H⁺/H₂O) реакцій розкладання H₂O₂ (Рис. 7.6) [211-215]:

$$H_2O_2 + KAT - (Me^{2+}) \rightarrow O_2 + KAT - (Me^{+}) + 2H^{+}$$
 (7.4)

$$H_2O_2 + KAT - (Me^+) + 2H^+ \rightarrow H_2O + KAT - (Me^{2+})$$
 (7.5)

У випадку HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ значення окисно-відновних потенціалів V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺ [209] (Рис. 7.6) вказують на те, що має переважати відновлення H₂O₂, а окиснення H₂O₂ іонами ванадію

є несприятливим. Однак розрахована кількість молекул H_2O_2 , що розкладаються однією HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ $N_{H_2O_2} / N_{NPs} = 420:1$ є занадто високою, щоб пояснити це тільки необоротним окисненням іонів V³⁺ і V⁴⁺. Цю розбіжність можна подолати, враховуючи, що, з одного боку, окисно-відновні потенціали пар V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺ у HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ можуть відрізнятися від значень, визначених для водних розчинів [215], а з іншого боку, редокс-потенціали пар V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺ зсуваються у бік вищих значень із зменшенням співвідношення V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺ у HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ внаслідок окиснення іонів ванадію перекисом водню. Отже, можна припустити, що в НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ окисно-відновні потенціали пар V⁴⁺/V⁵⁺ та V³⁺/V⁴⁺ розташовані ближче до середини, ніж на рис. 7.6, і КАТподібна дія НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ є можливою [217].

Як було показано у розділі 6, антиоксидантна дія НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ по відношенню до гідроксильних радикалів ·OH спостерігається також під час рентгенівського опромінення (див. рис. 6.2-6.4).Редокс потенціал E(·OH,H⁺/H₂O)=2.1 B [44] є вищим ніж E (V⁴⁺/V⁵⁺) ~ 0.3 B і E (V³⁺/V⁴⁺) = 0.1 В при рH = 7, що свідчить про сприятливість нейтралізації гідроксильного радикалу за реакцією (4.13).

7.2. Дослідження антиоксидантних властивостей нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ в біологічних середовищах

Відомо, що ліпіди клітинних мембран вважаються однією з основних мішеней для АФК, а пошкодження ліпідів провокує розвиток оксидативниого стресу [37,218,219]. АФК (O_2^- та ·OH) можуть ініціювати реакцію перекисного окислення ліпідів і руйнувати мембрани. У свою чергу, перекисне окислення ліпідів запускає каскад радикалоутворюючих реакцій, що індукує генерацію ліпідних пероксильних радикалів (ROO·) і утворення ендопероксидів та інших токсичних продуктів, які пошкоджують ДНК і білки [44,219]. Крім того, повідомляється, що ·OH також пошкоджують ДНК і білки [59]. На першому етапі окиснення ліпідів відбувається перебудова



Рисунок 7.7 – Інгібування стимульованого температурою окиснення ліпідів ФХ у водному розчині, що містить НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺

подвійних зв'язків поліненасичених жирних кислот з утворенням так званих спряжених дієнів, дієнових кон'югатів (ДК). Цей процес можна виявити за допомогою методу, описаного в розділі 3.4. Було проаналізовано вплив нагрівання до 65°С ліпідної суспензії ФХ, що містить НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, на процес окиснення ліпідів.

На рис. 7.7 видно, що в розчині ліпідів, що містить НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, концентрація ДК значно менша. Навіть після 30 годин нагрівання ліпідної суспензії, їхня концентрація в розчині з НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ залишається на 80% меншою, ніж у контрольному розчині ліпідів ФХ. Цей ефект також можна пояснити знищенням O₂⁻ та ·OH радикалів за реакціями (7.2) і (7.3) та (4.13) та участю іонів V³⁺ і V⁴⁺ на першому етапі окислення ліпідів, що інгібує їхнє швидке окиснення під дією високої температури. Крім того, пероксильні радикали мають відносно високий окисно-відновний потенціал *E* (ROO[•], H⁺/ROOH) = 1 В [220], тому іони ванадію V³⁺ і V⁴⁺ можуть брати участь у їх нейтралізації через реакцію (7.6):

$$ROO' + e^- + H^+ \leftrightarrow ROOH, \tag{7.6}$$



Рисунок 7.8 — Схематичне зображення антиоксидантної дії НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ відносно H₂O₂, O_2^{--} , ·OH та ROO[•] радикалів.

розриваючи вільно-радикальні ланцюгові реакції окиснення ліпідів.

Таким чином, завдяки високій концентрації іонів ванадію у більш низьких ступенях окиснення, НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ проявляють яскраво виражену антиоксиданту дію по відношенню до всіх найбільш розповсюджених на клітинному рівні АФК. Схематично цей процес можна побачити на рис. 7.8.

На наступному кроці спільно з НДІ Експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету було проаналізовано здатність НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ знижувати рівень АФК, індукованих ліпополісахаридами (ЛПС) у лейкоцитах щурів. ЛПС є компонентом клітинних стінок грамнегативних бактерій, що вивільняються після їх смерті. Відомо, що ЛПС значно активують імунну відповідь організму [221]. Взаємодія ЛПС з імунними клітинами опосередковується рецепторами, насамперед рецептором TLR4 [222]. Відомо, що ЛПС-стимуляція імунних клітин через TLR4 індукує гіперпродукцію АФК [223], що дозволяє використовувати ЛПС-індуковану продукцію АФК як модель для оцінки антиоксидантних властивостей НЧ.



Рисунок 7.9 – Дані проточної цитометрії, що демонструють стратегію стробування, яка використовується для ідентифікації CD45-позитивних клітин (а) і 7-ААD-негативних клітин (б)

Для оцінки впливу НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ на окисно-відновний стан лейкоцитів використовували фарбування клітин зондом H2DCFDA. На рис. 7.9 представлена стратегія стробування, яка використовується для ідентифікації CD45-позитивних клітин (а) і негативних 7-аміноактиноміцину D (7-AAD) клітин (б). Фарбування CD45 використовувалося, щоб відрізнити лейкоцити від інших клітин, оскільки всі лейкоцити експресують цей антиген на своїй поверхні, тоді як фарбування 7-AAD було спрямоване на розрізнення життєздатних клітин, оскільки цей барвник флуоресцентний лише після зв'язування з ДНК і може проникати в клітини, якщо порушується цілісність клітинної мембрани. Таким чином, тільки нежиттєздатні клітини є 7-AAD-позитивними. Отже, у цьому дослідженні рівні АФК були проаналізовані в популяції CD45-позитивних, 7-AAD-негативних клітин, тобто життєздатних лейкоцитів.

Проведені дослідження показали, що не існує прямого впливу на продукцію АФК НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, про що свідчить відсутність статистично значущих змін у значеннях середньої інтенсивності флуоресценції DCF (флуоресцентний продукт, що утворюється в



Рисунок 7.10 – Репрезентативні гістограми, які демонструють вплив НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, бактеріальних ЛПС і комбінований вплив НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ і ЛПС на генерацію АФК у життєздатних лейкоцитах

наслідок взаємодії барвника H2DCFDA з АФК) у клітинах CD45+, 7-AAD⁻ (1015 [890; 1154] в.о. у групі 1 на фоні (1004 [926; 1103]) в. 0. у контрольному розчині, p=0,86) (Рис. 7.10).

Тим часом інкубація лейкоцитів з ЛПС призводить до статистично значущого збільшення середньої інтенсивності флуоресценції DCF (2067 [1986; 2251] в.о., р<0,0001) порівняно з контрольною групою, що свідчить про надлишкову продукцію АФК та розвиток оксидативного стресу в цих лейкоцитах. У той же час комбінована інкубація лейкоцитів з ЛПС і НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ зменшила сигнал флуоресценції DCF в клітинах CD45⁺, 7-AAD⁻ на 23% порівняно зі зразками 2 групи, інкубованими лише з ЛПС (1590 [1421; 1759]) в. о.). Різниця виявилася статистично значущою (p<0,0001). Тобто можна стверджувати, що НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ демонструють антиоксидантний ефект в цій системі.

7.3 Керування про-/антиоксидантною дією нанокристалів ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺

Наразі ми підійшли до дуже цікавого висновку, який відкриває не менш цікаві перспективи практичного використання НЧ



Рисунок 7.11 – схематичне зображення способів керування про-/антиоксидантними властивостями НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺.



Рисунок 7.12 – Динаміка аутоокиснення ліпідів у водних розчинах, що містять НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ в залежності від їхньої попередньої обробки

 $(Gd,Y)VO_4$:Eu³⁺. Наші експерименти показали, що одні й ті ж самі НЧ здатні проявляти як про-, так і антиоксидантні властивості в залежності від умов їхньої попередньої обробки (обробка УФ світлом або витримка у темряві впродовж певного часу) (Рис. 7.11).

Тобто ми можемо керувати властивостями наночастинок перетворюючи їх на мультіфункціональні траностичні агенти. Цю ідею



Рисунок 7.13 – Виживання клітин L929 (МТТ тест) після 2 годин інкубації з НЧ ортованадатів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (0,05 мг/л).

продемонстровано на рис. 7.12 з використанням модельної системи клітинних мембран (тест аутоокиснення ліпідів).

В експерименті використовували НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, які були попередньо опромінені УФ-світлом впродовж 90 хвилин, або витримувались у темряві більш ніж 4 дні. Як видно з рис. 7.12, у розчинах, що містять попередньо опроміненні УФ світлом НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, спостерігається значне прискорення окиснення ліпідів в подовж певного часу. Тоді як ті самі НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, що були витримані у темряві, демонструють стійкий антиоксидантний ефект також впродовж певного часу [201]. Обидва механізми детально аналізувались вище, в цьому розділі ці дані приводяться саме з метою порівняння та узагальнення.

Також було застосовано більш складну систему - клітини фібробластів миші L929 та проаналізовано цитотоксичний ефект H 4 (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ обох типів при сумісному культивуванні клітин та H 4 (Рис 7.13).

Було встановлено, що вже після 2 годин інкубації спостерігається помітне зменшення кількості життєздатних клітин в суспензії, що культивувалася з попередньо опроміненими УФ світлом НЧ, тоді як НЧ (Gd,Y)VO4:Eu3+ , які зберігалися у темряві, токсичної дії не виявляли.

Спільно з колегами з НДІ Експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету було проаналізовано вплив попередньої обробки НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ на генерацію АФК в лейкоцитах [224]. Було отримано аналогічні результати, а саме показано, що низькі концентрації необроблених ультрафіолетовим світлом НЧ не викликали окисного стресу в лейкоцитах, про що свідчать незмінні внутрішньоклітинні рівні АФК, тоді як обробка УФ світлом надає прооксидантні властивості НЧ, що підтверджено індукованим НЧ надлишковим виробництвом АФК у лейкоцитах [224].

Подібні про-/антиоксидантні ефекти стосовно гідроксил радикалів спостерігалися й у випадку подальшого рентгенівського опромінення НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, які були попередньо оброблені УФ світлом або витримувались у темряві (Рис. 6.5).

Тобто можна припустити, що НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ є перспективними як новим клас тераностичних агентів з керованими про-/антиоксидантними властивостями, які здатні змінити саму стратегію лікування, наприклад, в такому підході лікування онкологічних захворювань як радіотерапія.

Розділ 8 Створення комплексів з безвипромінювальним перенесенням енергії електронного збудження складу «сцинтиляційна НЧ – органічна молекула ФС»

Однією з задач, яку можна вирішити з використанням НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Y,La,Gd), є створення композицій складу «Сцинтиляційна НЧ – ФС», в якій сцинтиляційна НЧ (СНЧ) виконує роль перетворювача енергії електронного збудження, поглинаючи високоенергетичні кванти та передаючи енергію органічній молекулі ФС. Ідея використання СНЧ в комплексах з органічною молекулою ФС вперше була запропонована *Chen* та співавторами як новий підхід в ФДТ [27] та детально розглянуто в розділі 1.4. Використання таких комплексів дозволяє суттєво розширити можливості даного методу для лікування глибоко локалізованих пухлин, а також вирішити питання спрямованої доставки ФС в пухлину [27,73]. Передача енергії електронного збудження від СНЧ до ФС здійснюється за механізмом безвипромінювального перенесення енергії електронного збудження (БПЕЕЗ) (див. рис. 1.3). Для того, щоб підхід БПЕЕЗ був ефективним, обидві складові комплексу повинні відповідати деяким вимогам. По-перше, спектр флуоресції СНЧ повинен перекриватися зі спектром поглинання Φ С. Це гарантує ефективну активацію Φ С і генерацію ним ${}^{1}O_{2}$.



Рисунок 8.1 — Спектр люмінемценції НЧ ортованадатів ${\rm GdVO}_4{:}{\rm Eu}^{3+}\!,$ а також поглинання та люмінесценції МБ

По-друге, потрібно забезпечити необхідну відстань між донором енергії електронного збудження (СНЧ) та акцептором (ФС), порядку 1 – 10 нм. По-трете, СНЧ повинні мати високу ефективність радіолюмінесценції [167].

8.1 Дослідження безвипромінювального перенесення енергії електронного збудження в комплексах GdVO₄:Eu³⁺-Метиленовий Блакитний

Для створення комплексів з органічним ФС було обрано НЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$. Оскільки однією з основних вимог для створення ефективних композицій з БПЕЕЗ є перекриття спектру флуоресції донору (у нашому випадку неорганічної НЧ) та поглинання акцептору (молекула ФС), було підібрано відповідний ФС – Метиленовий Блакитний (МБ). На рис. 8.1 наведено перекриття спектрів для пари $GdVO_4:Eu^{3+} - ME$.

Як видно з рис. 8.1, спектр люмінесценції НЧ GdVO₄:Eu³⁺ добре перекривається зі спектром поглинання МБ. За формулою (8.1) були розраховані інтеграли перекриття спектрів люмінесценції донору та поглинання акцептору, $J(\lambda)$,(M⁻¹ см³) [167]:

$$J(\lambda) = \frac{\int_0^\infty F_D(\lambda) \cdot \varepsilon_A(\lambda) \cdot \lambda^4 d\lambda}{\int_0^\infty F_D(\lambda) d\lambda}$$
(8.1)

де $F_D(\lambda)$ – спектр люмінесценції донора (безвимірна величина); ε_A – коефіцієнт екстинкції акцептора (М⁻¹ см⁻¹).

Для розрахунку $J(\lambda)$ враховувалися лише ${}^{5}\text{D}_{0}{}^{-7}\text{F}_{2}$ та ${}^{5}\text{D}_{0}{}^{-7}\text{F}_{4}$ електро-дипольні переходи, що знаходяться при 618 та 700 нм відповідно (заштриховані на рис. 8.1). ${}^{5}\text{D}_{0}{}^{-7}\text{F}_{1,3}$ магніто-дипольні переходи не вносять вклад в БПЕЕЗ [167]. Отримана величина інтегралу перекриття становила $J(\lambda) = 4.81 \times 10^{-13} \,\text{M}^{-1}\text{см}^{3}$, що вказує на те, що дана пара може бути ефективною для реалізації БПЕЕЗ.

Для оцінки виконання другої важливої вимоги - забезпечення необхідної відстані між донором і акцептором енергії електронного збудження, за формулою (8.2) був розрахований ферстерівський радіус пари, R_{cp} Å [167]:

$$R_0 = 9,78 \cdot 10^3 (k^2 \cdot n^{-4} Q_D J(\lambda))^{1/6}$$
(8.2)

де k - фактор, що описує взаємну орієнтацію в просторі дипольних моментів переходів донора і акцептора = 2/3, що відповідає випадкової орієнтації донорів і акцепторів за рахунок обертальної дифузії до перенесення енергії; n - показник заломлення середовища; Q_D – квантовий вихід люмінесценції донора за відсутності акцептора; J – інтеграл перекриття, що відображає ступінь спектрального перекриття між люмінесценцією донора та поглинанням акцептора.

Для пари GdVO₄:Eu³⁺ – МБ ферстерівський радіус склав $R_0 = 36,5$ Å. Для HЧ GdVO₄:Eu³⁺з концентрацією європію 10% при збудженні $\lambda_{35} = 280$ нм квантовий вихід, який був розрахований за методикою, описаною у [225], становить QD = 0,16, що корелює з даними представленими в [226].

Раніше нами було показано, що у водних розчинах катіони барвників сорбуються в стабілізаційній оболонці на поверхні НЧ



Рисунок 8.2 – Спектри люмінесценції, λ_{36} =280 нм (а) та криві загасання люмінесценції, $\lambda_{\rm per}$ = 618 нм (б) комплексу GdVO₄:Eu³⁺ - ME у водних розчинах при різних концентраціях ME: 1 – 0; 2 – 10⁻⁶ моль/л; 3 – 10⁻⁵ моль/л; 4 – 10⁻⁴ моль/л; 5 – 10⁻³ моль/л; 6 – 10⁻² моль/л. На вставці наведено спектр люмінесценції комплексу GdVO₄:Eu³⁺ - ME при λ_{36} = 650 нм

за рахунок кулонівських взаємодій між негативно зарядженими карбоксилатними групами оболонки стабілізатора та катіонами МБ, що забезпечує необхідну відстань між донором та акцептором для ефективного БПЕЕЗ [227,228]. Середній гідродинамічний діаметр НЧ GdVO₄:Eu³⁺ = 56 нм, тому на поверхні НЧ можуть бути адсорбовані декілька акцепторних молекул, збільшуючи ефективність БПЕЕЗ.

Комплекси HЧ GdVO₄:Eu³⁺ – МБ готувалися за наступною методикою [229]. Спершу готували розчин МБ у хлороформі (1 мМ). Для отримання комплексів з HЧ, необхідну кількість вихідного розчину МБ в хлороформі (в залежності від необхідній кінцевої концентрації) додавали у колбу та ретельно перемішували за допомогою роторного випарника протягом 1 години до повного випаровування хлороформу. Потім додавали 1 мл водного розчину HЧ GdVO₄:Eu³⁺ (1 г/л), колбу обережно струшували протягом 1 години для утворення комплексу HЧ GdVO₄:Eu³⁺ – МБ. Таким чином, концентрація HЧ у розчинах підтримувалася постійною (1 г/л), а концентрація барвника варіювалась від 1×10^{-6} M до 1×10^{-4} M. Не зв'язані молекули MБ з розчину не видалялися.

