ЖУРНАЛ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 77, № 4, с. 312–320

ОБЗОРЫ

УДК 543.064

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОТОКСИЧНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ СТРУКТУРЫ I–III–VI_2 В АНАЛИЗЕ

© 2022 г.
Т. С. Пономарева[a], А. С. Новикова[a], А. М. Абрамова[a], О. А. Горячева[a], Д. Д. Дрозд[a], П. Д. Строкин[a], И. Ю. Горячева[a], *

[a]*Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Институт химии Астраханская ул., 83, Саратов, 410012 Россия*

**e-mail: goryachevaiy@mail.ru*

Поступила в редакцию 30.06.2021 г.
После доработки 15.07.2021 г.
Принята к публикации 15.07.2021 г.

Полупроводниковые люминесцентные квантовые точки (**КТ**) структуры I–III–VI_2 представляют новый класс люминесцентных материалов, сочетающих уникальные оптические и электронные свойства, но отличающихся низкой токсичностью по сравнению с традиционными КТ на основе кадмия. Успехи в коллоидном синтезе тройных КТ использованы при разработке флуоресцентных химических и биологических сенсоров для обнаружения различных аналитов. В обзоре рассмотрены основные подходы к синтезу КТ структуры I–III–VI_2, особенности их строения и свойств, освещены современные тенденции их применения в качестве низкотоксичных люминесцентных меток в биомедицине и химическом анализе.

Ключевые слова*:* некадмиевые квантовые точки, флуоресценция, квантовые структуры I–III–VI_2, люминесцентная метка, анализ, биомедицина.

DOI: 10.31857/S0044450222040090

Развитие и совершенствование технологии получения люминесцентных материалов позволит открыть новые потенциальные возможности их применения. Полупроводниковые люминесцентные нанокристаллы – квантовые точки (**КТ**) – вызвали широкий практический интерес за счет своих уникальных оптических свойств, обусловленных квантово-размерным эффектом, а именно: зависимостью величины запрещенной зоны от размера КТ при величине наночастицы меньше или сопоставимой с радиусом экситона Бора [1]. До недавнего времени научный интерес был сфокусирован на получении бинарных КТ, состоящих из атомов полупроводниковых материалов II–VI (CdSe, ZnS), III–V (InAs, InP) и IV–VI (PbS, PbTe) [2]. Несмотря на их яркую люминесценцию, высокую фото- и коллоидную стабильность, токсичность некоторых элементов (Cd, Pb, Se, Hg) и прекурсоров, значительные затраты времени при синтезе, сложности очистки и зачастую необходимая трудоемкая гидрофилизация поверхности ограничивают их применение.

Альтернативным источником нового низкотоксичного люминесцентного материала выступают многокомпонентные коллоидные КТ структуры I–III–VI_2. Подобно традиционным КТ на основе сульфидов и селенидов кадмия, КТ тройного состава I–III–VI_2 (I = Cu, Ag; III = In, Al, Ga; VI = S, Te, Se) имеют широкий спектр поглощения, высокую фотостабильность, но не содержат токсичные элементы в составе и имеют характерную нестехиометрию, что открывает новые возможности их применения [3]. К настоящему моменту достигнуты определенные успехи в синтезе коллоидных люминесцентных наночастиц в различных средах, однако поиск оптимальных вариантов воспроизводимых методик синтеза КТ структуры I–III–VI_2 с улучшенными характеристиками остается актуальной задачей. Решение вопросов, связанных с оптимизацией условий синтеза и разработкой наночастиц нового поколения позволит расширить сферы их аналитического применения.

Данный обзор сфокусирован на конструктивном анализе современных подходов к получению КТ структуры I–III–VI_2 и возможностях их аналитического применения. Показаны преимущества и недостатки данных квантовых структур, обсуждены стратегии модификации для улучшения их характеристик. Освещены современные тенденции их применения в качестве низкотоксичных люминесцентных зондов в биомедицине и химическом анализе.

СТРОЕНИЕ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА КВАНТОВЫХ ТОЧЕК I–III–VI_2

Тройные КТ представляют собой системы из трех элементов, структуру которых можно считать производной от бинарных полупроводников типа II–VI, где анионный сайт представлен одним и тем же элементом VI группы (S, Se или Te). Катионный центр в таких системах включает комбинацию металлов I и III группы, соотношение которых можно варьировать в широком диапазоне [4, 5]. Вследствие этого тройные КТ могут существовать в виде ряда нестехиометрических фаз с различным структурным порядком, электронными и оптическими свойствами.

Кристаллическая структура тройных КТ может быть представлена фазами халькопирита, сфалерита и вюрцита [6, 7]. Фаза халькопирита имеет тетрагональную элементарную ячейку, которая термодинамически стабильна ниже 620°C, а фаза сфалерита устойчива при более высоких температурах. Стоит отметить, что, кроме термодинамически стабильных структур, в нанокристаллических формах полупроводников можно наблюдать метастабильные структуры, которых нет в объемных материалах, что обусловливает появление новых свойств КТ [8].

Квантовые точки структуры I–III–VI_2 сложнее, чем широко изученные бинарные КТ II–VI; взаимосвязь оптоэлектронных свойств тройных КТ обусловливается не только квантово-размерными эффектами в полупроводниках, но и особенностями кристаллической структуры и механизмами генерации люминесценции. В ряде недавно опубликованных исследований показано, что высокая внутренняя дефектность КТ может служить удобной платформой для понимания природы и механизмов генерации люминесценции тройных КТ [9, 10].

