

**РЕНТГЕНОЛЮМІНЕСЦЕНТНІ НАНОСТРУКТУРИ І МАТЕРІАЛИ: СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ, НАПРЯМИ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ****С. П. Туранська, О. Д. Щеглов, А. П. Кусяк, П. П. Горбик***Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України,  
вул. Олега Мудрака, 17, Київ 03164, Україна, e-пошта: sturanska@ukr.net*

*Виконано огляд наукових робіт, присвячених синтезу, вивченню властивостей та визначенню напрямів практичного використання перспективних рентгенолюмінесцентних наноструктур і матеріалів. Такі об'єкти можуть застосовуватися в різних галузях медицини, біології, техніки, приладобудування тощо. Пріоритети досліджень стосуються розвитку малоінвазивного лікування пухлинних захворювань методами фотодинамічної терапії, створення нанотехнологічної бази новітньої фармакології – фотофармакології, розробки нових ефективних засобів медичної радіографії, комп'ютерної томографії, стерилізації та дезінфекції, безпеки зберігання інформації та ін.*

*В галузі протипухлинної медицини та фотофармакології актуальними є проблеми створення та використання біосумісних ефективних нанодисперсних рентгенолюмінофорів та водних колоїдних розчинів на їх основі. Наведено літературні дані щодо рентгенолюмінесценції нанодисперсних частинок  $\text{LaF}_3:\text{Ce}, \text{Tb}$  і  $\text{LaF}_3:\text{Tb}$  та їх водних колоїдних систем. Їх спектри рентгенолюмінесценції були переважно обумовлені активацією наноструктур іонами  $\text{Tb}^{3+}$ . Відносна інтенсивність люмінесценції зростає зі збільшенням концентрації наночастинок. Посилення рентгенолюмінесценції зразків водних суспензій може бути досягнуто при покритті наночастинок ізолюючим від впливу води неорганічним шаром  $\text{LaF}_3$  або органічним шаром  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$ . Найбільш імовірно, що таке покриття зменшує втрати енергії внаслідок взаємодії частинок з розчинником. Отримані наночастинки  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$  характеризувалися розмірами приблизно 25 нм, стабільністю у водному середовищі та мали високу біосумісність.*

*З метою застосування в фотодинамічній терапії здійснено розробку біосумісного композиту наночастинок  $\beta\text{-NaGdF}_4:\text{Tb}^{3+}$  з фотосенсибілізатором бенгальським рожевим (3',4',5',6'-тетрахлор-2,4,5,7-тетрайодфлуоресцеїн). Ефективність фотодинамічної терапії *in vivo* становила близько 90% щодо пригнічення росту пухлини HerG2, прищепленої підшкірно позбавленим шерсті мишам, після застосування дози рентгенівського опромінення 1.5 Гр. Спостерігалися також серйозні порушення функцій селезінки, легень і нирок тварин при тривалості рентгенівського опромінення більше 20 хв.*

*Новий підхід до лікування пухлинних захворювань із поєднанням радіо- і фотодинамічної терапії заснований на припущенні, що доповнення традиційної радіотерапії фотодинамічною терапією дозволить здійснювати лікування із застосуванням менших доз випромінювання. Очікується, що розробка фотодинамічної терапії, індукованої низькими дозами рентгенівського випромінювання, буде сприяти значним крокам уперед, як у фундаментальних дослідженнях, так і в клінічному застосуванні, для лікування глибоко розташованих пухлин у найближчому майбутньому.*

*Оскільки коефіцієнт поглинання рентгенівського випромінювання сильно зростає зі збільшенням атомного номера хімічного елемента, для створення високоефективних рентгенолюмінофорів використовують функціональні складові з великою густиною, або*

*такі, що містять важкі елементи. Цей принцип використовується при розробках рентгенолюмінофорів як неорганічної, так і органічної природи. Показано, що при збудженні матеріалів рентгеновським випромінюванням спостерігалася люмінесценція, ефективність якої для порошків була набагато нижчою, ніж для спечених керамічних зразків. Для досягнення ефективної рентгенолюмінесценції структур на основі органічних молекул, під час їх синтезу використовують хімічний дизайн із заміною певних атомів на атоми важких галогенів. Показано, що подібні органічні сцинтилятори можуть застосовуватися в неdestructивній радіографії при низьких рівнях радіаційного опромінення.*

**Ключові слова:** *рентгенолюмінесценція, наноструктури, нанохімічний синтез, оптимізація, медицина, біологія, техніка.*

## **ВСТУП**

На початку ХХІ століття набула актуальності проблема створення молекулярних та нанорозмірних саморухомих структур, що за своїми функціональними можливостями визначались як молекулярні машини, наномотори, нанороботи тощо, здатні здійснювати комплекс практичних дій хімічного, технологічного, біологічного або медичного характеру на атомному, молекулярному та генному рівнях [1, 2]. Для організації переміщень і конструювання таких структур використовують фрагменти молекул ДНК, м'язові нановолокна [3, 4], фотозбуджені та метастабільні стани наночастинок, асиметричний розподіл електричних полів у напрямку руху, флуктуаційні процеси молекулярної й електричної природи [5, 6], кільцеподібні біомолекули, «нанизані» на лінійний «місток» з амінокислот [7, 8] тощо.

В той же час було запропоновано альтернативний нанохімічний підхід, використаний в роботі [9], в якій синтезовано та досліджено магнітні наночастинок (НЧ)  $Fe_2O_3$ , інкапсульовані тонкою кремнеземною оболонкою, яку функціоналізували флуоресцентними барвниками та групами LH–RH для біотаргетування на специфічні рецептори ракових клітин. Їх контрольований рух в біологічних середовищах контролюється зовнішнім магнітним полем. Такі ієрархічно побудовані наночастинок, визначені як «наноклініки», характеризувались можливостями підвищувати контраст магнітно-резонансної та оптичної візуалізації в дослідженнях біологічних ефектів, а також здійснювати прицільну локальну магнітокеровану терапію раку.

В наші дні, через чверть століття, в роботах [10–20] розвинено та підсумовано досягнення і проаналізовано напрямки розвитку наукових підходів в галузі створення саморухомих структур і нанороботів з розширеними можливостями, які призначені для виконання різних актуальних завдань, зокрема, в медицині та біології. Однак, практичне застосування наведених нано- та молекулярних саморухомих структур з метою, наприклад, спрямованого транспортування лікарських засобів або виконання інших корисних функцій, до цього часу залишається проблематичним, а їх дослідження мають лабораторний, доклінічний характер.

Альтернативний нанохімічний підхід [9] на цей час отримав розвиток пріоритетного характеру при реалізації концепції хімічного конструювання магніточутливих нанокомпозитів (НК) типу ядро-оболонка з багаторівневою ієрархічною шаруватою наноархітектурою оболонки, здатних до виконання функцій медико-біологічних нанороботів: розпізнавання специфічних клітин, вірусів та біомакромолекул у біологічних середовищах; адресної доставки і депонування лікарських препаратів у клітинах- та органах-мішенях; комплексної локальної хіміо-, імуно-, нейтронзахоплювальної-, гіпертермічної-, фотодинамічної терапії (ФДТ) та магнітно-резонансної томографічної діагностики в режимі реального часу; детоксикації організму шляхом адсорбції токсинів,

вірусних частинок, іонів важких металів, тощо та їх видалення за допомогою магнітного поля [21, 22].

В минулі три роки такі НК опрацьовуються [23] з метою їх застосування в новітній науково-практичній міждисциплінарній галузі – фотофармакології [24–30]. Фотофармакологія [31] використовує метод адресної доставки ліків у будь-яке цільове місце та їх вивільнення за допомогою впливу електромагнітного випромінювання біологічно безпечного спектрального діапазону. Такий новий метод здатний покращити специфічність ліків, зменшуючи побічні ефекти. Енергія електромагнітного випромінювання використовується для зміни форми та хімічних властивостей препарату, що може призводити до різних механізмів його дії. Це робиться для того, щоб зрештою контролювати час і місце активності ліків, запобігати побічним ефектам, небажаним наслідкам та токсичності. Мета застосування методології фотофармакології полягає у зменшенні системної токсичності препаратів та виникнення резистентності, одночасно досягаючи безпрецедентної ефективності лікування.

Поєднання концепції магніточутливих багаторівневих НК з функціями нанороботів зі стратегією фотофармакології дасть можливість реалізувати їх переваги в одній розробці [23].

Це можливо, наприклад тому, що здійснення функцій ФДТ [32–41] та фотофармакологічного процесу за допомогою магніточутливих поліфункціональних НК має спільну основу: використання електромагнітного випромінювання необхідного спектрального діапазону. У випадку використання високопроникного «м'якого» рентгенівського випромінювання, безпечного для організму пацієнтів, обидві методології можуть забезпечити малоінвазивне лікування злоякісних пухлинних утворень, локалізованих як у м'яких тканинах на будь-яких відстанях від поверхні, так і важкодоступних ділянках організму, наприклад, органах черепа. Зазначимо, що рентгенолюмінесцентні НК, інтегровані в середовище біоактивної кераміки [23], також можуть бути використані для фотодинамічної протипухлинної терапії в лікуванні кісткових захворювань, ускладнених пухлинними процесами.

Наведені дані свідчать, що рентгенолюмінесцентний компонент в структурі складних нанокompatитів медико-біологічного призначення має важливе значення та є предметом постійного розвитку та удосконалення в сфері сучасних нанотехнологій.

Крім того зазначимо, що результати досліджень рентгенолюмінесцентних наноструктур також можуть бути корисними для технічних застосувань, зокрема, при створенні люмінесцентних детекторів високоенергетичного електромагнітного випромінювання, розробках фото- та оптоелектронних приладів, люмінесцентних джерел світла тощо. На цей час накопичені результати розробок, наукових досліджень та застосувань в різноманітних галузях використання рентгенолюмінесцентних наноструктур, складають самостійний, актуальний та важливий науково-практичний напрям, що має значні напрацювання та активно розвивається в світі.

Тому за мету цієї роботи обрано огляд нових праць, що стосуються розробок, дослідження властивостей та напрямів практичних використань рентгенолюмінесцентних наноструктур. Матеріали такого огляду можуть бути корисними, зокрема, для визначення перспективних варіантів нанохімічного синтезу нових типів багатофункціональних оптимізованих наноструктур, перспективних для використання в медицині, біології, техніці.

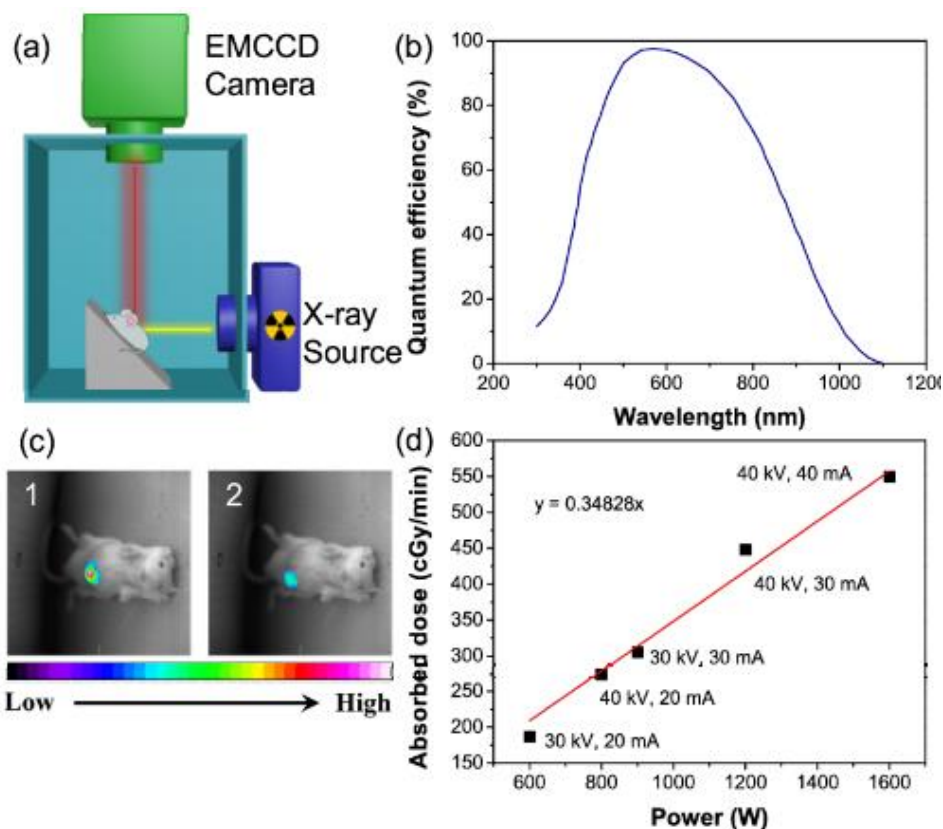
## **РЕНТГЕНОЛЮМІНОФОРИ ДЛЯ ФОТОДИНАМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ І ФОТОФАРМАКОЛОГІЇ**

В роботі [42] запропоновано стратегію синтезу та використання нового високоєфективного рентгенолюмінофора з короткохвильовим інфрачервоним (SWIR, 900–1700 нм) люмінесцентним випромінюванням, засновану на ефективному процесі

передачі енергії між станом переносу заряду (CTS)  $\text{Yb}^{3+}$  та рівнями 6IJ  $\text{Gd}^{3+}$ , а також  $\text{Gd}^{3+}$ - $\text{Gd}^{3+}$ . Синтезовано новий люмінофор на основі фази  $\text{BaGd}_2\text{ZnO}_5$ , що збуджується високопроникним рентгенівським випромінюванням, з ефективною SWIR-люмінесценцією та продемонстровано його перспективність для застосування в досить глибоких біологічних тканинах.

Леговані  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  та  $\text{Y}^{3+}$  люмінофори  $\text{BaGd}_2\text{ZnO}_5$  ( $\text{BaGd}_{1.2}\text{Y}_{0.8}\text{ZnO}_5$ ) синтезували твердофазним методом. Стехіометричні кількості  $\text{BaCO}_3$  (AR),  $\text{ZnO}$  (AR),  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  (4N),  $\text{Y}_2\text{O}_3$  (4N),  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  (4N) змішують суспендуванням в етанолі. Після сушіння на повітрі суміші подрібнюють у ступці та ретельно розмелюють, потім нагрівають у муфельній печі при  $500^\circ\text{C}$  протягом 1 год та  $1400^\circ\text{C}$  протягом 3 год. Отримані зразки виймають, повторно розмелюють і тестують.

Порошкові рентгенодифрактограми свідчать, що зразки  $\text{BaGd}_{1.2}\text{Y}_{0.8}\text{ZnO}_5$  (BGYZ):3%  $\text{Yb}^{3+}$  добре узгоджуються зі стандартною орторомбічною фазою  $\text{BaGd}_2\text{ZnO}_5$  (ICSD-88602), і вказують на те, що  $\text{Y}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  успішно включені в кристалічну ґратку матриці хазяїна та займають позицію  $\text{Gd}^{3+}$  завдяки тому ж валентному стану  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  та  $\text{Yb}^{3+}$ . Зображення SEM вказують, що синтезований зразок характеризується мікронними розмірами.



**Рис. 1.** Принципова схема та умови експерименту з дослідження візуалізації рентгенолюмінесценції in vivo [42]

На Рис. 1a наведена принципова схема експерименту з дослідження візуалізації рентгенолюмінесценції in vivo, заснований на EMCCD-технології використання датчика зображення, здатного виявляти і кількісно вимірювати окремі фотони; крива квантової ефективності камери EMCCD (b); залежність люмінесценції з використанням рентгенівського збудження у короткохвильовому інфрачервоному діапазоні, дослідних мишей (c), яким вводили люмінофори під шкіру (1) та шлунок (2); поглинена доза рентгенівського опромінення в залежності від різної контрольної потужності (d). Час експозиції для візуалізації становить 5 секунд.

Виходячи з наведених даних, розроблений ефективний рентгенівський SWIR-люмінофор  $\text{Yb}^{3+}$ -BGYZ [42] може бути використаний як флуоресцентний зонд для отримання зображень глибоких тканин у галузі біомедичної візуалізації, а також рентгенстимульованого джерела ІЧ-випромінювання в ФДТ.

Розробка матеріалів, що реагують на випромінювання, таких як наносцинтилятори, відкриває можливості для різноманітних нових унікальних терапевтичних застосувань. Зокрема, здатність нанофосфорів служити агентами молекулярної візуалізації в нових методах, таких як рентгенолюмінесцентна комп'ютерна томографія (XLCT), останнім часом викликає значний науково-практичний інтерес. Наприклад, в роботі [43] представлено радіолюмінесцентну наноплатформу  $\text{NaGdF}_4@ \text{NaGdF}_4:\text{Tb}@ \text{NaYF}_4$ , що складається з нанофосфорів, легованих Tb, з унікальною архітектурою [44] типу ядро/оболонка/оболонка (core/shell/shell, CSS) для отримання оптимального оптичного випромінювання під час рентгенівського збудження.

