

Наночастицы на основе комплексов гадолиния(III) и европия(III) для биовизуализации*

Р. Р. Заиров,^{a,б*} Н. А. Шамсутдинова,^{a,б} А. Н. Фаттахова,^б А. В. Пятаев,^б А. Ф. Абдуллин,^б
А. В. Герасимов,^б А. Т. Губайдуллин,^а А. Р. Мустафина^{а,б}

^аИнститут органической и физической химии им. А. Е. Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук,
Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8.
Факс: (843) 273 2253. E-mail: rustem@iopc.ru

^бКазанский (Приволжский) федеральный университет,
Российская Федерация, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18.
Факс: (843) 273 1872

Методами мессбауэровской спектроскопии и рентгеновской порошковой дифрактометрии изучены комплексные соединения $\text{Ln}(\text{TТА})_3$ и $[\text{Ln}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ ($\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Gd}$; ТТА — теноилтрифторацетилацетонат; $\mathbf{1}$ — 2-(5-хлорфенилен-2-гидрокси)-2-фенилэтилен-бис(2-метокси)фосфиноксид) в индивидуальном виде, а также в составе ядра полиэлектролит-стабилизированных коллоидов на их основе. Исследованы фотофизические и коллоидные характеристики растворов полученных полиэлектролитных наночастиц в воде, искусственном цереброспинальном растворе, растворе бычьего сывороточного альбумина и сыворотке крови человека. Выявлена стабильность люминесцентного отклика наночастиц в растворах бычьего сывороточного альбумина и сыворотке крови человека при температуре 37 °С в течение 2 ч, что является предпосылкой возможного использования изученных наночастиц для целей биовизуализации.

Ключевые слова: комплексы лантаноидов(III), полиэлектролитные наночастицы, сыворотка крови человека, ^{151}Eu , мессбауэровская спектроскопия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — широко распространенный неинвазивный метод клинической диагностики мягких тканей организма¹. Однако вследствие невысоких различий в параметрах релаксивности между здоровой и пораженной тканью не всегда реализуется возможность диагностики того или иного заболевания. Для усиления контраста между больной и здоровой тканью используются контрастные агенты, изменяющие времена релаксации протонов. Наиболее доступными и распространенными МРТ-контрастными агентами являются парамагнитные комплексы. Среди них можно выделить комплексные соединения гадолиния(III), способствующие спин-решеточной релаксации протонов воды и представляющие собой положительные контрастные агенты. Как правило, положительные контрастные агенты характеризуются сильным контрастирующим эффектом, но они часто более токсичны и присутствуют в сосудистой системе довольно короткое время.

Помимо магнитных свойств, некоторые лантаноиды (Eu^{III} , Tb^{III} , Yb^{III} и пр.) и их соединения проявляют уникальные оптические свойства, что является предпосылкой создания на их основе флуоресцентных меток в биоанализе и медицине^{2,3}. Отметим, что люминесцентные свойства комплексов

лантаноидов(III) широко изучены. Узость и характеристичность эмиссионных полос, большой стоксов сдвиг, длительное время жизни возбужденного состояния и независимость положения эмиссионных полос от лигандного окружения — основные преимущества комплексов лантаноидов(III) по сравнению с органическими соединениями. Однако несмотря на все свои слабые стороны, до недавнего времени именно органические люминофоры находили преимущественное применение в качестве биометок и биосенсоров в медицине и биоанализе. Факторами, сдерживающими использование в этих сферах высоколюминесцентных лантаноидсодержащих соединений, в том числе бетадикетонатных, является их координационная ненасыщенность и кинетическая лабильность, а также нерастворимость в воде.

Подход, перспективный с точки зрения как снижения токсичности гадолинийсодержащих МРТ-агентов, так и повышения гидрофильности лантаноидсодержащих люминесцентных комплексов, — их покрытие силикатной^{4,5} или полиэлектролитной⁶ оболочкой.

Суть полиэлектролитного подхода заключается в пересадении нерастворимых в воде комплексов лантаноидов из органических в водные растворы анионного полиэлектролита. Роль полиэлектролита состоит в том, что его молекулы адсорбируются на положительно заряженных наночастицах осаждающе-

* Посвящается академику Российской академии наук О. Г. Синяшину в связи с его 60-летием.

гося комплекса, создавая тем самым отрицательно заряженную гидрофильную оболочку. Последняя является одновременно и гарантом коллоидной устойчивости образующихся нерастворимых наноразмерных темплатов, и основой для создания полислоя полиэлектролитов за счет последующей адсорбции положительно заряженного полиэлектролита⁷. Установлена высокая устойчивость таких коллоидов во времени⁸. Для полиэлектролитных коллоидов на основе комплексов европия и тербия показана перспективность их использования в качестве сенсоров на нуклеотиды⁹ и антибиотики фторхинолонового¹⁰ и тетрациклинового⁷ рядов, а также на ионы меди¹¹.