Излучательный переход в тройных КТ рассматривают с точки зрения теории донорно-акцепторной пары (**ДАП**). Тройные КТ имеют большое количество донорных и акцепторных состояний внутри запрещенной зоны, изменяя которые можно управлять люминесцентными свойствами [11]. Как отмечают исследователи, энергия излучения зависит от пространственного разделения ДАП, однако с помощью такой модели не удается легко объяснить наблюдаемую сильную зависимость энергии люминесценции от размера КТ [9]. Кроме рекомбинации ДАП, существуют (1) излучательная рекомбинация, источником которой являются переходы через поверхностные дефекты или из зоны проводимости на акцепторные состояния, близкие к валентной зоне; (2) безызлучательная рекомбинация через поверхностные ловушки. Такие процессы приводят к ограничению в отношении квантового выхода (**КВ**) флуоресценции (**ФЛ**). Описаны [12] подходы к уменьшению безызлучательной рекомбинации и улучшению оптических характеристик КТ. Например, нанесение пассивирующей оболочки на поверхность тройных нанокристаллов приводит к получению систем КТ типа ядро/оболочка с улучшенными свойствами [13–15]. В качестве альтернативы высоколюминесцентные КТ могут быть получены без нанесения внешней оболочки путем легирования тройных нанокристаллов, например, цинком [16]. Введение цинка в состав тройных нанокристаллов изменяет внутренние электронные состояния и может привести к сдвигу полосы ФЛ в коротковолновую область. Это явление связано либо с катионным обменом на поверхности КТ, вызывающим градиентное легирование и соответственно уменьшение размеров ядра ввиду квантового ограничения, либо с увеличением ширины запрещенной зоны материала. Таким образом, механизмы люминесценции тройных КТ сильно зависят от стехиометрии и структуры нанокристаллов.

Состав и структура КТ определяют ширину запрещенной зоны (E_g) в квантовых точках, от которой зависят их оптические характеристики (спектры возбуждения и испускания) [12]. Например, КТ состава I–III–VI_2 демонстрируют прямую запрещенную зону с шириной 1.5 эВ (сульфид меди-индия), 1.05 эВ (селенид меди-индия), 1.87 эВ (сульфид серебра-индия) и 1.2 эВ (селенид серебра-индия) [2]. Оптические свойства таких соединений наиболее подробно рассмотрены для систем $CuInS_2$ (**CIS**) и $AgInS_2$ (**AIS**) со структурой ядро/оболочка или со структурой твердого раствора ZnS. Такие системы демонстрируют:

• *Широкий спектр поглощения,* благодаря чему КТ с разным диаметром могут быть одновременно возбуждены одним источником света для наблюдения эмиссии от КТ разного цвета. В отличие от бинарных КТ, для которых характерен хорошо различимый экситонный пик в видимой и ультрафиолетовой областях, тройные КТ демонстрируют непрерывный характер полосы поглощения без максимумов.

• *Широкий пик излучения* ФЛ (100–150 нм), с одной стороны, затрудняющий раздельную обработку сигналов от смеси КТ, с другой, – позволяющий использовать более широкий круг детекторов.

• *Значительное время жизни ФЛ* (сотни наносекунд) по сравнению с бинарными КТ (десятки наносекунд), что объясняется рекомбинацией донорно-акцепторной пары в зависимости от состава и структуры КТ. Большое время жизни упрощает использование таких КТ в качестве меток в химическом анализе.

• *Значительный Стоксов сдвиг (0.5–0.6 эВ)*, который снижает эффекты перепоглощения [17].

• *Отсутствие ионов тяжелых металлов* (Cd, Hg, Pb) в составе, что позволяет говорить о низкой токсичности данных квантовых структур и объясняет интерес к применению тройных КТ в биомедицинских исследованиях [18–20].

Таким образом, зависимость свойств от состава и структуры КТ предполагает разработку воспроизводимых способов их получения с заданными характеристиками, определяющимися областью их дальнейшего применения.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОЛЛОИДНОГО СИНТЕЗА КВАНТОВЫХ ТОЧЕК СТРУКТУРЫ I–III–VI_2

В настоящее время основными подходами к получению тройных КТ являются методы высокотемпературного и инъекционного синтезов в органических растворителях при высоких температурах [21]. Тип растворителя определяет максимальную температуру реакции [22]. В высокотемпературном методе синтеза КТ один или несколько прекурсоров металлов в сочетании с источником серы нагревают и выдерживают в течение большого промежутка времени для получения КТ. Среда обеспечивает условия для формирования нанокристаллов с небольшим количеством дефектов решетки и позволяет контролировать размер, форму и морфологию получаемого продукта [23]. В качестве среды и поверхностно-пассивирующего агента в высокотемпературном методе используют органические растворители, такие как октадецен, триоктилфосфин или олеиламин и додекантиол [24]. Получаемые таким способом наночастицы в основном гидрофобны, поэтому их переводят в водную фазу с целью улучшения биосовместимости и повышения стабильности.

Авторы работы [25] продемонстрировали двухэтапную стратегию получения КТ с мульти-оболочкой $CuInS_2/ZnS/ZnS$ ($\lambda_{ФЛ}$ = 554 нм) при высоких температурах (230–240°C). Квантовый выход ФЛ таких структур достигал 76% с хорошей монодисперсностью, что позволило применить их в светоизлучающих диодах.

Инъекционный метод получения КТ основан на созревании Оствальда. Этот синтез начинается с введения холодного раствора реакционноспособного прекурсора в горячий органический растворитель, который вызывает образование зародышей кристаллов. При понижении температуры растворителя новые ядра не образуются. Рост монодисперсных ядер в более крупные частицы происходит при низкой температуре, при которой образование новых ядер невозможно. Такой подход позволяет настраивать средний размер КТ, варьируя продолжительность нагрева реакционной смеси после вспрыскивания. В работе [7] осуществлен синтез $CuInS_2$ методом горячей инъекции. Показано, что от дозы олеиламина, выступающего в качестве органического кэпирующего агента, зависят кристаллическая структура и размер получаемых КТ. Так, в случае низкой концентрации олеиламина (0.1 и 1.5 мл) образовывалась фаза сфалерита, а более высокие концентрации олеиламина способствовали формированию фаз псевдохалькопирита и вюрцита. Авторы работы [26] получили CIS/ZnS КТ типа халькопирита с настраиваемой эмиссией от 632 до 739 нм с КВ ФЛ до 62% одностадийным методом горячей инъекции. Такие характеристики были достигнуты за счет варьирования температуры и времени реакции, а также количества модификатора.