Як представлено на рис. 8.2, додавання барвника МБ у водний розчин, що містить HЧ $GdVO_4$:Eu³⁺, призводить до зменшення інтенсивності люмінесценції HЧ, а також скорочення часу загасання люмінесценції НЧ.

Треба відмітити, що гасіння люмінесценції НЧ може бути зумовлено декількома механізмами [167]:

- *I. статичне гасіння* утворення комплексів НЧ-барвник в основному стані за рахунок адсорбції молекул барвника в приповерхневому шарі НЧ;
- II. динамічне гасіння процеси, що мають місце у збудженому стані НЧ, за рахунок яких енергія збудження дезактивується без випромінювання (наприклад, перенесення енергії електронного збудження або перенесення електрону, тощо).

Обидва механізми є причиною зменшення інтенсивності люмінесценції НЧ, але скорочення часу життя може бути пов'язано тільки з динамічним гасінням [167]. Проста адсорбція молекул барвника на поверхні НЧ не може впливати на тривалість життя без додаткових процесів в збудженому стані. Молекула МБ може бути легко відновлена шляхом захоплення електрону з подальшим формуванням знебарвленої так званої лейко-форми МБ [230], однак іони Eu³⁺ не можуть бути донорами електронів. Крім того, знебарвлення барвника при утворенні комплексів GdVO₄:Eu³⁺ - МБ не спостерігалося.

Таким чином, зменшення інтенсивності люмінесценції НЧ у присутності МБ та скорочення часу життя люмінесценції НЧ вказує саме на динамічне гасіння, яке відбувається за рахунок БПЕЕЗ від збудженої НЧ до молекул МБ. Зміна інтенсивності люмінесценції НЧ та скорочення часу життя залежить від концентрації МБ у розчині (рис. 8.2). Криві загасання люмінесценції НЧ (рис. 8.2-б) за відсутності МБ у розчині описуються двоекспоненційним законом $y=10\%\times\exp(-t/0,324ms)+90\%\times\exp(/t/0,899ms)$. Ґрунтуючись на

| | | 4 | | | |
|------------------|------------------|---------------------|----------|--------------|-------------------------|
| МБ, моль/л | % f ₁ | т ₁ , мс | $\% f_2$ | $	au_2$, мс | <т _{сер} >, мс |
| 0 | 10 | 0,324 | 90 | 0,899 | 0,842 |
| 10-6 | 10 | 0,310 | 90 | 0,862 | 0,807 |
| 10 ⁻⁵ | 10 | 0,203 | 90 | 0,579 | 0,541 |
| 10-4 | 32 | 0,096 | 68 | 0,236 | 0,191 |

Таблиця 8.1 – Параметри часу загасання люмінесценції НЧ ортованадатів $GdVO_4$: Еu³⁺ в залежності від концентрації МБ

літературних даних, такий характер кривих загасання люмінесценції можна приписати двом типам випромінювальних центрів (іонів європію) – іонам європію, що локалізовані поблизу поверхні нанокристалу та в об'ємі, відповідно [157]. Відомо, що іони, що локалізовані ближче до поверхні НЧ, найбільш ефективно приймають участь в перенесенні енергії електронного збудження, тобто коротка компонента в законі загасання пов'язана з випромінюванням саме цих іонів європію [157]. Збільшення концентрації МБ у розчинах призводить до поступового зменшення як короткої, так і довгої компоненти у кривій загасання люмінесценції. При найбільш високій концентрації МБ у розчині, час життя люмінесценції донора GdVO₄:Eu³⁺ скорочується майже в 4,4 рази $<_{\tau_{cep}} > = 0,191$ мс (табл. 8.1). У той же час, при підвищеній концентрації МБ спостерігалося деяке збільшення часткового внеску короткої компоненти до 32-36%, що підтверджує більш сильне гасіння іонів Eu³⁺, розташованих поблизу поверхні НЧ.

Ефективність процесу перенесення енергії електронного збудження (*E*) розрахована за формулою [167]:

$$E = \frac{I_{DA}}{I_D} \cdot 100\%, \qquad (8.3)$$

де I_{DA} , I_D - інтенсивність люмінесценції донора в присутності і за відсутності акцептора, відповідно.

Як видно з рис. 8.2-а, при оптимальній концентрації МБ у розчині ефективність становить близько 90%.

Треба відзначити дуже цікавий експериментальний факт. Незважаючи на ефективне гасіння люмінесценції донора, сенсибілізована за рахунок безвипромінювального перенесення енергії люмінесценція акцептора – МБ не спостерігалась (рис. 8.2-а), однак при збудженні розчину у смугу поглинання МБ, його власна люмінесценція спостерігається (див. вставку на рис. 8.2-а). Проведені дослідження вказують на те, що агрегація барвника МБ на поверхні НЧ не спостерігається у концентраційному діапазоні 10⁻⁷-10⁻⁵ моль/л, тобто агрегація барвника не може бути причиною спостереженого ефекту. Для пояснення цього незвичайного факту треба зазначити наступне. МБ - нефлуоресцентний барвник, який характеризується дуже низьким квантовим виходом люмінесценції (Q_D = 0,04 в етанолі) [231]. Більш того, МБ характеризується високою ймовірністю інтеркомбінаційної конверсії при збудженні $(Q_p = \ 0.54),$ тобто збуджена молекула переходить в довгоживучий триплетний стан (див. рис. 1.2). Також треба враховувати, що у водному розчині тільки невелика кількість молекул МБ (за оцінками, порядку 10% [232]) адсорбується у приповерхневому шарі НЧ GdVO₄:Eu³⁺, половина з яких переходить у триплетний стан та релаксує без випромінювання.

Для перевірки цього висновку було використано інший катіонний барвник сімейства поліметинів DiDC_1 , який не є Φ С, тобто ймовірність інтеркомбінаційної конверсії у нього незначна [229]. Розраховані за допомогою рівнянь (8.1) і (8.2) інтеграл перекриття $J(\lambda) = 1,06 \cdot 10^{-12} \text{ M}^{-1} \text{ см}^3$ і ферстерівський радіус $R_0 = 41,7 \text{ Å}$ показують, що DiDC1 також є хорошим кандидатом як акцептор енергії збудження для НЧ GdVO₄:Eu³⁺ [229]. Як видно з рис. 8.3-а, додавання DiDC1 в розчин НЧ GdVO₄:Eu³⁺ приводить до різкого зниження інтенсивності люмінесценції НЧ та появи сенсибілізованої люмінесценції акцептора DiDC₁ з максимумом на 665 нм.

Середня тривалість життя люмінесценції донора також знижується в залежності від концентрації акцептора (рис. 8.3-б). При концент-



Рисунок 8.3 – Спектри люмінесценції, $\lambda_{35} = 280$ нм (а) та криві загасання люмінесценції, $\lambda_{\rm per} = 618$ нм (б) комплексу GdVO₄:Eu³⁺ - DiDC1 у водних розчинах при різних концентраціях DiDC₁: 1 – 0; 2 – 10⁻⁶ моль/л; 3 – 5х10⁻⁶ моль/л; 4 – 10⁻⁵ моль/л. На вставці наведено спектр люмінесценції комплексу з [DiDC₁] = 5х10⁻⁶ М.

рації DiDC₁ 1x10⁻⁵ М час життя люмінесценції НЧ GdVO₄:Eu³⁺ стає у 5,5 разів меншим $\langle \tau_{cep} \rangle = 151$ мкс, ніж у розчині без акцептора DiDC₁, що свідчить про ефективний БПЕЕЗ в цій системі. Значення E розраховане за рівнянням (8.3) становить майже 100%.

Також було використано катіонний барвник, спектр поглинання якого не перекриває спектр випромінювання HU GdVO₄:Eu³⁺, тобто, не зважаючи на можливість адсорбції на поверхні HU за рахунок кулонівської взаємодії, він не є акцептором енергії електронного збудження для HU GdVO₄:Eu³⁺ [229]. У цьому випадку жодних змін в спектрах люмінесценції та кривих загасання люмінесценції HU GdVO₄:Eu³⁺ зареєстровано не було [229].

Таким чином, можна стверджувати, що створено комплекси складу HЧ $GdVO_4$:Eu³⁺ – MБ з ефективним перенесенням енергії електронного збудження від НЧ до молекули ФС МБ при збудженні НЧ.



Рисунок 8.4 – СЕМ (а) та ПЕМ (б) зображення синтезованих мікросфер ${\rm CaCO}_3 @ {\rm GdVO}_4 : {\rm Eu}^{3+}$

8.2 Безвипромінювальне перенесення енергії електронного збудження в комплексі CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ

З метою підвищення стабільності створеного комплексу GdVO₄:Eu³⁺–ME, особливо в умовах *in vivo* досліджень, а також підвищення ефективної концентрації НЧ та молекул ФС, було розроблено методику отримання мезопористого карбонату кальцію, що містить НЧ GdVO₄:Eu³⁺ (CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺) з подальшою адсорбцією ФС МБ в порах [233, 234] (Рис. 8.4).

За даними СЕМ та ПЕМ, наведеними на рис. 8.4, діаметр отриманих мікросфер $CaCO_3@GdVO_4:Eu^{3+}$ становив 1.92 ± 0.43 мкм. При цьому за даними рентгенофазового аналізу мікросфери $CaCO_3@GdVO_4:Eu^{3+}$ зберігають структуру поліморфної модифікації ватерит, тобто є пористими. Завдяки біосумісності, пористій структурі та великій площі поверхні мікросфери карбонату кальцію $CaCO_3$ зі структурою ватерит вважаються перспективними в якості контейнерів для доставки ліків та інших сполук [235, 236]. Методика сорбування барвника МБ детально описана в [233,234]. Було встановлено, що синтезовані мікросфери $CaCO_3@GdVO_4:Eu^{3+}$ мають високу сорбційну здатність по відношенню до МБ (Рис. 8.5) [234].



Рисунок 8.5 – Фотографії суспензії $CaCO_3@GdVO_4:Eu^{3+}@ME$ перед (ліворуч) та після (праворуч) центрифугування



Рисунок 8.6 – Схематичне зображення мікроконтейнеру CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ з адсорбованим барвником MБ в порах CaCO₃ для ефективного БПЕЕЗ

Розроблений підхід дозволяє концентрувати у пористому контейнері як НЧ, так і молекули ФС МБ та зберігати необхідну відстань між ними для ефективного БПЕЕЗ (рис. 8.6).

Мікросфери CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ демонструють інтенсивну люмінесценцію при фото- та рентгенівському збудженні, характерну для іонів Eu³⁺ у матриці ванадатів (рис. 8.7-а,б, криві 1), що є прямим доказом включення НЧ в мікросфери CaCO₃.

Після сорбції молекул МБ в мікросфери $CaCO_3@GdVO_4:Eu^{3+}$, у спектрах люмінесценції при збудженні в смугу поглинання НЧ



Рисунок 8.7 – Спектри фотолюмінесценції, $\lambda_{36} = 280$ нм (а) і рентген-люмінесценції (б) CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ (крива 1) та CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ (крива 2)

 $(\lambda_{\text{макс}} = 280 \text{ нм})$ спостерігається зменшення інтенсивності люмінесценції НЧ з подальшою появою нової смуги, яка належить до люмінесценції МБ (рис. 8.7-а, крива 2). Той самий ефект спостерігався при рентгенівському збуджені мікросфер CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@ME (рис. 8.7-б, крива 2).

Інтенсивність люмінесценції та час життя люмінесценції донора $GdVO_4$:Eu³⁺ також залежать від концентрації МБ, який було введено в мікроконтейнери, що вказує на БПЕЕЗ (Рис. 8.8). Зниження часу життя донора, як зазначалось вище, вказує на те, що гасіння люмінесценції в присутності МБ пов'язано з процесами у збудженому стані донора, тобто динамічним гасінням [167]. Крім того, не спостерігалось знебарвлення зразків при збудженні. Таким чином, зареєстроване зменшення інтенсивності люмінесценції та зменшення часу загасання люмінесценції в присутності МБ пов'язано з БПЕЕЗ від НЧ GdVO₄:Eu³⁺ до молекул МБ.

Як і у водних розчинах, криві загасання люмінесценції НЧ у мікросферах CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ без МБ є не моноекспоненційними (рис. 8.8-б). Крива загасання люмінесценції добре описується двома експонентами з коротким часом життя $\tau_1 = 0.335 \pm 0.001$ мс і довгим часом життя $\tau_2 = 0.826 \pm 0.005$ мс (табл. 8.2). Як вже було відмічено,



Рисунок 8.8 – Спектри люмінесценції, $\lambda_{35} = 280$ нм (а) та криві загасання люмінесценції комплексу CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MB, $\lambda_{per} = 619$ нм (б) у водних суспензіях при різних концентраціях MB

іони Eu³⁺, розташовані поблизу поверхні, більш схильні до процесу нерадіаційного розпаду. Таким чином, час τ_1 відноситься до люмінесценції іонів Eu³⁺, розташованих поблизу поверхні HЧ, а час τ_2 – до іонів Eu³⁺, розташованих глибше в об'ємі нанокристалу.

Також, як показано на рис. 8.8-б та в таблиці 8.2, у присутності МБ як τ_1 , так і τ_2 донору поступово зменшуються пропорційно збільшенню кількості МБ, включеного в мікроконтейнер CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ. При цьому короткий час життя зменшується в 2,8 рази зі збільшенням його долі f_1 до 84%, тоді як довга компонента часу життя зменшується в 1,4 рази, що підтверджує сильне загасання іонів Eu³⁺, розташованих поблизу поверхні НЧ GdVO₄:Eu³⁺. Амплітудно-усереднений час загасання <т_{сер}> зменшується від 0,624 мс в зразках без МБ до 0,175 мс, тобто в 3,6 рази, при максимальній концентрації МБ (табл. 8.2).

Цікавим виявився аналіз загасання люмінесценції акцептору МБ. У водному розчині крива загасання люмінесценції МБ є мультиекспоненційною з середнім часом загасання близько <_{т cep}> = 0,382 нс, що корелює з даними літератури [231] (рис. 8.9, крива 1).

| b ballenthoeff big hisbitoeff baballianchofo hib (q _e) | | | | | | | | |
|--|-------|------------------------|-------|----------------------------|-----------------------|--|--|--|
| q_e , мг/г | f_1 | $	au_{1,}\mathcal{M}c$ | f_2 | т ₂ , <i>мс</i> | <т _{сер} >мс | | | |
| 0 | 0.41 | 0.335 ± 0.01 | 0.59 | 0.826 ± 0.005 | 0.624 | | | |
| 0.048 | 0.46 | 0.297 ± 0.009 | 0.54 | 0.804 ± 0.006 | 0.570 | | | |
| 0.12 | 0.46 | 0.295 ± 0.009 | 0.54 | 0.731 ± 0.005 | 0.529 | | | |
| 0.24 | 0.55 | 0.243 ± 0.006 | 0.45 | 0.627 ± 0.005 | 0.420 | | | |
| 0.44 | 0.74 | 0.194 ± 0.004 | 0.26 | 0.601 ± 0.008 | 0.480 | | | |
| 1.04 | 0.84 | 0.105 ± 0.003 | 0.16 | 0.555 ± 0.011 | 0.175 | | | |

Таблиця 8.2 – Параметри часу загасання люмінесценції НЧ ортованадатів GdVO₄:Eu³⁺ в мікроконтейнерах CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@ME в залежності від кількості завантаженого ME (q_o)



Рис. 8.9 – Криві загасання люмінесценції МБ, $\lambda_{per} = 690$ нм: 1 – у водному розчині ($\lambda_{36} = 530$ нм); 2 – у суспензії CaCO₃@ ME ($\lambda_{36} = 530$ нм). На вставці наведено криву загасання люмінесценції МБ у мікроконтейнерах CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@ ME ($\lambda_{36y_{\pi}} = 266$ нм)

При введенні МБ в мезопори карбонату кальцію (без НЧ), крива загасання люмінесценції МБ також є мультиекспоненційною, але середній час загасання збільшується та становить $\langle \tau_{cep} \rangle = 1,38$ нс (рис. 8.9, крива 2), що пояснюється неоднорідністю середовища, у якому знаходяться молекули МБ в порах наноконтейнеру. У мікроконтейнерах CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ зменшення часу життя донора (HЧ GdVO₄:Eu³⁺) у збудженому стані супроводжується збільшенням часу життя акцептора MБ (вставка на рис. 8.9 [237, 238]. Так, час загасання люмінесценції акцептору MБ суттєво збільшується до (τ_{cep}) = 0.257 мкс (вставка на рис. 8.9) та співпадає з часом загасання донору GdVO₄:Eu³⁺ при тій же концентрації акцептору (τ_{cep}) = 0.299 мкс ([MБ] = 0,44 мг/г в CaCO₃, (табл. 8.2) (оптимальна концентрація, при якій спостерігається максимально інтенсивна сенсибілізована люмінесценція MБ). Збільшення часу загасання акцептора (так званий, «rise-time» ефект) є незаперечним доказом БПЕЕЗ від НЧ до MБ [237,238].

Таким чином, в порах мікрочастинок $CaCO_3$ HЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$ та МБ розташовані на достатній відстані один від одного, що робить можливим ефективне перенесення енергії електронного збудження від НЧ до молекул ФС. Розрахована за формулою (8.3) ефективність цього процесу становить близько 90% при концентрації НЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$ в $CaCO_3$ 1,04 мг/г.

Отже, концентрування НЧ і молекул ФС у мезопористому мікроконтейнері дозволяє підвищити локальну концентрацію ФС навколо неорганічної НЧ, що сприяє ефективному БПЕЕЗ до молекул ФС з його подальшою активацією.

Розділ 9 Генерація вільних радикалів та АФК комплексами GdVO₄:Eu³⁺–МБ у водних розчинах та мікроконтейнерах CaCO₃ під впливом УФ та рентгенівського опромінення

Створені композиції з ефективним БПЕЕЗ, а саме, водні розчини, що містять комплекси GdVO₄:Eu³⁺ – МБ та водні суспензій, що містять мікроконтейнери CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ, були протестовані на здатність генерувати АФК.