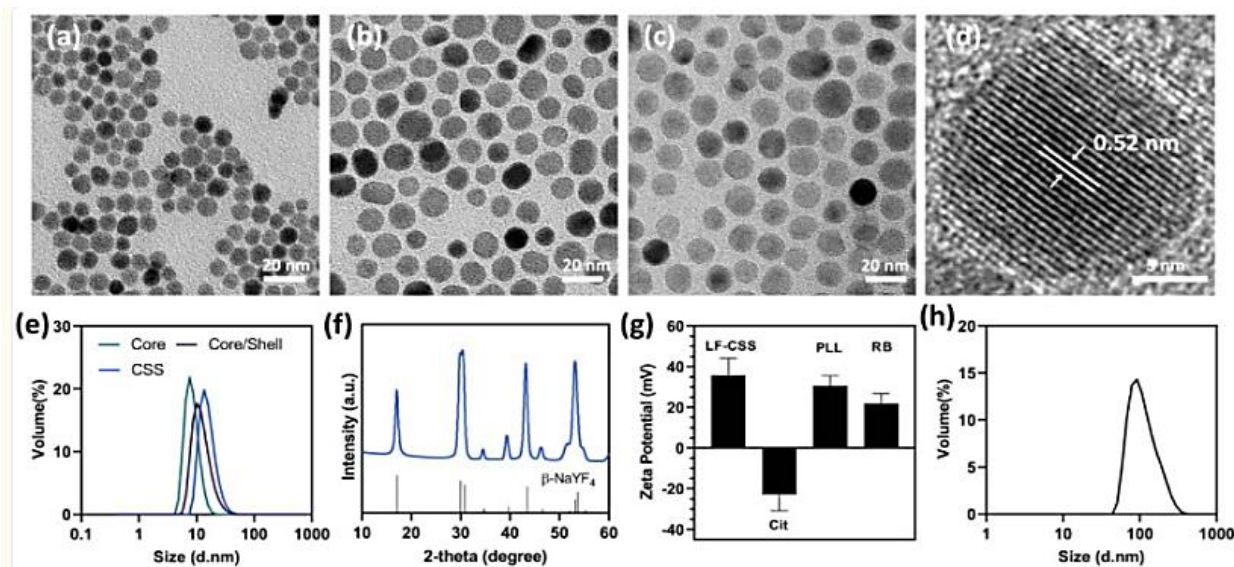
Для синтезу наночастинок  $\text{NaGdF}_4$  (ядро), 1 ммоль  $\text{Gd}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  розчиняли в тригорлій колбі (100 мл) у суміші 6 мл олеїнової кислоти і 15 мл октадецену. Отриману суміш нагрівали до  $130^\circ\text{C}$  у вакуумі 60 хв, потім охолоджували до кімнатної температури в потоці азоту. Далі, 2.5 ммоль NaOH і 4 ммоль  $\text{NH}_4\text{F}$  розчиняли в метанолі і додавали до суміші. Після цього реакційну суміш неперервно збовтували протягом ночі при кімнатній температурі і потім нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  протягом 30 хв для видалення метанолу. Після продування азотом реакційну суміш нагрівали до  $300^\circ\text{C}$  протягом 120 хв в атмосфері азоту. Отримані наночастинок (ядро) осаджували і тричі промивали етанолом, потім диспергували в 10 мл циклогексану.

Для приготування наночастинок  $\text{NaGdF}_4@ \text{NaGdF}_4:\text{Tb}$  ядро/оболонка,  $\text{Gd}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $x$  ммоль,  $x = 0.95; 0.9; 0.85; 0.8; 0.7; 0.5$ ) і  $\text{Tb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( $1 - x$  ммоль) розчиняли в суміші 6 мл олеїнової кислоти і 15 мл октадецену. Суміш потім нагрівали до  $130^\circ\text{C}$  у вакуумі протягом 60 хв для видалення залишку води й утворення прозорого попередника олеату. Після цього розчин охолоджували до  $80^\circ\text{C}$  і до нього впорскували 4 мл попередньо приготованих наночастинок  $\text{NaGdF}_4$  (ядро). Отриману суміш витримували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 30 хв у вакуумі для видалення надлишку циклогексану, потім охолоджували до кімнатної температури. Згодом до суміші вводили 10 мл розчину метанолу, в якому містилося 2.5 ммоль NaOH і 4 ммоль  $\text{NH}_4\text{F}$ , і збовтували протягом ночі. Після цього реакційну суміш спочатку нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  протягом 30 хв для видалення метанолу, потім нагрівали до  $300^\circ\text{C}$  протягом 2 год у потоці азоту. Продукти реакції охолоджували до кімнатної температури і осаджували етанолом. Отримані наночастинок ядро/оболонка тричі промивали етанолом і диспергували в 5 мл циклогексану.

Для приготування наночастинок  $\text{NaGdF}_4@ \text{NaGdF}_4:\text{Tb}@ \text{NaYF}_4$  ядро/оболонка/оболонка, 1 ммоль  $\text{Y}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  розчиняли в суміші 6 мл олеїнової кислоти і 15 мл октадецену. Суміш потім нагрівали до  $130^\circ\text{C}$  у вакуумі протягом 60 хв для видалення залишку води й утворення прозорого попередника олеату. Після цього розчин охолоджували до  $80^\circ\text{C}$  і до нього впорскували 2 мл попередньо приготованих наночастинок  $\beta\text{-NaGdF}_4@ \beta\text{-NaGdF}_4:\text{Tb}$  ядро/оболонка. Отриману суміш витримували при  $80^\circ\text{C}$  протягом 30 хв у вакуумі для видалення надлишку циклогексану, потім охолоджували до кімнатної температури. Згодом до суміші вводили 10 мл розчину метанолу, в якому містилося 2.5 ммоль NaOH і 4 ммоль  $\text{NH}_4\text{F}$ , і збовтували протягом ночі. Після цього реакційну суміш спочатку нагрівали до  $110^\circ\text{C}$  протягом 30 хв для видалення метанолу, потім нагрівали до  $300^\circ\text{C}$  протягом 2 год у потоці азоту. Продукти реакції охолоджували до кімнатної температури і осаджували етанолом. Отримані наночастинок ядро/оболонка тричі промивали етанолом і диспергували в 2 мл циклогексану.

Отже: НЧ  $\text{NaGdF}_4@ \text{NaGdF}_4:\text{Tb}@ \text{NaYF}_4$  ядро/оболонка/оболонка синтезували модифікованим методом *ко*-преципітації із послідовним епітаксіальним ростом оболонок

на ядрах NaGdF<sub>4</sub>. Ядра NaGdF<sub>4</sub> покривали двома шарами: внутрішнім і зовнішнім. Внутрішній шар утворювали нанокристали NaGdF<sub>4</sub>, активовані тербієм (NaGd<sub>1-x</sub>F<sub>4</sub>:Tb<sub>x</sub>), де  $x$  становить змінну концентрацію активатора ( $x = 0.10; 0.15; 0.20; 0.30$  і  $0.50$ ), таким чином, внутрішній шар являє собою люмінесцентну оболонку. Для опосередкування поверхневого гасіння, обумовленого резонансним перенесенням енергії йонами активатора до поверхневих дефектів і лігандів, на поверхню наночастинок ядро/оболонка NaGdF<sub>4</sub>@NaGdF<sub>4</sub>:Tb наносили інертний шар NaYF<sub>4</sub> (Рис. 2).

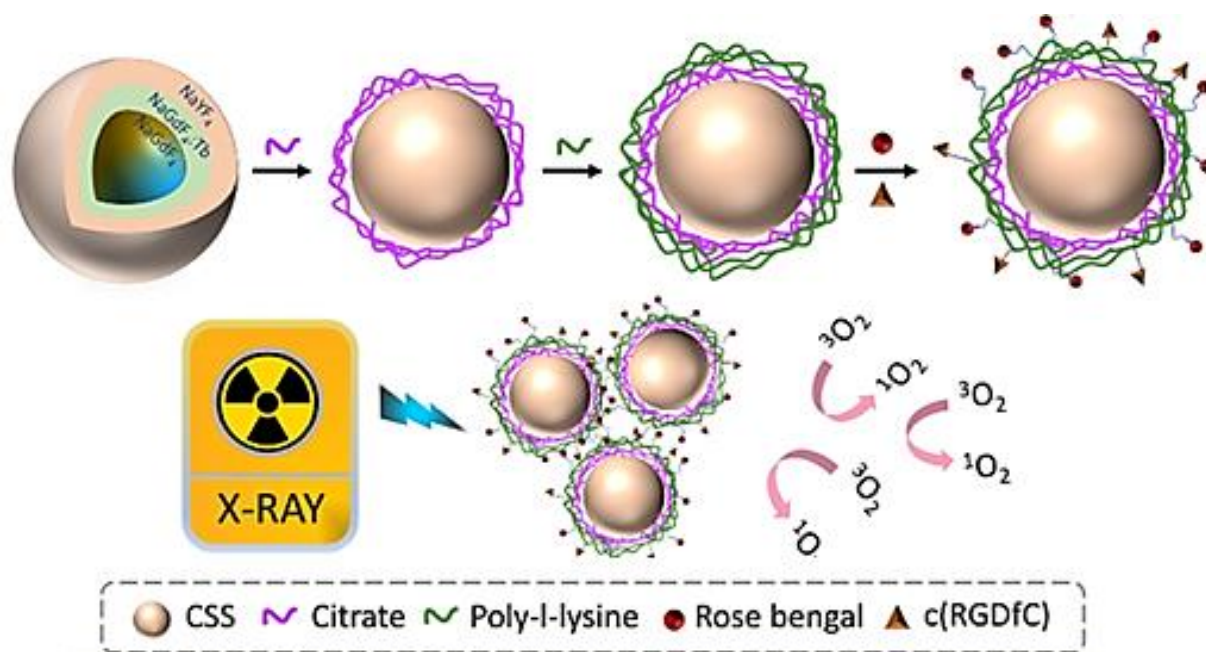


**Рис. 2.** Зображення TEM (a) ядра NaGdF<sub>4</sub>, (b) структури типу ядро/оболонка NaGdF<sub>4</sub>@NaGdF<sub>4</sub>:Tb та (c) наночастинок (НЧ) NaGdF<sub>4</sub>@NaGdF<sub>4</sub>:Tb@NaYF<sub>4</sub> ядро/оболонка/оболонка (CSS). (d) Зображення HRTEM НЧ NaGdF<sub>4</sub>@NaGdF<sub>4</sub>:Tb@NaYF<sub>4</sub> (CSS). (e) Розподіл розмірів наночастинок CSS, вимірний за допомогою динамічного розсіяння світла (DLS). (f) Рентгенівська дифрактограма отриманих НЧ CSS. (g) Результати вимірювання дзета-потенціалу на кожному етапі процесу синтезу пошарового покриття. (h) DLS-профіль нанокон'югатів CSS-RB у воді MQ [43]

Далі було використано методика електростатичного пошарового осадження для покриття наночастинок полі-L-лізином (PLL), що несе первинні аміногрупи. RB та цільовий пептид с(RGD) потім були іммобілізовані на поверхні наночастинок, покритих PLL, через амідний та тіофірний зв'язок, відповідно. Після впливу рентгенівського опромінення наночастинок CSS можуть трансформувати високоенергетичні рентгенівські фотони у видиме світло та згодом стимулювати RB до генерації цитотоксичного синглетного кисню (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), як показано на схемі (Рис. 3).

При рентгенівському опроміненні наночастинок NaGdF<sub>4</sub>@NaGdF<sub>4</sub>:Tb@NaYF<sub>4</sub> ядро/оболонка/оболонка виявляли типову для Tb<sup>3+</sup> емісію з піками 489, 545, 584 і 629 нм, що може бути обумовлено переходами 5D<sub>4</sub> → 7F<sub>j</sub> ( $j = 6 - 3$ ) Tb<sup>3+</sup>. Наночастинок ядро/оболонка/оболонка, що містили люмінесцентну оболонку складу NaGdF<sub>4</sub>:15Tb, виявляли мінімальну інтенсивність рентгенолюмінесценції як результат небажаного переносу енергії, пов'язаного з більш високою концентрацією активатора Tb<sup>3+</sup>. Шляхи гасіння залежної від концентрації люмінесценції, такі як крос-релаксація і міграція енергії, створюють нерадіаційне перенесення енергії між активаторами люмінесценції, що призводить до значного зменшення ефективності рентгенолюмінесценції. Більш конкретно, іони Tb<sup>3+</sup> у високій концентрації мають тенденцію до кластеризації, що супроводжується посиленням резонансного переносу енергії серед іонів Tb<sup>3+</sup>. Підвищення іон-іонної взаємодії може збільшувати імовірність того, що енергія збудження 5D<sub>4</sub> буде

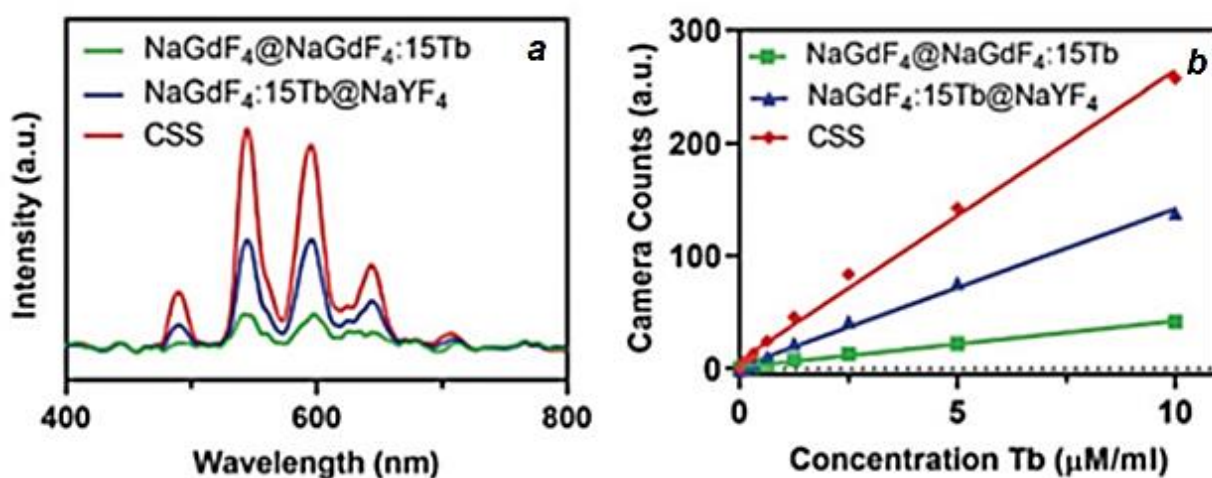
затримана центрами гасіння і, таким чином, відбудеться значна втрата енергії збудження. Наприклад, з літературних даних відомо, що відбувається гасіння емісії  $5D_4$  люмінофора  $Li_2SrSiO_4:Tb^{3+}$  при концентрації Tb 4% мол. На Рис. 4a показані спектри рентгенолюмінесценції трьох типів наночастинок, зокрема  $NaGdF_4@NaGdF_4:15Tb@NaYF_4$  ядро/оболонка/оболонка,  $NaGdF_4:15Tb@NaYF_4$  ядро/оболонка і  $NaGdF_4@NaGdF_4:15Tb$  ядро/оболонка. Як і очікувалось, наночастинок  $NaGdF_4@NaGdF_4:15Tb$  ядро/оболонка виявляли дуже слабку рентгенолюмінесценцію внаслідок нерадіаційного поверхневого гасіння. На противагу, значне посилення рентгенолюмінесценції спостерігалось для наночастинок  $NaGdF_4@NaGdF_4:15Tb@NaYF_4$  ядро/оболонка/оболонка і  $NaGdF_4:15Tb@NaYF_4$  ядро/оболонка. Підвищений вихід люмінесценції обумовлений блокуванням небажаного переносу енергії до поверхневих центрів гасіння інертною оболонкою  $NaYF_4$ . Важливо, що інтенсивність рентгенолюмінесценції наночастинок  $NaGdF_4@NaGdF_4:15Tb@NaYF_4$  ядро/оболонка/оболонка при 545 нм приблизно у 2 рази вища, ніж звичайних наночастинок  $NaGdF_4:15Tb@NaYF_4$  ядро/оболонка. Для візуалізації посилення рентгенолюмінесценції, три типи наночастинок диспергували у воді MQ і суспензії з різними концентраціями Tb переносили в 96-лунковий планшет з темним дном. При рентгенівському опроміненні вихід сцинтиляційного світла зростає в залежності від концентрації (Рис. 4b).