Однако многие варианты применения тройных КТ, в частности, в качестве люминесцентных меток, требуют, чтобы КТ образовывали стабильные коллоиды в полярных растворителях, прежде всего, в воде. Квантовые точки, полученные в органических растворителях, переводят в водную среду путем обмена первичных лиофильных лигандов на небольшие бифункциональные молекулы, которые могут пассивировать поверхность КТ и в то же время делают ее гидрофильной [16, 17].

В качестве альтернативы в последнее время активно предпринимаются попытки получения тройных КТ непосредственно в водной среде [3]. Основными преимуществами такого подхода считаются улучшенная биосовместимость, хороший выход продукта, меньшее количество органических отходов, что приводит к низкому загрязнению окружающей среды и снижению экономических затрат. Реакция обычно происходит между поверхностными лигандами и прекурсорами металлов. Нитраты или галогениды металлов используют в качестве прекурсоров, тиомочевину и сульфид натрия – в качестве источника серы благодаря их хорошей растворимости в воде и высокой реакционной способности. Водорастворимые тиолы, такие как глутатион, меркаптоуксусная кислота, меркаптопропионовая кислота, L-цистеин используют в качестве стабилизаторов поверхности.

Как правило, синтез КТ ядра/оболочки представляет собой двухэтапный процесс – сначала синтез ядер, а затем нанесение оболочки. Так, в работе [15] осуществлен синтез КТ структуры ядро/оболочка $AgInS_2/ZnS$ непосредственно в водной среде при 96–98°C с применением тиогликолевой кислоты в качестве стабилизатора поверхности. Оптимальное молярное соотношение Ag : In : S составило 1 : 7 : 10, а Zn : Ag – 10 : 1. Последующее многократное переосаждение КТ 2-пропанолом привело к получению 11 фракций КТ с испусканием в области спектра от красной до зеленой и максимальным значением КВ ФЛ до 47%. Авторы работы [27] описали синтез КТ $AgInS_2/ZnS$

(AIS/ZnS) непосредственно в водной среде с использованием глутатиона в качестве модификатора поверхности. Полученные квантовые структуры имели размер ~2.9 нм. До покрытия оболочкой сульфида цинка эмиссия $AgInS_2$ составила 665 нм, после покрытия – 623 нм. Квантовый выход ФЛ при этом увеличился с 31.6% ($AgInS_2$) до 49.5% ($AgInS_2$/ZnS). Сдвиг максимума полосы ФЛ в коротковолновую область авторы объясняли частичным обменом между катионами ядра (Cu, In) и оболочкой (Zn). В работе [28] описано получение гидрофильных КТ непосредственно в воде в течение 45 мин при 95°C. В качестве агента для создания оболочки использовали тиогликолевую кислоту и цитрат натрия. Полученные КТ люминесцировали при 680 нм с КВ ФЛ 10.3% и средним размером частиц ~2.5 нм.

Следует отметить, что прямой синтез в водной фазе ограничен температурой кипения воды, из-за чего эффективный контроль морфологии КТ в процессе их роста не всегда осуществим. В последнее время активно проводятся исследования по получению КТ типа I–III–VI_2 методами гидротермального синтеза [29, 30]. Для этого используют автоклавы и нагревают выше температуры кипения растворителя в течение нескольких часов. Увеличение температуры гидротермального процесса, в котором основной средой является вода, под действием давления приводит к уменьшению поверхностных дефектов, следовательно, к улучшению морфологии поверхности нанокристалла. Протокол синтеза основан на введении предшественников металлов с поверхностным лигандом, корректировке pH и добавлении халькогенидной соли. В работе [31] синтезированы КТ структуры ядро/оболочка состава AIS/ZnS с применением гидротермального метода синтеза. В качестве лиганда и стабилизатора поверхности использовали цитрат натрия и L-глутатион. Синтез осуществляли в течение 5 ч в автоклаве при 90°C. Варьируя соотношение Zn/AgIn и тиомочевина/цинк, можно получить КТ с эмиссией в желто-оранжевой области спектра и максимальным КВ до 45.7% с временем жизни 482 нс. Сию Лю и соавт. [32] показали, что, варьируя время гидротермального синтеза (150°C, 21 ч), можно получить КТ $CuInS_2$, испускающие свет в ближнем инфракрасном диапазоне спектра ($\lambda_{ФЛ}$ = 660 нм).

Тем не менее КТ, синтезированные в водной фазе, по-прежнему уступают по оптическим характеристикам КТ, полученным в высококипящих органических растворителях. Однако возможность разделения после синтеза различных по размеру фракций, отсутствие сложных процедур очистки и гидрофилизации, а также определенные успехи по получению КТ в воде делают такие методики синтеза КТ перспективными и востребованными.

ПРИМЕНЕНИЕ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК СОСТАВА I–III–VI_2 В ХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ И БИОМЕДИЦИНЕ

Химический анализ. Последние достижения в области нанотехнологий и наноматериалов интегрированы в аналитическую химию для разработки большого количества флуоресцентных химических и биологических сенсоров на различные аналиты [2, 20, 33]. Суть применения КТ в качестве химического сенсора заключается в изменении спектроскопического/флуоресцентного сигнала из-за специфического взаимодействия с аналитом. Такое взаимодействие между КТ и аналитом может привести к тушению или усилению аналитического сигнала из-за процессов рекомбинации электронно-дырочной пары [3]. В качестве наиболее распространенных аналитов, используемых в разработке флуоресцентных датчиков, являются антитела, ДНК, РНК, глюкоза, ферменты, раковые биомаркеры и т.д.