В связи с этим изучение состояния полиэлектролитных наночастиц лантаноидного ядра — актуальная фундаментальная задача, решение которой будет способствовать биоаналитическому и медицинскому применению данных наночастиц на основе парамагнитных и люминесцентных комплексов лантанидов. Принимая во внимание, что наиболее чувствительным инструментом исследования координационного состояния лантаноидов(III) в растворах является люминесцентная спектроскопия, объектом изучения в данной работе стали наночастицы на основе комплексов европия(III).

С этой точки зрения вызывают интерес взаимодействия наночастиц с фоновыми солями и белками крови, поскольку именно с такими объектами в первую очередь встречаются наночастицы, вводимые в организм внутривенно. Кровь представляет собой сложную многокомпонентную жидкость, составленную как из клеточных, так и неклеточных элементов¹². Будучи введенными в кровоток, наночастицы привлекают различные белки к своей поверхности. Эти взаимодействия с белками плазмы вносят наибольшие изменения в свойства наночастиц, например, в агрегационное состояние, химию поверхности, а также поверхностный заряд, что прямым образом влияет на функциональность наночастиц¹³. Таким образом, в свете потенциального применения рассматриваемых коллоидов в биоанализе и медицине необходимо изучить стабильность их функциональных свойств в таких биологических средах, как вода, искусственный цереброспинальный раствор (ИЦСР), раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) и сыворотка крови человека.

Для выполнения поставленной цели проведен анализ состояния комплексов европия в составе люминесцентных ядер полиэлектролитных наночастиц методами рентгеновской порошковой дифрактометрии, мессбауэровской спектроскопии и ТГ-ДСК-МС (совмещенный метод термогравиметрии (ТГ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с масс-спектрометрическим (МС) детектированием выделяющихся газообразных продуктов). Для изучения изменений в люминесцентном ядре полиэлектролитных наночастиц в биологических жидкостях использовали метод люминесцентной спектроскопии.

Экспериментальная часть

Полистиролсульфонат натрия ($\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, PSS, молекулярная масса 70000 Да), полиэтиленмин (PEI, молекулярная масса 25000 Да) и теноилтрифторацетилацетон — коммерческие препараты («Aldrich»), их использовали без очистки. Синтезы $\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ из теноилтрифторацетилацетона и $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (см. лит.¹⁴), а также 2-(5-хлорфенилен-2-гидрокси)-2-фенилэтилен-бис-(2-метокси)фосфинооксида (**1**)⁶ описаны ранее.

Бычий сывороточный альбумин (БСА) для биохимии, свободный протеаза («Acros») использовали без дополнительной очистки; ИЦСР готовили в соответствии со стандартной методикой¹⁵. Образцы крови были взяты у условно здоровых добровольцев и подготовлены медчастью Казанского (Приволжского) федерального университета.

Термический анализ наночастиц в интервале температур 30—600 °С проводили методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК) с помощью синхронного термоанализатора «STA 449 C Jupiter» («Netzsch», Германия). Для идентификации выделяющихся газообразных продуктов термоанализа применяли квадрупольный масс-спектрометр «QMS 403 C Aeolos» («Netzsch», Германия), сопряженный с термоанализатором (МС-анализ). Детали эксперимента описаны в работах^{16,17}. Эксперимент проводили для образцов массой 4—12 мг в алюминиевых тиглях в динамической атмосфере аргона (скорость подачи газа 75 мл·мин⁻¹), скорость нагрева 10 °С·мин⁻¹.

Размер наночастиц и полидисперность определяли методом динамического светорассеяния (ДСР) с помощью оборудования «Malvern Zetasizer Nano ZS» («Malvern Instruments») в термостатируемой ячейке при 298 К с использованием одноразовых 10-мм полистирольных кювет. Люминесценцию объектов измеряли на спектрофлуориметре «Agilent Cary Eclipse».

Для осаждения получаемых наночастиц применяли процесс центрифугирования (11000 об·мин⁻¹, 15 мин) с помощью центрифуги WPW 351. Получаемые частицы диспергировали с помощью ультразвуковой ванны «Сапфир». Все растворы наночастиц перед использованием подвергали обработке ультразвуком в течение 0,5 ч.

Ацетонитрильный раствор $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ прибавляли по каплям к водному раствору полистиролсульфоната (PSS) шприцевым насосом «AL 1000».

Полиэлектролитные наночастицы на основе комплекса $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ синтезировали из исходного синтетического раствора $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ в ацетонитриле путем добавления его 2 мМ аликвоты (0,64 мл) к 6 мл раствора PSS (1 г·л⁻¹, 0,5 М, NaCl) с использованием шприцевого насоса (скорость добавления по каплям 1,0 мл·мин⁻¹, диаметр шприца 11,99 мм) при интенсивном перемешивании.