**Рис. 3.** Схема синтезу НЧ  $NaGdF_4@NaGdF_4:Tb@NaYF_4$  типу ядро/оболонка/оболонка та генерації цитотоксичного синглетного кисню ( $^1O_2$ ) за впливу рентгенівського опромінення [43]

Так, при однакових концентраціях Tb, наночастинок ядро/оболонка/оболонка були приблизно в 1.84 рази яскравішими, ніж їх аналог ядро/оболонка. Декілька аспектів можуть сприяти підвищенню інтенсивності рентгенолюмінесценції наночастинок ядро/оболонка/оболонка. По-перше, завдяки високому коефіцієнту поглинання рентгенівського випромінювання ( $3.11 \text{ cm}^2/\text{g}$  при 100 keV), Gd може добре поглинати фотони рентгенівського випромінювання з енергією, що трохи перевищує його енергію К-зони (50.3 keV). Вважається, що в процесі емісії рентгенолюмінесценції складові Gd виконують роль рентгеносенсibilізаторів, що передають отриману енергію рентгенівського випромінювання до люмінесцентних центрів. При однаковій концентрації  $Tb^{3+}$ , наночастинок ядро/оболонка/оболонка містили приблизно в 1.58 рази більше  $Gd^{3+}$ ,

ніж звичайні наночастинки ядро/оболонка. Це означає, що наночастинки ядро/оболонка/оболонка можуть викликати більше ослаблення інтенсивності рентгенівського випромінювання. Більш інтенсивне поглинання рентгенівських фотонів, імовірно, відіграє фундаментальну роль у покращенні емісії рентгенолюмінесценції. Більше того, у наноархітектурі ядро/оболонка/оболонка, всі активатори люмінесценції  $Tb^{3+}$  були просторово оточені внутрішньою оболонкою розміром 2 нм, що обумовлювало значне підвищення ефективності переносу енергії. Внаслідок побудови ультратонкої люмінесцентної оболонки та стратегії зосередження енергії, міграція збуджених пар електрон-дірка через ґратку носія значною мірою обмежувалася всередині люмінесцентного шару і вичерпування енергії збудження шляхом міграції на велику віддаль значно зменшувалося. Внаслідок, велика кількість пар електрон-дірка радіаційно рекомбінують у центрах люмінесценції, що призводить до посилення емісії рентгенолюмінесценції. Також було відмічено, що ізоляція активаторів ( $Tb^{3+}$ ) в окремому шарі може пригнічувати нерадіаційну взаємодію між активаторами і дефектними центрами гасіння, зокрема, внутрішніми дефектами і поверхневими дефектами.



**Рис. 4.** Спектри рентгенолюмінесценції наночастинок змінної наноархітектури (a) та залежність інтенсивності люмінесценції різних систем від концентрації Tb (b) [43]

Далі на поверхні таких нанолюмінофорів ядро/оболонка/оболонка прикріплювали фотосенсибілізатор бенгальський рожевий і досліджували здатність отриманого композиту до фотодинамічної терапії після рентгенівського опромінення. Пептид RGD використовували для прицільного зв'язування з клітинами гліобластоми U87 MG. Після утворення комплексу з фотосенсибілізатором і пептидом RGD, композитні наночастинки ефективно поглиналися клітинами U87 MG, при рентгенівському опроміненні спостерігалось потужне утворення активних форм кисню, що призводило до збільшення пошкодження ДНК і загибелі клітин.

Фотосенсибілізатор бенгальський рожевий (RB) і пептид RGD іммобілізували на поверхні наночастинок ядро/оболонка/оболонка, покритих полі-L-лізином (PLL), через амідний і тіоєфірний зв'язок, відповідно. Для покриття наночастинок PLL, що містить первинні аміногрупи, використовували методику електростатичного пошарового нанесення. Для кон'югації з фотосенсибілізатором і специфічним до клітин-мішеней пептидом, наночастинки ядро/оболонка/оболонка обробляли кислотою для видалення гідрофобних лігандів олеату, потім отримані вільні від ліганду наночастинки покривали цитратом натрію.

Покриті цитратом (Cit) наночастинки ядро/оболонка/оболонка (CSS) синтезували так: 1.5 мл розчину цитрату натрію (0,2 M) поміщували в тюрбик мікроцентрифуги, в якому містилося 10 мг наночастинок CSS, вільних від ліганду, отриману суміш обробляли

ультразвуком при кімнатній температурі 60 хв. Наночастинки CSS@Cit відокремлювали центрифугуванням при 14000 об/хв протягом 30 хв, тричі промивали водою MQ й етанолом і диспергували в 1.5 мл води MQ.

Для синтезу покритих PLL наночастинок CSS, спочатку 750 мкл розчину PLL (1 мг/мл) змішували з 750 мкл розчину CSS@Cit. Після цього рН суміші доводили до 12 з використанням розчину NaOH (1 н), отриманий розчин обробляли ультразвуком при кімнатній температурі 30 хв. Продукти реакції тричі промивали водою MQ і диспергували у воді.

Для приготування нанокон'югату RGD-CSS-RB, 1 мг RB розчиняли в 1,5 мл води MQ. До суміші додавали 0.5 мл DMSO (диметилсульфоксид), 2.7 мг EDC (1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодимід) і 6.1 мг NHS (N-гідроксисукцинімід) та витримували в темноті 2 год. Потім 500 мкл приготованого розчину RB і 100 мкл (1 мг/мл) крос-лінкера сульфо-SMCC (сульфосукцинімідил-4-(N-малеїдометил)циклогексан-1-карбоксилат) додавали до 1 мл суспензії наночастинок CSS@Cit@PLL (5 мг/мл). Отриману суміш енергійно збовтували протягом ночі в темноті. Нанокон'югати CSS-RB двічі промивали водою MQ для видалення незв'язаних RB і SMCC та диспергували в 1 мл води MQ. Прикріплення пептидів c(RGDfC) до композитних наночастинок CSS-RB відбувалося за рахунок утворення тіефірних зв'язків, отримані нанокон'югати RGD-CSS-RB декілька разів промивали водою MQ для видалення незв'язаних пептидів.

У дослідженнях *in vitro* було показано, що застосування нанокон'югатів RGD-CSS-RB у поєднанні з рентгенівським опроміненням може індукувати посилення пошкоджень ДНК і збільшення загибелі клітин, у той час як наночастинки CSS були толерантними щодо клітин. При рентгенівському опроміненні, наночастинки CSS можуть здійснювати перетворення високої енергії рентгенівських фотонів на видиме світло, що обумовлює стимуляцію RB до генерації цитотоксичного синглетного кисню ( $^1\text{O}_2$ ). Ці дослідження свідчать про перспективність наноліюмофорів CSS і їх подальшої розробки для застосування в тераностиці [43].

У роботі [45] описано комбінований підхід до лікування пухлинних захворювань із поєднанням радіо- і фотодинамічної терапії, заснований на припущенні, що доповнення традиційної радіотерапії фотодинамічною терапією дозволить здійснювати лікування із застосуванням менших доз випромінювання. За цією концепцією, наночастинки, здатні до сцинтиляції чи стійкої люмінесценції, з прикріпленими фотосенсибілізаторами, такими як порфірини, застосовуються *in vivo* для ФДТ після їх доставки в зону лікування. Під впливом іонізуючої радіації, наприклад, рентгенівського випромінювання, наночастинки здійснюють емісію у вигляді сцинтиляції чи стійкої люмінесценції, що призводить до активації фотосенсибілізатора, як наслідок, відбувається продукція синглетного кисню ( $^1\text{O}_2$ ). Дослідження показали, що  $^1\text{O}_2$  може бути ефективним для загибелі пухлинних клітин.

Як відомо, для ефективної протипухлинної терапії потрібно застосовувати рентгенівське випромінювання у високих дозах ( $>5.0$  Гр), що невідворотно призводить до пошкодження нормальних тканин. Тому зниження дози рентгенівського випромінювання є найбільш важливим для практичного застосування фотодинамічної терапії у глибоких тканинах [46]. Очікується, що розробка фотодинамічної терапії, індукованої низькими дозами рентгенівського випромінювання, буде сприяти значним крокам уперед, як у фундаментальних дослідженнях, так і в клінічному застосуванні, для лікування глибоко розташованих пухлин у найближчому майбутньому [47].

Для мінімізації побічних ефектів фотодинамічної терапії автори [46] розробили наночастинки для стійкої люмінесценції (PLNPs), активовані W(VI), складу  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}$  (ZGO:Cr/W), які мали більш високу інтенсивність і тривалість стійкої люмінесценції після такої ж дози опромінення, ніж традиційні PLNPs  $\text{ZnGa}_2\text{O}_4:\text{Cr}$  (ZGO:Cr). Поєднуючи такі наночастинки з фотосенсибілізатором Zn(II) фталоціанін тетрасульфонова кислота

(ZnPcS4), отримували наноплатформу для фотодинамічної терапії ZGO:Cr/W–ZnPcS4. Стійка люмінесценція могла тривати після вимкнення джерела рентгенівського випромінювання, збуджуючи фотосенсибілізатор, обумовлюючи значне зниження дози опромінення ( $\approx 0.18$  Гр) і мінімізацію побічних ефектів фотодинамічної терапії.

Для синтезу НЧ ZGO:Cr/W складу  $\text{ZnGa}_{1.990}\text{O}_4:0.005\text{Cr}$ ,  $0.005\text{W}$  застосовували гідротермічний метод у комбінації з наступним прожарюванням на повітрі.  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.2668 г, 0.897 ммоль),  $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (0.4565 г, 1.785 ммоль),  $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.0015 г, 0.0045 ммоль) і  $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (0.0018 г, 0.0045 ммоль) з'єднували разом і енергійно перемішували. Загальний об'єм доводили до 16 мл з використанням надчистої води. Потім швидко додавали розчин гідроксиду амонію (28% мас.), доводячи рН до 6.5, і поступово утворювався білий осад. Після 30 хв перемішування, суміш переносили в автоклав з тефлоновим покриттям (25 мл). Автоклав поміщали в піч при  $180^\circ\text{C}$ . Через 12 год взаємодії система охолоджувалась при кімнатній температурі. Отриману сполуку промивали три рази надчистою водою з використанням центрифуги (9000 об/хв), потім висушували при  $60^\circ\text{C}$  декілька годин. Отриманий в результаті сухий порошок прожарювали на повітрі при  $950^\circ\text{C}$  протягом 4 год.

Для функціоналізації поверхні наночастинок порошок ZGO:Cr/W розмочували і перемелювали 30 хв в мінімальній кількості етанолу. Потім зразок диспергували в  $5 \times 10^{-3}\text{M}$  розчині NaOH обробкою ультразвуком 3 год і енергійно перемішували протягом наступних 12 год. Отриманий розчин центрифугували 5 хв при 1000 об/хв для вилучення великих частинок, надосадовий розчин центрифугували 10 хв при 8000 об/хв і збирали осад, який двічі промивали з використанням центрифуги, спочатку надчистою водою, потім DMF (N,N-диметилформамід). Осад повторно диспергували в 10 мл DMF обробкою ультразвуком, потім додавали 80 мкл APTES ((3-амінопропіл)триетоксисилан) з енергійним перемішуванням при  $85^\circ\text{C}$  протягом 12 год. Наночастинки ZGO:Cr/W–NH<sub>2</sub> збирали центрифугуванням, промивали спочатку DMF, потім надчистою водою для видалення залишку APTES. Отримані в результаті наночастинки ZGO:Cr/W–NH<sub>2</sub> диспергували в 5 мл надчистої води (2.5 мг/мл).

Синтезували наноплатформу ZGO:Cr/W–ZnPcS4 для фотодинамічної терапії. 6 мл ZnPcS4 (200 мкг/мл) змішували з 4 мл ZGO:Cr/W–NH<sub>2</sub> (2.5 мг/мл) і обробляли ультразвуком 30 хв. Потім суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі в темноті протягом 24 год. Отримані комплексні НЧ ZGO:Cr/W–ZnPcS4 промивали три рази надчистою водою з використанням центрифуги (8500 об/хв) для видалення залишку ZnPcS4, потім повторно диспергували в 5 мл надчистої води (2 мг/мл).

Таким чином, APTES використовували для амінування ZGO:Cr/W. Крім того, фотосенсибілізатор ZnPcS4, спектр поглинання якого добре перекривається зі спектром стійкої люмінесценції наночастинок ZGO:Cr/W, прикріплювали до поверхні ZGO:Cr/W–NH<sub>2</sub> шляхом електростатичної взаємодії. Адсорбційна ємність ZnPcS4 на ZGO:Cr/W PLNPs становила 32.25 мкг/мг. З використанням стандартного тестового набору для підрахунку кількості клітин ССК-8 показано відсутність впливу наноплатформи ZGO:Cr/W–ZnPcS4 на життєздатність пухлинних клітин HeLa і саркоми мишей S180 навіть при її високій концентрації (500 мкг/мл), що свідчить про хорошу біосумісність. Запропонована наноплатформа мала відмінну ефективність *in vivo* (дослідження проводили на позбавлених шерсті мишах, яким підшкірно прищеплювали пухлинні клітини S180) для фотодинамічної терапії із застосуванням низької дози рентгенівського опромінення (0.18 Гр), долаючи бар'єр глибини проникнення у тканини. Крім того, наноплатформа може повторно активуватися *in vivo* низькою дозою рентгенівського опромінення, забезпечуючи довготривале лікування і покращуючи ефективність фотодинамічної терапії. Гістологічний аналіз основних органів свідчив про відсутність їх помітного пошкодження

після лікування методом фотодинамічної терапії, що вказує на низьку системну токсичність наноплатформи [46].

Автори [47] повідомляють про розробку біосумісного композиту наночастинок  $\beta\text{-NaGdF}_4\text{: Tb}^{3+}$  з фотосенсибілізатором широкого застосування бенгальським рожевим (3',4',5',6'-тетрахлор-2,4,5,7-тетрайодфлуоресцеїн). Ефективність фотодинамічної терапії *in vivo* становила близько 90% щодо пригнічення росту пухлини HepG2, прищепленої підшкірно позбавленим шерсті мишам, після застосування дози рентгенівського опромінення 1.5 Гр. Спостерігалися серйозні порушення селезінки, легень і нирок тварин при тривалості рентгенівського опромінення більше 20 хв.

Дослідження [48] стало підтвердженням концепції неінвазивного способу лікування пухлин мозку у майбутньому. Клінічні випробування з використанням фотодинамічної терапії для лікування пухлин мозку показали захоплюючі результати протягом останнього десятиріччя. Однак доставка ефективного джерела світла в область пухлини мозку все ще залишається складною задачею. Джерело світла має постачатися шляхом поміщення зовнішніх оптичних волокон у мозок під час хірургічного видалення пухлини. Звісно, існує потреба мінімально інвазивного лікування. Тому була досліджена можливість неінвазивного способу на клітинній лінії гліоми з використанням активованих йонами тербію НЧ  $\text{LaF}_3\text{:Tb}^{3+}$  у комбінації з фотосенсибілізатором мезо-тетра(4-карбоксифеніл)порфірином (МТСП) при активації м'яким рентгенівським випромінюванням. Отримані наночастинок  $\text{LaF}_3\text{:Tb}^{3+}$  характеризувалися розмірами приблизно 25 нм, доброю розчинністю у водному середовищі і мали високу біосумісність. Однак, спостерігалася значна цитотоксична дія по відношенню до клітин гліоми після рентгенівського опромінення наночастинок  $\text{LaF}_3\text{:Tb}^{3+}$  у комплексі з МТСП [48].

Водні колоїдні розчини НЧ  $\text{LaF}_3\text{:Tb}^{3+}$  синтезували модифікованим методом рідкофазного хімічного осадження згідно [49]. Коротко, 4.3 ммоль  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  і 1.1 ммоль  $\text{TbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  розчиняли у 150 мл деіонізованої води, потім додавали по краплях 58.4 ммоль розчину  $\text{NH}_4\text{F}$  об'ємом 46 мл. Реакційну суміш збовтували 2 год при кімнатній температурі. Отриманий розчин центрифугували, промивали тричі деіонізованою водою і зберігали до використання при 4°C.