В попередніх розділах було показано, що в НЧ ReVO_4 :Eu³⁺ (Re = Gd,Y,La), завдяки особливостям структури, реалізується як механізм генерації АФК, так і механізм їхнього знищення,при цьому ефективність механізмів суттєво залежить від зовнішніх факторів (тип опромінення або його відсутність) та мікрооточення. В контексті використання цих НЧ у комплексах з органічними молекулами ФС особливий інтерес має питання їхнього застосування у якості фото-/або рентген-активного компоненту та дослідження редокс властивостей НЧ в таких комплексах.

9.1 Детектування генерації вільних радикалів та АФК у водних розчинах GdVO₄:Eu³⁺-МБ під впливом УФ опромінення методом дієнових кон'югатів

Створені гібридні комплекси тестувались на їхню здатність утворювати або інгібувати генерацію АФК за методиками, що наведені в розділі 3. Аналізували їхню ефективність в порівнянні з НЧ та ФС окремо.

Рис. 9.1 демонструє відносну концентрацію дієнових кон'югатів утворених у ліпідних суспензіях, що містять ΦCME , HY або $GdVO_4$: Eu³⁺ – ME комплекси.

Можна побачити, що у всіх розчинах концентрація дієнових кон'югатів збільшується в порівнянні з суспензією ФХ ліпосом, що не містить комплексів або їх окремих компонентів. Проте ефективність цього процесу відрізняється.

При УФ опроміненні МБ можуть здійснюватися два основних фотохімічних процеси [185, 239]. Збудженні УФ випромінюванням молекули МБ, завдяки наявності смуги поглинання в УФ області спектру, переходять до триплетного стану (³MБ^{*}) та взаємодіють із триплетним киснем (³O₂), що призводить до генерації синглетного кисню (¹O₂), тобто відомий механізм дії молекули ФС [194]:

$$MB^+ + \hbar \nu \to {}^3MB^{+\bullet} \tag{9.1}$$

$${}^{3}MB^{+} + {}^{3}O_{2} \to MB^{+} + {}^{1}O_{2}$$
 (9.2)

Другий фотохімічний процес може мати місце при високих концентраціях МБ. Молекули МБ в основному стані можуть працювати як відновлювачі, які передають електрон в триплетному стані утворюючи напіввідновлені радикали МБ і МБ²⁺ відповідно [239]:

$${}^{3}MB^{+} + MB^{+} \rightarrow MB^{\bullet} + MB^{\bullet}{}^{2+}$$

$$(9.3)$$

Окиснення МБ[•] молекулярним киснем, повертає барвник в основний стан і призводить до генерації супероксид радикалу (О⁻₂):

$$MB^{\bullet} + {}^{3}O_{2} \rightarrow MB^{+} + O_{2}^{\cdot-}$$

$$\tag{9.4}$$

Синглетний кисень і супероксид радикал, а також радикали МБ, утворені в реакціях (9.2) - (9.4), можуть впливати на процес окиснення ліпідів. У розбавленому розчині, де не спостерігається



Рисунок 9.1 — Відносна ефективність утворення дієнових кон'югатів у ліпідних суспензіях, що містять компоненти комплексів або комплекси $GdVO_4$: Eu^{3+} — MB при УФ опроміненні впродовж 30 хвилин.

утворення димерів МБ ([МБ] <2×10⁻⁵ моль/л), реакції (9.1) та (9.2) будуть домінувати [239]. Проте в комплексах $GdVO_4$:Eu³⁺ – МБ через підвищення концентрації МБ на поверхні НЧ може відбуватися другий фотохімічний процес (реакції (9.3), (9.4)).

Таким чином, збільшення утворення дієнових кон'югатів в ліпідній суспензії, що містить МБ, можна пояснити дією МБ як фотосенсибілізатора, який генерує ${}^{1}O_{2}$ під впливом УФ опромінення, оскільки МБ має смугу поглинання в УФ області спектру. Слід зазначити, що ефективність цього процесу набагато менша, ніж при збудженні МБ в межах максимуму довгохвильового поглинання.

У суспензії, що містить НЧ GdVO₄:Eu³⁺, окиснення ліпідів більш ефективне. Цей ефект пов'язаний з фотокаталітичними властивостями НЧ під дією УФ випромінювання, а саме, здатністю електронів у зоні провідності та дірок у валентній зоні взаємодіяти з молекулами води та кисню з утворенням низки АФК, таких як гідроксил радикал •OH, супероксид радикал О₂⁻⁻, синглетний кисень ¹O₂ (фотохімічні реакції утворення цих АФК були розглянуті у розділі 4).

Таким чином, збільшення ефективності окиснення ліпідів в суспензії, що містить HU $GdVO_4$:Eu³⁺ (рис. 9.1, стовпець 3), може бути приписано продуктам, що генеруються в результаті фотохімічних реакцій (4.1) - (4.6) та сприяють окисненню ліпідів.

У випадку присутності у водному розчині комплексів GdVO₄:Eu³⁺ – MБ окиснення ліпідів найбільш ефективне (рис. 9.1, стовпець 4). Ефективність пояснюється, крім можливого комбінованому ефекту дії компонентів комплексу, ще і додатковим механізмом, а саме, ефективним БПЕЕЗ на молекули МБ та його дію як ФС [194].

9.2 Детектування генерації гідроксил радикалів у водних розчинах GdVO₄:Eu³⁺-MБ під впливом УФ опромінення

Також було проаналізовано ефективність генерації ·OH в розчинах при УФ опроміненні. Застосовували тест з кумарином, детально описаний в розділі З. Гідроксил радикали є дуже реакційно здатними, їхнє утворення не потребує кисню, а пов'язано з реакцією молекул води з дірками на поверхні НЧ (реакція (4.2)) при їх збудженні. Тому ефективна генерація ·OH радикалів комплексами, або НЧ може певною мірою вирішувати проблему гіпоксичних областей в злоякісних пухлинах, які погано піддаються лікуванню методами радіотерапії у тому числі.

На рисунку 9.2 наведено графік відносної ефективності генерації •OH радикалів у водних розчинах, що містять ME, HЧ GdVO₄:Eu³⁺ та комплекси GdVO₄:Eu³⁺ – ME після 1 години УФ опромінення. Ефективність оцінювалась відносно розчину, що не містить HЧ. З графіку видно, що наявність молекул ME в розчині суттево не впливає на генерацію ·OH радикалів. У випадку присутності HЧ GdVO₄:Eu³⁺ в розчинах, концентрація ·OH радикалів суттево збільшується, що пояснюється фотокаталітичною активністю GdVO₄:Eu³⁺, а саме, генерацією ·OH радикалів за рахунок реакції дірок, що утворюються у валентній зоні при УФ опроміненні, з молекулами води (реакція (4.2)), а також низки інших каскадних реакцій, розглянутих вище у розділі 4.



Рисунок 9.2 – Генерація ·OH радикалів у водних розчинах, що містять MB, HЧ ортованадатів GdVO₄:Eu³⁺ або комплекси GdVO₄:Eu³⁺ – MB під дією УФ опромінення впродовж 1 години.

У розчинах, що містять комплекси $GdVO_4:Eu^{3+} - ME$ відносна концентрація ·OH радикалів, є нижчою ніж у розчині, що містить HЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$, що вказує на менш ефективну генерацію ·OH радикалів (Рис. 9.2). Це можна пояснити тим фактом, що адсорбція молекул ME у приповерхневому шарі HЧ конкурує з адсорбцією молекул води, та, як наслідок, зменшується генерація ·OH радикалів на поверхні HЧ. Більш того, в комплексах $GdVO_4:Eu^{3+} - ME$ частина адсорбованої HЧ енергії передається молекулам ME за механізмом БПЕЕЗ, що також знижує ефективність утворення електронно-діркових пар і, отже, здатність HЧ $GdVO_4:Eu^{3+}$ генерувати ·OH радикали в таких комплексах.

9.3 Детектування генерації синглетного кисню у водних розчинах GdVO₄:Eu³⁺ – МБ під впливом УФ опромінення

Можна припустити, що більша ефективність комплексів GdVO₄:Eu³⁺ – MБ, яка була зареєстрована у тесті з окиснення ліпідів (Рис. 9.1, стовичик 4), зумовлена ефективною генерацією комплексами саме молекул синглетного кисню (¹O₂). Для оцінки



Рисунок 9.3 – Деградація сенсора на синглетний кисень ADPA в водному розчині в залежності від часу опромінення (λ_{36} = 457 нм): 1 – контроль ADPA, 2 – у присутності ME, 3 – у присутності HK ортованадатів GdVO₄:Eu³⁺, 4 – у присутності комплексів GdVO₄:Eu³⁺ – ME

ефективності здатності комплексу $GdVO_4$: Eu³⁺ – MБ генерувати ${}^{1}O_2$ у воді в роботі використовувався метод, який базується на окисненні молекул сенсора ADPA синглетним киснем з утворенням нелюмінесцентного продукту ендопероксиду ADPAO₂ (див. розділ 3).

На рисунку 9.3 (крива 1) показано, що молекули ADPA не піддаються фотохімічним реакціям при опроміненні. У розчині, що містить ME, можна було спостерігати невелике зниження інтенсивності люмінесценції ADPA у часі (Рис. 9.3, крива 2), що пов'язано зі слабким збудженням ME на цій довжині хвилі і його дією як ФС (реакції (9.1) і (9.2)). Той самий ефект спостерігається для розчину, що містить HЧ GdVO₄:Eu³⁺ (Рис. 9.3, крива 3), і може пояснюватись утворенням O₂⁻⁻ радикалів на поверхні HЧ (реакція (4.1)) з подальшим його окисненням та утворенням ¹O₂ (реакція (4.4)). Як видно з рис. 9.3, крива 4, у випадку комплексів GdVO₄:Eu³⁺ – ME, концентрація ¹O₂ найбільша. Ефективність цього процесу в два рази вища, ніж у розчинах з ME або GdVO₄:Eu³⁺.

Генерація ¹O₂ у присутності комплексів може спостерігатися завдяки декільком процесам: (1) утворення O₂⁻ при взаємодії



Рисунок 9.4 – Деградація сенсора на синглетний кисень ADPA в залежності від часу V Φ випромінення: 1 – контроль, 2 – у розчинах, що містять мікроконтейнери CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MB

електронів у зоні провідності з молекулами кисню на поверхні НЧ з його подальшим окисненням при взаємодії з дірками до ${}^{1}O_{2}$; (2) БПЕЕЗ при збудженні НЧ на молекули МБ з подальшою генерацією $\Phi C {}^{1}O_{2}$.

9.4 Детектування генерації синглетного кисню у водних суспензіях, що містять мікроконтейнери CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ під впливом УФ опромінення

Ефективна генерація синглетного кисню спостерігалася не тільки в випадку комплексу $GdVO_4$: Eu^{3+} - ME, але й у водних суспензіях, які містили мікроконтейнери $CaCO_3@GdVO_4$: $Eu^{3+}@ME$. Як показано на рис. 9.4, інтенсивність люмінесценції ADPA в розчині, що містить комплекс $CaCO_3@GdVO_4$: $Eu^{3+}@ME$, поступово зменшується зі збільшенням часу опромінення, що вказує на генерацію $^{1}O_9$.

Оскільки сильне розсіювання світла суспензіями ліпідів та мікроконтейнерів не дозволили отримати адекватні данні стосовно генерації АФК за допомогою тесту на дієнові кон'югати, така оцінка



Рисунок 9.5 – Деградація барвника DiD-C3S у присутності мікросфер CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ та CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@ME під впливом УФ опромінення

була зроблена за допомогою аніонного барвника DiD-C3S, який не є специфічним до окремого типу АФК. Принцип дії барвника заснований на його деструкції при взаємодії з АФК, в наслідок чого спостерігається падіння оптичної густини розчину, що містить барвник. Оцінювали відносну ефективність деструкції барвника у розчинах, що містять мікроконтейнери CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ та CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@ME (Рис. 9.5).

На рис. 9.5 представлені зміни оптичної густини розчинів DiD-C3S, що містять мікросфери CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺ та CaCO₃@ GdVO₄:Eu³⁺@MБ після 45 хвилин УФ опромінення. Водний розчин DiD-C3S використовували як контроль. Отримані данні свідчать, що деструкція барвника є ефективною більш ніж у 2 та 3 рази, відповідно, в обох випадках в порівнянні з розчином без мікроконтейнерів (контроль), що вказує на ефективну генерацію АФК та вільних радикалів завдяки фотокаталітичній активності НЧ GdVO₄:Eu³⁺. При наявності МБ в мікросферах CaCO₃@GdVO₄:Eu³⁺@MБ, фотодеструкція DiD-C3S стає сильнішою, що вказує на вплив МБ при генерації вільних радикалів (генерація ¹O₂). Таким чином, можна зробити висновок, що створені комплекси $GdVO_4$: Eu³⁺ – MБ є ефективними для генерації АФК, у тому числі, синглетного кисню, як у водних розчинах, так і у формі мікроконтейнерів, що, безумовно, має перспективу їх застосування у радіотерапії та ФДТ [194,234].

Розділ 10

Дослідження утворення комплексів в системі «неорганічна наночастинка органічна молекула» та їх стабільності

В останньому розділі монографії розглянемо більш детально механізми утворення комплексів в водних розчинах між неорганічними наночастинками ReVO₄:Eu³⁺ та гідрофобними і гідрофільними барвниками, як моделі органічних молекул – лікарських засобів. Ці знання можуть бути дуже важливими для створення тераностичних агентів на основі неорганічних наночатинок.

Як було описано у розділі 2, НЧ ReVO_4 : Eu^{3+} (Re=Gd, Y, La) стабілізують цитратом натрію або динатрієвою сіллю ЕДТА, завдяки чому вони мають негативний заряд поверхні. Гідрозолі коагулюють у присутності електролітів, катіонних поверхнево-активних речовин та катіонних барвників [240,241]. При взаємодії з катіонними органічними сполуками відбувається нейтралізація заряду поверхні наночастинок і адсорбція органічних катіонів на поверхні частинок, а при досягненні порогових концентрацій - агрегація з подальшим осадженням твердої фази розчину (процес агломерації) [240,241]. Було досліджено ефекти, що виявляються при взаємодії негативно заряджених НЧ з катіонними органічними сполуками та, в першу чергу, з барвниками, які дозволяють спостерігати ефекти взаємодії доступними методами спектрофотометрії. Основною причиною адсорбції є міжмолекулярні, зокрема, електростатичні та гідрофобні взаємодії органічних сполук на поверхні неорганічних частинок. Тому здатність органічних сполук до утворення міжмолекулярних ансамблів з наночастинками багато в чому залежить від природи взаємодіючих молекул, їх заряду та розчинності у воді. Ці характеристики було враховано під час вибору органічних сполук для досліджень.

10.1 Дослідження ефективності взаємодії гідрофільних поліметинових барвників з неорганічними нанокристалами ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) в водних розчинах

При вивченні процесу взаємодії між неорганічними НЧ ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) та гідрофільними органічними молекулами використовували барвники DiOC₂, DiIC₁ та DiDC₁. Обрані нами барвники відносяться до сімейства поліметинів і, крім однакової гідрофільності, мають також практично однакову хромофорну частину, що відрізняються тільки довжиною поліметинового ланцюжка, що призводить до зміщення максимуму поглинання барвників у довгохвильову область спектра: $\lambda_{\text{макс}} = 480$ нм (DiOC₂), $\lambda_{\text{макс}} = 540$ нм $(DiIC_1)$ та $\lambda_{make} = 636$ нм $(DiDC_1)$, відповідно (Рис. 10.1-а, суцільні лінії). Адсорбція барвників на поверхні твердих тіл, в тому числі, на поверхні кристалічних порошків в колоїдних золях і гелях, добре вивчене явище [242]. Відомо, що катіони основних барвників адсорбуються переважно «кислими» адсорбентами з поверхневими негативно зарядженими групами. Аніони кислотних барвників, навпаки, адсорбуються, головним чином, «основними» адсорбентами, поверхня яких несе надлишковий позитивний заряд. Для великих іонів барвників, для яких є сильними Ван-дер-Ваальсові взаємодії та інші типи взаємодії превалюють над електростатичним притяганням або відштовхуванням, адсорбція може відбуватися і на однойменно зарядженій поверхні, при цьому іони барвників мають схильність при адсорбції агрегувати [242].

Вплив адсорбції барвників на їхні спектри поглинання є важливим параметром. Встановлено, що форма та положення максимуму смуг поглинання барвника зазнають значних змін тільки в тому



Рисунок 10.1 – Спектри поглинання барвників у водних розчинах без наночастинок (суцільні лінії) і з наночастинками (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ (пунктирні лінії) (а); зміна оптичної густини розчинів барвників, виміряної в максимумі смуги поглинання, при зміні їхньої концентрації в розчині в інтервалі $1 \times 10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ М.

випадку, якщо при адсорбції відбувається зміна структури барвника за рахунок прийому або віддачі протона (кислотно-основний тип взаємодії), електрона (окислювально-відновний тип взаємодій) або за рахунок зміни стану дисперсності барвника, зокрема, утворення впорядкованої агрегованої форми барвника. Подібні зміни оптичних характеристик, включаючи і люмінесцентні властивості, характерні для взаємодії барвників з наночастинками металів (золота, срібла), оксидів металів (оксид титану) [242-244]. У більшості випадків спостерігається порівняно невелике зміщення головного максимуму смуги поглинання з деякою зміною величини коефіцієнта поглинання, викликане дією сильного електростатичного поля на поверхні кристалічної гратки [242]. Взаємодія колоїдних часток з барвниками може бути ускладнена через наявність щільної гідратної або стабілізуючої оболонки, що оточує колоїдну частинку.

Досліджувані барвники є сольовими і в полярних розчинниках дисоціюють з утворенням катіона і аніона, а наявні вуглеводневі радикали –C₂H₅ (DiOC₂), –CH₃ (DiIC₁ и DiDC₁) не досить довгі,
щоб надати молекулі гідрофобні властивості. Завдяки такій структурі, усі барвники добре розчиняються у воді. Більше того, аналіз спектрів поглинання барвників у діапазоні концентрацій від 1×10⁻⁶ до 2×10⁻⁴ М показує, що закон Бугера-Ламберта-Берра виконується, тобто в цьому діапазоні концентрацій барвники знаходяться у водних розчинах в мономерний формі (Рис. 10.1-б).