Мессбауэровские спектры регистрировали на спектрометре NP-255 с источником ¹⁵¹Sm₂O₃ активностью 226 МБк в геометрии пропускания. В качестве детектора применяли сцинтилляционный счетчик с кристаллом NaI(Tl) толщиной 1 мм. Скоростную шкалу спектрометра калибровали по спектру стандартного образца α-Fe, измеренного с помощью источника ⁵⁷Co в матрице родия. Все изомерные сдвиги отсчитывали от центра тяжести спектра стандартного поглотителя Eu₂O₃ при ~20 °С. Измерения при температуре 80 К проводили в гелиевом криостате с заливкой жидкого азота в гелиевый резервуар, точность поддержания температуры ±1 К.

Порошковые дифрактограммы получены на автоматическом рентгеновском дифрактометре «Bruker D8 Advance», оборудованном приставкой «Vari» и линейным координатным детектором «Vantec», с использованием $\text{Cu-K}\alpha_1$ -излучения ($\lambda = 1.54063 \text{ \AA}$), монохроматизированного изогнутым монохроматором Йохансона, режим работы рентгеновской трубки 40 кВ, 40 мА. Эксперименты выполнены при $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ в геометрии Брэгга—Брентано с плоским образцом.

Образцы исходных комплексов представляли собой порошки желтоватого цвета, и их наносили на кремниевую пластинку, уменьшающую фоновое рассеяние. Дифрактограммы регистрировали в диапазоне углов рассеяния 2θ $3\text{--}80^\circ$, шаг 0.008° , время набора спектра в точке $0.1\text{--}4.0 \text{ с}$. Для каждого из образцов получено несколько дифрактограмм в различных экспериментальных режимах и с различным временем набора данных как в режиме вращения образца со скоростью $15 \text{ об.} \cdot \text{мин}^{-1}$, так и без его вращения.

Полиэлектролит-стабилизированные водные коллоиды на основе комплексов европия и гадолиния исследовали двумя способами. В первом случае растворы наносили на поверхность кремниевой пластины и, после высыхания образца, выполняли стандартный дифракционный эксперимент. Установлено, что после высыхания раствора буферная неорганическая соль кристаллизовалась, что препятствовало получению качественной дифракционной картины от основных компонент раствора. По этой причине был использован другой способ — водные коллоидные растворы помещали в стандартные капилляры диаметром 1 мм из рентгенопрозрачного стекла и эксперимент выполняли на монокристалльном рентгеновском дифрактометре «Bruker Smart Apex II CCD» ($\text{Mo-K}\alpha$, графитовый монохроматор, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) с двумерным детектором, время набора дифракционной картины при фиксированных углах 2θ 0 и 30° варьировалось от 180 до 360 с . Полученные двумерные картины интегрировали с помощью пакета программ APEX2.¹⁸ Полученные порошковые дифрактограммы обрабатывали с использованием пакета программ EVA.¹⁹

Обсуждение полученных результатов

Состояние комплекса $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ в составе ядра полиэлектролит-стабилизированных водных коллоидов. Как уже упоминалось выше, изменение во внутренней координационной сфере ионов лантанидов в синтезированных полиэлектролитных коллоидах является предпосылкой изменения их люминесцентных свойств и, следовательно, сенсорики на хелатирующие субстраты.

Метод мессбауэровской спектроскопии — эффективный инструмент оценки изменений во внутренней координационной сфере ионов европия. Таким образом, с этой точки зрения важной задачей является изучение координации ионов европия как при изменении лигандного окружения, так и при переходе от исходного комплекса к полиэлектролит-стабилизированным коллоидам. Для этого были проведены сравнительные низкотемпературные мессбауэровские измерения исходных комплексов ($\text{Eu}(\text{TТА})_3$ и $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$) и соответствующих им полиэлектролитных коллоидов. Форма линии пропускания и изомерный сдвиг комплексов европия совпадали в пределах погрешности эксперимента с параметрами спектров соответствующих коллоидов, что характе-