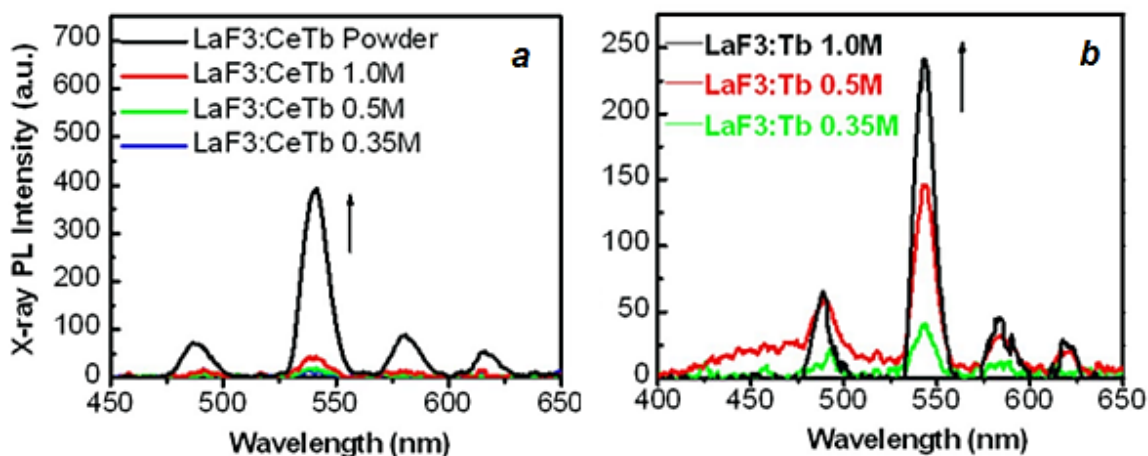


Рис. 5. Рентгенолюмінесценція суспензій НЧ  $\text{LaF}_3\text{:Ce,Tb}$  (a) та  $\text{LaF}_3\text{:Tb}$  (b) різної концентрації [49]

У цій же роботі [49] синтезували активовані  $\text{Ce}^{3+}$  і  $\text{Tb}^{3+}$  нанокристали  $\text{LaF}_3$  складу  $\text{La}_{0.4}\text{Ce}_{0.45}\text{Tb}_{0.15}\text{F}_3$ . Коротко, 1.6 ммоль  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ , 1.8 ммоль  $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  і 0.6 ммоль  $\text{TbCl}_3$  розчиняли в 90 мл дистильованої води. 10.5 ммоль розчину  $\text{NH}_4\text{F}$  об'ємом 10 мл додавали краплями до розчину  $\text{La}^{3+}$ , перемішуючи, при кімнатній температурі. Отриманий реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі 2 год. Продукт реакції

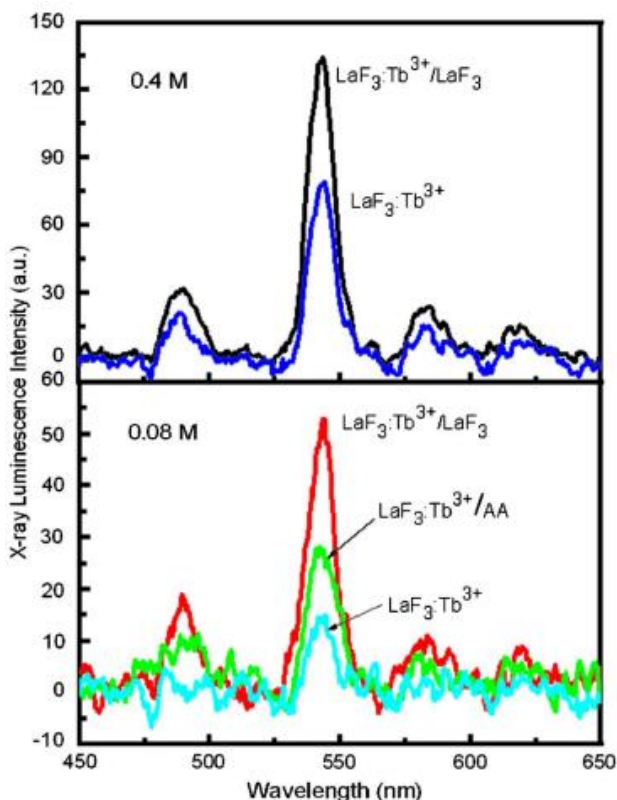
центрифугували, промивали тричі деіонізованою водою і висушували при кімнатній температурі. Отриманий твердий продукт в деіонізованій воді утворював колоїдний розчин.

Спектри рентгенолюмінесценції суспензій  $\text{LaF}_3:\text{Ce},\text{Tb}$  показані на Рис. 5a. Відносна інтенсивність люмінесценції зростає зі збільшенням концентрації  $\text{LaF}_3:\text{Ce},\text{Tb}$ . Інтенсивність рентгенолюмінесценції розчину  $\text{LaF}_3:\text{Tb}$ , як показано на Рис. 5b, зростає зі збільшенням концентрації розчину  $\text{LaF}_3:\text{Tb}$  від 0.35M, 0.5M і 1.0M. Інтенсивність рентгенолюмінесценції  $\text{LaF}_3:\text{Tb}$  більша, ніж  $\text{LaF}_3:\text{Ce},\text{Tb}$  при відповідних концентраціях.

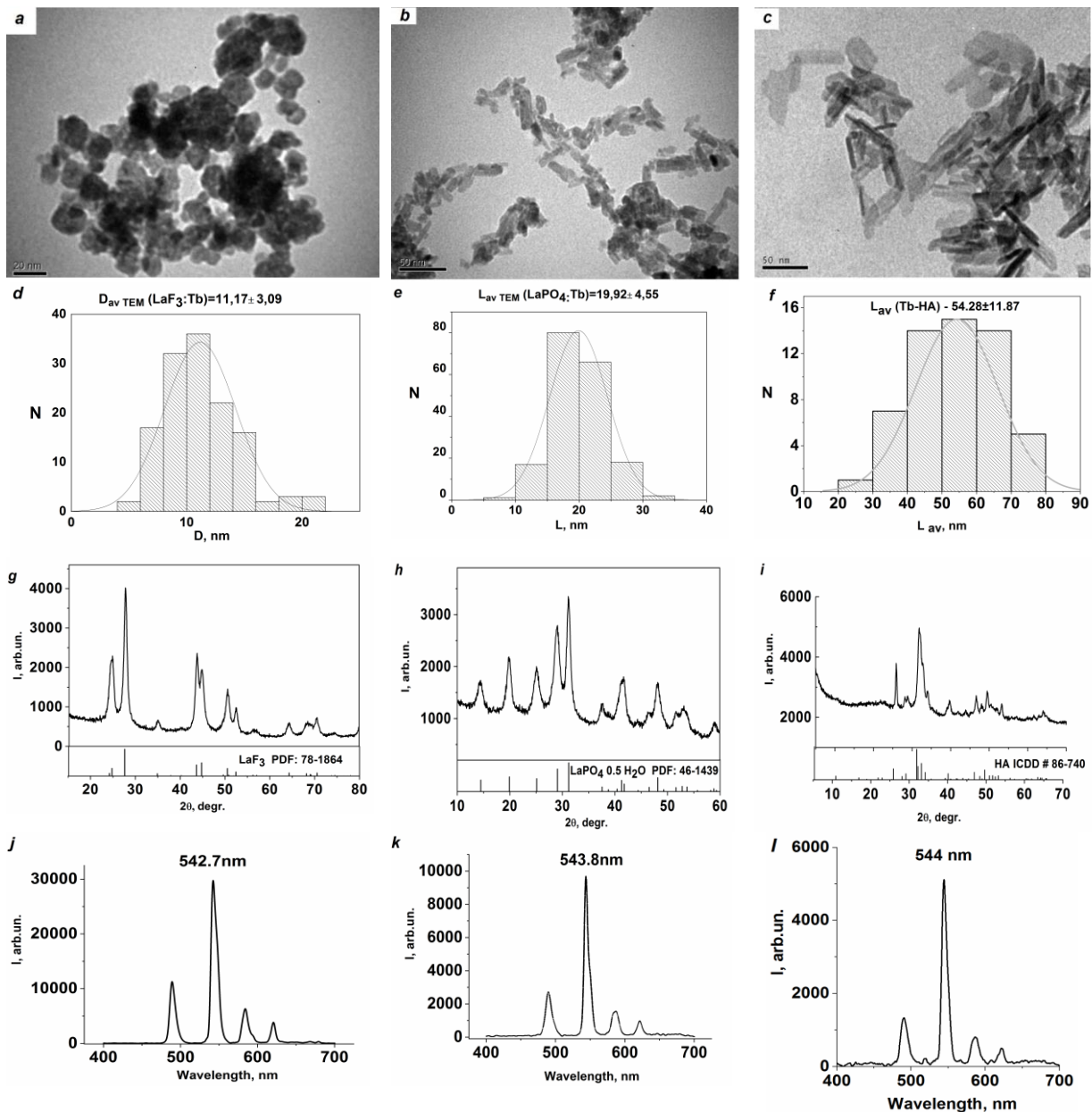
Посилення рентгенолюмінесценції може бути досягнуто при покритті наночастинок ізолюючим неорганічним шаром  $\text{LaF}_3$  або органічним шаром  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$  (Рис. 6).

Найбільш імовірно, що таке покриття неорганічним шаром  $\text{LaF}_3$  або органічним шаром  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$  зменшує втрати енергії збудження НЧ  $\text{LaF}_3:\text{Tb}$  внаслідок їх взаємодії з розчинником [49].

Активовані  $\text{Tb}^{3+}$  наночастинок  $\text{LaF}_3$  складу  $\text{La}_{0.8}\text{Tb}_{0.2}\text{F}_3$  в концентраціях 0.035M і 0.35M готували наступним чином. 6,4 ммоль  $\text{La}(\text{NO}_3)_3$  і 1,6 ммоль  $\text{TbCl}_3$  розчиняли в 150 мл дистильованої води. 46 мл розчину, що містить 21 ммоль  $\text{NH}_4\text{F}$ , додавали краплями до розчину  $\text{La}^{3+}$ , перемішуючи, при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі 2 год. Кінцева концентрація розчину  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$  становила приблизно 0.035M. Наночастинок  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$  в концентрації 0.35M готували за такою ж методикою при кількості реагентів, більшій у 10 разів. рН розчинів доводили до 7.2–7.4 з використанням розчину  $\text{NaOH}$ . Продукт реакції центрифугували, промивали тричі деіонізованою водою і висушували при кімнатній температурі. Отриманий твердий продукт мав здатність до утворення в деіонізованій воді колоїдного розчину.



**Рис. 6.** Люмінесценція, збуджена рентгенівським методом, водних розчинів 0.4M та 0.08M синтезованих НЧ  $\text{LaF}_3:\text{Tb}$  з органічним стабілізатором AA11:  $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{COOH}$  та наночастинок типу ядро/оболонка  $\text{LaF}_3:\text{Tb}/\text{LaF}_3$  [49]



**Рис. 7.** (a–c) ТЕМ-зображення наночастинок: *a* –  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$  (масштаб 20 нм), *b* –  $\text{LaPO}_4:\text{Tb}^{3+}$  (масштаб 50 нм), *c* –  $\text{HA}:\text{Tb}^{3+}$  (масштаб 50 нм); (d–f) розподіл частинок за розміром згідно з ТЕМ: *d* –  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$ , *e* –  $\text{LaPO}_4:\text{Tb}^{3+}$ , *f* –  $\text{HA}:\text{Tb}^{3+}$  (*N* – кількість частинок); (g–i) рентгеновські дифрактограми зразків: *g* –  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$ , *h* –  $\text{LaPO}_4:\text{Tb}^{3+}$ , *i* –  $\text{HA}:\text{Tb}^{3+}$ ; (j–l) типові спектри рентгенолюмінесценції нанодисперсних зразків: *j* –  $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$ , *k* –  $\text{LaPO}_4:\text{Tb}^{3+}$ , *l* –  $\text{HA}:\text{Tb}^{3+}$ ;  $T \sim 300 \text{ K}$  [23, 50, 52]

В Інституті хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України розроблено перспективні нанотехнології створення складних магніточутливих багатофункціональних наноструктур, що можуть бути використані для малоінвазивного лікування злоякісних пухлинних утворень [22], локалізованих у будь яких ділянках організму, в тому числі, важкодоступних, наприклад, в органах черепа [23]. Такі наноструктури мають складну багаторівневу ієрархічну будову типу ядро-оболонка та засновані на принципі магнітокерованої адресної доставки лікарських засобів хімотерапевтичної дії до біологічної мішені.

Спільно з Інститутом фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України розвиваються також напрямки, що стосуються фотодинамічного та фотофармакологічного методів лікування. Зокрема, в рамках цих досліджень розроблено методику синтезу, отримано та досліджено біосумісні рентгенооднофазні нанодисперсні рентгенолюмінофори (РЛФ) на основі фториду- та фосфату лантану, а також гідроксиапатиту, активованих тербієм ( $\text{LaF}_3:\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{LaPO}_4:\text{Tb}^{3+}$ ,  $\text{HA}:\text{Tb}^{3+}$ , відповідно), Рис. 7 [23, 50–52]).

Крім того, в останні роки зусилля дослідників у галузі онкоортопедичної хірургії відзначались спрямуванням на впровадження методу ФДТ, за використання якого можна здійснити малоінвазивне лікування злоякісних пухлинних утворень, локалізованих як у м'яких тканинах, так і у кісткових структурах [23]. При цьому в склад біоактивного імплантату вводять рентгенолюмінесцентні біосумісні матеріали та відповідні фотосенсибілізатори з узгодженими спектральними характеристиками. У випадку використання для ФДТ рентгенолюмінесцентних нанокристалів фториду чи фосфату лантану доцільним може бути варіант виготовлення біоактивної кераміки (скла) за якого здійснюється попередня іммобілізація фотосенсибілізатора на поверхні рентгенолюмінофора [51]. В даному разі нанокристалічний рентгенолюмінофор в складі біоактивного імплантату виконує роль носія фотосенсибілізатора. Таким чином, перспективним підходом, що може забезпечити лікування, зокрема малоінвазивне, злоякісних пухлинних утворень, локалізованих у органах черепа, кісткових тканинах тощо, є створення новітньої оптофармакологічної бази для фотодинамічної терапії, заснованої на використанні магніточутливих носіїв для адресної доставки лікарських засобів; сучасних біокерамічних остеокондуктивних матеріалів; високоефективних біосумісних нанорозмірних люмінофорів, чутливих до біологічно-безпечного високопроникного «м'якого» рентгеновського випромінювання, та фотосенсибілізаторів із заданими спектральними характеристиками люмінесценції та поглинання, відповідно [23, 50–52].

### **МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ВИСОКОТЕМПЕРАТУРНОЇ ДОЗИМЕТРІЇ**

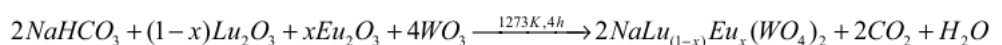
Силікат цинку ( $\text{Zn}_2\text{SiO}_4$ ) – один з найбільш практично використовуваних люмінофорів [53]. Він привертає велику увагу дослідників завдяки своїм унікальним люмінесцентним властивостям: великій ширині забороненої зони (5.5 eV), відмінній хімічній стійкості, добре насиченому кольору і високій ефективності люмінесценції. Виготовлений у роботі [53] люмінофор  $\alpha\text{-Zn}_2\text{SiO}_4:\text{Mn}^{2+}$ , що випромінює зелене світло, може бути корисним для дозиметрії  $\beta$ -випромінювання.

У дослідженні [54]  $\text{Zn}_2\text{SiO}_4$  отримували простим гідротермічним шляхом і прожарювали при температурах від 700°C до 1100°C в атмосфері повітря. За даними термолюмінесценції, всі зразки  $\text{Zn}_2\text{SiO}_4$  демонстрували два максимуми при близько 240°C і 330°C завдяки утворенню центру люмінесценції при рентгеновському опроміненні. Цікаво, що зразок  $\text{Zn}_2\text{SiO}_4$ , прожарений при 900°C, характеризувався зсувом піку термолюмінесценції (282°C і 354°C) при оптимальній інтенсивності, що пов'язується з хорошими кристалічними властивостями зразка, добре окресленою гексагональною пластинчасто-подібною морфологією. Оскільки опромінені рентгеновськими променями зразки  $\text{Zn}_2\text{SiO}_4$ , прожарені при 900°C, демонстрували пік світіння високотемпературної термолюмінесценції, цей матеріал може бути використаний для високотемпературної дозиметрії [54].

## ЛЮМІНОФОРИ ДЛЯ ДЕТЕКТУВАННЯ РЕНТГЕНІВСЬКОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

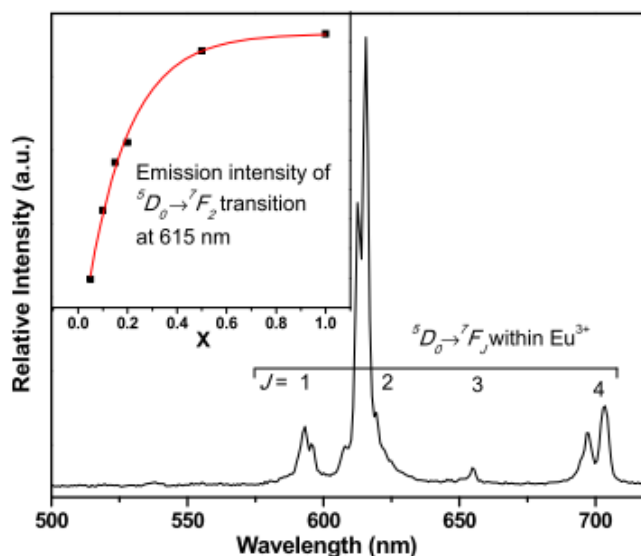
Оскільки коефіцієнт поглинання рентгенівського випромінювання сильно зростає зі збільшенням атомного номера хімічного елемента, високоефективні РЛ мають бути виготовлені на основі речовин з великою густиною, або містити важкі елементи [55]. Для вказаних використань перспективними є, зокрема, сполуки, що містять атоми лютецію і вольфраму, оскільки мають велике значення ефективного атомного номера ( $Z_{eff}$ ) і високу поглинаючу здатність для високоенергетичного випромінювання.