Так, авторы работы [34] синтезировали квантовые структуры $AgInS_2$ с аминогруппами на поверхности при использовании полиэтиленимина в качестве модификатора поверхности и КВ ФЛ 32% непосредственно в водной среде. Полученные образцы использовали для определения глюкозы за счет уменьшения флуоресценции КТ. В диапазоне 1–10 мкМ и 1–1000 мкМ зависимость интенсивности флуоресценции от концентрации глюкозы линейна с пределом обнаружения (**ПрО**) 0.90 мкМ.

Синтезированные в водной среде КТ AgInZnS применены в качестве сенсора для обнаружения ионов кадмия [35]. Посредством электростатического взаимодействия ионы кадмия адсорбировались на отрицательно заряженные КТ, что приводило к усилению рекомбинации пары донор/акцептор и пассивации поверхностных дефектов КТ, в связи с чем, присутствие ионов кадмия увеличивало интенсивность флуоресценции КТ. Данный сенсор способен определять ионы кадмия в пробах воды в диапазоне концентраций 0.1–290 мкМ с ПрО 37.8 нМ.

Хорошие селективность и чувствительность (ПрО 15 нМ) достигнуты в работе [36] по обнаружению ионов меди с применением КТ $AgInS_2$, модифицированных додецилтриметиламмоний бромидом в качестве поверхностного агента. Добавление ионов меди к КТ приводило к тушению флуоресценции КТ, обусловленному переносом электрона на медь(II), что подтверждалось данными рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.

Модифицированные меркаптопропионовой кислотой и полиэтиленимином КТ $AgInS_2$ использованы в работе [37] для обнаружения гормона дофамина в сыворотке крови. Интенсивность флуоресценции синтезированных КТ линейно

уменьшалась при увеличении концентрации дофамина в диапазоне 0.5–300 мкМ с ПрО 2.84 нМ. Авторы предполагают, что механизм тушения флуоресценции связан с фотоиндуцированными электронами, мигрировавшими из КТ в дофаминхинон, которые возникли в результате окисления дофамина окружающим кислородом.

Кроме методов, основанных на тушении или усилении сигнала флуоресценции КТ в присутствии различных ионов или молекул, существуют методы, использующие КТ для визуализации специфических взаимодействий, например, антиген–антитело [38]. Сущность такого подхода состоит в использовании КТ в роли флуоресцентных меток антигенов, либо специфичных антител. В работе [39] применили подход антиген/антитело для разработки иммунохроматографического анализа с КТ CuInZnS/ZnS//ZnS в качестве флуоресцентных меток для определения С-реактивного белка (маркер воспаления). Диапазон определяемых содержаний С-реактивного белка в сыворотке крови составил 0–800 нг/мл с пределом обнаружения 5.8 нг/мл. Авторами работы [40] разработана методика определения человеческого интерлейкина-6 с использованием КТ CuInS/ZnS в “сэндвич-формате” иммуноанализа. Микроволновый синтез КТ CuInS/ZnS позволил получить КТ, испускающие свет в видимом диапазоне спектра. Полученные КТ применили в качестве меток в иммунофлуоресцентном анализе для определения интерлейкина-6 с пределом обнаружения 0.008 нг/мл. Авторы отмечают возможность использования полученных КТ в медицинской диагностике для определения биомаркеров рака и других заболеваний.

Помимо определения маркеров различных заболеваний показана возможность применения тройных КТ для контроля различных низкомолекулярных соединений – микотоксинов, фолиевой кислоты и др., что важно для мониторинга качества продуктов питания и объектов окружающей среды (табл. 1). Квантовые точки состава AgInS/ZnS, синтезированные водным методом, применены в качестве люминесцентной метки в иммунохроматографическом анализе для полуколичественного определения и качественного обнаружения фолиевой кислоты в образцах сока в течение 20 мин с пределом обнаружения 0.1 нг/мл [41]. Сперанская и соавт. [42] методом высокотемпературного органического синтеза синтезировали КТ CuInS/ZnS, покрытые ПЭГ-содержащим браш-полимером, с КВ ФЛ более 50%. Продемонстрировано успешное связывание КТ с антителами для иммунофлуоресцентного определения афлатоксина B1 (микотоксин) с ПрО 0.03 нг/мл. Авторы отметили, что использование метки на основе КТ состава I–III–VI_2 позволило повысить чувствительность анализа в четыре раза по сравнению с ферментативной меткой.

Биоаналитические сенсорные платформы на основе КТ могут также использовать Ферсеровский резонансный перенос энергии (**ФРПЭ**). В этом случае энергия предается от донора энергии (КТ) к акцептору за счет диполь-дипольных взаимодействий [3]. Длительное время жизни ФЛ тройных КТ способствует разработке сенсорных систем нового поколения. Так, Кузнецова и соавт. [43] разработали систему мультиплексного анализа с временным разрешением на основе КТ $AgInS_2$/ZnS (донор) и цианинового красителя (акцептор), которая основана на тушении флуоресценции КТ. Показано, что в комплексах КТ $AgInS_2$/ZnS с цианиновыми красителями Cy3 и Cy5 происходит эффективный ФРПЭ при значительном увеличении интенсивности и времени жизни ФЛ красителей Cy3 и Cy5 с 0.6 и 0.5 нс до 5 и 9 нс соответственно. Эта же научная группа [44] продемонстрировала платформу на основе ФРПЭ между КТ $AgInS_2$/ZnS, внедренными в матрицу-носитель на основе полимерных микросфер, и двумя цианиновыми красителями. Уменьшение расстояния между КТ и красителем приводило к тушению флуоресценции КТ. По данным авторов, данная платформа имеет потенциал для разработки селективных и чувствительных датчиков для мультиплексного определения различных биомаркеров.