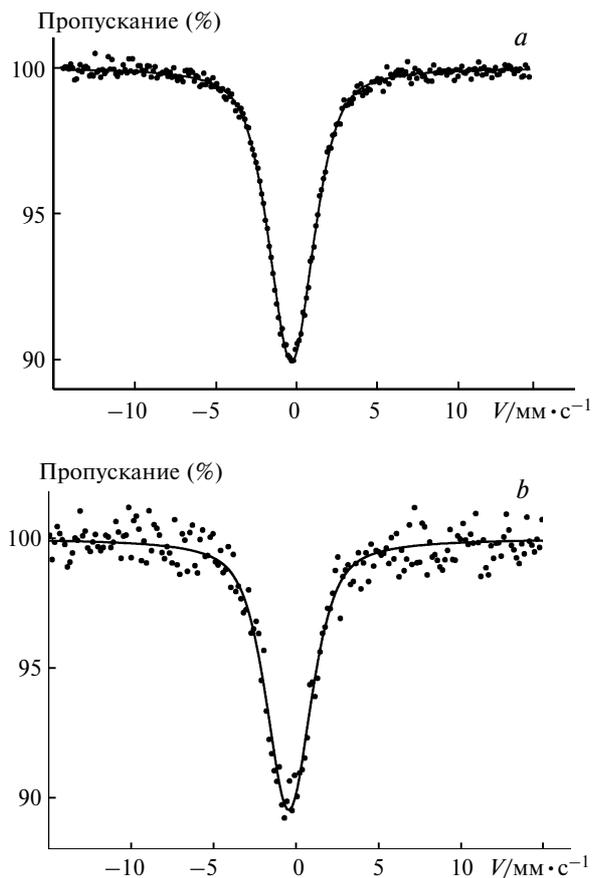


Рис. 1. Мессбауэровские спектры пропускания полиэлектролитных PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ наночастиц (a) и комплекса $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ (b), зарегистрированные при температуре 80 К .

ризует неизменность внутренней координационной сферы ионов европия при переходе от исходных комплексов к полиэлектролит-стабилизированным коллоидам (рис. 1, a). Спектры пропускания $\text{Eu}(\text{TТА})_3$ (рис. 1, b) и $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ при температуре 80 К демонстрируют различные изомерные сдвиги: $\delta_{\text{eff}} = -0.49 \pm 0.05$ и $-0.33 \pm 0.03 \text{ мм} \cdot \text{с}^{-1}$ соответственно²⁰. Это однозначно свидетельствует о вхождении лиганда $\mathbf{1}$ в координационную сферу европия.

Однако сопоставление параметров исходного комплекса с полиэлектролит-стабилизированными коллоидами на его основе методом рентгеновской порошковой дифрактометрии показало, что поликристалличность в исходном комплексе переходит к аморфности в образующихся коллоидах.

Рентгенодифракционные эксперименты проводили с двумя образцами исходных комплексов европия и гадолиния, а также соответствующими им полиэлектролит-стабилизированными коллоидами. Дифрактограммы полиэлектролит-стабилизированных водных коллоидов имеют вид, характерный для жидкого и аморфного состояния вещества, в то время как таковые для исходных комплексов европия (рис. 2, a) и гадолиния (рис. 2, b) соответствуют картине дифракции от поликристаллических образцов. Сравнение их между собой указывает на схожесть дифракционных картин как по положению большинства пи-

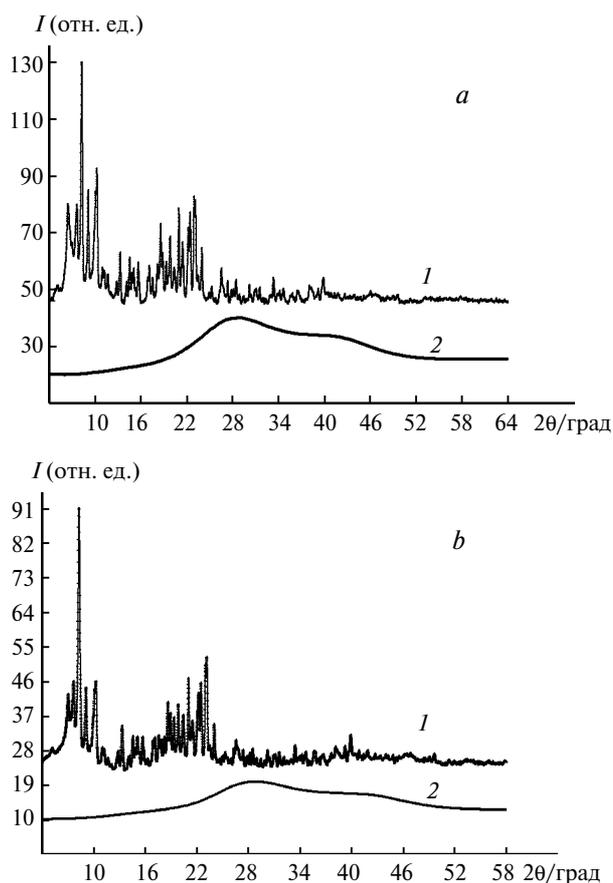


Рис. 2. Экспериментальные порошковые дифрактограммы для (а) исходного комплекса $\text{Eu}(\text{TТА})_3$ (1) и водного раствора наночастиц в стеклянном 1-мм капилляре (2); (б) исходного комплекса $\text{Gd}(\text{TТА})_3$ (1) и водного раствора наночастиц в стеклянном 1-мм капилляре (2). Для наглядности кривые сдвинуты относительно друг друга вдоль оси интенсивности.

ков, так и по распределению их интенсивностей, что может свидетельствовать либо об изоструктурности двух поликристаллических образцов, либо о близких параметрах их элементарных ячеек.

Попытки индентифицировать дифрактограммы двух поликристаллических комплексов приводили в большинстве случаев к значительному числу неиндексированных линий, что, вероятней всего, указывает на возможное присутствие в образцах нескольких кристаллических фаз. Анализ указанных результатов, а также попытки перекристаллизации этих комплексов продолжаются. Тем не менее сравнение дифрактограмм исходных поликристаллических комплексов и водных растворов наночастиц на их основе однозначно свидетельствует об отсутствии выделения комплексов в растворах в отдельную кристаллическую фазу.