Сили кулонівської взаємодії між катіонами барвників і аніонами на поверхні НЧ повинні сприяти сорбції барвника з водних розчинів. Дійсно, при додаванні до водних розчинів барвників $DiOC_2$, $DiIC_1$ або $DiDC_1$ НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ відбувається зменшення оптичної густини розчину, що говорить про взаємодію барвника і НЧ (Рис. 10.1-а, пунктирні лінії).

Процес взаємодії молекул барвника з наночастинкою у водному розчині може бути описаний наступною рівноважною реакцією:

$$nE + mHY \leftrightarrow (n-x)K + Kx(HY)m$$
 (10.1)

де *п* и *m* – число молекул барвника (Б) и наночастинок (НЧ) в розчині, відповідно; *x* – кількість барвника, зв'язаного з НЧ; *Кх*(*НЧ*)*m*– комплекс НЧ-барвник.

Важливим є визначення складу комплексу що утворюється Kx(HY)m, тобто кількості молекул барвника що взаємодіють/сорбуються, на одній наночастинці. Існують методи, що дозволяють визначити адсорбційну здатність наночастинок і параметри рівноваги в рівнянні (10.1). Ці методи ґрунтуються на побудові ізотерми сорбції за зміною концентрації барвника в рідкій фазі при варіюванні його загальної концентрації у розчині і постійній концентрації адсорбенту (наночастинок) [245-247]. Однак для розрахунку сорбційної здатності (q), яка вимірюється в моль/г або мг/г, після встановлення рівноваги в розчинах, наночастинки, які сорбували певну кількість барвника, видаляються з розчину, і розраховується рівноважна концентрація барвника в рідкій фазі (розчиннику) [245-247]. НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, що використовувались в даній роботі, мають розмір близько 2 нм, тому при центрифугуванні розчинів, неможливо домогтися їхнього повного відділення без істотних втрат.



Рисунок 10.2 — Різниця оптичної густини водних розчинів барвників без наночастинок (D_0) і з наночастинками (D_1) як функція зміни загальної концентрації барвника C_0 для $DiOC_2$ (a); $DiIC_1$ (б) і $DiDC_1$ (в).

Для визначення сорбційної здатності НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ аналізували зміну оптичної щільності розчинів барвників DiOC₂, DiIC₁ і DiDC₁ при зміні їхньої концентрації від 1×10^{-6} до 2×10^{-4} M і постійній концентрації НЧ. Для цього знімали спектри поглинання двох паралельних серій розчинів без НЧ і з НЧ. У всьому діапазоні концентрацій барвників форма спектрів поглинання барвників не



Рисунок 10.3. Схематичне зображення утворення комплексів між негативно зарядженою неорганічною наночастинкою та молекулами катіонного барвника.

змінювалася (Рис. 10.1-а, пунктирні лінії), що свідчить про те, що барвники не агрегують на поверхні НЧ. Крім того, обрана нами концентрація НЧ не призводить до їхньої коагуляції навіть при великих концентраціях барвника в розчині.

На рис. 10.2 представлена різниця в оптичній густині водних розчинів барвників без НЧ (D₀) і з НЧ (D₁) як функція зміни загальної концентрації барвника. На отриманих кривих можна виділити дві області, особливо добре помітні для барвників DiOC_2 і DiIC₁ У першій області, яка відповідає концентраціям барвників ~ $0 - 8 \times 10^{-5}$ M, спостерігається поступове збільшення різниці оптичної густини (D₀ - D₁), що свідчить про збільшення кількості барвника що взаємодіє/сорбується на наночастинках. При подальшому підвищенні концентрації барвника (~ 1×10⁻⁴ – 2×10⁻⁴ М) крива зміни оптичної густини виходить на насичення, збільшення загальної концентрації барвника в розчині не призводить до зміни оптичної густини. Такий вигляд кривої зумовлений поступовим насиченням поверхні наночастинок. З моменту повного насичення збільшення концентрації барвника в розчині вже не впливає на кількість адсорбованого барвника і досягається, так звана, адсорбція при повному насиченні поверхні [245].

На рис. 10.3 представлено схематичне зображення наночастинки з адсорбованими молекулами барвника.

Точка перетину двох дотичних, як показано на рис. 10.2, дає загальну концентрацію барвника в розчині C_0 , при якій зв'язується (адсорбується) максимальна кількість молекул барвника. Ці концентрації становлять близько 8×10^{-5} М для DiOC₂, 1.1×10^{-4} М для DiIC₁ і 9×10^{-5} М для DiDC₁. За різницею оптичних густин розчинів при знайдених загальних концентраціях барвників знаходимо, що частка барвника, адсорбованого на наночастинках становить, відповідно, 10, 8 і 14%, що відповідає концентраціям барвників, що адсорбуються на НЧ, $7ю4 \times 10^{-6}$ М (DiOC₂), 1×10^{-5} М (DiIC₁) і 1.2×10^{-5} М (DiDC₁), відповідно (Рис. 10.2).

Для НЧ GdVO₄:Eu³⁺ та LaVO₄:Eu³⁺ характер взаємодії з молекулами барвників був такий самий. Отримані з кривих сорбції (данні не наводяться) концентрації C_0 становлять 7.5×10⁻⁵ M для DiOC₂, 1.6×10⁻⁴ M для DiIC₁ і 9.3×10⁻⁵ M для DiDC₁ у випадку НЧ GdVO₄:Eu³⁺ та 4ю5×10⁻⁵ M для DiOC₂, 1.2×10⁻⁴ M для DiIC₁ і 7.4×10⁻⁵ M у випадку НЧ LaVO₄:Eu³⁺. Доля молекул барвників, що адсорбований на НЧ становить, відповідно, 5.5 і 10%, що відповідає концентраціям зв'язаних барвників 4×10⁻⁶ M (DiOC₂), 8×10⁻⁶ M (DiIC₁) та 1×10⁻⁵ M (DiDC₁) у випадку НЧ GdVO₄:Eu³⁺ та 10, 8 і 10% або 4.5×10⁻⁶ M (DiOC₂), 1×10⁻⁵ M (DiIC₁) і 7.7×10⁻⁶ M (DiDC₁) у випадку НЧ LaVO₄:Eu³⁺.

Нарешті, використовуючи ці концентрації, за співвідношенням (10.2) можна розрахувати сорбційну здатність НЧ (q_e), яка вимірюється у мг/г:

$$q = \frac{C_{au^a}V}{m}, \qquad (10.2)$$

де C_{adc} - концентрації зв'язаного барвника в розчині з НЧ, V– об'єм розчину, m - маса сорбенту, в нашому випадку НЧ, яка становить 0.01 г (DiOC₂) і 0.005 г (DiIC₁ і (DiDC₁).

Отримані значення склали 0.61, 1.83, 2.4 мг/г $\rm DiOC_2, DiIC_1$ та $\rm DiDC_1$ відповідно (для сферичних HЧ (Gd,Y)VO_4:Eu^{3+}); 0.33, 0.73, 0.97 мг/г (для зерноподібних HЧ GdVO_4:Eu^{3+}); 0.37, 0.92, 0.74 мг/г (для стрижнеподібних HЧ LaVO_4:Eu^{3+}), що корелює з розрахованими площами поверхні HЧ S $_{\rm nob}$ = 1304 м²/г ((Gd,Y)VO_4:Eu^{3+}), 208 м²/г (GdVO_4:Eu^{3+}) та 182 м²/г (LaVO_4:Eu^{3+}) [248].

Можна також оцінити кількість молекул барвника, що адсорбується на 1 наночастинці, наприклад, (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺. Враховуючи масу однієї НЧ 9.6×10⁻²¹ г [248]. Отримані значення склали близько 5, 12 і 15 молекул для DiOC₂, DiIC₁ і DiDC₁, відповідно. Тобто, в середньому одна наночастинка (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ може адсорбувати близько 10 молекул барвника. Відповідно із передбачуваної моделі (Рис. 10.3), адсорбція барвника відбувається в стабілізуючому шарі цитрат-іона за рахунок електростатичного притягання між катіоном барвника і цитрат-аніоном.

10.2. Дослідження формування впорядкованих гібридних комплексів між агрегатами барвника JC-1 та нанокристалами ортованадатів ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La)

Спектральні властивості катіонного карбоціанінового барвника JC-1 є чутливими до зміни параметрів мікрооточення (зміна pH розчину, додавання електролітів тощо) [249]. Тому нековалентне зв'язування JC-1 за рахунок сил електростатичної та ван-дер-ваальсової взаємодії з негативно зарядженими (за рахунок модифікації поверхні цитрат-іонами) НЧ має призводити до зміни спектральних властивостей барвника, насамперед його спектрів поглинання, тобто таку взаємодію можна легко ідентифікувати. Зупинимося на спектральних властивостях цього барвника більш детально.

Залежно від концентрації барвника JC-1 у розчині можна спостерігати дві смуги флуоресценції. При низьких концентраціях або низьких значеннях pH розчину спостерігається люмінесценція мономерної форми барвника з максимумом порядку 530 нм. При підвищенні концентрації барвника в розчині, або підвищенні pH



Рисунок 10.4. Спектри поглинання JC-1 в бінарному розчині ДМСО/водный буфер (1:9) за різних концентрацій барвника

розчину до pH=7,5-8 спостерігається утворення упорядкованих люмінесцуючих агрегатів барвника, так званих J-агрегатів (Jelley aggregates), що супроводжується появою нових смуг у спектрах поглинання та люмінесценції, які зсунуті в довгохвильову частину спектру [249-252]. Саме завдяки цим властивостям (наявність двох добре рознесених смуг люмінесценції залежно від концентрації барвника) барвник JC-1 є дуже ефективним зондом визначення мембранного потенціалу мітохондрій, не тільки у біологічних експериментах, а й у медичній діагностиці [249-252].

На першому етапі дослідження було важливо вивчити агрегаційну здатність барвника у розчинах без НЧ та визначити концентрацію, при якій агрегація в розчині відсутня або мінімальна. Для цього досліджували спектри поглинання JC-1 у бінарному розчині ДМСО/водний буфер (1:9) за різних концентрацій барвника (Рис. 10.3).

Як видно з рис 10.4, вже при концентрації JC-1 5×10⁻⁶ М спектр поглинання барвника суттево трансформується: з'являється нова інтенсивна та досить широка смуга з $\lambda_{\text{макс}} = 585$ нм (так звана J-смуга), зсунута у довгохвильову область відносно смуги мономерів ($\lambda_{\text{макс}} = 528$ нм). Одночасно, у спектрі поглинання з'являється короткохвильова, так звана H-смуга (hypsochromically shifted) ($\lambda_{\text{макс}} = 505$ нм), а смуга мономерів не спостерігається навіть у формі перегину в спектрі. При збільшенні концентрації барвника, J-смуга в спектрі поглинання поступово зсувається в довгохвильову область до $\lambda_{\text{макс}} = 595$ нм і звужується. Інтенсивність H-смуги також зростає зі збільшенням концентрації.

Виникнення Н- або J- смуг у спектрах поглинання, що супроводжує агрегацію барвника в розчині, залежить від упаковки молекул в агрегаті та їхньої взаємної орієнтації. Спектральний прояв взаємодії молекул в агрегатах, що призводить до появи Н-, J- або обох смуг, пояснюється в рамках моделі молекулярних екситонів МакРея-Каші і, загалом, Давидівської моделі на прикладі найпростішого випадку агрегату - димера [253-257].

Розглянемо два граничні випадки упаковки молекул у димері залежно від орієнтації дипольних моментів їхніх оптичних переходів (Рис. 10.5). У разі утворення димера типу "сендвіч" з дипольними моментами орієнтованими паралельно ("plane-toplane" stacking, "head-to-head" transition moment arrangement) ми матимемо діаграму електронних рівнів, наведену на рис. 10.5-а. Для такого димера перехід на стан E(-) заборонено, оскільки дозволеними є переходи, у яких дипольний момент переходу не дорівнює нулю [253,254]. Електронний перехід на стан E(+) допускається, що відповідає гіпсохромному зсуву смуги поглинання димера щодо смуги поглинання мономеру (H-смуга) (Рис. 10.5-а). Н-агрегати не виявляють люмінісценції через швидкий перехід зі стану E(+) до нелюмінісцентного стану E(-) [255].

У разі лінійного розташування молекулярних диполів електронних переходів на кшталт «голова до хвоста» («head-to-tail» transition dipole arrangement) стан E(+) має меншу енергію, ніж мономер, що призводить до утворення червоної зміщеної Ј-смуги (Рис. 10.5-б). Рис. 10.5-а,б представляє два граничні випадки розташування молекул в димері. У загальному випадку, для димера поява в спектрах поглинання H- або J-смуг залежить від кута θ, утвореного віссю молекули та віссю, яка зв'язує центри молекул



Рисунок 10.5 — Діаграма енергетичних рівнів мономера і димера при різній відносній орієнтації дипольних моментів оптичних переходів у молекулах: а) паралельна орієнтація; б) лінійна орієнтація («голова до хвоста»); в) дипольні моменти оптичних переходів мономерів розташовані під кутом один до одного. Диполь-заборонені переходи позначені пунктирними лініями, диполь-дозволені переходи суцільними лініями

димеру. Коли $\theta = [54,7 \circ ... 90 \circ]$, формуються H-агрегати, у той час як для $\theta = [0 \circ ... 54,7 \circ]$, утворюються J-агрегати [255,256].

Розглянемо випадок, коли дипольні моменти переходу M_1 та M_2 розташовані під кутом один до одного (Рис. 10.5-в), тобто димер складається з двох нееквівалентних молекул. Для такого розташування дипольних моментів дозволеними будуть обидва стани E(-) та E(+). У цьому випадку в спектрі поглинання з'являються дві смуги: короткохвильова H-смуга та довгохвильова J-смуга. Така ситуація відповідає давидівському розщепленню рівнів у кристалах у разі двох нееквівалентних молекул в елементарній комірці, так звана геометрія «риб'яча кістка» («herringborn» structure) [253]. При утворенні складних агрегатів з двома нееквівалентними молекулами в елементарній комірці, основним структурним елементом буде димер, що багаторазово транслюється. Співвідношення інтенсивності H- і J-смуг визначається кутом α (Рис. 10.5-в).

У нашому дослідженні було проаналізовано вплив ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd,Y,La) НЧ з різним форм-фактором на агрегацію барвника у розчині. Концентрація JC-1 в експериментах становила 1×10⁻⁵ М. Це оптимальна концентрація для проведення вимірювань і забез-



Рисунок 10.6 – Спектри поглинання (а) та люмінесценції (б) барвника JC-1 в бінарних розчинах ДМСО/водний буфер (1:9), що містять НЧ ортованадатів різних типів. [НЧ] = 0,5 г/л. [JC-1] = 1×10⁻⁵ M.

печує мінімальну агрегацію барвника в розчинах. На рис. 10.6-а наведено спектри поглинання JC-1 у бінарних розчинах ДМСО/водний буфер (1:9) при додаванні НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺, зерноподібних GdVO₄:Eu³⁺ та стрижень-подібних LaVO₄:Eu³⁺.

Як видно з рис. 10.6, додавання НЧ до бінарного розчину барвника підвищує його агрегацію. Зазначимо ще раз, що присутність у спектрі поглинання одночасно Н- та J-смуг свідчить про давидівське розщеплення енергетичних рівнів молекули за рахунок присутності в елементарному осередку агрегату двох нееквівалентних молекул, рис. 10.5-в [253-255]. Однак відносна інтенсивність смуг та значення повної ширини на половині максимуму відрізняються для НЧ з різними форм-факторами (Рис. 10.6-а). Зазначимо також, що у розчинах з додаванням НЧ, у спектрах люмінесценції спостерігається дуже інтенсивна J-смуга, інтенсивність якої у розчинах без НЧ низька (Рис. 10.6-б). Все це вказує на те, що барвник JC-1 взаємодіє з НЧ різного типу та процес утворення гібридного комплексу неорганічна НЧ/органічний барвник має місце.

Геометричні параметри агрегатів, що утворюються в розчинах при додаванні НЧ з різним форм-фактором, аналізували в рамках



Рисунок 10.7 – Спектри поглинання барвника JC-1 у розчинах з різними HЧ ортованадатів : (а) – без HЧ; (б) – зі сферичними HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺; (в) – із зерноподібним HЧ GdVO₄:Eu³⁺; (г) – зі стрижне-подібними HЧ LaVO₄:Eu³⁺. Сумарний спектр (смуга з точок), вписаний спектр мономерів (червона пунктирна смуга), смуга агрегатів (синя суцільна смуга), вписані контури Гауса (сірі штрих-пунктирні смуги). [HЧ] = 0,5 г/л; [JC-1] = 1×10⁻⁵ М.

моделі МакРея-Каші [253,256-258]. Для зручності смугу мономерів (червона пунктирна смуга) відняли від загального спектру поглинання (чорна смуга з точок) барвника JC-1 (Рис. 10.7). Як



Рисунок 10.8 – Модельне зображення розташування молекул, що становлять елементарну комірку агрегатів

видно, навіть у розчині без НЧ (Рис. 10.7-а, синя суцільна крива) отримана суцільна смуга агрегату в спектрі поглинання барвника складається з чотирьох накладених смуг (двох короткохвильових та двох довгохвильових штрих-пунктирних смуг), що вказує на існування двох типів агрегатів структури «риб'я кістка» з різною довжиною делокалізації екситонів (скоріше за все, димера і більш протяжного агрегату).

У розчинах, що містять НЧ (Рис. 10.7-б,в,г) можна виділити ще одну довгохвильову смугу, яка, ймовірно, відповідає утворенню агрегатів J-типу. Відносні інтенсивності смуг, що становлять спектр агрегату, відрізняються для розчинів, що містять НЧ з різним форм-фактором. Найбільш значні зміни у спектрах поглинання у присутності НЧ спостерігаються у розчинах, що містять сферичні (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ НЧ. Очевидно, що комплекси, що утворюються в розчині НЧ з поліметиновим барвником JC-1 є упорядкованою системою у вигляді гібридних органіко-неорганічних комплексів.