Для отримання РЛ з червоною емісією для високоефективного детектування рентгенівського випромінювання, виготовляли з використанням високотемпературної твердофазної реакції активований іонами Європію лужний дивольфрамат  $\text{NaLu}(\text{WO}_4)_2:\text{Eu}^{3+}$  з номінальним складом  $\text{NaLu}_{(1-x)}\text{Eu}_x(\text{WO}_4)_2$  ( $x = 0.05; 0.10; 0.15; 0.20; 0.50; 1.0$ ). Вихідні матеріали  $\text{WO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Lu}_2\text{O}_3$  і  $\text{Eu}_2\text{O}_3$  змішували відповідно до стехіометричного співвідношення і перемелювали в агатовій ступці. Реакція відбувалася за такою схемою:



Суміші спочатку спікали при 773 К (500°C) протягом 4 год, потім нагрівали при 1273 К ще 4 год.

При рентгенівському опроміненні серія зразків  $\text{NaLu}_{(1-x)}\text{Eu}_x(\text{WO}_4)_2$  ( $x = 0.05; 0.10; 0.15; 0.20; 0.50; 1.0$ ) мала інтенсивну червону емісію при 615 нм, що відбувалася внаслідок переходу  $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$  в іонах  $\text{Eu}^{3+}$ , інтенсивність цієї емісії зростала зі збільшенням концентрації  $\text{Eu}^{3+}$  (Рис. 8) [55].



**Рис. 8.** Спектр емісії зразка  $\text{NaLu}_{0.5}\text{Eu}_{0.5}(\text{WO}_4)_2$  після рентгенівського збудження при кімнатній температурі. На вставці показано залежність відносної інтенсивності емісії при 615 нм внаслідок переходу  $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$  від концентрації активатора  $\text{Eu}^{3+}$  [55]

Зразки активованого  $\text{Tb}^{3+}$  борогерманатного скла складу  $20\text{B}_2\text{O}_3-40\text{GeO}_2-20\text{Lu}_2\text{O}_3-5\text{La}_2\text{O}_3-(15-x)\text{BaF}_2-x\text{TbF}_3$  ( $x = 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12\%$  мол.) були виготовлені методом гартування в розплаві [56]. Близько 20 г вихідних матеріалів ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ,  $\text{GeO}_2$ ,  $\text{Lu}_2\text{O}_3$ ,  $\text{La}_2\text{O}_3$ ,  $\text{BaF}_2$  і  $\text{TbF}_3$ ) змішували в агатовій ступі і розплавлювали в закритому тиглі високої чистоти з оксиду алюмінію при температурі 1500°C протягом 1 год в електропечі на повітрі, так що отримували гомогенний змішаний розплав. Потім розплав переливали в попередньо

розігріту форму з нержавіючої сталі і відпалювали 2 год нижче температури скла, після чого повільно охолоджували до кімнатної температури. Зразки скла полірували для оптичних вимірів на товщину  $1.80 \pm 0.02$  мм. При збудженні зразків скла ультрафіолетовим і рентгенівським випромінюванням спостерігалися інтенсивні зелені емісії, час існування яких для активованого  $\text{Tb}^{3+}$  борогерманатного скла становив від 1.597 до 1.869 мс. Зразки такого скла можуть бути перспективними сцинтиляторами для повільної детекції рентгенівського випромінювання [56].

### РЕНТГЕНОЛЮМІНОФОРИ ДЛЯ БІМЕДИЧНОЇ РАДІОГРАФІЇ

В [42] розроблено ефективний рентгенолюмінофор, активований  $\text{Yb}^{3+}$   $\text{BaGd}_2\text{ZnO}_5$ , що може застосовуватися як флуоресцентний зонд для отримання зображень глибоких тканин методом біомедичної радіографії. Активовані  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  та  $\text{Y}^{3+}$  люмінофори  $\text{BaGd}_2\text{ZnO}_5$  синтезували твердофазним методом. Стехіометричні кількості  $\text{BaCO}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Gd}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Y}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Yb}_2\text{O}_3$  змішували у ступці при адекватному суспендуванні в етанолі. Після висушування на повітрі, суміші перетирали у ступці і повністю перемелювали, після цього нагрівали в муфельній печі при  $500^\circ\text{C}$  протягом 1 год і  $1400^\circ\text{C}$  3 год. Отримані зразки знову перемелювали.

При рентгенівському опроміненні (50 кВ, 25 мА) потужність SWIR люмінесценції активованого  $\text{Yb}^{3+}$  зразка  $\text{BaGd}_{0.6}\text{Y}_{0.4}\text{ZnO}_5$  (BGYZ) досягала  $813.8 \text{ мВт/м}^2$  (Рис. 9).

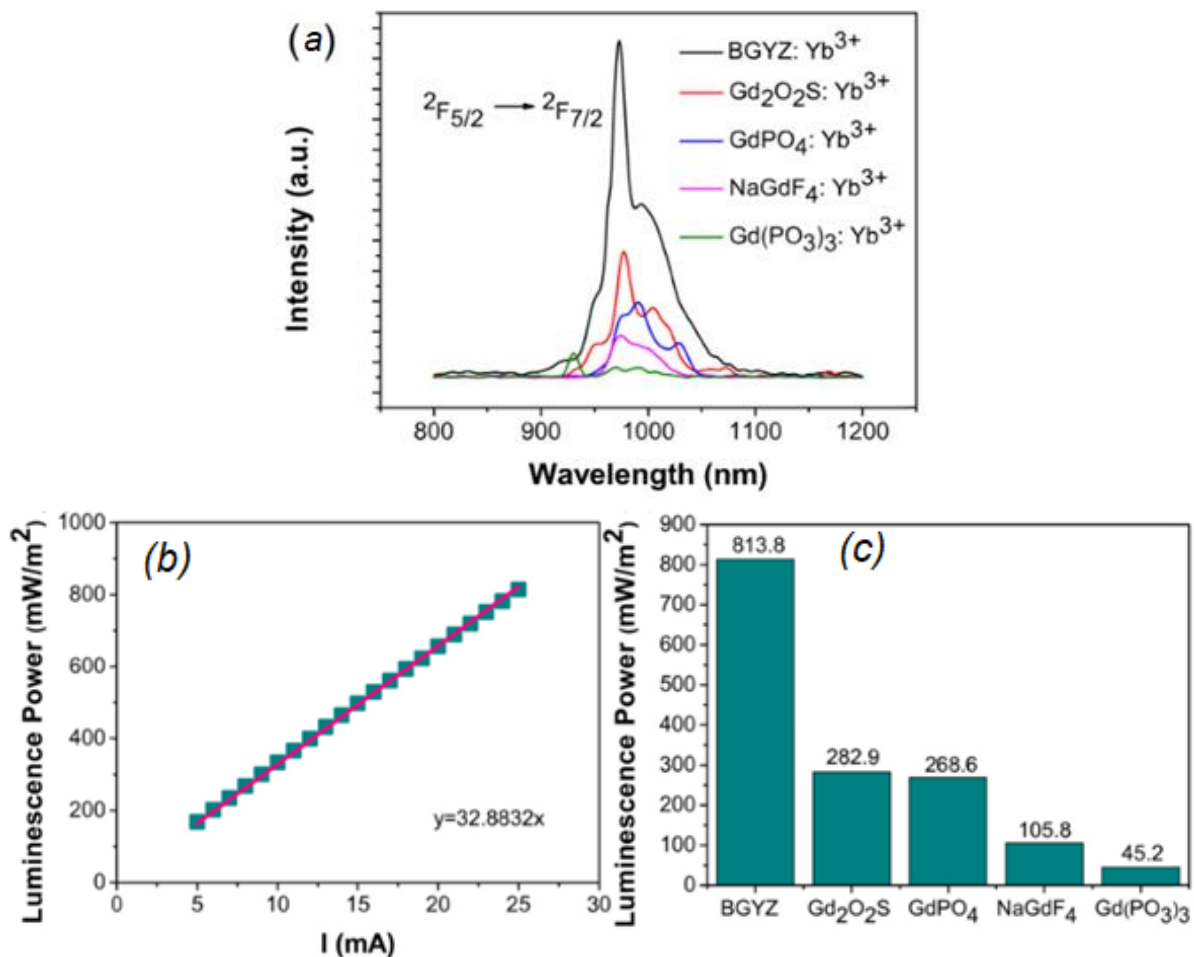
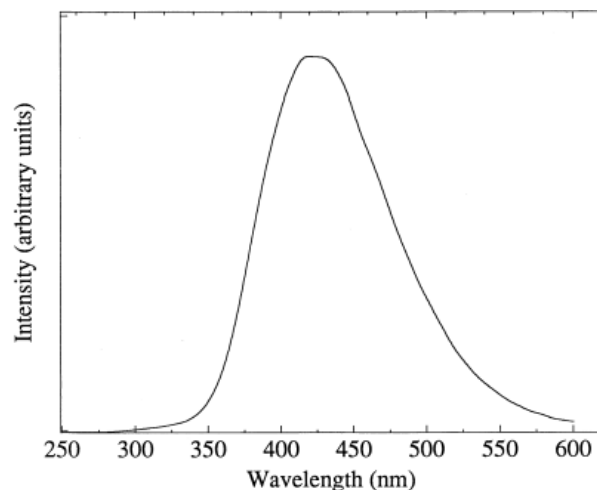


Рис. 9. (а) Спектри люмінесценції активованих  $\text{Yb}^{3+}$  матеріалів при збудженні рентгенівським випромінюванням. (б) Потужність люмінесценції BGYZ при різних струмах між катодом і антикатодом. (в) Потужність люмінесценції вказаних матеріалів при вимірюванні в тих же умовах (в тому ж оточенні) [42]



**Рис. 10.** Люмінесценція  $\text{HfGeO}_4:\text{Ti}^{4+}$  за рентгенівської активації [58]

Автори [57] на прикладі зразків  $\text{Lu}_2\text{O}_3:\text{Eu}$  показали, що при збудженні люмінофорів рентгенівським випромінюванням спостерігалася РЛ, ефективність якої для порошків була завжди набагато нижчою, ніж для спечених керамічних зразків.

Цікавим є люмінофор  $\text{HfGeO}_4:\text{Ti}^{4+}$ , оскільки характеризується короткохвильовою РЛ [58] (Рис. 10).

Люмінофор  $\text{HfGeO}_4:\text{Ti}^{4+}$  може бути виготовлений з різних вихідних матеріалів: оксидів, чи попередників оксидів, таких як основні солі гафнію і карбоксилати чи алкоксиди германію [58]. Однак, перевага може бути надана такому попереднику як водний гафній-германієвий (титановий) оксидний гель, оскільки процес з утворенням гелю характеризується покриттям дисперсних частинок, чистотою фазового складу, низьким рівнем забруднення Fe і легкістю маніпулювання розміром частинок.

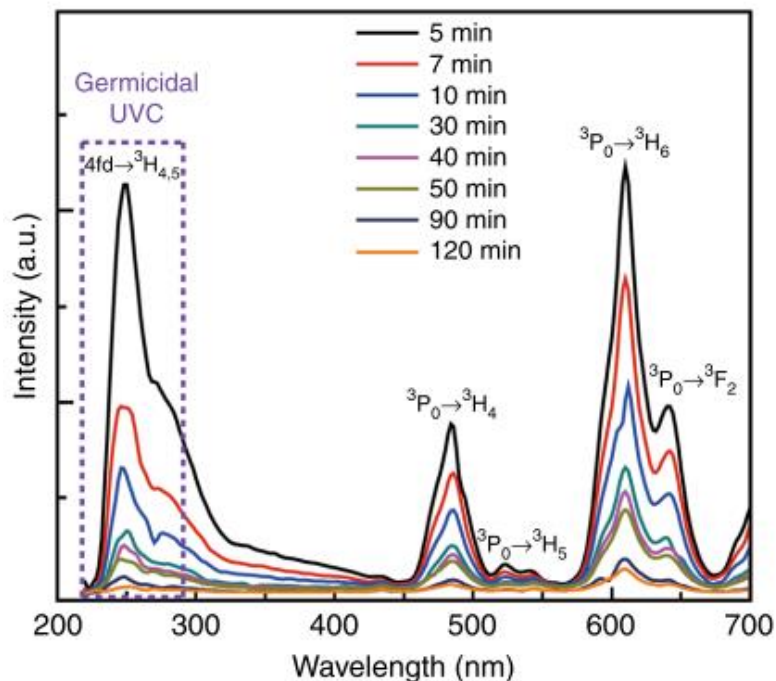
Шляхи регуляції РЛ  $\text{BaHf}_{1-x}\text{Zr}_x(\text{PO}_4)_2$  в напрямку блакитної області досліджувались в [59]. Для цього застосовували активатори:  $\text{Eu}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{4+}$  і  $\text{Ti}^{4+}$ . Отримані сполуки мали склад  $\text{BaHf}_{1-y}\text{Ti}_y(\text{PO}_4)_2$  ( $y = 0.01; 0.03$  і  $0.05$ ) і  $\text{BaHf}_{1-y}\text{Sn}_y(\text{PO}_4)_2$  ( $y = 0.005; 0.010$  і  $0.030$ ).

### ЛЮМІНОФОРИ ДЛЯ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Відомо, що ультрафіолетове випромінювання в діапазоні 200–280 нм має властивість до знищення бактерій, вірусів та інших патогенів внаслідок руйнування нуклеїнових кислот і втрати здатності до розмноження. Виявлення авторами [60] фосфоресценції в UVC діапазоні активованих  $\text{Pr}^{3+}$  рентгенолюмінесцентних сполук з великою шириною забороненої зони відкриває сприятливі можливості для їх застосування в нових сферах, таких як стерилізація, дезінфекція, вивільнення лікарських препаратів, знищення пухлинних клітин *in vivo*, виявлення фальшування та підробки тощо.

Так, люмінофор номінального складу  $\text{Cs}_2\text{NaY}_{(1-x)}\text{F}_6:x\text{Pr}^{3+}$  було синтезовано в роботі [60] методом твердофазної реакції. Для синтезу використовували:  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.6290 г, 99.99%),  $\text{NaHCO}_3$  (0.4200 г, 99.99%),  $\text{Y}_2\text{O}_3$  (0.5588 г, 99.99%),  $\text{NH}_4\text{F}$  (2.2222 г, 99.99%) і  $\text{Pr}_6\text{O}_{11}$  (0.0085 г, 99.996%). Всі зазначені порошки змішували разом з 3 мл ацетону, потім ретельно перемелювали. Отримані порошки піддавали термічній обробці при  $150^\circ\text{C}$  на повітрі протягом 7 год, після чого повторно перемелювали для отримання дрібнодисперсного порошку. Суміш спочатку прожарювали при  $450^\circ\text{C}$  протягом 30 хв в атмосфері повітря. Отримані порошки перемелювали, потім прожарювали при  $700^\circ\text{C}$  протягом 10 год в атмосфері азоту. Для синтезу використовували корундові човники (чистота 99%) і платинові тиглі. Збирали білі порошки, які зберігали для подальшого вивчення.

Спочатку були охарактеризовані фотолюмінесцентні властивості отриманого матеріалу. При збудженні променями 288 нм, матеріал демонструє смуги люмінесценції при 486 і 610 нм, що можуть бути пов'язані з переходами  $\text{Pr}^{3+} \ ^3\text{P}_0 \rightarrow \ ^3\text{H}_4$  і  $\ ^3\text{P}_0 \rightarrow \ ^3\text{H}_6$ , відповідно. Але автори [60] відмічають, що після того як фотозбудження припиняється, фотолюмінесценція швидко зникає. Тоді як після рентгенівського опромінення, зразок виявляє сильну, довготривалу стійку люмінесценцію в діапазоні UVC з максимумом при  $\sim 250$  нм, що відбувається завдяки електронному переходу  $\text{Pr}^{3+} \ 4f5d \rightarrow \ ^3\text{H}_4$  і супроводжується видимими смугами переходів  $4f^2 - 4f^2$  (Рис. 11).