Результаты анализа методом ТГ-ДСК-МС двух- и трехслойных полиэлектролитных наночастиц на основе $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ представлены на рисунке 3. Как в первом, так и во втором случаях потеря массы в диапазоне температур 30–140 °С связана с испарением растворителя (воды), о чем свидетельствует наличие на ионной термограмме сигнала с $m/z = 18$.

В интервале температур 200–350 °С фиксируется небольшая потеря массы, которая сопровождается экзоэффектом на кривой ДСК и может быть вызвана потерей кристаллизационной воды и одновременной перестройкой структуры образцов. В целом результаты, полученные для обоих образцов, схожи. Однако имеются некоторые различия в интервале температур 350–600 °С, где наблюдается потеря массы, обусловленная разложением органической составляющей (наличие на ионной термограмме сигнала с $m/z = 44$, что соответствует CO_2). Разложение образца PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ протекает в одну ступень, в то время как на кривой ТГ образца PEI-PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ регистрируются две ступени разложения (350–475 и 475–600 °С), что следует отнести к разложению PSS, присутствующего в качестве полиэлектролитного слоя в обоих образцах. Отметим, что суммарная энтальпия этих процессов и величина потери массы изученными образцами имеют близкие значения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что деградиационные процессы, происходящие в оболочке изучаемых наночастиц, не оказывают существенного влияния на состав и состояние координационной сферы ионов европия данного комплекса в составе полиэлектролитных наночастиц.

Коллоидные свойства синтезированных наночастиц при повышении температуры в присутствии фоновых солей, белков и в сыворотке крови. Известно, что повышение температуры раствора от комнатной до температуры живых организмов может существенно повлиять на коллоидные характеристики изучаемых дисперсий, поскольку стабильность полиэлектролитного слоя на темплатах — это результат кинетической инертности обменных процессов в растворах используемых полиэлектролитов²¹. В свою очередь, кинетические характеристики обмена могут измениться при повышении температуры.

Методом ДСР показано, что наночастицы стабильны при выдерживании их в воде при 37 °С в течение 1.5 ч. Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что размер однослойных частиц практически не меняется. В случае PEI-PSS-покрытых наночастиц происходит некоторое увеличение диаметра, показатель полидисперсности при этом также растет (см. табл. 1).

Обратная ситуация наблюдается при выдерживании наночастиц в растворе ИЦСР в течение 2 ч. Диаметр наночастиц и показатель полидисперсности существенно увеличиваются, что свидетельствует об их агломерации и последующем осаждении (см. табл. 1).

Известно, что БСА в водных растворах образует глобулы. Из данных ДСР следует, что присутствуют частицы с диаметром ~145.5 нм, причем нагревание до 37 °С приводит к их агломерации. Напротив, однослойные европийсодержащие частицы достаточно стабильны в растворе БСА, при нагревании и выдерживании при 37 °С их средний гидродинамический радиус увеличивается лишь в 1.5–2 раза (см. табл. 1).

Для корректного описания методом ДСР образцы сыворотки крови человека были разбавлены в 10 раз. При этом в самой сыворотке крови фиксируются час-