Ґрунтуючись на даних оптичної спектроскопії та застосовуючи похилу геометрію розташування молекул, що утворюють елементарну комірку агрегатів, можна розрахувати такі геометричні параметри агрегату як: енергія міжмолекулярної взаємодії (ΔE), кут нахилу молекул мономеру до осі, що проходить крізь центри молекул (ϕ), кут між дипольними моментами переходу молекул (α) та відстані між молекулами (R) (Рис. 10.8).

Кут між дипольними моментами переходу молекул в елементарній комірці можна розрахувати як [259]:

$$tg^{2}(\alpha / 2) = \frac{f_{J}}{f_{H}},$$
 (10.3)

де f_J та f_H - сила осцилятора переходу J- и H- смуг, відповідно, який можна розрахувати згідно рівнянню:

$$f = 1, 3 \times 10^{-8} \frac{9n_0}{(n_0^2 + 2)^2} \int \varepsilon dv , \qquad (10.4)$$

где $\int \mathcal{E}(v) dv$ – площа відповідної смуги поглинання, n_0 – коєфіціент заломлення середовища ($n_0 = 1,333$ для водних розчинів).

У свою чергу, кут нахилу молекули мономеру до осі, яка проходить крізь центри молекул (ф), можна отримати як:

$$\phi = \frac{180 - \alpha}{2} \tag{10.5}$$

Для димера похилої геометрії кореляція між енергією міжмолекулярної взаємодії та відстанню від центру до центру між хромофорами задається рівнянням [256,257]:

$$\Delta E = \frac{2\left|\mu_m^2\right|}{R^3} \left(\cos\alpha + 3\cos^2\phi\right) \tag{10.6}$$

Звідси відстань між центрами молекул в елементарній комірки (в Å) отримуємо як:

$$R = \sqrt[3]{\frac{2\left|\mu_{m}\right|^{2}\left(\cos\alpha \times 3\sin^{2}\frac{\alpha}{2}\right)}{\Delta E\hbar c}}$$
(10.7)

де \hbar – стала Планка, *с* – швидкість світла, μ_m – дипольний момент синглет-синглетного переходу в збудженому стані мономеру, який можна розрахувати як [256,257]:

$$\left| \stackrel{\rightarrow}{\mu} \right|^2 = \frac{f}{v} \cdot 2, 12 \times 10^{-30}$$
 (10.8)

| | мономер | димер | агрегат | Ј-агрегат | |
|---|---------|-------|---------|-----------|--|
| Без НЧ | 0,3 | 0,3 | 0,4 | - | |
| (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ , сферичні | 0,3 | 0,35 | 0,3 | 0,05 | |
| GdVO ₄ :Eu ³⁺ , зерноподібні | 0,4 | 0,32 | 0,25 | 0,03 | |
| LaVO ₄ :Eu ³⁺ , стрижень-подібні | 0,33 | 0,32 | 0,31 | 0,04 | |

Таблица 10.1 – Співвідношення долі мономерів, димерів та агрегатів JC-1 в розчинах, які містять НЧ різних типів та без них

де v – максимум смуги поглинання (см⁻¹), f – сила осцилятора переходу.

Енергія міжмолекулярної взаємодії (см⁻¹) може бути отримана із спектрів поглинання JC-1 у бінарних розчинах ДМСО/водний буфер (1:9) як різниця між максимумами H- та J-смуг.

Також використовуючи спектральні дані оцінили частку мономерів і агрегатів JC-1, які утворюються в розчинах. Усі розраховані параметри наведено у табл. 10.1 та 10.2.

Як видно з табл. 10.1, кількісне співвідношення мономерної та агрегованої форми барвника JC-1 при додаванні в розчин HU різної форми та розміру майже не змінюється. Але розраховані параметри агрегатів (табл. 10.2) свідчать, що у розчинах з додаванням наночастинок відбувається реорганізація структури агрегатів обох типів (димерів і агрегатів), саме, зміна кутів α і ϕ та створення нового типу агрегатів – J-агрегатів. Ці зміни не залежать від форм-фактора HU і пояснюються утворенням складних комплексів між HU і барвником у розчинах.

Таким чином, ґрунтуючись на аналізі отриманого експериментального матеріалу, можна зробити висновок, що в бінарному розчині ДМСО/водний буфер (1:9) між молекулами катіонних барвників JC-1 та НЧ ортованадатів РЗ елементів сферичної, зерноподібної та стрижень-подібної форми спостерігається утворення складних гібридних комплексів, в яких агрегати барвників та НЧ

| poor minung, sind minoration in a promine finition for over mine | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------|----|----|------|-------------------------|----|----|------|--|--|--|
| | димери | | | | агрегати | | | | | | |
| | $\Delta E,$ cm ⁻¹ | α | φ | R, Å | ΔЕ, см ⁻¹ | α | φ | R, Å | | | |
| Без НЧ | 1539 | 85 | 48 | 5,35 | 3334 | 71 | 55 | 4,02 | | | |
| (Gd,Y)VO ₄ :Eu ³⁺ , сферичні | 1675 | 74 | 53 | 5,1 | 3398 | 91 | 44 | 4,2 | | | |
| GdVO ₄ :Eu ³⁺ , зерноподібні | 1515 | 78 | 51 | 5,3 | 3054 | 81 | 49 | 4,25 | | | |
| LaVO ₄ :Eu ³⁺ , стрижень- подібні | 1539 | 65 | 58 | 5,1 | 3863 | 90 | 45 | 2,88 | | | |

Таблица 10.2 – Параметри геометрії димерів та агрегатів JC-1 у розчинах, які містять НЧ різних типів та без них



Рисунок 10.9 – ПЕМ-зображення гібридних комплексів неорганічна НЧ/органічні молекули.

формують складні комплекси, що підтверджується отриманим ПЕМ-зображенням комплексів (Рис. 10.9). Розмір та форма НЧ істотно не впливають на формування гібридних комплексів, оскільки формуються ансамблі між декількома наночастинками та агрегатами барвників.



Рисунок 10.10. - Люмінесцентні зображення клітин гепатоцитів щурів: (а) при інкубації з НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺; (б) інкубації клітин з барвником JC-1, утворення J-агрегатів; (в) при спільному інкубуванні клітин з комплексами НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺/JC-1.

10.3 Взаємодія комплексів (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ /JC-1 з клітинами гепатоцитів печінки щурів.

У одній з наших робіт [260], було показано, що сферичні НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ можуть вибірково накопичуватися в ядрах гепатоцитів щурів (Рис. 10.10-а), що є перспективним для їх використання у якості наноплатформи для доставки різних органічних молекул в клітину, наприклад, лікарських засобів, або молекул ФС у такій області як ФДТ. Було проаналізовано, а завдяки люмінесцентним властивостям НЧ та барвника JC-1 візуалізовано таку можливість на прикладі комплексів НЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ / JC-1 [228].

Відомо, що барвник JC-1 має здатність накопичуватися в мітохондріях клітин з утворенням люмінесцентних агрегатів (J-агрегатів, як було показано вище), що можна детектувати за появою характерної смуги люмінесценції в спектрах, знятих з області мітохондрій (Рис. 10.10-б). Однак спільне інкубування клітин з комплексами HЧ (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ / JC-1 показує, що в даному випадку акумуляція барвника спостерігається переважно в ядрі клітини (Рис. 10.10-в), що видно по спектрах флуоресценції, знятих з області ядра [228].

Отриманий експериментальний факт підтверджує ефективність цих НЧ як наноносіїв для транспортування ліпофільних органічних молекул живу клітину.

Післямова

Підводячи підсумки наведеним в цій монографії експериментальним фактам можна стверджувати, що наночастинки ортованадатів рідкісноземельних елементів дійсно є поліфункціональними тераностичними агентами. По-перше, вони є наноконтейнерами для спрямованої доставки органічної активної речовини в клітину. По-друге, допування іонами європію надає їм яскраву червону люмінесценцію, що дозволяє відстежувати накопичення наночастинок у окремих клітинах та оцінювати багато процесів у клітині в цілому. Нарешті, їх унікальна редокс активність, якою можна керувати надаючи їм про- або антиоксидантні властивості, робить ці наночастинки, дійсно, терапевтичним агентом для багатьох застосувань, включаючи радіотерапію та ФДТ. У цій монографії ми майже не торкалися тестування наночастинок в експериментах in vito та in vivo. Однак вже накопичено багато експериментального матеріалу з використанням біологічних об'єктів різного ступеня складності, починаючи від різних клітин, та закінчуючи тваринами, які виявили протизапальні та радіопротекторні властивості, антимікробну та протипухлинну активність, позитивний вплив на репродуктивну функцію, антивікову активність наночастинок ортованадатів РЗ елементів. Метою нашою роботи було саме встановлення механізмів, які зумовлюють ці унікальні властивості. Ми намагалися дати пояснення експериментальних фактів на базі існуючих на теперішній час фізичних моделей, але «там внизу ще багато місця», далі буде....

Результати, викладені у цій монографії, були отримані її авторами з 2014 по 2022 роки у відділі наноструктурних матеріалів Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України під безпосереднім керівництвом член-кореспондента НАН України, професора Малюкіна Юрія Вікторовича (1957-2020) в рамках виконання науково-дослідних робіт державного замовлення а також гранту Національного фонду досліджень України для підтримки досліджень провідних та молодих учених «Розробка наноматеріалів з керованою редокс-активністю та люмінесцентними властивостями для біомедичних застосувань». Також автори висловлюють подяку кандидату фізико-математичних наук К.О. Губенко за допомогу у проведенні спектроскопічних експериментів.

Більш детальну інформацію щодо наведених у роботі досліджень можна отримати з наших наукових публікацій, присвячених люмінесцентним та редокс властивостям нанокристалів ортованадатів рідкісноземельних елементів:

- люмінесцентні властивості нанокристалів ортованадатів [175, 202, 229];
- встановлення механізмів антиоксидантної дії нанокристалів ортованадатів [172, 203, 217];
- встановлення механізмів про-оксидантної дії нанокристалів ортованадатів [172, 200, 202, 203, 206];
- встановлення способів керування редокс вдастивостями нанокристалів ортованадатів [199, 201, 224];
- розробка та дослідження комплексів з безвипрмінювальним перенесенням електронного збудження складу «сцинтиляційна НЧ – органічна молекула ФС» [194, 228, 229, 232, 233, 234];
- тестування нанокристалів ортованадатів на біологічних об'єктах [121, 217, 224].

Список використаних джерел

- Wicki A., Witzigmann D., Balasubramanian V. and Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *Journal of controlled release*. 2015. Vol. 200. P. 138–157.
- Soares S., Sousa J., Pais A. Vitorino C. Nanomedicine: Principles, Properties, and Regulatory Issues. Frontiers of Chemical Science and Engineering. 2018. Vol. 6. P. 360–375.
- 3. Howell M., Wang C., Mahmoud A., Hellermann G., Mohapatra S.S., Mohapatra S. Dual-function theranostic nanoparticles for drug delivery and medical imaging contrast: perspectives and challenges for use in lung diseases. *Drug delivery and translational research*. 2013. Vol. 3, No. 4. P. 352–363.
- 4. Weissig V., Pettinger T. K., Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *International journal of nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 4357–4373.
- Chen F., Ehlerding E.B., Cai W. Theranostic nanoparticles. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine. 2014. Vol. 55, No.12. P. 1919–1922.
- Chowdhury M.R., Schumann C., Bhakta-Guha D., Roy G. Cancer nanotheranostics: strategies, promises and impediments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 84. P. 291–304.
- 7. Chatterjee D., Dasgupta S. Visible light induced photocatalytic degradation of organic pollutants. *Journal of Photochemistry* and Photobiology C. 2005. Vol. 6. P. 186–205.
- 8. Mao S.S., Shena S., Guo L. Nanomaterials for renewable hydrogen

production, storage and utilization. *Progress in Natural Science*. 2012. Vol. 22. P. 522–534.

- Rudramurthy G.R., Swamy M.K. Potential applications of engineered nanoparticles in medicine and biology: an update. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2018. Vol. 23. P. 1185–1204.
- Martinelli C., Pucci C., Ciofani G. Nanostructured carriers as innovative tools for cancer diagnosis and therapy. APL Bioengineering. 2019. Vol. 3. P. 011502-011515.
- Bouzigues C., Gacoin T., Alexandrou A. Biological Applications of Rare-Earth Based Nanoparticles. ACS Nano. 2011. Vol. 11. P. 8488–8505.
- Dong H., Du S.R., Zheng X.-Y., Lyu G.-M., Sun L.-D., Li L.-D., Zhang P.-Z., Zhang C., Yan Ch.-H. Lanthanide Nanoparticles: From Design toward Bioimaging and Therapy. *Chemical Reviews*. 2015. Vol. 115. P. 10725–10815.
- Escudero A., Carolina C.-C., Zyuzin M., Hartmann R., Ashraf S., Parak W. J. Luminescent rare earth vanadate nanoparticles doped with Eu³⁺ and Bi³⁺ for sensing and imaging applications. *Proceedings of the SPIE*. 2016. Vol. 9722. P. 972202–972214.
- Bansal A., Zhang Y. Photocontrolled nanoparticle delivery systems for biomedical applications. Accounts of Chemical Research. 2014. Vol. 47. P. 3052–3060.
- 15. Ai X., Mu J., Xing B. Recent Advances of Light-Mediated Theranostics. *Theranostics*. 2016. Vol. 6. P. 2439–2457.
- Beaurepaire E., Buissette V., Sauviat M.-P., Giaume D., Lahlil K., Mercuri A., Casanova D., Huignard A., Martin J.-L., Gacoin T., Boilot J.-P., Alexandrou A. Functionalized Fluorescent Oxide Nanoparticles: Artificial Toxins for Sodium Channel Targeting and Imaging at the Single-Molecule Level. *Nano Letters*. 2004. Vol. 4. P. 2079–2083.
- Wang F., Xue X., Liu X. Multicolor Tuning of (Ln, P)-Doped YVO₄ Nanoparticles by Single-Wavelength Excitation. Angewandte Chemie International Edition. 2008. Vol. 47. P. 906–909.

- Abdesselem M., Schoeffel M., Maurin I., Ramodiharilafy R., Autret G., Clément O., Tharaux P.-L., Boilot J.-P., Gacoin T., Bouzigues C., Alexandrou A. Multifunctional Rare-Earth Vanadate Nanoparticles: Luminescent Labels, Oxidant Sensors, and MRI Contrast Agents. ACS Nano. 2014. Vol. 8. P. 11126-11137.
- Haume K., Rosa S., Grellet S., Smiałek M.A., Butterworth K.T., Solov'yov A.V., Prise K.M., Golding J., Mason N.J. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: A review. *Cancer Nanotechnology*. 2016. Vol. 7. P. 8–16.
- Kobayashi K., Usami N., Porcel E., Lacombe S., Le Sech C. Enhancement of radiation effect by heavy elements. *Mutation Research*. 2010. Vol. 704. P. 123–131.
- 21. Marill J., Anesary N.M., Zhang P., Vivet S., Borghi E. Hafnium Oxide Nanoparticles: Toward an in vitro predictive biological effect? *Radiation Oncology*. 2014. Vol. 9. P. 150–161.
- 22. Verry C., Sancey L., Dufort S., Le Duc G., Mendoza C., Lux F., Grand S., Arnaud J., Quesada J.L., Villa J., Tillement O., Balosso J. Treatment of multiple brain metastases using gadolinium nanoparticles and radiotherapy: NANO-RAD, a phase I study protocol. *BMJ Open.* 2019. Vol. 9. P. e023591.
- Lux F., Sancey L., Bianchi A., Cremillieux Y., Roux S., Tillement O. Gadolinium-based nanoparticles for theranostic MRIradiosensitization. *Nanomedicine*. 2015. Vol. 10. P. 1801–1816.
- 24. Sancey L., Lux F., Kot S., Roux S., Dufort S., Bianchi A. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobes to improve radiotherapy efficacy. *The British Journal of Radiology*. 2014. Vol. 87. P. 20140134.
- 25. Karakoti A., Singh S., Dowding J.M., Seal S., Self W.T. Redoxactive radical scavenging nanomaterials. *Chemical Society Reviews*. 2010. Vol. 39, No. 11. P. 4422–4432.
- Hunziker P. Nanomedicine: shaping the future of medicine. European Journal of Nanomedicine. 2009. Vol. 2, No. 1. P. 4– 53.

- Chen W., Zhang J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2006. Vol. 6, No. 4. P. 1159–1166.
- Ibañez I., Notcovich C., Catalano P.N., Bellino M.G., Durán H. The redox-active nanomaterial toolbox for cancer therapy. *Cancer Letters*. 2015. Vol. 359. P. 9–19.
- Li Y., Zhang W., Niu J., Chen Y. Mechanism of photogenerated reactive oxygen species and correlation with the antibacterial properties of engineered metal-oxide nanoparticles. ACS Nano. 2012. Vol. 6, No. 6. P. 5164–5175.
- Brunet L., Lyon D.Y., Hotze E.M., Alvarez P., Wiesner M. Comparative Photoactivity and Antibacterial Properties of C60 Fullerenes and Titanium Dioxide Nanoparticles. *Environmental Science & Technology*. 2009. Vol. 43, No. 12. P. 4355–4360.
- 31. Tian H., Ghorbanpour M., Kariman K. Manganese oxide nanoparticle-induced changes in growth, redox reactions and elicitation of antioxidant metabolites in deadly nightshade (Atropa belladonna L.). *Industrial Crops and Products*. 2018. Vol. 126. P. 403–414.
- 32. Gupta R., Malik P., Das N., Singh M. Antioxidant and physicochemical study of Psidium guajava prepared zinc oxide nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids*. 2019. Vol. 275. P. 749–767.
- Umar H., Kavaz D., Rizaner N. Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using Albizia lebbeck stem bark, and evaluation of its antimicrobial, antioxidant, and cytotoxic activities on human breast cancer cell lines. *International Journal of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 87–100.
- 34. Xu X., Chen D., Yi Z., Jiang M., Wang L., Zhou Z., Fan H., Wang Y. David Hui Antimicrobial mechanism based on H_2O_2 generation at oxygen vacancies in ZnO crystals. *Langmuir*. 2013. Vol. 29, No. 18. P. 5573–5580.
- 35. Podder S., Chanda D., Mukhopadhyay A.K., De A., Das B.,

Samanta A., Hardy J.H., Ghosh C.K. Effect of morphology and concentration on crossover between antioxidant and Pro-oxidant activity of MgO nanostructures. *Inorganic Chemistry*. 2018. Vol. 57. P. 12727–12739.