Таким образом, использование низкотоксичных КТ структуры I–III–VI_2 для определения различных биологических соединений имеет преимущества по сравнению с традиционными подходами на основе органических красителей и белковых флуорофоров с точки зрения чувствительности, стабильности и возможности мультиплексирования, несмотря на начальный этап их применения.

Биомедицина. Применение КТ состава I–III–VI_2 в биовизуализации молекул может предоставить ключевую информацию при изучении физиологических процессов или диагностике заболеваний. Возросший интерес к данной тематике обусловлен не только малыми размерами КТ, настраиваемой эмиссией вплоть до ближней ИК-области (окно прозрачности биоткани 650–1350 нм), хорошей стабильностью и яркостью излучения, но и отсутствием ионов тяжелых металлов (Cd, Pb, Hg) в их составе, так как одной из проблем применения бинарных КТ в биологии является их потенциальная токсичность [2, 45, 46]. Важно понимать, что уровень биотоксичности КТ обусловлен не только внутренней токсичностью ионов металлов, входящих в состав КТ, но и покрывающими поверхность КТ лигандами, концентрацией, способом доставки и биораспределением в организме.

Таблица 1. Применение тройных квантовых точек в химическом анализе

Область применения	Аналит	Образец	КТ					Метод синтеза	Механизм взаимодействия	Линейный диапазон	ПрО	Литература
			тип КТ	$\lambda_{возб}$, нм	$\lambda_{ФЛ}$, нм	КВ ФЛ, %	размер, нм					
Анализ объектов окружающей среды	Cd^{2+}	Водные растворы	AgInZnS	Н/д	556	До 41	~4	Водный	Адсорбция ионов Cd^{2+} за счет электростатических взаимодействий → → усиление ФЛ КТ	0.1–290 мкМ	37.8 наноМ	[35]
	Cu^{2+}	Водные растворы	Zn-AIS	365	601	31.2	4.5	Высокотемпературный	Тушение с переносом электрона	0.05–10 мкМ	15 наноМ	[36]
Клинический анализ	Дофамин	Сыворотка крови человека	AIS	Н/д	530–670	8.76	2.1 ± 0.77	Гидротермальный	Тушение ФЛ	0.5–300 мкМ	2.84 наноМ	[37]
	С-реактивный белок	Сыворотка крови человека	CuInZnS/ZnS//ZnS	365	537	≤58	7.8 ± 1.2	Высокотемпературный	Подавление ФЛ из-за взаимодействия антиген–антитело	0–800 нг/мл	5.8 нг/мл	[39]
	Интерлейкин-6 человека	–	CIS/ZnS	Н/д	540–680	24	~3.3	Микроволновый	Подавление ФЛ из-за взаимодействия антиген–антитело	0.02 нг/мл до 20 нг/мл	0.008 нг/мл	[40]
	Глюкоза	–	AIS-ПЭИ	420	560	До 32	3.1	Водный	Тушение ФЛ переносом электрона	1–10 мкМ и 10–1000 мкМ	0.90 мкМ	[34]
Анализ пищевых продуктов	Афлатоксин B1	Кукуруза и пшеница	CIS/ZnS	Н/д	650	50	≈4.5	Высокотемпературный	Ферментативный метод, тушение ФЛ	0.5–18 мкг/кг	0.6 мкг/кг	[42]
	Фолиевая кислота	Фруктовые соки	AIS/ZnS	410	590	38	<7	Водный	Подавление ФЛ из-за взаимодействия антиген–антитело	2–47 нг/мл	0.1 нг/мл	[41]

Обозначения: КВ – квантовый выход, КТ – квантовая точка, Н/д – недоступные данные, ПрО – предел обнаружения, ПЭИ – полиэтиленимин, ФЛ – флуоресценция.

Опубликованные работы демонстрируют потенциал применения тройных КТ I–III–VI_2 в современных исследованиях по тераностике [19]. Для направленной доставки и нацелевания на специальные антигены, КТ должны быть функционализированы с помощью соответствующих нацеливающих агентов, таких как аптамер, антитело или биоспецифические лиганды (фолиевая кислота). Например, в работе [47] представлена стратегия ковалентного связывания КТ $AgInS_2$/ZnS, покрытых амфифильным полимером поли(малеиновым ангидридом-альт-1-октадеценом) с противораковым производным фолиевой кислоты метотрексатом. С помощью анализа пролиферации клеток установлено, что клетки рака шейки матки (HeLa) сохранили >80% жизнеспособных клеток через 24 ч при концентрациях до 300 мкг/мл. Кроме того, с помощью МТТ-теста показано, что этот наноматериал оказывает дозозависимое антипролиферативное действие на раковые клетки. Эти важные особенности предполагают, что КТ $AgInS_2$/ZnS, конъюгированные с метотрексатом, могут стать новым кандидатом для диагностики и лечения рака в будущем. В работе [48] использовали КТ $AgInS_2$, помеченные фолиевой кислотой в качестве нацеливающего агента и метотрексатом в качестве противоопухолевого препарата, для фототермической и комбинированной терапии рака. Метотрексат, доставляемый с КТ, меченный фолиевой кислотой, снижал жизнеспособность клеток HeLa в зависимости от дозы и времени, снижая IC_{50} метотрексата с 10 мкг/мл до 5–2.5 мкг/мл за 24–48 ч. Сообщалось [49], что КТ $CuInS_2$, полученные гидротермальным методом и люминесцирующие в ИК-области, конъюгированы с противораковым препаратом доксорубицином; при этом происходит эффективная доставка доксорубицина к раковым клеткам-мишеням.

Авторы работы [50] использовали КТ $AgInS_2$/ZnS и карбоксиметилцеллюлозу в качестве стабилизирующего лиганда для мультиплексной визуализации клеток злокачественной глиомы (U-87 MG) in vitro, показав их перспективы в качестве современной наноплатформы для мультимодальной биовизуализации.