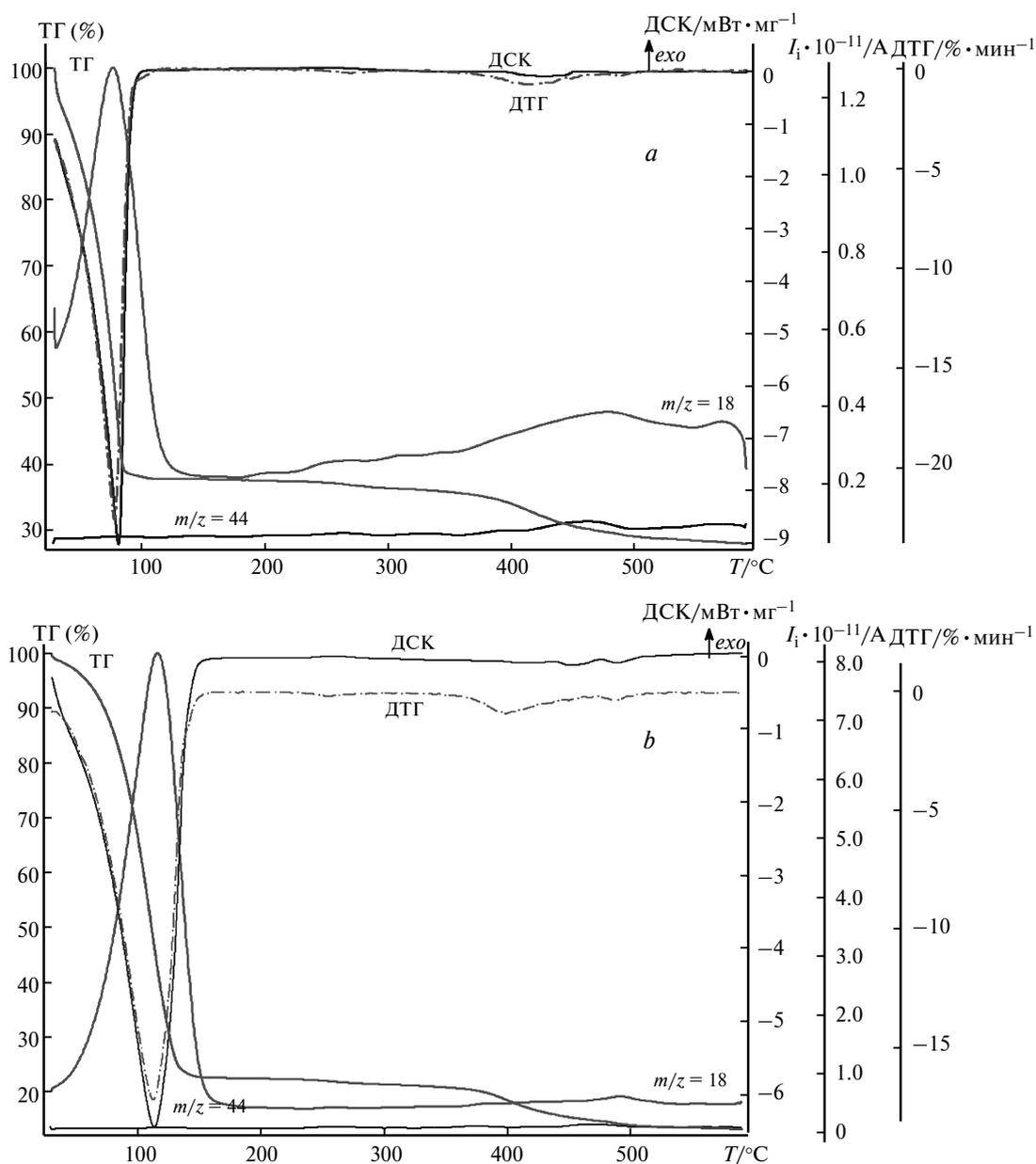


Рис. 3. Результаты анализа методом ТГ-ДСК-МС полиэлектролитных наночастиц PSS-[Eu(ТТА)₃·1] (a) и PEI-PSS-[Eu(ТТА)₃·1] (b); I_i — ионный ток.

тицы размером ~30 нм, остающиеся неизменными при выдерживании раствора при 37 °С в течение 1 ч. Введение любых типов наночастиц в сыворотку крови человека приводит к ухудшению индекса полидисперсности, вследствие чего снижается корректность описания данным методом размеров частиц в исследуемых системах. Однако на качественном уровне можно говорить об увеличении средних размеров наночастиц (см. табл. 1).

Стабильность люминесцентных свойств коллоидов в растворах белков, сыворотки крови и при повышении температуры. При повышении температуры водных растворов однослойных PSS-покрытых и двухслойных PEI-PSS-покрытых наночастиц от комнатной до физиологической наблюдается уменьшение интенсивности люминесценции наночастиц в ИЦСР, БСА и сыворотке крови. Этот факт является закономерным и обусловлен увеличением вероятности безызлу-

чательной дезактивации вследствие динамического тушения (табл. 2, рис. 4)²².

Как было упомянуто, важными с точки зрения биомедицинского применения характеристиками наночастиц являются их коллоидная и функциональная стабильность как минимум в процессе их циркуляции в организме. Поэтому указанные параметры отслеживались нами в течение 2 ч при постоянной температуре 37 °С. Обнаружено, что интенсивность люминесценции как двухслойных, так и трехслойных наночастиц на основе комплексов Eu^{III} в растворах БСА и в сыворотке крови человека снижается незначительно (5–10%). Напротив, выдерживание полиэлектролитных наночастиц в ИЦСР при 37 °С в течение 2 ч ведет к тушению люминесценции (в 2 раза).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об идентичности ближайшего окружения атомов европия как в составе исходного комплекса

Таблица 1. Гидродинамический диаметр (R_H) и индекс полидисперсности (χ) водных растворов полиэлектролитных наночастиц на основе $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ в различных средах: H_2O , ИЦСР, водном растворе БСА и 10-кратно разбавленной сыворотке человека