**Рис. 11.** Спектри люмінесценції зразка  $\text{Cs}_2\text{NaY}_{0.99}\text{F}_6:0.01\text{Pr}^{3+}$ , записані через різний час після припинення рентгенівського опромінення (тривалістю 1000 с) [60]

Автори [60] вважають, що інтенсивність фосфоресценції отриманого люмінофора  $\text{Cs}_2\text{NaY}_{0.99}\text{F}_6:0.01\text{Pr}^{3+}$  є достатньо сильною для практичного використання, наприклад, з метою стерилізації.

### ОРГАНІЧНІ ЛЮМІНОФОРИ

Для досягнення високої ефективності рентгенолюмінесценції в [61] були синтезовані органічні молекули, що не містять атомів металу. Використання атомів важких галогенів під час синтезу сприяє поглинанню рентгенівського випромінювання і реалізації переходів, що призводять до інтенсивної люмінесценції при кімнатній температурі. Органічні люмінофори розроблялися за принципом молекулярного дизайну, що дає можливість підсилити рентгенолюмінесценцію за рахунок ефективного збирання триплетних екситонів. Ці органічні сцинтилятори мають межу виявлення 33 нГр/с, що приблизно в 167 разів нижче від стандартної дози рентгенівського медичного обстеження (5.5 мкГр/с), тому потенційно можуть застосовуватися для рентгенодіагностики.

Оскільки атоми галогенів можуть ефективно збирати триплетні екситони завдяки підвищеному спин-орбітальному спарюванню, автори [61] роблять припущення, що, змінюючи атоми важких галогенів, можна досягти посилення радіолюмінесценції органічних хромофорів. Для перевірки цієї гіпотези синтезували ряд галоген-вмісних органічних систем, до яких також були внесені атоми кисню і нітрогену для стимуляції  $n-\pi^*$  переходів і процесів безвипромінювальних переходів між станами різної

мультиплетності. Було синтезовано та досліджено три ізомери (орто-ІТС, мета-ІТС і пара-ІТС) 9,9'-(6-йодофенокси-1,3,5-триазин-2,4-диїл)біс(9Н-карбазолу) з модифікацією атома йоду в різних позиціях [61].

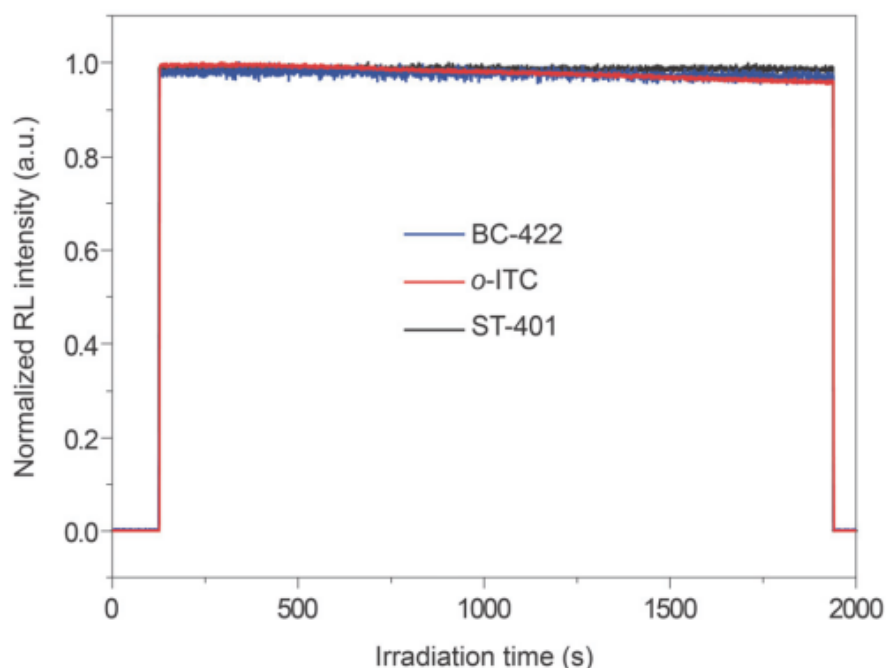
Для синтезу (орто-ІТС) до двогорлої колби, що містить 9Н-карбазол (5 г, 29.9 ммоль), повільно впорскували 40 мл сухого тетрагідрофурану (ТНФ) при температурі 273 К [62]. Після цього по краплях додавали *n*-бутиллітій (20.5 мл, 1.6 моль/л у гексані). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 2 год, потім додавали до розчину 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину (2.7 г, 14.9 ммоль) у ТНФ (10 мл) при 303 К і перемішували 12 год. Після закінчення реакції, суміш фільтрували і промивали холодним ацетоном. Тьмяно-жовті порошки (9,9'-(6-хлоро-1,3,5-триазин-2,4-диїл)біс(9Н-карбазол), CzDCIT, 3 г, 6.7 ммоль) отримували з виходом 45%. До розчину *o*-йодофенолу (2.2 г, 10.1 ммоль) і сухого ТНФ (15 мл) повільно додавали розчин гідроксиду натрію (0.56 г, 2.0 моль/л в деіонізованій воді) і перемішували при кімнатній температурі 1 год. Суміш додавали до круглодонної колби з CzDCIT (3 г у 50 мл сухого ТНФ), потім розчин перемішували і флегмували при 350 К протягом 1 год. Попередній продукт екстрагували дихлорметаном три рази. Отриманий органічний шар висушували з використанням безводного сульфату натрію. Після видалення розчинника шляхом роторного випарювання, осад очищували за допомогою миттєвої хроматографії на колонці з отриманням *o*-ІТС (2.9 г, 68%) у вигляді твердого тіла білого кольору. Використовуючи ідентичну методику, CzDCIT (3 г, 6.7 ммоль), *m*-йодофенол (2.2 г, 10.1 ммоль) і гідроксид натрію (0.56 г), отримували *m*-ІТС білого кольору (3,1 г, 73%). Аналогічно, з використанням CzDCIT (3 г, 6.7 ммоль), *p*-йодофенолу (2.2 г, 10.1 ммоль) і гідроксиду натрію (0.56 г), отримували *p*-ІТС білого кольору (2.0 г, 47%) [62].

Зразки виявляли сильну люмінесценцію при ультрафіолетовому опроміненні, стійка люмінесценція спостерігалася неозброєним оком протягом декількох секунд після вимкнення ультрафіолетової лампи [61]. Більше того, спостерігалася інтенсивна люмінесценція цих зразків при рентгенівському збудженні. Всі ізомери у твердому стані виявляли помітні смуги спектрів рентгенолюмінесценції при 535, 525, 530 нм для *o*-ІТС, *m*-ІТС і *p*-ІТС, відповідно. У порівнянні зі спектрами фотолюмінесценції, відповідні спектри рентгенолюмінесценції характеризуються подібними довжинами хвиль емісії, але з помітним посиленням фосфоресценції. Співвідношення інтегральних площ фосфоресценції/флуоресценції при рентгенолюмінесценції (13.59; 11.76 і 6.55 для *o*-ІТС, *m*-ІТС і *p*-ІТС, відповідно) значно перевищували аналогічні співвідношення для тих самих зразків при ультрафіолетовому збудженні (1.32; 0.81 і 0.48 для *o*-ІТС, *m*-ІТС і *p*-ІТС, відповідно).

Інтенсивність рентгенолюмінесценції кристалу *o*-ІТС була набагато вищою, ніж звичайних органічних сцинтиляторів, що свідчить про вплив важкого атома на властивості молекулярних сцинтиляторів. Автори [61] порівнювали інтенсивність люмінесценції після активації рентгенівським випромінюванням для таких комерційно доступних матеріалів: нанокристал CsPbBr<sub>3</sub>, BGO (неорганічний кристал Bi<sub>4</sub>Ge<sub>3</sub>O<sub>12</sub>), кристал антрацену і пластикові сцинтилятори (ST-401 and BC-422). За даними [62], при напрузі 10 кВ, здатність кристалу *o*-ІТС перетворювати рентгенівські фотони на видиму люмінесценцію подібна за високою ефективністю нанокристалу CsPbBr<sub>3</sub>, кристалу антрацену і комерційному пластиковому сцинтилятору ST-401. Пластиковий сцинтилятор виявляв більш ніж у 4 рази вищу інтенсивність люмінесценції порівняно з BC-422 і BGO. При збільшенні напруги до 50 кВ, інтенсивність рентгенолюмінесценції кристалу *o*-ІТС була приблизно в 4.6 рази вищою, ніж кристалу антрацену, і понад 10 разів вищою від інтенсивності пластикового сцинтилятора BC-422 (Рис. 9с). Різких змін в інтенсивності рентгенолюмінесценції між нанокристалом CsPbBr<sub>3</sub> і *o*-ІТС при зміні напруги від 10 до 50 кВ не спостерігається.

Також досліджували стабільність рентгенолюмінесценції *o*-ITC у порівнянні з пластиковими сцинтиляторами BC-422 і ST-401 (Рис. 12). Якщо люмінофор підлягав впливу високої дози рентгенівського випромінювання (278 мкГр/с) неперервно протягом 30 хв, інтенсивність рентгенолюмінесценції залишалась на рівні 94% початкового значення, подібно до комерційних пластикових сцинтиляторів. Більше того, інтенсивність емісії органічного люмінофора була стабільною навіть при повторному рентгенівському збудженні (130 циклів увімкнення-вимкнення, Рис. 12) [62].

Автори [61] запропонували імовірний механізм рентгенолюмінесценції органічних сцинтиляторів, що не містять атомів металу. На першій стадії, рентгенівські фотони поглинаються переважно важкими атомами молекули за рахунок фотоелектричного ефекту. Рентгенівські фотони високої енергії (5–50 кеВ) вибивають електрони з внутрішніх оболонок атомів. Швидкі фотоелектрони індують велику кількість вторинних електронів. Ці високоенергетичні електрони і дірки швидко термалізуються на найнижчій незайнятій молекулярній орбіталі (LUMO) і найвищій зайнятій молекулярній орбіталі (НОМО) органічних молекул відповідно. Далі відбувається рекомбінація електронів і дірок з утворенням синглетних і триплетних екситонів у співвідношенні 1:3. Процеси радіаційного розпаду синглетних і триплетних екситонів породжують флуоресценцію і фосфоресценцію, відповідно. Яскраві триплетні екситони, завдяки сильному спін-орбітальному спарюванню, надають органічним молекулам, що не містять атомів металу, здатності до ефективної фосфоресценції при рентгенівській активації, у порівнянні з фотолюмінесценцією при ультрафіолетовому збудженні. За підрахунками, максимальна частка синглетних екситонів у молекулах *o*-ITC при рентгенівському опроміненні становить 22%, що узгоджується з теоретичною оцінкою.



**Рис. 12.** Порівняння стабільності рентгенолюмінесценції: *o*-ITC (довжина хвилі емісії 535 нм), пластикових сцинтиляторів BC-422 (396 нм) і ST-401 (428 нм) при неперервному рентгенівському опроміненні 278 мкГр/с (50 кВ, 80 мкА) [62]

Синтез та властивості різних рентгенолюмінесцентних органічних матеріалів, що містять важкий атом, такі як органічний іонний кристал (ТРОІ), *ко*-кристали (NIFB і PIFB) і активований кристал (СЗВrА) обговорюються в [62].

## ВИСНОВКИ

Виконано огляд наукових робіт, присвячених синтезу, вивченню властивостей та визначенню напрямів практичного використання перспективних рентгенолюмінесцентних наноструктур і матеріалів. Такі об'єкти можуть застосовуватися в різних галузях медицини, біології, техніки, приладобудування тощо. Пріоритети досліджень стосуються розвитку малоінвазивного лікування пухлинних захворювань методами фотодинамічної терапії, створення нанотехнологічної бази новітньої фармакології – фотофармакології, розробки нових ефективних засобів медичної радіографії, комп'ютерної томографії, стерилізації та дезінфекції, безпеки зберігання інформації та ін. Матеріали огляду можуть бути корисними для визначення перспективних варіантів нанохімічного синтезу нових типів багатофункціональних оптимізованих рентгенолюмінесцентних наноструктур.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Roco M. C., Williams R. S., Alivisatos P.* Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade. – Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2002. – V. 156. – 171 p.
2. *Андрощук Г. О., Ямчук А. В., Березняк Н. В., Кваша Т. К., Мусіна Л. А., Новицька Г. В.* Нанотехнології у XXI столітті: стратегічні пріоритети та ринкові підходи до впровадження. – К.: УкрІНТЕІ, 2011. – 272 с.
3. *Gu H., Chao J., Xiao S.-J., Seeman N. C.* A proximity-based programmable DNA nanoscale line // *Nature*. – 2010. – V. 465. – P. 202–205.
4. *Lund K., Manzo A. J., Dabby N., Michelotti N., Johnson-Buck A., Nangreave J., Taylor S., Pei R., Stojanovic M. N., Walter N. G., Winfree E., Yan H.* Molecular robots guided by prescriptive landscapes // *Nature*. – 2010. – V. 465. – P. 206–210.
5. *Korochkova T. Y., Dekhtiar M. L., Rozenbaum V. M.* Peculiarities of kinematics of dipole photomotors // *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. – 2008. – V. 14. – P. 52–60 [in Russian].
6. *Korochkova T. Y., Rozenbaum V. M.* Molecular pump driven by electric field fluctuations // *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. – 2006. – V. 11–12. – P. 29–40 [in Russian].
7. *Muscat R. A., Bath J., Turberfield A. J.* Programmable molecular robot // *Nano Lett.* – 2011. – V. 11, N. 3. – P. 982–987.
8. *Lewandowski B., De Bo G., Ward J. W., Pappmeyer M., Kuschel S., Aldegunde M. J., Gramlich P. M. E., Heckmann D., Goldup S. M., D'Souza D. M., Fernandes A. E., Leigh D. A.* Sequence-specific peptide synthesis by an artificial small-molecule machine // *Science*. – 2013. – V. 339, N. 6116. – P. 189–193.
9. *Levy L., Sahoo Y., Kim K.-S., Bergey E. J., Prasad P. N.* Nanochemistry: synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications // *Chem. Mater.* – 2002. – V. 14, N. 9. – P. 3715–3721.
10. *Chen G., Zhu F., Gan A. S. J., Mohan B., Dey K. K., Xu K., Huang G., Cui J., Solovev A. A., Mei Y.* Towards the next generation nanorobots // *Next Nanotechnology*. – 2023. – V. 2. – P. 100019–100035.
11. *Tang D., Peng X., Wu S., Tang S.* Autonomous nanorobots as miniaturized surgeons for intracellular applications // *Nanomaterials*. – 2024. – V. 14, N. 7. – P. 595–618.
12. *Dey S., Fan C., Gothelf K. V., Li J., Lin C., Liu L., Liu N., Nijenhuis M. A., Saccà B., Simmel F. C., Yan H., Zhan P.* DNA origami // *Nat. Rev. Methods Primers*. – 2021. – V. 1, N. 13. – P. 1–24.
13. *Knappe G. A., Wamhoff E.-C., Bathe M.* Functionalizing DNA origami to investigate and interact with biological systems // *Nat. Rev. Mater.* – 2022. – V. 8. – P. 123–138.
14. *Geary C., Grossi G., McRae E. K. S., Rothmund P. W. K., Andersen E. S.* RNA origami design tools enable cotranscriptional folding of kilobase-sized nanoscaffolds // *Nat. Chem.* – 2021. – V. 13, N. 6. – P. 549–558.