Кроме описанных выше подходов, применяются КТ, допированные гадолинием и марганцем с целью придания КТ магнитных свойств [51–53]. Это позволит отслеживать морфологические изменения мягких тканей на уровне всего организма и дать оценку развитию заболевания. Так, группа исследователей [52] сообщила о возможности допирования гадолинием КТ $CuInS_2$/ZnS и использовании полученной системы в качестве нанозонда для мультимодальной визуализации раковых клеток HeLa. Таким образом, допирование КТ парамагнитными ионами позволяет осуществлять адресную доставку в интересующую ткань и обеспечивать мультимодальную визуализацию, которая играет решающую роль в клинической диагностике.

Несмотря на значительные успехи применения некадмиевых КТ структуры I–III–VI_2 в качестве низкотоксичных нанозондов и наноносителей в биомедицинских исследованиях, вопрос об их долгосрочном воздействии in vivo еще предстоит изучить.

* * *

Востребованность новых аналитических методов с улучшенной чувствительностью, хорошей воспроизводимостью и высокой селективностью обусловила интерес к полупроводниковым КТ структуры I–III–VI_2 и, как следствие, к большому разнообразию способов их получения и модификации. Образцы КТ, обладающие хорошим распределением по размеру, сферической формой и высокими значениями КВ ФЛ получают с применением подходов высокотемпературного и инъекционного методов синтеза, подобно бинарным КТ. Однако возможность получения разных фракций КТ в зависимости от размера, отсутствие сложных процедур очистки и гидрофилизации, а также удовлетворительные оптические характеристики делают водные методики синтеза КТ также перспективными и востребованными. Следует, однако, отметить, что существуют еще некоторые нерешенные вопросы, связанные с механизмом люминесценции тройных КТ, их структурой и влиянием на процессы синтеза КТ и их свойства. Тем не менее опубликованные работы по аналитическом применению некадмиевых КТ показали хорошую чувствительность (ПрО на уровне наномолярных концентраций), селективность и биосовместимость, однако вопрос об их долгосрочном воздействии in vivo еще предстоит изучить.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 20-13-00195).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Knowles K.E., Hartstein K.H., Kilburn T.B., Marchioro A., Nelson H.D., Whitham P.J., Gamelin D.R.* Luminescent colloidal semiconductor nanocrystals containing copper: Synthesis, photophysics, and applications // Chem. Rev. 2016. V. 116. № 18. P. 10820.
2. *Jain S., Bharti S., Bhullar G.K., Tripathi S.K.* I–III–VI core/shell QDs: Synthesis, characterizations and applications // J. Lumin. 2020. V. 219. Article 116912.
3. *Muñoz R., Santos E.M., Galan-Vidal C.A., Miranda J.M., Lopez-Santamarina A., Rodriguez J.A.* Ternary quantum dots in chemical analysis. Synthesis and detection mechanisms // Molecules. 2021. V. 26. № 9. P. 2764.
4. *Chen B., Zhong H., Zhang W., Tan Z. A., Li Y., Yu C., Zhai T., Bando Y., Yang S., Zou B.* Highly emissive and

color-tunable $CuInS_2$-based colloidal semiconductor nanocrystals: Off-stoichiometry effects and improved electroluminescence performance // Adv. Funct. Mater. 2012. V. 22. № 10. P. 2081.