- Rothenberger G., Moser J., Graetzel M., Serpone N, Sharma D.K. Charge carrier trapping and recombination dynamics in small semiconductor particles. *Journal of the American Chemical Society*. 1985. Vol. 107, No. 26. P. 8054–8059.
- Davies K.J.A. An Overview of Oxidative Stress. *IUBMB Life*. 2000. Vol. 50. P. 241–244.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007. Vol. 39, No. 1. P. 44–84.
- Banerjee J., Khanna S., Bhattacharya A. MicroRNA regulation of oxidative stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017. P. 2872156(1-3).
- Bodega G., Alique M., Puebla L., Carracedo J., Ramírez R.M. Microvesicles: ROS scavengers and ROS producers. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 1626654.
- 41. Sies H. On the history of oxidative stress: concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*. 2018. Vol. 7. P. 122–126.
- 42. Liu Z., Zhou T., Ziegler A.C., Dimitrion P., Zuo L. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. P. 2525967(1-11).
- 43. Panth N., Paudel K.R., Parajuli K. Reactive oxygen species: a key hallmark of cardiovascular disease. *Advances in Medical Sciences*. 2016. P. 9152732(1-12).
- 44. Ferreira C. A., Ni D., Rosenkrans Z. T., Cai W. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. *Research*. 2018. Vol. 11. P. 4955–4984.

- 45. Koltover V.K. Antioxidant biomedicine: From free radical chemistry to systems biology mechanisms. *Russian Chemical Bulletin.* 2010. Vol. 59. P. 37–42.
- Zhang C., Wang X., Du J., Gu Z., Zhao Y. Reactive Oxygen Species-Regulating Strategies Based on Nanomaterials for Disease Treatment. *Advanced Science*. 2021. Vol. 8. P. 2002797.
- Yang B., Chen Yu, J. Shi. Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine. *Chemical Reviews*. 2019. Vol. 119, No. 8. P. 4881–4985.
- Parra-Ortiz E., Malmsten M. Photocatalytic nanoparticles

 From membrane interactions to antimicrobial and antiviral effects. Advances in Colloid and Interface Science. 2022. Vol. 299. P. 102526.
- 49. Molina Higgins M., Banu A., Pendleton S., Rojas J.V. Radiocatalytic performance of oxide-based nanoparticles for targeted therapy and water remediation. *Radiation Physics and Chemistry*. 2020. Vol. 173. P. 108871.
- Cheng N.N., Starkewolf Z., Davidson R.A., Sharmah A., Lee Ch., Lien J., Guo T. Chemical Enhancement by Nanomaterials under X-ray Irradiation. *Journal of the American Chemical Society*. 2012. Vol. 134. P. 1950–1953.
- 51. Nikolova M.P., Chavali M.S. Metal Oxide Nanoparticles as Biomedical Materials. *Biomimetics*. 2020. Vol. 5. P. 27.
- 52. Manke A., Wang L., Rojanasakul Y. Mechanisms of Nanoparticle-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *BioMed Research International.* 2013. Vol. 2013. P. 942916.
- 53. Alavi M., Hamblin M. R., Martinez F., Kennedy J.F., Khan H. Synergistic combinations of metal, metal oxide, or metalloid nanoparticles plus antibiotics against resistant and non-resistant bacteria. *MicroNanoBioAspects*. 2022. Vol. 1. P. 1–9.
- Tarnuzzer R.W., Patil J.C.S., Seal S. Vacancy Engineered Ceria Nanostructures for Protection from Radiation-Induced Cellular Damage. *Nano Letters*. 2005. Vol. 5, No. 12. P. 2573–2577.

- 55. Zholobak N.M., Ivanov V.K., Shcherbakov A.B., Shaporev A.S., Polezhaeva O.S., Baranchikov A.Ye., Spivak N.Ya., Tretyakov Yu.D. UV-shielding property, photocatalytic activity and photocytotoxicity of ceria colloid solutions. *Journal of Photochemistry and Photobiology B.* 2011. Vol. 102, No. 1. P. 32–38.
- Hao X., Yoko A., Chen C., Inoue K., Saito M., Seong G., Takami S., Adschiri T., Ikuhara Y. *Small*. 2018. Vol. 14. P. 1802915(1-8).
- Klochkov V.K., Malyukin Yu.V., Grygorova G.V., Sedyh O.O., Kavok N.S., Seminko V.V., Semynozhenko V.P. Oxidationreduction processes in CeO_{2-x} nanocrystals under UV irradiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology A*. 2018. Vol. 364. P. 232–287.
- Malyukin Y., Klochkov V., Maksimchuk P., Seminko V., Spivak N. Oscillations of cerium oxidation state driven by oxygen diffusion in colloidal nanoceria (CeO_{2-x}). Nanoscale Research Letters. 2017. Vol. 12, No. 1. P. 566.
- Valgimigli L., Baschieri A., Amorati R. Antioxidant activity of nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry B.* 2018. Vol. 6. P. 2036–2051.
- Liu X., Wang Q., Zhao H., Zhang L., Sub Y., Lv Y. BSA-templated MnO₂ nanoparticles as both peroxidase and oxidase mimics. *Analyst.* 2012. Vol. 137, No. 19. P. 4552–4558.
- 61. Vernekar A.A., Sinha D., Srivastava S., Paramasivam P.U., D'Silva P., Mugesh G. An antioxidant nanozyme that uncovers the cytoprotective potential of vanadia nanowires. *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. P. 5301.
- Longo D.L., Citrin D.E. Recent Developments in Radiotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2017. Vol. 377. P. 1065– 1075.
- 63. Stone H.B., Coleman C.N., Anscher M.S., McBride W.H. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *The Lancet Oncology*. 2003. Vol. 4. P. 529–536.
- 64. Gao M., Liang C., Song X.J., Chen Q., Jin Q.T., Wang C.,

Liu Z. Erythrocyte-Membrane-Enveloped Perfluorocarbon as Nanoscale Artificial Red Blood Cells to Relieve Tumor Hypoxia and Enhance Cancer Radiotherapy. *Advanced Materials*. 2017. Vol. 29. P. 1701429–1701436.

- Milosevic M., Warde P., Menard C., Chung P., Toi A., Ishkanian A., McLean M., Pintilie M., Sykes J., Gospodarowicz M., Catton C., Hill R., Bristow R. Tumor Hypoxia Predicts Biochemical Failure following Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2012. Vol. 18, P. 2108–2114.
- Barker H.E., Paget J.T.E., Khan A.A., Harrington K.J. The tumour microenvironment after radiotherapy: mechanisms of resistance and recurrence. *Nature Reviews Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 409-425.
- 67. Wang H., Mu X., He H., Zhang, X.D. Cancer radiosensitizers. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2018. Vol. 39. P. 24–48.
- 68. Wardman P. Chemical Radiosensitizers for Use in Radiotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2007. Vol. 19. P. 397–417.
- Baskar R., Lee K.A., Yeo R., Yeoh K.-W. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions. *International Journal of Medical Sciences*. 2012. Vol. 9. P. 193–199.
- Wakefield G., Gardener M., Stock M., Adair M. Nanoparticle Augmented Radiotherapy using Titanium Oxide Nanoparticles. *Journal of Nanomaterials & Molecular Nanotechnology*. 2018. Vol. 7, No. 5. P. 6:002.
- 71. Brunner B., Nestle U., Grosu A.-L. Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: What is the therapeutic window? *Radiotherapy* and Oncology. 2014. Vol. 114. P.109–116.
- Chen X., Song J., Chen. X., Yang H. X-ray-activated nanosystems for theranostic applications. *Chemical Society Reviews journal*. 2019. Vol. 48. P. 3073–3101.
- Kwatra D., Venugopal A. Anant S. Nanoparticles in Radiation Therapy: a Summary of Various Approaches to Enchance Radiosensitization in Cancer. *Translational Cancer Research*. 2016. Vol. 2. P. 330–342.

- Retif P., Pinel S., Toussaint M., Frochot C., Chouikrat C., Bastogne Th., Barberi-Heyob M. Nanoparticles for Radiationh Therapy Enhancement: Key parameters. *Theranostics*. 2015. Vol. 5. P. 1030–1044.
- Scher N., Bonvalot S., Tourneau Le C., Chajon E., Verry C., Thariati J., Calugarua V. Review of clinical applications of radiation-enhancing nanoparticles. *Biotechnology Reports*. 2020. Vol. 28. P. e00548.
- Hainfeld J.F., Ridwan S.M., Stanishevskiy Y., Panchal R., Slatkin D.N., Smilowitz H.M. Iodine nanoparticles enhance radiotherapy of intracerebral human glioma in mice and increase efficacy of chemotherapy. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. P. 4505.
- Sancey L., Lux F., Kot S., Roux S., Dufort S., Bianchi A. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobes to improve radiotherapy efficacy. *The British Journal of Radiology*. 2014. Vol. 87. P. 20140134.
- Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic Therapy. *Journal* of the National Cancer Institute. 1998. Vol. 90. P. 889–905.
- DeRosa M. C., Crutchley R. J. Photosensitized Singlet Oxygen and Its Applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002. Vol. 233. P. 351-371.
- MacDonald I.J., Dougherty T.J. Basic principles of photodynamic therapy. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 2001. Vol. 5, No. 2. P. 105–129.
- 81. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2002. Vol.1. P. 1–22.
- Bulin A.-L., Truillet C., Chouikrat R., Lux F., Frochot C., Amans D., Ledoux G., Tillement O., Perriat P., Barberi-Heyob M., Dujardin C. X-ray-Induced Singlet Oxygen Activation with Nanoscintillator-Coupled Porphyrins. *Journal of Physical Chemistry C*. 2013. Vol. 117. P. 21583–21589.
- 83. Ntziachristos V., Bremer C., Weissleder R. Fluorescence imaging

with near-infrared light: new technological advances that enable in vivo molecular imaging. *European Radiology*. 2003. Vol. 13. P. 195–208.

- 84. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S., Fardilha M., Neves M., Faustino M. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for Photodynamic Therapy. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2018. Vol. 90. P. 1101–1130.
- 85. Zheng Y., Li Z., Chen H., Gao Y. Nanoparticle-based drug delivery systems for controllable photodynamic cancer therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 144. P. 105213.
- Huang H., Fenga W., Chen Yu., Shia J. Inorganic nanoparticles in clinical trials and translations. *Nano Today*. 2020. Vol. 35. P. 100972.
- Shi Z., Zhou Y., Fan T., Lin Y., Zhang H., Mei L. Inorganic nanocarriers based smart drug delivery systems for tumor therapy. *Smart Materials in Medicine*. 2020. Vol. 1. P. 32–47.
- Gadzhimagomedova Z., Zolotukhin P., Kit O., Kirsanova D., Soldatov A. Nanocomposites for X-Ray Photodynamic Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. P. 4004–4019.
- Ren X., Hao X., Li H., Ke M., Zheng B., Huang J. Progress in the development of nanosensitizers for X-ray-induced photodynamic therapy. *Drug Discovery Today*. 2018. Vol. 23. P. 1791–1800.
- 90. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S., Fardilha M., Neves M. and Faustino M. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for Photodynamic Therapy. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2018. Vol. 90. P. 1101–1130.
- Kamkaew A., Chen F., Zhan Y., Majewski R.L., Cai W. Scintillating Nanoparticles as Energy Mediators for Enhanced Photodynamic Therapy. ACS Nano. 2016. Vol. 10. P. 3918– 3935.
- 92. Clement S., Deng W., Camilleri E., Wilson B.C., Goldys E.M. X-ray induced singlet oxygen generation by nanoparticle-

photosensitizer conjugates for photodynamic therapy: determination of singlet oxygen quantum yield. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. P. 19954.

- 93. Ma L., Zou X., Bui B., Chen W., Song K.H., Solberg T. X-ray excited ZnS: Cu, Co afterglow nanoparticles for photodynamic activation. *Applied Physics Letters*. 2014. Vol. 105. P. 013702.
- Zou X., Yao M., Ma L., Hossu M., Han X., Juzenas P., Chen W. X-ray-induced nanoparticle-based photodynamic therapy of cancer. *Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 2339–2351.
- 95. Kašcáková S., Giuliani A., Lacerda S., Pallier A., Mercère P., Tóth É., Réfrégiers M. X-ray-induced radiophotodynamic therapy (RPDT) using lanthanide micelles: Beyond depth limitations. *Nano Research*. 2015. Vol. 8. P. 2373–2379.
- 96. Zhang H., Shan Y., Dong L. A comparison of TiO_2 and ZnO nanoparticles as photosensitizers in photodynamic therapy for cancer. Journal of Biomedical Nanotechnology. 2014. Vol. 10. P. 1450–1457.
- 97. Bulin A.-L., Vasil'ev A., Belsky A., Amans D., Ledoux G., Dujardin Ch. Modelling energy deposition in nanoscintillators to predict the efficiency of the X-ray-induced photodynamic effect. *Nanoscale*. 2015. Vol. 7. P. 5744–5751.
- 98. Losytskyy M.Yu., Vretik L.O., Nikolaev O.A., Marynin A.I., Gamaley N.F., Yashchuk V.M. Polystyrene-diphenyloxazolechlorin e6 nanosystem for PDT: Energy transfer study. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. 2016. Vol. 639. P. 169–176.
- 99. Chen M., Jenh Y., Wu S., Chen Y., Hanagata N., Lin F. Noninvasive Photodynamic Therapy in Brain Cancer by Use of Tb³⁺-Doped LaF₃ Nanoparticles in Combination with Photosensitizer Through X-ray Irradiation: A Proof-of-Concept Study. *Nanoscale Research Letters*. 2017. Vol. 12. P. 62.
- 100. Zou X., Yao M., Ma L., Hossu M., Han X., Juzenas P., Chen W. X-Ray-Induced Nanoparticle-Based Photodynamic Therapy of Cancer. *Nanomedicine*. 2014. Vol. 9. P. 2339–2351.
- 101. Chen H., Wang G.D., Chuang Y., Zhen Z., Chen X., Biddinger P.,

Hao Z., Liu F., Shen B., Pan Z., Xie J. Nanoscintillator-Mediated X-ray Inducible Photodynamic Therapy for In Vivo Cancer Treatment. *Nano Letters*. 2015. Vol. 15. P. 2249–2256.

- 102. Pessoa J.C., Etcheverry S., Gambino D. Vanadium compounds in medicine. Coordination Chemistry Reviews. 2015. Vol. 301. P. 24–48.
- 103. Ścibiora A., Pietrzyk Ł., Plewac Z., Skibad A. Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020. Vol. 61. P. 126508.
- 104. Yanardag R., Bolkent S., Karabulut-Bulan O., Tunali S. Effects of vanadyl sulfate on kidney in experimental diabetes. *Biological Trace Element Research*. 2003. Vol. 95. P. 73–85.
- 105. Tunali S., Yanardag R. Effect of vanadyl sulfate on the status of lipid parameters and on stomach and spleen tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological Research*. 2006. Vol. 53. P. 271–277.
- 106. Soares S.S., Gutierrez-Merino C., Aureliano M. Mitochondria as a target for decavanadate toxicity in *Sparus aurata* heart. *Aquatic Toxicology*. 2007. Vol. 83. P. 1–9.
- 107. Tripathi D., Mani V., Pal R.P. Vanadium in biosphere and its role in biological processes. *Biological Trace Element Research*. 2018. Vol. 186, No. 1. P. 52–67.
- 108. Bishayee A., Oinam S., Basu M., Chatterjee M. Vanadium chemoprevention of 7, 12-dimethylbenz (a) anthraceneinduced rat mammary carcinogenesis: probable involvement of representative hepatic phase I and II xenobiotic metabolizing enzymes. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2000. Vol. 63, No. 2. P. 133–145.
- 109. Harati M., Ani M. Low doses of vanadyl sulfate protect rats from lipid peroxidation and hypertriglyceridemic effects of fructoseenriched diet. *International Journal of Diabetes and Metabolism*. 2006. Vol.14, No. 3. P. 134–137.

- 110. Francik R., Krośniak M., Barlik M., Kudła A., Gryboś R., Librowski T. Impact of vanadium complexes treatment on the oxidative stress factors in wistar rats plasma. *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2011. Vol. 2011. P. 1–8.
- 111. Kim A.D., Zhang R., Kang K.A., You H.J., Hyun J.W. Increased glutathione synthesis following Nrf2 activation by vanadyl sulfate in human chang liver cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011. Vol. 12, No. 12. P. 8878–8894.
- 112. Kim A.D., Zhang R., Kang K.A., You H.J., Kang K.G., Hyun J.W. Jeju ground water containing vanadium enhances antioxidant systems in human liver cells. *Biological Trace Element Research*. 2012. Vol. 147, No. 1–3. P. 16–24.
- 113. Chandra A.K., Ghosh R., Chatterjee A., Sarkar M. Effects of vanadate on male rat reproductive tract histology, oxidative stress markers and androgenic enzyme activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2007. Vol. 101, No. 6. P. 944–956.
- 114. Hosseini M.J., Shaki F., Ghazi-Khansari M., Pourahmad J. Toxicity of vanadium on isolated rat liver mitochondria: a new mechanistic approach. *Metallomics*. 2013. Vol. 5, No. 2. P. 152– 166.
- 115. Domingo J.L. Vanadium and diabetes. What about vanadium toxicity? *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2000. Vol. 203, No. 1. P. 185–187.
- 116. Vernekar A.A., Sinha D., Srivastava S., Paramasivam P.U., D'Silva P., Mugesh G. An antioxidant nanozyme that uncovers the cytoprotective potential of vanadia nanowires. *Nature Communications*. 2014. Vol. 5. P. 5301.
- 117. Ghosh S., Roy P., Karmodak N., Jemmis E.D., Mugesh G. Nanoisozymes: crystal-facet-dependent enzyme-mimetic activity of V_2O_5 nanomaterials. Angewandte Chemie International Edition. 2018. Vol. 130, No. 17. P. 4600–4605.
- 118. Kulkarni A., Kumar G.S., Kaur J., Tikoo K. A comparative study of the toxicological aspects of vanadium pentoxide and vanadium oxide nanoparticles. *Inhalation Toxicology*. 2014. Vol. 26, No. 13.