15. *Ibusuki R., Morishita T., Furuta A., Nakayama S., Yoshio M., Kojima H., Oiwa K., Furuta K.* Programmable molecular transport achieved by engineering protein motors to move on DNA nanotubes // *Science*. – 2022. – V. 375, N. 6585. – P. 1159–1164.
16. *Meyer T. A., Zhang C., Bao G., Ke Y.* Programmable assembly of iron oxide nanoparticles using DNA origami // *Nano Lett.* – 2020. – V. 20, N. 4. – P. 2799–2805.
17. *Ji T., Shi H., Yang X., Li H., Kaplan D. L., Yeo J., Huang W.* Bioinspired genetic and chemical engineering of protein hydrogels for programable multi-responsive actuation // *Adv. Healthc. Mater.* – 2024. – V. 13, N. 27. – P. e2401562.
18. *Quan M. C., Mai D. J.* Biomolecular actuators for soft robots // *Chem. Rev.* – 2025. – V. 125, N. 10. – P. 4974–5002.
19. *Cogal G. C., Das P. K., Karaca G. Y., Bhethanabotla V. R., Oksuz A. U.* Fluorescence detection of miRNA-21 using Au/Pt bimetallic tubular micromotors driven by chemical and surface acoustic wave forces // *Appl. Bio Mater.* – 2021. – V. 4, N. 11. – P. 7932–7941.
20. *Yang Y., Arqu' e X., Patino T., Guillerm V., Blersch P.-R., P'erez-Carvajal J., Imaz I., Maspoch D., S'anchez S.* Enzyme-powered porous micromotors built from a hierarchical micro- and mesoporous UiO-type metal–organic framework // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – V. 142, N. 50. – P. 20962–20967.
21. *Shpak A. P., Gorbyk P. P.* (eds.) *Nanomaterials and supramolecular structures: physics, chemistry and applications*. – Netherlands: Springer, 2009. – 425 p.
22. *Горобець С. В., Горобець О. Ю., Горбик П. П., Уварова І. В.* Функціональні біо- та наноматеріали медичного призначення. – Київ: Кондор, 2018. – 480 с.
23. *Kusyak A., Petranovska A., Oranska O., Turanska S., Shuba Y., Kravchuk D., Kravchuk L., Sotkis G., Nazarenko V., Kravchuk R., Dubok V., Bur'yanov O., Chorny V., Sobolevs'kyu Y., Gorbyk P.* Synthesis and properties of nanodispersed luminescent structures based on lanthanum fluoride and phosphate for optopharmacology and photodynamic therapy of tumor diseases localized in cranial organs and bone tissues // *What to Know about Lanthanum*. – NY: Nova Science Publishers, 2023. – 115 p.
24. *Horbatok K., Makhnii T., Kosach V., Danko V., Kovalenko A., Fatiushchenkov S., Borysko P., Pishel I., Babii O., Ulrich A.S., Schober T., Afonin S., Komarov I.V.* In vitro and in vivo evaluation of photocontrolled biologically active compounds – potential drug candidates for cancer photopharmacology // *J. Vis. Ex.* – 2023. – V. 199. – P. 1–23.
25. *Sarabando S. N., Palmeira A., Sousa M. E., Faustino M. A. F., Monteiro C. J. P.* Photomodulation approaches to overcome antimicrobial resistance // *Pharmaceuticals*. – 2023. – V. 16, N. 5. – P. 682–707.
26. *Ma X., Johnson D. A., He X. J., Layden A. E., McClain S. P., Yung J. C., Rizzo A., Bonaventura J., Banghart M. R.* In vivo photopharmacology with a caged mu opioid receptor agonist drives rapid changes in behavior // *Nat. Methods*. – 2023. – V. 20, N. 5. – P. 682–685.
27. *Jia S., Sletten E. M.* Spatiotemporal control of biology: synthetic photochemistry toolbox with far-red and near-infrared light // *ACS Chem. Biol.* – 2022. – V. 17. – P. 3255–3269.
28. *Paoletti P., Ellis-Davies G. C. R., Mourot A.* Optical control of neuronal ion channels and receptors // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2019. – V. 20, N. 9. – P. 514–532.
29. *Tang Y., Hu J., Elmenoufy A. H., Yang X.* Highly efficient FRET system capable of deep photodynamic therapy established on X-ray excited mesoporous LaF<sub>3</sub>:Tb scintillating nanoparticles // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2015. – V. 7, N. 22. – P. 12261–12269.

30. *Mubeen M. F.* Photopharmacology // *Sch. Acad. J. Pharm.* – 2020. – V. 9, N. 12. – P. 336–339.
31. *Yuwei L., Tianyi W., Weiping W.* Photopharmacology and photoresponsive drug delivery // *Chem. Soc. Rev.* – 2025. – V. 54, N. 12. – P. 5792–5835.
32. *Jo S. D., Ku S. H., Won Y. Y., Kim S. H., Kwon I. C.* Targeted nanotheranostics for future personalized medicine: recent progress in cancer therapy // *Theranostics.* – 2016. – V. 6, N. 9. – P. 1362–1377.
33. *Obaid G., Broekgaarden M., Bulin A.-L., Huang H.-C., Kuriakose J., Liu J., Hasan T.* Photonanomedicine: a convergence of photodynamic therapy and nanotechnology // *Nanoscale.* – 2016. – V. 8, N. 25. – P. 12471–12503.
34. *Fan W., Yung B., Huang P., Chen X.* Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy // *Chem. Rev.* – 2017. – V. 117, N. 22. – P. 13566–13638.
35. *Dujardin C., Auffray E., Bourret-Courchesne E., Dorenbos P., Lecoq P., Nikl M., Vasil'ev A., Yoshikawa A., Zhu R.-Y.* Needs, trends, and advances in inorganic scintillators // *IEEE Trans. Nucl. Sci.* – 2018. – V. 65, N. 8. – P. 1977–1997.
36. *Algorri J. F., Ochoa M., Roldán-Varona P., Rodríguez-Cobo L., López-Higuera J. M.* Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: a critical review // *Cancers.* – 2021. – V. 13, N. 14. – P. 3484–3549.
37. *Yan J., Li B., Yang P., Lin J., Dai Y.* Progress in light-responsive lanthanide nanoparticles toward deep tumor theranostics // *Adv. Funct. Mater.* – 2021. – V. 31, N. 42. – P. 1–26.
38. *Yang X., Gao L., Guo Q., Li Y., Ma Y., Yang J., Gong C., Yi C.* Nanomaterials for radiotherapeutics-based multimodal synergistic cancer therapy // *Nano Res.* – 2020. – V. 13, N. 10. – P. 2579–2594.
39. *Wang C., Cheng L., Liu Z.* Drug delivery with upconversion nanoparticles for multi-functional targeted cancer cell imaging and therapy // *Biomaterials.* – 2011. – V. 32, N. 4. – P. 1110–1120.
40. *Yang D., Kang X., Ma P., Dai Y., Hou Z., Cheng Z., Lin J.* Hollow structured upconversion luminescent NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> nanospheres for cell imaging and targeted anti-cancer drug delivery // *Biomaterials.* – 2013. – V. 34, N. 5. – P. 1601–1612.
41. *Alves L. A., Ferreira L. B., Pacheco P. F., Mendivelso E. A. C., Teixeira P. C. N., Faria R. X.* Pore forming channels as a drug delivery system for photodynamic therapy in cancer associated with nanoscintillators // *Oncotarget.* – 2018. – V. 9, N. 38. – P. 25342–25354.
42. *Tianyi L., Yunqian L., Peng Y., Dayong G., Yanmin Y.* Efficient X-ray excited short-wavelength infrared phosphor // *Opt. Express.* – 2019. – V. 27, N. 9. – P. 13240–13251.
43. *Ren Y., Rosch J. G., Landry M. R., Winter H., Khan S., Pratx G., Sun C.* Tb-Doped core-shell nanophosphors for enhanced X-ray induced luminescence and sensitization of radiodynamic therapy // *Biomater. Sci.* – 2020. – V. 9, N. 2. – P. 496–505.
44. *Wang F., Deng R., Liu X.* Preparation of core-shell NaGdF<sub>4</sub> nanoparticles doped with luminescent lanthanide ions to be used as upconversion-based probes // *Nat. Protoc.* – 2014. – V. 9. – P. 1634–1644.
45. *Chen W., Zhang J.* Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2006. – V. 6. – P. 1159–1166.
46. *Song L., Li P.-P., Yang W., Lin X.-H., Liang H., Chen X.-F., Liu G., Li J., Yang H.-H.* Low-dose X-ray activation of W(VI)-doped persistent luminescence nanoparticles for deep-tissue photodynamic therapy // *Adv. Funct. Mater.* – 2018. – V. 28, N. 18. – P. 1707496–1707505.

47. Wenli Z., Xiaofeng Z., Yingli S., Feng S., Chaojun S., Tianshuai L., Peng G., Bin L., Miao L., Sicheng W., Li F., Hongbing L. Ultra-high FRET efficiency NaGdF<sub>4</sub>: Tb<sup>3+</sup>-Rose Bengal biocompatible nanocomposite for X-ray excited photodynamic therapy application // *Biomaterials*. – 2018. – V. 184. – P. 31–40.
48. Chen M.-H., Jenh Y.-J., Wu S.-K., Chen Y.-S., Hanagata N., Lin F.-H. Non-invasive photodynamic therapy in brain cancer by use of Tb<sup>3+</sup> -doped LaF<sub>3</sub> nanoparticles in combination with photosensitizer through X-ray irradiation: a proof-of-concept study // *Nanoscale Res. Lett.* – 2017. – V. 12, N. 1. – P. 62–67.
49. Liu Y., Chen W., Wang S., Joly A. G., Westcott S., Woo B. K. X-ray luminescence of LaF<sub>3</sub>: Tb<sup>3+</sup> and LaF<sub>3</sub>: Ce<sup>3+</sup>, Tb<sup>3+</sup> water-soluble nanoparticles // *J. Appl. Phys.* – 2008. – V. 103, N. 6. – P. 1–7.
50. Кусяк А. П., Щеглов О. Д., Оранська О. І., Кравчук Р. М., Горбик П. П. Нанодисперсні рентгенолюмінофори LaF<sub>3</sub>:Tb<sup>3+</sup>, LaPO<sub>4</sub>:Tb<sup>3+</sup>, гідроксіапатит:Tb<sup>3+</sup>: одержання та рентгенолюмінесцентні властивості // *Теоретична та експериментальна хімія*. – 2024. – Т. 60, № 6. – С. 364–371.
51. Kusyak A., Petranovska A., Shcheglov O., Kravchuk R., Shuba Y., Gorbyk P. X-ray luminescent nanocomposite LaF<sub>3</sub>:Tb/Citr@[Ru(bpy)<sub>2</sub>(nic)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> as a model targeted delivery system for photopharmacology and photodynamic therapy // *Hybrid Advances*. – 2024. – V. 5, N. 100154. – P. 1–10.
52. Shcheglov O. D., Kusyak A. P., Oranska O. I., Kravchuk R. M., Petranovska A. L., Shuba Y. M., Gorbyk P. P. Nanosized luminescent hydroxyapatite doped with terbium: synthesis and characterization // *Хімія, фізика та технологія поверхні*. – 2025. – Т. 16, № 1. – С. 115–129.
53. Vien L. T. T., Tu N., Phuong T. T., Tuan N. T., Quang N. V., Van Bui H., Duong A.-T., Trung D. Q., Huy P. T. Facile synthesis of single phase α-Zn<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>:Mn<sup>2+</sup> phosphor via high-energy planetary ball milling and post-annealing method // *J. Lumin.* – 2019. – V. 215. – P. 116612–116619.
54. Diana P., Saravanakumar S., Sivaganesh D., Sivakumar V., Li Y., Sebastian S., Kim J.-M., Kannan P. K., Sangeetha L., Praneeth V. K. Zinc silicate phosphor: insights of X-ray induced and temperature enabled luminescence // *Luminescence*. – 2023. – V. 38, N. 5. – P. 625–636.
55. Zijun W., Jiuping Z., Hongbin L., Jing W. Luminescence properties of lutetium based red-emitting phosphor NaLu(WO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>:Eu<sup>3+</sup> // *Opt. Mater. Express*. – 2013. – V. 3, N. 3. – P. 418–425.
56. Shan Q., Lihui H., Shilong Z., Shiqing X. Luminescent properties of Tb<sup>3+</sup> doped high density borogermanate scintillating glasses // *J. Rare Earths*. – 2017. – V. 35, N. 8. – P. 787–790.
57. Zych E., Hreniak D., Strek W. Spectroscopy of Eu-doped Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> -based X-ray phosphor // *J. Alloys Compd.* – 2002. – V. 341. – P. 385–390.
58. Lambert P. M. Synthesis of the HfGeO<sub>4</sub>:Ti<sup>4+</sup> X-ray phosphor // *Mat. Res. Bull.* – 2000. – V. 35. – P. 383–391.
59. Miao C. R., Torardi C. C. A new high-efficiency UV-emitting X-ray phosphor, BaHf<sub>1-x</sub>Zr<sub>x</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> // *J. Solid State Chem.* – 2000. – V. 155. – P. 229–232.
60. Yang Y.-M., Li Z.-Y., Zhang J.-Y., Lu Y., Guo S.-Q., Zhao Q., Wang X., Yong Z.-J., Li H., Ma J.-P., Kuroiwa Y., Moriyoshi C., Hu L.-L., Zhang L.-Y., Zheng L.-R., Sun H.-T. X-ray-

- activated long persistent phosphors featuring strong UVC afterglow emissions // *Light Sci. Appl.* – 2018. – V. 7. – P. 88–98.
61. Xiao W., Huifang S., Huili M., Wenpeng Y., Lulu S., Jie Z., Xiaokang Y., Xiangyu O., Guohui Y., Zhu Z., Manjeet S., Chongyang L., He W., Wenyong J., Qian W., Jiahuan Z., Chaomin D., Xueyan J., Yongan T., Xiaoji X., Yang Y. M., Jianpu W., Qiushui C., Yu W., Huanghao Y., Guoqing Z., Zhongfu A., Xiaogang L., Wei H. Organic phosphors with bright triplet excitons for efficient X-ray-excited luminescence // *Nat. Photonics.* – 2021. – V. 15. – P. 187–192.
  62. Xiao W., Huifang S., Huili M., Wenpeng Y., Lulu S., Jie Z., Xiaokang Y., Xiangyu O., Guohui Y., Zhu Z., Manjeet S., Chongyang L., He W., Wenyong J., Qian W., Jiahuan Z., Chaomin D., Xueyan J., Yongan T., Xiaoji X., Yang Y. M., Jianpu W., Qiushui C., Yu W., Huanghao Y., Guoqing Z., Zhongfu A., Xiaogang L., Wei H. Organic phosphors with bright triplet excitons for efficient X-ray-excited luminescence // *Nature Research: Supplementary information.* – 2021. – P. S1–S19.

## REFERENCES

1. Roco M. C., Williams R. S., Alivisatos P. *Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade* (Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2002).
2. Androshchuk H. O., Yamchuk A. V., Berezniak N. V., Kvascha T. K., Musina L. A., Novitska H. V. *Nanotechnology in the 21<sup>st</sup> Century: Strategic Priorities and Market Approaches to Implementation* (K.: UkrINTEI, 2011) [in Ukrainian].
3. Gu H., Chao J., Xiao S.-J., Seeman N. C. A proximity-based programmable DNA nanoscale line. *Nature*. 2010. **465**: 202.
4. Lund K., Manzo A. J., Dabby N., Michelotti N., Johnson-Buck A., Nangreave J., Taylor S., Pei R., Stojanovic M. N., Walter N. G., Winfree E., Yan H. Molecular robots guided by prescriptive landscapes. *Nature*. 2010. **465**: 206.
5. Korochkova T. Y., Dekhtiar M. L., Rozenbaum V. M. Peculiarities of kinematics of dipole photomotors. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. 2008. **14**: 52 [in Russian].
6. Korochkova T. Y., Rozenbaum V. M. Molecular pump driven by electric field fluctuations. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. 2006. **11–12**: 29 [in Russian].
7. Muscat R. A., Bath J., Turberfield A. J. Programmable molecular robot. *Nano Lett.* 2011. **11**(3): 982.
8. Lewandowski B., De Bo G., Ward J. W., Pappmeyer M., Kuschel S., Aldegunde M. J., Gramlich P. M. E., Heckmann D., Goldup S. M., D'Souza D. M., Fernandes A. E., Leigh D. A. Sequence-specific peptide synthesis by an artificial small-molecule machine. *Science*. 2013. **339**(6116): 189.
9. Levy L., Sahoo Y., Kim K.-S., Bergey E. J., Prasad P. N. Nanochemistry: synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications. *Chem. Mater.* 2002. **14**(9): 3715.
10. Chen G., Zhu F., Gan A. S. J., Mohan B., Dey K. K., Xu K., Huang G., Cui J., Solovev A. A., Mei Y. Towards the next generation nanorobots. *Next Nanotechnology*. 2023. **2**: 100019.
11. Tang D., Peng X., Wu S., Tang S. Autonomous nanorobots as miniaturized surgeons for intracellular applications. *Nanomater.* 2024. **14**(7): 595.
12. Dey S., Fan C., Gothelf K. V., Li J., Lin C., Liu L., Liu N., Nijenhuis M. A., Saccà B., Simmel F. C., Yan H., Zhan P. DNA origami. *Nat. Rev. Methods Primers*. 2021. **1**(13): 1.