5. *Jing L., Kershaw S.V., Li Y., Huang X., Li Y., Rogach A.L., Gao M.* Aqueous based semiconductor nanocrystals // Chem. Rev. 2016. V. 116. № 18. P. 10623.
6. *van Der Stam W., Berends A.C., de Mello Donega C.* Prospects of colloidal copper chalcogenide nanocrystals // Chem. Phys. Chem. 2016. V. 17. № 5. P. 559.
7. *Liu L., Li H., Liu Z., Xie Y. H.* Structure and band gap tunable $CuInS_2$ nanocrystal synthesized by hot-injection method with altering the dose of oleylamine // Mater. Des. 2018. V. 149. P. 145.
8. *Cichy B., Wawrzynczyk D., Samoc M., Stręk W.* Electronic properties and third-order optical nonlinearities in tetragonal chalcopyrite $AgInS_2$, $AgInS_2$/ZnS and cubic spinel $AgIn_5S_8$, $AgIn_5S_8$/ZnS quantum dots // J. Mater. Chem. C. 2017. V. 5. № 1. P. 149.
9. *Moodelly D., Kowalik P., Bujak P., Pron A., Reiss P.* Synthesis, photophysical properties and surface chemistry of chalcopyrite-type semiconductor nanocrystals // J. Mater. Chem. C. 2019. V. 7. № 38. P. 11665.
10. *Cai C., Zhai L., Ma Y., Zou C., Zhang L., Yang Y., Huang S.* Synthesis of $AgInS_2$ quantum dots with tunable photoluminescence for sensitized solar cells // J. Power Sources. 2017. V. 341. P. 11.
11. *Protesescu L., Yakunin S., Bodnarchuk M.I., Krieg F., Caputo R., Hendon C.H., Yang R.X., Walsh A., Kovalenko M. V.* Nanocrystals of cesium lead halide perovskites ($CsPbX_3$, X = Cl, Br, and I): Novel optoelectronic materials showing bright emission with wide color gamut // Nano Lett. 2015. V. 15. № 6. P. 3692.
12. *Абрамова А.М., Горячева О.А., Дрозд Д.Д., Новикова А.С., Пономарева Т.С., Строкин П.Д., Горяева И.Ю.* Люминесцентные полупроводниковые квантовые точки в химическом анализе // Журн. аналит. химии. 2021. Т. 76. № 3. С. 195. (*Abramova A.M., Goryacheva O.A., Drozd D.D., Novikova A.S., Ponomareva T.S., Strokin P.D., Goryacheva I.Y.* Luminescence semiconductor quantum dots in chemical analysis // J. Anal. Chem. 2021. V. 76. № 3. P. 273.)
13. *Zhang C., Xia Y., Lian L., Fu X., Yin L., Zhang J., Luo W., Miao X., Zhang, D.* Dependence of the photoluminescence of hydrophilic $CuInS_2$ colloidal quantum dots on Cu-to-In molar ratios // J. Electron. Mater. 2019. V. 48. № 1. P. 286.
14. *Soares J. X., Wegner K.D., Ribeiro D.S., Melo A., Häusler I., Santos J.L., Resch-Genger U.* Rationally designed synthesis of bright $AgInS_2$/ZnS quantum dots with emission control // Nano Res. 2020. V. 13. № 9. P. 2438
15. *Raevskaya A., Lesnyak V., Haubold D., Dzhagan V., Stroyuk O., Gaponik N., Zahn D.R.T., Eychmüller A.* A fine size selection of brightly luminescent water-soluble Ag-In-S and Ag-In-S/ZnS quantum dots // J. Phys. Chem. C. 2017. V. 121. № 16. P. 9032.
16. *Zhou P., Zhang X., Liu X., Xu J., Li L.* Temperature-dependent photoluminescence properties of quaternary ZnAgInS quantum dots // Opt. Express. 2016. V. 24. № 17. P. 19506.
17. *Li S., Tang X., Zang Z., Yao Y., Yao Z., Zhong H., Chen B.* I–III–VI chalcogenide semiconductor nanocrystals: Synthesis, properties, and applications // Chinese J. Catal. 2018. V. 39. № 4. P. 590.
18. *Zhu C., Chen Z., Gao S., Goh B. L., Samsudin I. B., Lwe K.W., Wu Y., Wu C., Su X.* Recent advances in nontoxic quantum dots and their biomedical applications // Prog. Nat. Sci. Mater. Int. 2019. V. 29. № 6. P. 628.
19. *Ranjbar-Navazi Z., Omidi Y., Eskandani M., Davaran S.* Cadmium-free quantum dot-based theranostics // Trends Anal. Chem. 2019. V. 118. P. 386.
20. *Kokorina A.A., Ponomaryova T.S., Goryacheva I.Y.* Photoluminescence-based immunochemical methods for determination of C-reactive protein and procalcitonin // Talanta. 2021. V. 224. Article 121837.
21. *Reiss P., Carriere M., Lincheneau C., Vaure L., Tamang S.* Synthesis of semiconductor nanocrystals, focusing on nontoxic and earth-abundant materials // Chem. Rev. 2016. V. 116. № 18. P. 10731.
22. *Gong F., Tian S., Liu B., Xiong D., Zhao X.* Oleic acid assisted formation mechanism of $CuInS_2$ nanocrystals with tunable structures // RSC Adv. 2014. V. 4. № 69. P. 36875.
23. *Girma W.M., Fahmi M.Z., Permadi A., Abate M.A., Chang J.Y.* Synthetic strategies and biomedical applications of I–III–VI ternary quantum dots // J. Mater. Chem. B. 2017. V. 5. № 31. P. 6193.
24. *Tsolekile N., Parani S., Matoetoe M.C., Songca S.P., Oluwafemi O.S.* Evolution of ternary I–III–VI QDs: Synthesis, characterization and application // Nano-Structures and Nano-Objects. 2017. V. 12. P. 46.
25. *Ye Y., Yang Z., Zhao Z., Zheng K., Yang B., Liu J., Ye B, Gong Z., Xu S.* Efficient multi-shell $CuInS_2$/ZnS/ZnS quantum-dots based light-emitting diodes: Time-controlled synthesis of quantum-dots and carrier balance effects of PEI // Opt. Mater. 2020. V. 106. Article 109926.
26. *Xiang W., Xie C., Wang J., Zhong J., Liang X., Yang H., Luo L., Chen Z.* Studies on highly luminescent $AgInS_2$ and Ag–Zn–In–S quantum dots // J. Alloys Compd. 2014. V. 588. P. 114.
27. *Parani S., Oluwafemi O. S.* Selective and sensitive fluorescent nanoprobe based on $AgInS_2$-ZnS quantum dots for the rapid detection of Cr(III) ions in the midst of interfering ions // Nanotechnology. 2020. V. 31. № 39. Article 395501.
28. *May B.M., Parani S., Oluwafemi O.S.* Detection of ascorbic acid using green synthesized $AgInS_2$ quantum dots // Mater. Lett. 2019. V. 236. P. 432.
29. *Chen T., Hu X., Xu Y., Wang L., Jiang W., Jiang W., Xie Z.* Hydrothermal synthesis of highly fluorescent Ag–In–S/ZnS core/shell quantum dots for white light-emitting diodes // J. Alloys Compd. 2019. V. 804. P. 119.
30. *Hu X., Chen T., Xu Y., Wang M., Jiang W., Jiang W.* Hydrothermal synthesis of bright and stable $AgInS_2$ quantum dots with tunable visible emission // J. Lumin. 2018. V. 200. P. 189.
31. *Chen S., Ahmadiantehrani M., Zhao J., Zhu S., Mamalis A.G., Zhu X.* Heat-up synthesis of Ag-In-S and Ag-In-S/ZnS nanocrystals: Effect of indium pre-

cursors on their optical properties // J. Alloys Compd. 2016. V. 665. P. 137.