P. 772-788.

- 119. Zhang Y., Zhang X., Zhang L., Alarfaj A.A., Hirad A.H., Alsabri A.E. Green formulation, chemical characterization, and antioxidant, cytotoxicity, and anti-human cervical cancer effects of vanadium nanoparticles: A pre-clinical study. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 14. P. 103147.
- 120. Deepika P., Vinusha H.M., Muneera B., Rekha N.D., Prasad K.S. Vanadium oxide nanorods as DNA cleaving and anti-angiogenic agent: novel green synthetic approach using leaf extract of Tinospora cordifolia. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. 2020. Vol. 1-2. P. 14–19.
- 121. Tkachenko A.S., Klochkov V.K., Lesovoy V.N., Myasoedov V.V., Kavok N.S., Onishchenko A.I., Yefimova S.L, Posokhov Y.O. Orally administered gadolinium orthovanadate GdVO₄: Eu³⁺ nanoparticles do not affect the hydrophobic region of cell membranes of leukocytes. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2020. Vol. 170, No. 2. P. 1–7.
- 122. Averchenko E.A., Kavok N.S., Klochkov V.K., Malyukin Y.V. Chemiluminescent diagnostics of free-radical processes in an abiotic system and in liver cells in the presence of nanoparticles based on rare-earth elements nReVO₄:Eu³⁺ (Re= Gd, Y, La) and CeO₂. Journal of Applied Spectroscopy. 2014. Vol. 81, No. 5. P. 827–833.
- 123. Karpenko N.A., Malukin Yu.V., Koreneva E.M., Klochkov V.K., Kavok N.S., Smolenko N.P., Pochernyaeva S.S. The effects of chronic intake of cerium dioxide or gadolinium ortovanadate nanoparticles in aging male rats. *Nanomaterials: Applications & Properties*. 2013. Vol. 2, No. 4. P. 04NAMB28-1-04NAMB28-4.
- 124. Karpenko N.O., Korenieva Y.M., Chystiakova E.Y., Smolienko N.P., Bielkina I.O., Seliukova N.Y., Kustova S.P., Boiko M.O., Larianovska Y.B., Klochkov V.K., Kavok N.S. The influence of the rareearth metals nanoparticles on the rat's males reprductive function in the descending stage of ontogenesis. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2016. Vol. 4, No. 45. P. 75–80.

- 125. Sua H., Wanga Y., Gu Y., Bowman L., Zhao J., Ding M. Potential applications and human biosafety of nanomaterials used in nanomedicine. *Journal of Applied Toxicology*. 2018. Vol. 38, No.1. P. 3–24.
- 126. Трахтенберг І.М., Ульберг З.Р., Чекман І.С. Обгрунтування доцільності створення і впровадження нормативно-методичної бази оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів в Україні. Науковий журнал МОЗ України. 2014. Т. 6, № 2. С. 20–26.
- 127. Білоус С.Б., Калинюк Т.Г. Нормативне обґрунтування виробництва, контролю якості та безпечності лікарських засобів на основі наноматеріалів. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. Т. 4, № 8. Р. 36–40.
- 128. Directive 2001/83/EC of the Europian parliament and of the counsil of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Text]. 2012. 188 p. Available at: https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ: L:2001:311:0067:0128:en:PDF.
- 129. Regulation (EC) No 1394/2007 of the Europian parliament and of the counsil of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [Electronic resource]. – Available at: https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ: L:2007:324:0121:0137:en:PDF.
- 130. Трахтенберг І.М., Ульберг З.Р., Чекман І.С., Дмитруха Н.М. Методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів». Київ, 2013. с. 108.
- 131. Chakoumakos B.C., Abraham M.M., Boatner L.A. Crystal structure refinements of zircon-type Mi/VO_4 (Mi = Sc, Y, Ce, Pr, Nd, Tb, Ho, Er, Tm, Yb, Lu). Journal of Solid State Chemistry. 1994. Vol. 109, No. 1. P. 197–202.
- 132. Baglio J.A., Gashurov G. A refinement of the structure of yttrium vanadate. Acta Crystallographica Section B. 1968. Vol. 24. P. 292–293.
- 133. Григорова А.В. Свойства гидрозолей на основе нанокристал-

лов ортованадатов и их взаимодействие с красителями. Дис. Канд. Хим. Наук, Харьков, 2015. с. 131.

- 134. Feng Wang, Wee Beng Tan, Yong Zhang, Xianping Fan and Wang F., Tan W.B., Zhang Y., Fan X., Wang M. Luminescent nanomaterials for biological labelling. *Nanotechnology*. 2006. Vol. 17. P. 1–13.
- 135. Jia C.-J., Sun L.-D., Yan Z.-G., Pang Y.-G., Lü S.-Z., Yan C.-H. Monazite and zircon type LaVO₄:Eu nanocrystals-synthesis, luminescent properties, and spectroscopic identification of the Eu³⁺ sites. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2010. Vol. 2010, No.18. P. 2626–2635.
- 136. Yang W., Guo L., Feng Sh., Chen J. Research on raman spectra and energy transfer in Tm³⁺, Ho³⁺ single and co-doped YVO₄ crystals. *Spectroscopy and spectral analysis*. 2007. No. 3. P. 581– 584.
- 137. Jia C.-J., Sun L.-D., You L.-P., Jiang X.-C., Luo F., Pang Y.-C., Yan Ch.-H. Selective synthesis of monazite- and zircon-type LaVO₄ nanocrystals. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2005. 109. P. 3284–3290.
- 138. Fan W., Song X., Bu Y., Sun S., Zhao X. Selected-control hydrothermal synthesis and formation mechanism of monaziteand zircon-type $LaVO_4$ nanocrystals. *The Journal of Physical Chemistry B.* 2006. Vol. 110. P. 23247–23254.
- 139. Hyuk K.J., Bin I.W., Chin L.D.; Young K.M., Young J.D., Chan K.Y., Youl J.K. Correlation of photoluminescence of (Y, Ln)VO₄:Eu³⁺ (Ln=Gd and La) phosphors with their crystal structures. *Solid State Communications*. 2005. Vol. 133. P. 651–656.
- 140. Xu Z., Li C., Hou Z., Peng Ch., Lin J. Morphological control and luminescence properties of lanthanide orthovanadate LnVO₄ (Ln = La to Lu) nano-/microcrystals via hydrothermal process. *CrystEngComm journal*. 2011. 13. P. 474–482.
- 141. Yang P., Huang Sh., Kong D., Lin J., Fu H. Luminescence functionalization of SBA-15 by YVO₄:Eu³⁺ as a novel drug delivery system. *Inorganic Chemistry*. 2007. Vol. 46. P. 3203–

3211.

- 142. Gotić M., Musić S., Ivanda M., Šoufek M., Popović S. Synthesis and characterisation of bismuth (III) vanadate. *Journal of Molecular Structure*. 2005. V. 744. P. 535–540.
- 143. Musi'c S., Goti'c M., Popovi'c S., Furić K., Mohaček V. Structural properties of lead vanadate glasses containing La³⁺ or Fe³⁺ ions. *Journal of Materials Science*. 1994. Vol. 29. P. 1227–1232.
- 144. Su Y., Li G., Xue Y., Li L. Tunable Physical Properties of CaWO₄ Nanocrystals via Particle Size Control. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2007. Vol. 111. P. 6684–6689.
- 145. Накамото К. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. Москва: Мир, 1991. с. 536.
- 146. Majjane A., Chahine A., Et-tabirou M., Echchahed B., Do T.-O., Breen P. Mc. X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) and FTIR studies of vanadium barium phosphate glasses. *Materials Chemistry and Physics*. 2014. Vol. 143. P. 779–787.
- 147. Silversmit G., Depla D., Poelman H., Marin G.B., De Gryse R. An XPS study on the surface reduction of $V_2O_5(001)$ induced by Ar+ ion bombardment. Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena. 2004. Vol. 135. P. 167–175.
- 148. Blasse G., Bril A. Photoluminescent Efficiency of Phosphors with Electronic Transitions in Localized Centers. *The Journal of Chemical Physics*. 1968. Vol. 115, No.10. P. 1067–1075.
- 149. Anitha M., Ramakrishnan P., Chatterjee A., Alexander G., Singh H. Spectral properties and emission efficiencies of $GdVO_4$ phosphors. *Applied Physics A*. 2002. 74. P. 153–162.
- 150. Kang J.H., Im W.B., Lee D.C., Young K.J., Young J.D., Chan K.Y., Youl J.K. Correlation of photoluminescence of (Y,Ln)VO₄:Eu³⁺ (Ln=Gd and La) phosphors with their crystal structures. *Solid State Communications*. 2005. Vol. 133. P. 651–656.
- 151. Hsu C., Powell R.C. Energy transfer in Europium doped Yttrium Vanadate crystals. *Journal of Luminescence*. 1975. Vol. 10. P. 273–293.

- 152. Yu M., Lim J., Wang S.B. Effects of x and \mathbb{R}^{3+} on the luminescent properties of Eu3+ in nanocrystalline $YV_xP_{1-x}O_4$:Eu³⁺ and $\mathbb{R}VO_4$:Eu³⁺ thin-film phosphors. *Applied Physics A*. 2005. Vol. 80, No. 2. P. 353–360.
- 153. Liu Bo., Shi Ch., Zhang Q., Chen Yo. Temperature dependence of GdVO₄:Eu³⁺ luminescence. *Journal of Alloys and Compounds*. 2002. Vol. 333. P. 215–218.
- 154. Bae J.S., Kim J.P., Yoon J.H., Won M.S. Structural and Luminescent Properties of Eu-Doped GdVO₄ Thin-Film Phosphors Grown on Various Substrates by Using Pulsed Laser Deposition. *Journal of the Korean Physical Society*. 2007. Vol. 51. P. 572–575.
- 155. Ronde H., Blasse G. The nature of the electronic transitions of the vanadate group. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. 1978. Vol. 40. P. 215–219.
- 156. Takeshita S., Ogata H., Isobe T., Sawayama T., Niikura S. Effects of Citrate Additive on Transparency and Photostability Properties of YVO₄:Bi³⁺, Eu³⁺ Nanophosphor. *The Electrochemical Society*. 2010. Vol. 157, No. 3. P. 74–80.
- 157. Huignard A., Buissette V., Franville A.C., Gacoin T., Boilot J.-P. Emission Processes in YVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2003. Vol. 107. P. 6754–6759.
- 158. Bing, Y. Jian-Feng G. Hydrothermal synthesis and luminescent properties of GdVO₄:Eu³⁺ Nanophosphors. *Journal of Experimental Nanoscience*. 2009. Vol. 4. P. 301–311.
- 159. Fan W., Zhao W., You L., Song X., Zhang W., Yu H., Sun S. A simple method to synthesize single-crystalline lanthanide orthovanadate nanorods. *Journal of Solid State Chemistry*. 2004. Vol. 177. P. 4399–4403.
- 160. Blasse G. Some considerations and experiments on concentration quenching of characteristic broad-band fluorescence. *Philips research reports*. 1968. Vol. 23. P. 344–361.
- 161. Su J., Mi X., Sun J., Yang L., Hui C., Lu L., Bai Z., Zhang X. Tunable luminescence and energy transfer properties in YVO₄:
Bi³⁺, Eu³⁺ phosphors. *Journal of Materials Science*. 2017. Vol. 52. P. 782–792.

- 162. Lenczewska K., Gerasymchuk Y., Vu N., Liem N., Boulon G., Hreniak D. The size effect on the energy transfer in $Bi^{3+}-Eu^{3+}$ co-doped GdVO₄ nanocrystals. *Journal of Materials Chemistry* C. 2017. Vol. 5. P. 3014–3023.
- 163. Wang G.F., Peng Q., Li Y.D. Lanthanide-doped nanocrystals: synthesis, optical-magnetic properties, and applications. *Accounts of Chemical Research*. 2011. Vol. 44. P. 322–332.
- 164. Powell R.C., Blasse G. Energy transfer in concentrated materials. New York: Structure and bonding Springer-Verlag, 1980. p. 53.
- 165. Escudero A., Carrillo-Carrión C., Zyuzin M., Hartmann R., Ashraf S., Parak W. Luminescent rare earth vanadate nanoparticles doped with Eu³⁺ and Bi³⁺ for sensing and imaging applications. *SPIE BiOS*. 2016. Vol. 9722. P. 972202–972214.
- 166. Riwotzki K., Haase M. Wet-Chemical Synthesis of Doped Colloidal Nanoparticles: YVO₄:Ln (Ln =Eu, Sm, Dy). *The Journal* of Physical Chemistry B. 1998. Vol. 102. P. 10129–10135.
- 167. Lakowicz J.R. Principles of Fluorescence Spectroscopy / J.R. Lakowicz. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999. p. 722.
- 168. Muto T., Takeshita S., Isobe T., Sawayama T., Niikura S. Photobleaching Properties of YVO_4 :Eu³⁺ Nanophosphors Synthesized by Hydrothermal Treatment. *ECS Transactions*. 2009. Vol. 16. P. 135–140.
- 169. Casanova D., Bouzigues C., Nguyên T.-L., Ramodiharilafy R.O., Bouzhir-Sima L., Gacoin T., Boilot J.-P., Tharaux P.-L., Alexandrou A. Single europium-doped nanoparticles measure temporal pattern of reactive oxygen species production inside cells. *Nature Nanotechnology*. 2009. Vol. 4. P. 581–585.
- 170. Mialon G., Poggi M., Casanova D., Nguyen T.L., Türkcan S., Alexandrou A., Gacoin T., Boilot J.-P. Luminescent oxide nanoparticles with enhanced optical properties. *Journal of Luminescence*. 2009. Vol. 129. P. 1706–1710.

- 171. Blasse G., Bril A. Photoluminescent Efficiency of Phosphors with Electronic Transitions in Localized Centers. *The Journal of Chemical Physics.* 1968. V. 115. P. 1067–1075.
- 172. Yefimova S.L., Maksimchuk P.O., Hubenko K.A., Klochkov V.K., Borovoy I.A., Sorokin A.V., Malyukin Yu.V. Untangling the Mechanisms of GdYVO₄:Eu³⁺ nanoparticle. *Photocatalytic Activity Colloids and Surfaces A*. 2019. Vol. 577. P. 630–636.
- 173. Garces N.Y., Stevens K.T., Foundos G.K., Halliburton L.E. Electron paramagnetic resonance and optical absorption study of V⁴⁺ centres in YVO₄ crystals. Journal of Physics: Condensed Matter. 2004. Vol. 16. P.7095–7106.
- 174. Yang L., Li G., Zhao M., Zheng J., Guan X., Li L. Morphologycontrollable growth of GdVO₄:Eu³⁺ nano/microstructures for an optimum red luminescence. *Eur. Nanotechnology*. 2012. Vol. 23. P. 245602–245611.
- 175. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Grygorova G.V., Seminko V. V., Bespalova I.I., Sorokin A.V., Yefimova S.L. Photobleaching of LnVO4:Eu3+ nanoparticles under UV-light irradiation: Effect of nanoparticle size. Journal of Luminescence. 2022. Vol. 242. P. 118593.
- 176. Du J., Cullen J.J., Buettner G.R. Ascorbic Acid: Chemistry, Biology and the Treatment of Cancer. *Biochimica et Biophysica* Acta. 2012. Vol. 1826, No. 2. P. 443–457.
- 177. Verma R.S., Mhta A., Srivastava N. In vivo chlorpyrifos induced oxidative stress: Attenuation by antioxidant vitamins. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2007. Vol. 88, No. 2. P. 191–196.
- 178. Ashawa S.C., Kini U.R., Madhvanath U. The aqueous coumarin system as a low range chemical dosimeter. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1979. Vol. 30, No. 1. P. 7–10.
- 179. Xiang Q., Yu J., Wong P.K. Quantitative characterization of hydroxyl radicals produced by various photocatalysts. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2011. Vol. 357, No. 1. P. 163–167.
- 180. Sirota T.V. A Chain Reaction of Adrenaline Autoxidation Is a

Model of Quinoid Oxidation of Catecholamines. *Biophysics*. 2020. Vol. 65, No. 4. P. 548–556.

- 181. Shahidi F., Zhong Y. Lipid Oxidation: Measurement Methods. Hoboken: Bailey's Industrial Oil and Fat Products, 2005. p. 357-385.
- 182. Klein R.A. The detections of oxidation in liposome preparations. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1970. Vol. 210, No. 3. P.486–489.
- 183. Pryor W.A., Castle L. Chemical methods for the detection of lipid hydroperoxides. *Methods in Enzymology*. 1984. Vol. 105. P. 293– 299.
- 184. Gomes A., Fernandes E., Lima J. Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. 2005. Vol. 65, No. 2-3. P. 45–80.
- 185. Tang W., Xu H., Kopelman R., Philbert M. Photodynamic characterization and in vitro application of Methylene Bluecontaining nanoparticles platforms. *Photochemistry and Photobiology*. 2005. Vol. 81, No. 2. P. 242–249.
- 186. Tauc J., Grigorovici R., Vancu A. Optical properties and electronic structure of amorphous Germanium. *Physics of the Solid State* (b).1966. Vol. 15. P. 627–637.
- 187. Hirakawa K., Hirano T. Singlet oxygen generation photocatalyzed by TiO₂ particles and its contribution to biomolecule damage. *Chemistry Letters*. 2006. Vol. 35. P. 832–833.
- 188. Daimon T., Nosaka Y. Formation and Behavior of Singlet Molecular Oxygen in TiO₂ photocatalysis studied by detection on near-infrared phosphorescence. *The Journal of Physical Chemistry C.* 2007. Vol. 111. P. 4420–4424.
- 189. La Caer S. Water radiolysis: influence of oxide surfaces on $\rm H_2$ production under ionizing. Radiation Water. 2011. Vol. 3. P. 235–253.
- 190. Buxton G.V. The radiation chemistry of liquid water: Principles and Applications. In Charged particle and photon interactions

with Matter: Chemical, Physicochemical and Biological Consequences with Applications. New York: Marcel Dekker, 2004. p. 331–363.