13. Knappe G. A., Wamhoff E.-C., Bathe M. Functionalizing DNA origami to investigate and interact with biological systems. *Nat. Rev. Mater.* 2022. **8**: 123.
14. Geary C., Grossi G., McRae E. K. S., Rothemund P. W. K., Andersen E. S. RNA origami design tools enable cotranscriptional folding of kilobase-sized nanoscaffolds. *Nat. Chem.* 2021. **13**(6): 549.
15. Ibusuki R., Morishita T., Furuta A., Nakayama S., Yoshio M., Kojima H., Oiwa K., Furuta K. Programmable molecular transport achieved by engineering protein motors to move on DNA nanotubes. *Science.* 2022. **375**(6585): 1159.
16. Meyer T. A., Zhang C., Bao G., Ke Y. Programmable assembly of iron oxide nanoparticles using DNA origami. *Nano Lett.* 2020. **20**(4): 2799.
17. Ji T., Shi H., Yang X., Li H., Kaplan D. L., Yeo J., Huang W. Bioinspired genetic and chemical engineering of protein hydrogels for programable multi-responsive actuation. *Adv. Healthc. Mater.* 2024. **13**(27): e2401562.
18. Quan M. C., Mai D. J. Biomolecular actuators for soft robots. *Chem. Rev.* 2025. **125**(10): 4974.
19. Cogal G. C., Das P. K., Karaca G. Y., Bhethanabotla V. R., Oksuz A. U. Fluorescence detection of miRNA-21 using Au/Pt bimetallic tubular micromotors driven by chemical and surface acoustic wave forces. *Appl. Bio Mater.* 2021. **4**(11): 7932.
20. Yang Y., Arqué X., Patino T., Guillerm V., Blersch P.-R., Pérez-Carvajal J., Imaz I., Maspoch D., Sánchez S. Enzyme-powered porous micromotors built from a hierarchical micro- and mesoporous UiO-type metal-organic framework. *J. Am. Chem. Soc.* 2020. **142**(50): 20962.
21. Shpak A. P., Gorbyk P. P. (eds.) *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry and Applications* (Netherlands: Springer, 2009).
22. Gorobets S. V., Gorobets O. Y., Gorbyk P. P., Uvarova I. V. *Functional Bio- and Nanomaterials of Medical Destination* (Kyiv: Kondor, 2018) [in Ukrainian].
23. Kussyak A., Petranovska A., Oranska O., Turanska S., Shuba Y., Kravchuk D., Kravchuk L., Sotkis G., Nazarenko V., Kravchuk R., Dubok V., Bur'yanov O., Chornyi V., Sobolevs'kyi Y., Gorbyk P. Synthesis and properties of nanodispersed luminescent structures based on lanthanum fluoride and phosphate for optopharmacology and photodynamic therapy of tumor diseases localized in cranial organs and bone tissues. In: *What to Know about Lanthanum* (NY: Nova Science Publishers, 2023).
24. Horbatok K., Makhnii T., Kosach V., Danko V., Kovalenko A., Fatiushchenkov S., Borysko P., Pishel I., Babii O., Ulrich A.S., Schober T., Afonin S., Komarov I.V. In vitro and in vivo evaluation of photocontrolled biologically active compounds – potential drug candidates for cancer photopharmacology. *J. Vis. Ex.* 2023. **199**: 1.
25. Sarabando S. N., Palmeira A., Sousa M. E., Faustino M. A. F., Monteiro C. J. P. Photomodulation approaches to overcome antimicrobial resistance. *Pharmaceuticals.* 2023. **16**(5): 682.
26. Ma X., Johnson D. A., He X. J., Layden A. E., McClain S. P., Yung J. C., Rizzo A., Bonaventura J., Banghart M. R. In vivo photopharmacology with a caged mu opioid receptor agonist drives rapid changes in behavior. *Nat. Methods.* 2023. **20**(5): 682.
27. Jia S., Sletten E. M. Spatiotemporal control of biology: synthetic photochemistry toolbox with far-red and near-infrared light. *ACS Chem. Biol.* 2022. **17**: 3255.
28. Paoletti P., Ellis-Davies G. C. R., Mourot A. Optical control of neuronal ion channels and receptors. *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. **20**(9): 514.

29. Tang Y., Hu J., Elmenoufy A. H., Yang X. Highly efficient FRET system capable of deep photodynamic therapy established on X-ray excited mesoporous LaF<sub>3</sub>:Tb scintillating nanoparticles. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015. **7**(22): 12261.
30. Mubeen M. F. Photopharmacology. *Sch. Acad. J. Pharm.* 2020. **9**(12): 336.
31. Yuwei L., Tianyi W., Weiping W. Photopharmacology and photoresponsive drug delivery. *Chem. Soc. Rev.* 2025. **54**(12): 5792.
32. Jo S. D., Ku S. H., Won Y. Y., Kim S. H., Kwon I. C. Targeted nanotheranostics for future personalized medicine: recent progress in cancer therapy. *Theranostics*. 2016. **6**(9): 1362.
33. Obaid G., Broekgaarden M., Bulin A.-L., Huang H.-C., Kuriakose J., Liu J., Hasan T. Photonanomedicine: a convergence of photodynamic therapy and nanotechnology. *Nanoscale*. 2016. **8**(25): 12471.
34. Fan W., Yung B., Huang P., Chen X. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy. *Chem. Rev.* 2017. **117**(22): 13566.
35. Dujardin C., Auffray E., Bourret-Courchesne E., Dorenbos P., Lecoq P., Nikl M., Vasil'ev A., Yoshikawa A., Zhu R.-Y. Needs, trends, and advances in inorganic scintillators. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 2018. **65**(8): 1977.
36. Algorri J. F., Ochoa M., Roldán-Varona P., Rodríguez-Cobo L., López-Higuera J. M. Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: a critical review. *Cancers*. 2021. **13**(14): 3484.
37. Yan J., Li B., Yang P., Lin J., Dai Y. Progress in light-responsive lanthanide nanoparticles toward deep tumor theranostics. *Adv. Funct. Mater.* 2021. **31**(42): 1.
38. Yang X., Gao L., Guo Q., Li Y., Ma Y., Yang J., Gong C., Yi C. Nanomaterials for radiotherapeutics-based multimodal synergistic cancer therapy. *Nano Res.* 2020. **13**(10): 2579.
39. Wang C., Cheng L., Liu Z. Drug delivery with upconversion nanoparticles for multi-functional targeted cancer cell imaging and therapy. *Biomaterials*. 2011. **32**(4): 1110.
40. Yang D., Kang X., Ma P., Dai Y., Hou Z., Cheng Z., Lin J. Hollow structured upconversion luminescent NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> nanospheres for cell imaging and targeted anti-cancer drug delivery. *Biomaterials*. 2013. **34**(5): 1601.
41. Alves L. A., Ferreira L. B., Pacheco P. F., Mendivelso E. A. C., Teixeira P. C. N., Faria R. X. Pore forming channels as a drug delivery system for photodynamic therapy in cancer associated with nanoscintillators. *Oncotarget*. 2018. **9**(38): 25342.
42. Tianyi L., Yunqian L., Peng Y., Dayong G., Yanmin Y. Efficient X-ray excited short-wavelength infrared phosphor. *Opt. Express*. 2019. **27**(9): 13240.
43. Ren Y., Rosch J. G., Landry M. R., Winter H., Khan S., Pratz G., Sun C. Tb-Doped core – shell – shell nanophosphors for enhanced X-ray induced luminescence and sensitization of radiodynamic therapy. *Biomater. Sci.* 2020. **9**(2): 496.
44. Wang F., Deng R., Liu X. Preparation of core-shell NaGdF<sub>4</sub> nanoparticles doped with luminescent lanthanide ions to be used as upconversion-based probes. *Nat. Protoc.* 2014. **9**: 1634.
45. Chen W., Zhang J. Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2006. **6**: 1159.
46. Song L., Li P.-P., Yang W., Lin X.-H., Liang H., Chen X.-F., Liu G., Li J., Yang H.-H. Low-dose X-ray activation of W(VI)-doped persistent luminescence nanoparticles for deep-tissue photodynamic therapy. *Adv. Funct. Mater.* 2018. **28**(18): 1707496.

47. Wenli Z., Xiaofeng Z., Yingli S., Feng S., Chaojun S., Tianshuai L., Peng G., Bin L., Miao L., Sicheng W., Li F., Hongbing L. Ultra-high FRET efficiency NaGdF<sub>4</sub>: Tb<sup>3+</sup>-Rose Bengal biocompatible nanocomposite for X-ray excited photodynamic therapy application. *Biomaterials*. 2018. **184**: 31.
48. Chen M.-H., Jenh Y.-J., Wu S.-K., Chen Y.-S., Hanagata N., Lin F.-H. Non-invasive photodynamic therapy in brain cancer by use of Tb<sup>3+</sup>-doped LaF<sub>3</sub> nanoparticles in combination with photosensitizer through X-ray irradiation: a proof-of-concept study. *Nanoscale Res. Lett.* 2017. **12**(1): 62.
49. Liu Y., Chen W., Wang S., Joly A. G., Westcott S., Woo B. K. X-ray luminescence of LaF<sub>3</sub>: Tb<sup>3+</sup> and LaF<sub>3</sub>: Ce<sup>3+</sup>, Tb<sup>3+</sup> water-soluble nanoparticles. *J. Appl. Phys.* 2008. **103**(6): 1.
50. Kusyayk A. P., Shcheglov O. D., Oranska O. I., Kravchuk R. M., Gorbyk P. P. Nanodispersed X-ray phosphors LaF<sub>3</sub>:Tb<sup>3+</sup>, LaPO<sub>4</sub>:Tb<sup>3+</sup>, hydroxyapatite:Tb<sup>3+</sup>: obtaining and X-ray luminescent properties. *Teor. Exp. Him.* 2024. **60**(6): 364. [in Ukrainian].
51. Kusyayk A., Petranovska A., Shcheglov O., Kravchuk R., Shuba Y., Gorbyk P. X-ray luminescent nanocomposite LaF<sub>3</sub>:Tb/Citr@[Ru(bpy)<sub>2</sub>(nic)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> as a model targeted delivery system for photopharmacology and photodynamic therapy. *Hybrid Adv.* 2024. **5**(100154): 1.
52. Shcheglov O. D., Kusyayk A. P., Oranska O. I., Kravchuk R. M., Petranovska A. L., Shuba Y. M., Gorbyk P. P. Nanosized luminescent hydroxyapatite doped with terbium: synthesis and characterization. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni.* 2025. **16**(1): 115.
53. Vien L. T. T., Tu N., Phuong T. T., Tuan N. T., Quang N. V., Van Bui H., Duong A.-T., Trung D. Q., Huy P. T. Facile synthesis of single phase  $\alpha$ -Zn<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>:Mn<sup>2+</sup> phosphor via high-energy planetary ball milling and post-annealing method. *J. Lumin.* 2019. **215**: 116612.
54. Diana P., Saravanakumar S., Sivaganesh D., Sivakumar V., Li Y., Sebastian S., Kim J.-M., Kannan P. K., Sangeetha L., Praneeth V. K. K. Zinc silicate phosphor: insights of X-ray induced and temperature enabled luminescence. *Luminescence*. 2023. **38**(5): 625.
55. Zijun W., Jiuping Z., Hongbin L., Jing W. Luminescence properties of lutetium based red-emitting phosphor NaLu(WO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>:Eu<sup>3+</sup>. *Opt. Mater. Express*. 2013. **3**(3): 418.
56. Shan Q., Lihui H., Shilong Z., Shiqing X. Luminescent properties of Tb<sup>3+</sup> doped high density borogermanate scintillating glasses. *J. Rare Earths*. 2017. **35**(8): 787.
57. Zych E., Hreniak D., Strek W. Spectroscopy of Eu-doped Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-based X-ray phosphor. *J. Alloys Compd.* 2002. **341**: 385.
58. Lambert P. M. Synthesis of the HfGeO<sub>4</sub>:Ti<sup>4+</sup> X-ray phosphor. *Mater. Res. Bull.* 2000. **35**: 383.
59. Miao C. R., Torardi C. C. A new high-efficiency UV-emitting X-ray phosphor, BaHf<sub>1-x</sub>Zr<sub>x</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. *J. Solid State Chem.* 2000. **155**: 229.
60. Yang Y.-M., Li Z.-Y., Zhang J.-Y., Lu Y., Guo S.-Q., Zhao Q., Wang X., Yong Z.-J., Li H., Ma J.-P., Kuroiwa Y., Moriyoshi C., Hu L.-L., Zhang L.-Y., Zheng L.-R., Sun H.-T. X-ray-activated long persistent phosphors featuring strong UVC afterglow emissions. *Light Sci. Appl.* 2018. **7**: 88.
61. Xiao W., Huifang S., Huili M., Wenpeng Y., Lulu S., Jie Z., Xiaokang Y., Xiangyu O., Guohui Y., Zhu Z., Manjeet S., Chongyang L., He W., Wenyong J., Qian W., Jiahuan Z., Chaomin D., Xueyan J., Yongan T., Xiaoji X., Yang Y. M., Jianpu W., Qiushui C., Yu W., Huanghao Y., Guoqing Z., Zhongfu A., Xiaogang L., Wei H. Organic phosphors with bright triplet excitons for efficient X-ray-excited luminescence. *Nat. Photonics*. 2021. **15**: 187.

62. Xiao W., Huifang S., Huili M., Wenpeng Y., Lulu S., Jie Z., Xiaokang Y., Xiangyu O., Guohui Y., Zhu Z., Manjeet S., Chongyang L., He W., Wenyong J., Qian W., Jiahuan Z., Chaomin D., Xueyan J., Yongan T., Xiaoji X., Yang Y. M., Jianpu W., Qiushui C., Yu W., Huanghao Y., Guoqing Z., Zhongfu A., Xiaogang L., Wei H. Organic phosphors with bright triplet excitons for efficient X-ray-excited luminescence. *Nature Research: Supplementary information*. 2021. S1.

UDC 537.622 + 539.211:544.723 + 620.3

DOI: 10.15407/Surface.2025.17.383

## **X-RAY LUMINESCENT NANOSTRUCTURES AND MATERIALS: SYNTHESIS, PROPERTIES, DIRECTIONS OF PRACTICAL USE**

**S. P. Turanska, O. D. Shcheglov, A. P. Kusyak, P. P. Gorbyk**

*Chuiko Institute of Surface Chemistry, NAS of Ukraine,  
17, Oleg Mudrak Str., Kyiv 03164, Ukraine, e-mail: sturanska@ukr.net*

*A review of scientific works has been carried out devoted to the synthesis, study of properties, and determination of directions for practical use of promising X-ray luminescent nanostructures and materials. Such objects can be used in various fields of medicine, biology, engineering, instrument making, etc. Research priorities concern the development of minimally invasive treatment of tumor diseases using photodynamic therapy methods, the creation of a nanotechnological base for modern pharmacology – photopharmacology, the development of new effective means for medical radiography, computed imaging, sterilization and disinfection, information storage security, etc.*

*In the field of antitumor medicine and photopharmacology, the problems are relevant of creation and use of biocompatible effective nanodispersed X-ray phosphors and aqueous colloidal solutions based on them. The literature data are given concerning X-ray luminescence of nanodispersed particles of LaF<sub>3</sub>:Ce,Tb and LaF<sub>3</sub>:Tb and their aqueous colloidal systems. Their X-ray luminescence spectra were mainly due to the activation of the nanostructures by Tb<sup>3+</sup> ions. The relative luminescence intensity increases with increasing nanoparticle concentration. Enhancement of X-ray luminescence of aqueous suspension samples can be achieved by coating nanoparticles with an inorganic layer of LaF<sub>3</sub> insulating from water or an organic layer of H<sub>2</sub>N–(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>–COOH. It is most likely that such a coating reduces energy losses due to the interaction of particles with the solvent. The resulting LaF<sub>3</sub>:Tb<sup>3+</sup> nanoparticles were characterized by sizes of approximately 25 nm, stability in an aqueous environment, and high biocompatibility.*

*For the purpose of application in photodynamic therapy, a biocompatible composite was developed of β-NaGdF<sub>4</sub>:Tb<sup>3+</sup> nanoparticles with the photosensitizer Bengal Rose (3',4',5',6'-tetrachloro-2,4,5,7-tetraiodofluorescein). The in vivo efficiency of photodynamic therapy was about 90% in inhibiting the growth of HepG2 tumor inoculated subcutaneously into hairless mice after application of a dose of X-ray irradiation of 1.5 Gy. Serious dysfunction of the spleen, lungs, and kidneys of animals was also observed when X-ray exposure lasted more than 20 minutes.*

*A new approach to the treatment of tumor diseases with a combination of radio- and photodynamic therapy is based on the assumption that supplementing traditional radiotherapy with photodynamic therapy one can allow treatment with lower doses of radiation. It is expected that the development of photodynamic therapy induced by low doses of X-ray radiation will*

*contribute to significant steps forward, both in basic research and clinical application, for the treatment of deep-located tumors in the near future.*

*Since the absorption coefficient of X-ray radiation increases significantly with increasing atomic number of a chemical element, functional components with high density are used or those containing heavy elements to create highly efficient X-ray phosphors. This principle is used in the development of X-ray phosphors of both inorganic and organic nature. It has been shown that when materials are excited by X-ray radiation, luminescence is observed, the efficiency of which for powders was much lower than for sintered ceramic samples. To achieve effective X-ray luminescence of structures based on organic molecules, chemical design is used during their synthesis with the replacement of certain atoms with atoms of heavy halogens. It has been shown that such organic scintillators can be used in non-destructive radiography at low levels of radiation exposure.*

**Key words:** *X-ray luminescence, nanostructures, nanochemical synthesis, optimization, medicine, biology, technique.*