32. *Liu S., Li Y., Su X.* Determination of copper(ii) and cadmium(ii) based on ternary $CuInS_2$ quantum dots // Anal. Methods. 2012. V. 4. № 5. P. 1365.
33. *Goryacheva O.A., Novikova A.S., Drozd D.D., Pidenko P.S., Ponomaryeva T.S., Bakal A.A., Mishra P.K., Beloglazova N.V., Goryacheva I. Y.* Water-dispersed luminescent quantum dots for miRNA detection // Trends Anal. Chem. 2019. V. 111. P. 197.
34. *Wang L., Kang X., Pan D.* Gram-scale synthesis of hydrophilic PEI-coated $AgInS_2$ quantum dots and its application in hydrogen peroxide/glucose detection and cell imaging // Inorg. Chem. 2017. V. 56. № 11. P. 6122.
35. *Liu Y., Tang X., Deng M., Zhu T., Edman L., Wang J.* Hydrophilic AgInZnS quantum dots as a fluorescent turn-on probe for Cd^{2+} detection // J. Alloys Compd. 2021. V. 864. P. Article 158109.
36. *Liu Y., Deng M., Zhu T., Tang X., Han S., Huang W., Shi Y., Liu A.* The synthesis of water-dispersible zinc doped $AgInS_2$ quantum dots and their application in Cu^{2+} detection // J. Lumin. 2017. V. 192. P. 547.
37. *Shi H., Jia L., Wang C., Liu E., Ji Z., Fan J.* A high sensitive and selective fluorescent probe for dopamine detection based on water soluble $AgInS_2$ quantum dots // Opt. Mater. 2020. V. 99. P. 109549.
38. *Foubert A., Beloglazova N.V., Rajkovic A., Sas B., Madder A., Goryacheva I.Y., De Saeger S.* Bioconjugation of quantum dots: Review & impact on future application // Trends Anal. Chem. 2016. V. 83. P. 31.
39. *Wu R., Zhou S., Chen T., Li J., Shen H., Chai Y., Li L.S.* Quantitative and rapid detection of C-reactive protein using quantum dot-based lateral flow test strip // Anal. Chim. Acta. 2018. V. 1008. P. 1.
40. *Xiong W.W., Yang G.H., Wu X.C., Zhu J.J.* Aqueous synthesis of color-tunable $CuInS_2$/ZnS nanocrystals for the detection of human interleukin 6 // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2013. V. 5. № 16. P. 8210.
41. *Novikova A.S., Ponomaryova T.S., Goryacheva I.Y.* Fluorescent AgInS/ZnS quantum dots microplate and lateral flow immunoassays for folic acid determination in juice samples // Microchim. Acta. 2020. V. 187. № 8. P. 1.
42. *Speranskaya E.S., Beloglazova N.V., Abé S., Aubert T., Smet P.F., Poelman D., Goryacheva I.Y., De Saeger S., Hens Z.* Hydrophilic, bright $CuInS_2$ quantum dots as Cd-free fluorescent labels in quantitative immunoassay // Langmuir. 2014. V. 30. № 25. P. 7567.
43. *Kuznetsova V., Tkach A., Cherevkov S., Sokolova A., Gromova Y., Osipova V., Baranov M., Ugolkov V., Fedorov A., Baranov A.* Spectral-time multiplexing in fret complexes of $AgInS_2$/ZnS quantum dot and organic dyes // Nanomaterials. 2020. V. 10. № 8. P. 1.
44. *Kuznetsova V., Osipova V., Tkach A., Miropoltsev M., Kurshanov D., Sokolova A., Cherevkov S., Zakharov V., Fedorov A., Gun'ko Y., Baranov A.* Lab-on-microsphere-fret-based multiplex sensor platform // Nanomaterials. 2021. V. 11. № 1. P. 1.
45. *Lian W., Tu D., Hu P., Song X., Gong Z., Chen T., Song J., Chen Z., Chen X.* Broadband excitable NIR-II luminescent nano-bioprobes based on $CuInSe_2$ quantum dots for the detection of circulating tumor cells // Nano Today. 2020. V. 35. Article 100943.
46. *Wang L., Xu D., Gao J., Chen X., Duo Y., Zhang H.* Semiconducting quantum dots: Modification and applications in biomedical science // Sci. China Mater. 2020. V. 63. № 9. P. 1631.
47. *Wu P.J., Ou K.L., Chen J.K., Fang H.P., Tzing S.H., Lin W.X., Chang J.Y.* Methotrexate-conjugated $AgInS_2$/ZnS quantum dots for optical imaging and drug delivery // Mater. Lett. 2014. V. 128. P. 412.
48. *Hashemkhani M., Muti A., Sennaroğlu A., Acar H.Y.* Multimodal image-guided folic acid targeted Ag-based quantum dots for the combination of selective methotrexate delivery and photothermal therapy // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 2020. V. 213. Article 112082.
49. *Gao X., Liu Z., Lin Z., Su X.* $CuInS_2$ quantum dots/poly(l-glutamic acid)–drug conjugates for drug delivery and cell imaging // Analyst. 2014. V. 139. № 4. P. 831.
50. *Mansur A.A., Mansur H.S., Carvalho S.M., Caires A.J.* One-pot aqueous synthesis of fluorescent Ag-In-Zn-S quantum dot/polymer bioconjugates for multiplex optical bioimaging of glioblastoma cells // Contrast Media Mol. Imaging. 2017. V. 2017. Article ID 3896107.
51. *Gedda G., Chen G.R., Yao Y.Y., Girma W.M., Li J.D., Yen C.L., Ling Y.C., Chang J.Y.* Aqueous synthesis of dual-targeting Gd-doped $CuInS_2$/ZnS quantum dots for cancer-specific bi-modal imaging // New J. Chem. 2017. V. 41. № 23. P. 14161.
52. *Chen S., Zaeimian M.S., Monteiro J.H., Zhao J., Mamalis A.G., de Bettencourt-Dias A., Zhu X.* Mn doped AIZS/ZnS nanocrystals: Synthesis and optical properties // J. Alloys Compd. 2018. V. 725. P. 1077.
53. *Chetty S.S., Praneetha S., Vadivel Murugan A., Govarthanan K., Verma R.S.* Human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells labeled with Mn^{2+} and Gd^{3+} co-doped $CuInS_2$-ZnS nanocrystals for multimodality imaging in a tumor mice model // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020. V. 12. № 3. P. 3415.