- Burrello E., Worth A.P. A theoretical framework for predicting the oxidative stress potential of oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*. 2011. Vol. 5. P. 228–235.
- 192. Portier J., Campet G., Etourneau J., Tanguy B. A simple model for the estimation of electronegativities of cations in different electronic states and coordinations. *Journal of Alloys and Compounds*. 1994. 209. P. 285–289.
- 193. Kaneko M., Okura I. Photocatalysis Science and Technology. Berlin: Springer, Heidelberg, 2002.
- 194. Hubenko K., Yefimova S., Tkacheva T., Maksimchuk P., Borovoy I., Klochkov V., Kavok N., Opolonin O., Malyukin Yu. Reactive oxygen species generation in aqueous solutions containing GdVO₄:Eu³⁺ nanoparticles and their complexes with methylene blue. *Nanoscale Research Letters*. 2018. Vol. 13, No. 1. P. 100.
- 195. Grygorova G., Klochkov V.K., Mamotyuk Ye., Malyukin Yu.V. Cerium Dioxide CeO_{2-x} and Orthovanadate (Gd_{0.9}Eu_{0.1}VO₄) Nanoparticles for Protection of Living Body from X-Ray Induced Damage. Nanomaterials for Security, Springer. 2016. P. 289– 296.
- 196. Dutta R.K., Nenavathu B.P., Gangishetty M.K. Correlation between defects in capped ZnO nanoparticles and their antibacterial activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2013. Vol. 126. P. 105–111.
- 197. Yang L., Li G., Hu W., Zhao M., Sun L., Zheng L., Yan T., Li L. Control Over the Crystallinity and Defect Chemistry of YVO₄ Nanocrystals for Optimum Photocatalytic Property. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2011. Vol. 2011. P. 2211–2220.
- 198. Lifshitz I.M. The energy spectrum of disordered systems. Advanced Physics Research. 1964. Vol. 13. P. 483–536.
- 199. Yefimova S.L., Maksimchuk P.O., Seminko V.V., Kavok N.S., Klochkov V.K., Hubenko K.A., Sorokin A.V., Kurilchenko I.Yu.,

Malyukin Yu.V. Janus-Faced Redox Activity of $LnVO_4$:Eu³⁺ (Ln = Gd, Y, and La) Nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2019. Vol. 123. P.15323–15329.

- 200. Maksimchuk P.O., Yefimova S.L., Hubenko K.O., Omielaieva V.V., Kavok N.S., Klochkov V.K., Sorokin O.V., Malyukin Yu.V. Dark reactive oxygen species (ROS) generation in ReVO₄:Eu³⁺ (Re=Gd, Y) nanoparticles in aqueous solutions. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2020. Vol. 124. P. 3843–3850.
- 201. Yefimova S.L., Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Omielaieva V.V., Kavok N.S., Klochkov V.K., Malyukin Yu.V., Semynozhenko V.P. Light-triggered redox activity of GdYVO₄:Eu³⁺ nanoparticles. Spectrochimica Acta Part A. 2020. Vol. 242. P. 11874–11877.
- 202. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Grygorova G.V., Klochkov V.K., Sorokin A.V., Yefimova S.L. The impact of Eu³⁺ ions on pro-oxidant activity of ReVO₄:Eu³⁺ nanocrystals. *Journal of Physical Chemistry C*. 2021. Vol. 125. P.1564–1569.
- 203. Maksimchuk P., Yefimova S., Omielaieva V., Hubenko K., Klochkov V., Opolonin O., Malyukin Yu. X-ray Induced Hydroxyl Radical Generation by GdYVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles in Aqueous Solution: Main Mechanisms. *Crystals.* 2020. V. 10, No. 5. P. 370– 380.
- 204. Nosaka Y., Nosaka A.Y. Generation and detection of reactive oxygen species in photocatalysis. *Chemical Reviews*. 2017. Vol. 117. P. 11302–11336.
- 205. Yang W., Chen Y., Gao S., Sang L., Tao R.; Sun C., Li Q. Post-illumination activity of Bi₂WO₆ in the dark from the photocatalytic "memory" effect. *Journal of Advanced Ceramics*. 2021. Vol. 10. P. 355–367.
- 206. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Seminko V.V., Bespalova I.I., Opolonin O.D., Sorokin A.V., Grygorova G.V., Yefimova S.L. UV-Light-Activated (Gd,Y)VO₄:Eu³⁺ Nanoparticles for Radiotherapy Enhancement. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2022. Vol. 126. P. 9371–9377.
- 207. Cotton F.A., Wilkinson G. Advanced Inorganic Chemistry. New

York: John Wiley and Sons, 1980. p. 747.

- 208. Stewart R. Oxidation by permanganate. New York: Academic Press, 1965. p. 1-68.
- 209. Povar I., Spinu O., Zinicovscaia I., Pintilie B., Ubaldini S. Revised Pourbaix diagrams for the vanadium – water system. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*. 2019. Vol. 9, No. 2. P. 75-84.
- 210. Nelson B.C., Johnson M.E., Walker M.L., Riley K.R., Sims C.M. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine. *Antioxidants*. 2016. Vol. 5. P. 15–36.
- 211. Wang Zh., Shen X., Gao X., Zhao Yu. Simultaneous enzyme mimicking and chemical reduction mechanisms for nanoceria as a bio-antioxidant: a catalytic model bridging computations and experiments for nanozymes. *Nanoscale*. 2019. Vol. 11. P. 13289–13299.
- 212. Celardo I., De Nicola M., Mandoli C., Pedersen J.Z., Traversa E., Ghibelli L. Ce³⁺ ions determine redox-dependent antiapoptotic effect of cerium oxide nanoparticles. ACS Nano. 2011. Vol. 5. P. 4537–4549.
- 213. Seminko V., Maksimchuk P., Grygorova G., Okrushko E., Avrunin O., Semenets V., Malyukin Yu. Mechanism and Dynamics of Fast Redox Cycling in Cerium Oxide Nanoparticles at High Oxidant Concentration. *The Journal of Physical Chemistry C.* 2021. Vol. 125. P. 4743–4749.
- 214. Heckert E.G., Karakoti A.S., Seal S., Self W.T. The role of cerium redox state in the SOD mimetic activity of nanoceria. *Biomaterials*. 2008. Vol. 29. P. 2705–2709.
- 215. Miller A.-F. Superoxide dismutases: Ancient enzymes and new insights. *FEBS Letters*. 2012. Vol. 586. P. 585–595.
- 216. Pirmohamed T., Dowding J.M., Singh S., Wasserman B., Heckert E., Karakoti A.S., King J.E.S., Seal S., Self W.T. Nanoceria exhibit redox state-dependent catalase mimetic activity. *Chemical Communications journal*. 2010. Vol. 46. P. 2736–2738.
- 217. Maksimchuk P.O., Hubenko K.O., Seminko V.V., Karbivskii V.V., Tkachenko A.S., Onishchenko A.I., Prokopyuk V.U.,

S.V. Yefimova. High antioxidant activity of gadolinium-yttrium orthovanadate nanoparticles in cell-free and biological milieu. *Nanotechnology*. 2022. Vol. 33. P. 055701.

- 218. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. WAO Journal. 2012. Vol. 5/ P. 9–19.
- 219. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015. Vol. 30. P. 11–26.
- 220. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. P. 2407.
- 221. Rosadini C.V., Kagan J.C. Early innate immune responses to bacterial LPS. Current Opinion in Immunology. 2017. Vol. 44. P.14–19.
- 222. Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021. Vol. 78. P. 1233–1261.
- 223. Xiang M., Fan J., Fan J., Association of Toll-like receptor signaling and reactive oxygen species: a potential therapeutic target for posttrauma acute lung injury. *Mediators of Inflammation*. 2010. Vol. 2010. P. 916425.
- 224. Onishchenko A., Myasoedov V., Yefimova S, Nakonechna O., Prokopyuk V., Butov D., Kökbaş U., Klochkov V., Maksimchuk P., Kavok N., Tkachenko A. UV Light-Activated GdYVO₄:Eu³⁺ Nanoparticles Induce Reactive Oxygen Species Generation in Leukocytes Without Affecting Erythrocytes In Vitro. *Biological Trace Element Research*. 2022. Vol. 200. P. 2777–2792.
- 225. Faulkner D.O., McDowell J.J., Price A.J., Perovic D.D., Kherani N.P. and Ozin G.A. Measurement of absolute photoluminescence quantum yields using integrating spheres – Which way to go? *Laser & Photonics Reviews*. 2012.Vol.6. P.802–806.
- 226. Huignard A., Buissette V., Laurent G., Gacoin T., Boilot J.P. Synthesis and characterizations of YVO_4 : Eu³⁺ colloids.

Chemistry of materials. 2002. Vol.14. P. 2264–2269.

- 227. Grygorova G., Klochkov V., Yefimova S., Malyukin Y. Effects of orthovanadate-based nanoparticles of various sizes on the aggregation behavior of polymethine dyes in aqueous solutions. *Chemical Physics Letters*. 2015. Vol.621. P.46–51.
- 228. Tkacheva T.N., Yefimova S.L., Klochkov V.K., Borovoy I.A., Malyukin Yu.V. Spectroscopic study of ordered hybrid complexes formation between dye aggregates and ReVO₄:Eu³⁺ (Re= Y, Gd, La) nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids*. 2014. Vol.199. P.244–250.
- 229. Yefimova S.L., Tkacheva T.N., Maksimchuk P.O., Bespalova I.I., Hubenko K.O., Klochkov V.K., Sorokin A.V., Malyukin Yu.V. GdVO₄:Eu³⁺ nanoparticles Methylene Blue complexes for PDT: Electronic excitation energy transfer study. *Journal of Luminescence*. 2017. V. 192. P. 975–981.
- 230. Шелковский В.С. Использование окислительно-востановительных и агрегационных свойств красителя метиленового синего в нанобиофизических исследованиях. Биофизический вестник. 2015. Т. 33, №1. С.5–21.
- 231. Moreira L.M., Lyon J.P., Romani A.P., Severino D., Rodrigues M.R. and de Oliveira H.P. Phenotiazinium Dyes as Photosensitizers (PS) in Photodynamic Therapy (PDT): Spectroscopic Properties and Photochemical Mechanisms. *Advanced aspects of spectroscopy*. 2012. Vol.14. P.393–422.
- 232. Ткачева Т.Н., Ефимова С.Л., Клочков В.К., Сорокин А.В., Боровой И.А., Малюкин Ю.В. Спектроскопия взаимодействий неорганических наночастиц GdYVO₄:Eu³⁺ и органических полиметиновых красителей в водных растворах. Біофізичний вісник. 2012. Т. 28, № 1. С. 12–19.
- 233. Yefimova S.L., Bespalova I.I., Grygorova G.V., Sorokin A.V., Mateychenko P.V., Cui X.Q., Malyukin Yu.V. Synthesis and characterization of mesoporous CaCO₃@PSS microspheres as a depot system for sustained Methylene Blue delivering. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016. Vol. 236. P. 120-128.
- 234. Yefimova S.L., Tkacheva T.N., Maksimchuk P.O., Bespalova I.I.,

Hubenko K.O., Borovoy I.A., Grygorova G.V., Semynozhenko V.P., Grynyov R.S., Sorokin A.V., Malyukin Yu.V. Porous CaCO₃ carriers loaded with scintillation nanoparticles and photosensitizer molecules for photodynamic activation. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2018. Vol. 263. P. 128–134.

- 235. Volodkin D. ${\rm CaCO}_3$ templated micro-beads and -capsules for bioapplications. Advances in Colloid and Interface Science. 2014. Vol. 207. P. 306–324.
- 236. Peng C., Zhao Q., Gao C. Sustained Delivery of Doxorubicin by Porous CaCO3 and Chitosan/Alginate Multilayers-Coated CaCO₃ Microparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical* and Engineering Aspects. 2010. Vol. 353. P.132–139.
- 237. Laptenok S.P., Borst J.W., Mullen K.M., van Stokkum I.H., Visser A.J., van Amerongen H. Global analysis of Förster resonance energy transfer in live cells measured by fluorescence lifetime imaging microscopy exploiting the rise time of acceptor fluorescence. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2010. Vol. 12. P.7593–7602.
- 238. Lindhoud S., Westphal A.H., van Mierlo C.P., Visser A.J., Borst J.W. Rise-time of FRET-acceptor fluorescence tracks protein folding. *International journal of molecular sciences*. 2014. Vol. 15. P.23836–23850.
- 239. Tardivo J.P., Del Giglio A., de Oliveira C.S., Gabrielli D.S., Junqueira H.C., Tada D.B., Severino D., de Fátima Turchiello R., Baptista M.S. Methylene blue in photodynamic therapy: from basic mechanisms to clinical applications. *Photodiagnosis* and photodynamic therapy. 2005. Vol. 2. P.175–191.
- 240. Klochkov V.K., Grigorova A.V., Sedyh O.O., Malyukin Yu.V. The influence of agglomeration of nanoparticles on their superoxide dismutase-mimetic activity. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects.* 2012. V. 409. P. 176–182.
- 241. Klochkov V.K., Grigorova A.V., Sedyh O.O., Malyukin Yu.V. Characteristics of $nLnVO_4$:Eu³⁺ (Ln = La, Gd, Y, Sm) sols with nanoparticles of different shapes and sizes. *Journal of Applied Spectroscopy*. 2012. V. 79, No. 5. P. 726–730.

- 242. Теренин А.Н. Фотоника молекул красителя. Ленинград: Наука, 1967. с. 616.
- 243. Narband N., Uppal M., Charles W.D., Hyett G., Wilson M., Parkin P. The interaction between gold nanoparticles and cationic and anionic dyes: enhanced UV-visible absorption. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2009. V. 11. P. 10513–10518.
- 244. MekkawiD.,Abdel-MottalebM.S.F.Interaction and photostability od some xanthenes and selected azo sensitizing dyes with TiO₂ nanoparticles. *International Journal of Photoenergy*. 2005. V. 7. P. 95–101.
- 245. Воюцкий С.С. Курс коллоидной химии. Москва: Химия, 1975. с. 81–85.
- 246. Inbaray B.S., Chen B.H. Dye adsorption characteristics of magnetite nanoparticles coated with a biopolymer poly(y-glutamic acid). *Bioresource Technology*. 2011. Vol. 102. P. 8868–8876.
- 247. Saha B., Das S., Saika J., Das G. Preferential and enhanced adsorption of different dyes on iron oxide nanoparticles: a comparative study. *The Journal of Physical Chemistry C.* 2011. Vol. 115. P. 8024–8033.
- 248. Клочков В.К., Григорова А.В., Седых О.О., Малюкин Ю.В. Характеристики золей nReVO₄:Eu³⁺ (Re = La, Gd, Y, Sm) с наночастицами разной формы и размеров. *Журнал прикладной спектроскопии*. 2012. Т. 79, № 5. С. 738–742.
- 249. Smiley S.T., Reers M., Mottola-Hartshorn C., Lin M., Chen A., Smith T.W., Steele G.D. Jr, Chen L.B. Intracellular heterogeneity in mitochondrial membrane potentials revealed by a J-aggregate-forming lipophilic cation JC-l. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1991. V. 88. P. 3671–3675.
- 250. Salvioli S., Ardizzoni A., Franceschi C., Cossarizza A. JC-1, but not DiOC6(3) or rhodamine 123, is a reliable fluorescent probe to assess delta psi changes in intact cells: implications for studies on mitochondrial functionality during apoptosis. *FEBS Letters*. 1997. V. 411. P. 77–82.
- 251. Jones R.B., Lu L., Helgeson R., Bergstedt T.S., McBranch

D.W., Whitten D.G. Building highly sensitive dye assemblies for biosensing from molecular building blocks. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2001. V. 98, No. 26. P. 14769–14772.

- 252. Legrand O., Perrot J.Y., Simonin G., Baudard M., Marie J.P. JC-1: a very sensitive fluorescent probe to test Pgp activity in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2001. V. 97, No. 2. P. 502–508.
- 253. Kasha M. Molecular excitons in small aggregates, in: Spectroscopy of the excited state. New York: Premium Press, 1976. p. 337– 363.
- 254. McRae E.G., Kasha M. Enhancement of phosphorescence ability upon aggregation of dye molecules. *The Journal of Chemical Physics*. 1958. V. 28. P. 721–722.
- 255. Давыдов А.С. Теория молекулярных экситонов. Москва: Наука, 1968. с. 296.
- 256. Kasha M., Rawls H.R., El-Bayoumi M.A. The exciton model in molecular spectroscopy. *Pure and Applied Chemistry*. 1965. V. 11 P. 371–392.
- 257. Kasha M. Spectroscopy of the excited state. New York: Premium Press, 1976. p. 337–363.
- 258. Czikkely V., Forsterling H.D., Kuhn H. Extended dipole model for aggregates of dye molecules. *Chemical Physics Letters*. 1970. V. 6. P. 207–210.
- 259. Hassanzader A., Zeini-Isfahani A., Habibi M.H. Molecular exciton theory calculation based on experimental results for Solophenyl red 3BL azo dye-surfactants interactions. *Spectrochimica Acta* A. 2006. V. 64. P. 464–476.
- 260. Klochkov V., Kavok N., Grygorova G., Sedyh O., Malyukin Yu. Size and shape influence of luminescent orthovanadate nanoparticles on their accumulation in nuclear compartments of rat hepatocytes. *Material Science and Engineering C.* 2013. V. 33. P. 2708–2712.

НАЦІОНАЛЬНАЯ АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ ІНСТИТУТ СЦИНТИЛЯЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ

Стан та перспективи розвитку функціональних матеріалів для науки і техніки $^{\mathbb{R}}$

С.Л. Єфімова, П.О. Максимчук, В.К. Клочков

Поліфункціональні редокс-активні нанокристали ортованадатів рідкісноземельних елементів

Головний редактор Гриньов Б.В. Відповідальний секретар Щербіна Є.В. Комп'ютерна верстка Бараннік С.В.

Підписано до друку 18.10.2023 р. Формат 60х84 1/16. Папір офс. Гарнітура CenturySchoolbook Друк офс. Ум. друк.арк. 11,2. Тираж 120 прим.

> ІСМА Харків

> > 2023