Образец	$T/^\circ\text{C}$	$t/\text{мин}$	$R_H/\text{нм}$	χ	Образец	$T/^\circ\text{C}$	$t/\text{мин}$	$R_H/\text{нм}$	χ		
H_2O					БСА						
PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	146.8±1.8	0.113	PEI-PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	586.0±65.1	0.529		
		37	0	155.6±1.1			0.124	37	0	669.0±235.5	0.157
		30	152.6±2.4	0.145			30	887.3±7.9	0.588		
		60	151.8±1.8	0.145			60	851.7±67.0	0.614		
		90	153.9±0.5	0.145			90	756.8±51.2	0.479		
		120	—	—	120	1183±87.7	0.562				
PEI-PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	197.3±0.8	0.197	БСА	25	—	145.5±7.5	0.264		
		37	0	212.3±3.8			0.243	37	0	964.2±422.6	0.713
		30	236.9±0.8	0.221			30	3772±4824	0.658		
		60	271.8±3.5	0.271			60	4768±3473	1.000		
		90	298.9±7.9	0.310			90	1843±189.8	0.918		
		120	—	—	120	1300±585.9	0.749				
ИЦСР					Сыворотка						
PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	594.1±42.3	0.311	PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	57.05±0.04	0.595		
		37	0	1449±59.4			0.461	37	0	54.78±1.6	0.594
		30	2376±28	0.717			30	49.29±0.4	0.573		
		60	6086±1453	1.000			60	48.81±0.4	0.568		
		90	11630±85	1.000			90	57.05±0.04	0.595		
		120	—	—	120	54.78±1.6	0.594				
PEI-PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	705.2±32.7	0.336	PEI-PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	42.31±2.4	0.838		
		37	0	1306.0±186			0.659	37	0	45.67±0.6	0.842
		30	4551±637.8	0.717			30	50.62±0.6	0.555		
		60	22400±19180	0.802			60	49.88±0.3	0.551		
		90	9010±621	1.000			90	42.31±2.4	0.838		
		120	—	—	120	45.67±0.6	0.842				
БСА					Сыворотка						
PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$	25	—	174.0±0.6	0.168	Сыворотка	25	—	29.8±0.2	0.438		
		37	0	207.1±3.6			0.169	37	0	30.93±0.4	0.450
		30	230.9±6.6	0.165			30	31.95±0.07	0.437		
		60	244.6±9.3	0.175			60	31.61±0.4	0.463		
		90	480.5±13.0	0.236			90	29.8±0.2	0.438		
		120	269.6±1.6	0.208	120	30.93±0.4	0.450				

$[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$, так и в составе ядра полиэлектролитных наночастиц. Переход от $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ к PSS- $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ проявляется лишь в изменении дальнего порядка от кристаллического к аморфному. В то же время изменение фотофизических и коллоидных характеристик растворов полиэлектролитных наночастиц характеризует наличие процессов адсорбции и комплексообразования, протекающих на поверхно-

сти раздела наночастица/раствор в присутствии различных субстратов. Из данных люминесцентной спектроскопии следует, что ионный обмен — наиболее эффективный механизм, приводящий к 20–40% ному тушению люминесценции полиэлектролитных наночастиц в водном растворе и растворе ИЦСР. В растворах БСА и в сыворотке крови человека тушение люминесценции не превышает 10% даже при вы-

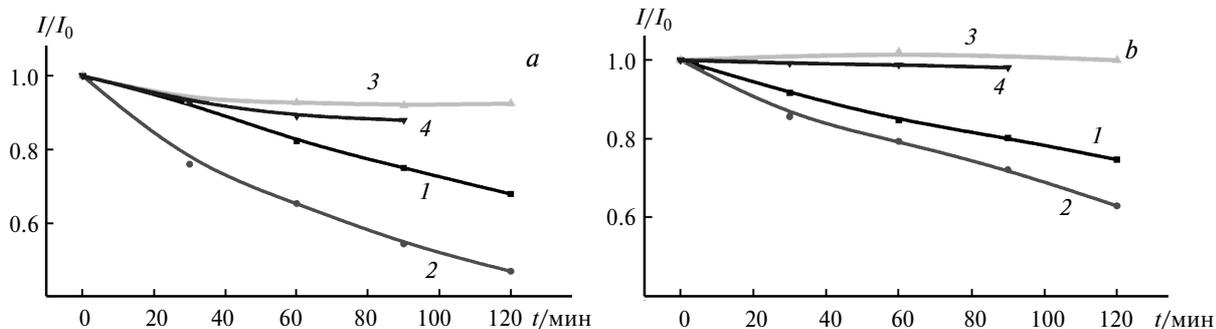


Рис. 4. Зависимость от времени I/I_0 однослойных PSS-покрытых (а) и двухслойных PEI-PSS-покрытых (б) наночастиц на основе $[\text{Eu}(\text{TТА})_3 \cdot \mathbf{1}]$ при 37 °С в различных средах: H_2O (1), ИЦСР (2), БСА (3), сыворотка (4); I_0 — интенсивность люминесценции при $\lambda = 612$ нм в начальный момент времени.

Таблица 2. Интенсивность люминесценции наночастиц на основе [Eu(TTA)₃•1] при 25 и 37 °С

Образец	H ₂ O		ИЦСП		БСА		Сыворотка	
	25 °С	37 °С	25 °С	37 °С	25 °С	37 °С	25 °С	37 °С
PSS-[Eu(TTA) ₃ •1]	345	461	472	331	848	768	477	373
PEI-PSS-[Eu(TTA) ₃ •1]	329	429	372	293	636	558	607	537

держивании коллоидов при 37 °С в течение 2 ч. Взаимодействие белков с синтезированными наночастицами в упомянутых выше системах может быть причиной стабилизации люминесцентных свойств коллоидов за счет дополнительного экранирования комплексов [Eu(TTA)₃•1] от лигандного и ионного обмена. В случае низкой токсичности по отношению к клеточным компонентам крови результаты позволяют прогнозировать перспективность полученных коллоидов для биомедицинского применения.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (Р. Заиров, Н. Шамсутдинова, программа государственной поддержки молодых ученых-кандидатов наук, грант МК-4456.2015.3) и субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности и для повышения глобальной конкурентоспособности.

Список литературы

1. E. Van Reeth, I. W. K. Tham, C. H. Tan, C. L. Poh, *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 2012, **40A**, 306–325.
2. S. V. Eliseeva, J.-C. G. Bünzli, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 189–227.
3. J. Shen, L.-D. Sun, C.-H. Yan, *Dalton Trans.*, 2008, 5687–5697.
4. H. Härmä, C. Graf, P. Hänninen, *J. Nanopart. Res.*, 2008, **10**, 1221–1224.
5. D. Yin, B. Liu, L. Zhang, M. Wu, *J. Nanopart. Res.*, 2011, **13**, 7271–7276.
6. A. Mustafina, R. Zairov, M. Gruner, A. Ibragimova, D. Tatarinov, I. Nizameev, N. Nastapova, V. Yanilkin, M. Kadirov, V. Mironov, A. Kononov, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2011, **88**, 490–496.
7. N. Shamsutdinova, R. Zairov, A. Mustafina, S. Podyachev, S. Sudakova, I. Nizameev, M. Kadirov, R. Amirov, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2015, **482**, 231–240.
8. N. A. Shamsutdinova, S. N. Podyachev, S. N. Sudakova, A. R. Mustafina, R. R. Zairov, V. A. Burilov, I. R. Nizameev, I. K. Rizvanov, V. V. Syakaev, B. M. Gabidullin, S. A. Katsuba, A. T. Gubaidullin, G. M. Safiullin, W. Dehaen, *New J. Chem.*, 2014, **38**, 4130–4140.
9. R. Zairov, M. Zhilkin, A. Mustafina, I. Nizameev, D. Tatarinov, A. Kononov, *Surface and Coatings Technol.*, 2015, **271**, 242–246.
10. N. Davydov, R. Zairov, A. Mustafina, V. Syakayev, D. Tatarinov, V. Mironov, S. Eremin, A. Kononov, M. Mustafin, *Anal. Chim. Acta*, 2013, **784**, 65–71.
11. R. Zairov, A. Mustafina, N. Shamsutdinova, M. Rummeli, R. Amirov, V. Burilov, M. Pinus, V. Morozov, V. Ivanov, E. Gogolashvili, D. Tatarinov, V. Mironov, A. Kononov, *J. Nanopart. Res.*, 2012, **14**, 1–14.
12. N. L. Anderson, M. Polanski, R. Pieper, T. Gatlin, R. S. Tirumalai, T. P. Conrads, T. D. Veenstra, J. N. Adkins, J. G. Pounds, R. Fagan, A. Lobley, *Mol. Cell. Proteomics*, 2004, **3**, 311–326.
13. A. M. Alkilany, P. K. Nalaria, C. R. Hexel, T. J. Shaw, C. J. Murphy, M. D. Wyatt, *Small*, 2009, **5**, 701–708.
14. L. R. Melby, N. J. Rose, E. Abramson, J. C. Caris, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 5117–5125.
15. E. V. Gerasimova, A. V. Zakharov, Y. A. Lebedeva, A. R. Inacio, M. G. Minlebaev, G. F. Sitdikova, R. N. Khazipov, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2014, **156**, 295–298.
16. L. S. Yakimova, M. A. Ziganshin, V. A. Sidorov, V. V. Kovalev, E. A. Shokova, V. A. Tafeenko, V. V. Gorbachuk, *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 15569–15575.
17. A. V. Gerasimov, M. A. Ziganshin, A. E. Vandyukov, V. I. Kovalenko, V. V. Gorbachuk, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, *J. Colloid Interface Sci.*, 2011, **360**, 204–210.
18. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus, Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A), Bruker Advanced X-ray Solutions, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
19. DIFFRAC Plus Evaluation Package EVA (Version 11), Bruker AXS, Karlsruhe, Germany, 2005.
20. M. Filatov, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 594–605.
21. S. A. Sukhishvili, E. Kharlampieva, V. Izumrudov, *Macromolecules*, 2006, **39**, 8873–8881.
22. J.-C. G. Bünzli, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2729–2755.

Поступила в редакцию 11 ноября 2015;
после доработки — 23 марта 2016