

НАНОБИОМЕДИЦИНА  
И НАНОФАРМАЦЕВТИКА

УДК 539.2; 620.3

НАНОРЕНТГЕНОЛЮМИНОФОРЫ НА ОСНОВЕ  $BaGdF_5$   
ДЛЯ РЕНТГЕНОВСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
В ОНКОЛОГИИ

© 2020 г. Д. Ю. Кирсанова<sup>1,\*</sup>, В. В. Бутова<sup>1</sup>, В. А. Поляков<sup>1</sup>,  
П. В. Золотухин<sup>1</sup>, А. А. Беланова<sup>1</sup>, В. М. Легостаев<sup>2</sup>, Е. А. Кучма<sup>1,2</sup>,  
З. М. Гаджимагомедова<sup>1</sup>, А. В. Солдатов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов,  
Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия*

<sup>2</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения РФ,  
Ростов-на-Дону, Россия*

\*E-mail: dkirs27@gmail.com

Поступила в редакцию 29.04.2020 г.

После доработки 29.05.2020 г.

Принята к публикации 29.05.2020 г.

Для расширения возможностей фотодинамической терапии при лечении глубоко лежащих опухолей возможно применение излучений рентгеновского и гамма-диапазона. Одним из перспективных материалов для перевода рентгеновского излучения в оптическое являются допированные ионами редкоземельных элементов наночастицы  $BaGdF_5$ . Показано, что сольвотермальный синтез и методика с использованием микроволнового излучения приводят к получению близких по своим характеристикам наночастиц  $BaGdF_5:Eu$ , однако при использовании микроволнового излучения время синтеза уменьшается как минимум на порядок. Синтезированные микроволновым методом допированные наночастицы  $BaGdF_5:Eu$  являются биосовместимыми и по своим размерам (порядка 6–14 нм) соответствуют требованиям последующего получения на их основе необходимых для рентгеновской фотодинамической терапии наноконструкций с фотосенсибилизаторами оптического диапазона.

DOI: 10.1134/S1992722320010161

## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и смертность при злокачественных новообразованиях являются одними из самых социально значимых проблем как в России, так и за рубежом. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2012 г. общее число случаев смерти от рака в Европейском союзе (ЕС) составило 1 283 101 [1]. На сегодняшний день в мире разработано множество подходов к лечению такого заболевания, как онкология. Традиционными способами лечения злокачественных опухолей являются хирургическое вмешательство, радиотерапия, химиотерапия или их комбинации. Недостатки этих методов – большое количество осложнений и высокий уровень смертности. Фотодинамическая терапия (ФДТ) появилась в качестве альтернативного метода лечения онкологических заболеваний и считается минимально инвазивным методом по сравнению с химиотерапией и лучевой терапией. Фотодинамическая терапия включает в себя три основных компонента: фоточувствительное вещество (фо-

тосенсибилизатор, ФС), кислород и свет. Два компонента – ФС и свет – являются внешними факторами. Третьим необходимым компонентом фотодинамической реакции является эндогенный фактор – кислород. Фотосенсибилизатор инъекционно вводится пациенту, а затем избирательно накапливается в опухоли. Следующий этап – облучение опухолевой ткани видимым или ближним инфракрасным светом определенной длины волны, необходимой для активации ФС, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) [2]. Активная форма кислорода – это группа высокоактивных химикатов, которые изменяют некоторые компоненты опухолевой стромы и в конечном итоге уничтожают раковые клетки [3], имеющие более высокий уровень окисления по сравнению с нормальными клетками [4]. Известно, что синглетный кислород  $^1O_2$  является ключевым цитотоксическим агентом в ФДТ, однако было высказано предположение, что и другие свободные радикалы могут играть главную роль в фотодинамическом повреждении

**Таблица 1.** Детали синтеза образцов нанорентгенолюминофоров

Обозначение образца	Метод синтеза	Условия синтеза		Молярное соотношение прекурсоров		
		время, ч	<i>t</i> , °C	Ba	Gd	Eu
BaGdF <sub>5</sub> :Eu-ST	СТ	24	200	1	0.9	0.1
BaGdF <sub>5</sub> :Eu-MW	МВ	2	200	1	0.9	0.1

Примечание. СТ – сольвотермальный метод, МВ – микроволновый.

клеток [5]. Использование ФДТ позволяет обеспечить максимальное количество здоровых клеток, лечить больных без хирургического вмешательства и уменьшить количество осложнений. Однако при всех достоинствах ФДТ его применение для лечения глубоких новообразований малоэффективно. Проблема заключается в сложности проникновения излучения оптического диапазона в глубь тканей. Традиционный видимый свет, используемый в ФДТ (спектральный диапазон 400–700 нм), ограничен поверхностными поражениями, и глубина проникновения света не превышает 1 см. Это приводит к тому, что во время обычной ФДТ удается обработать только поверхностные опухоли. Поэтому исследователи пытаются повысить эффективность ФДТ, особенно путем поиска новых источников проникающего глубже излучения [6].

Для увеличения глубины проникновения света и активации процесса ФДТ в глубоких тканях в качестве источника излучения могут быть использованы рентгеновские или гамма-лучи [7]. Эта методика, называемая рентгеновской фотодинамической терапией (РФДТ), обладает большим потенциалом для лечения опухолей внутренних органов. Данная терапия проводится по той же схеме, что и ФДТ, но основана она на использовании рентгеновских нанолуминофоров (сцинтилляционных наночастиц), которые под воздействием ионизирующего (в данном случае рентгеновского) излучения излучают свет в видимой области, который активирует сопряженный ФС посредством флуоресцентного резонансного переноса энергии и приводит к генерации АФК.

Чаще всего в научной литературе встречается использование для РФДТ люминесцентных материалов, основанных на излучении редкоземельных ионов [8]. Например, наночастицы фторида редкоземельных элементов (таких как BaGdF<sub>5</sub>) наиболее интересны и изучены в качестве материала-основы для легирования редкоземельными ионами (Eu<sup>3+</sup>, Sm<sup>3+</sup> и др.). Это связано с тем, что наночастицы BaGdF<sub>5</sub> обладают низкой токсичностью, низкой энергией фонона, многоцветной перестраиваемой люминесценцией, а также высокой устойчивостью к фотообесцвечиванию и фотохимическому разложению [9]. Это семейство материалов обладает перестраиваемыми ха-

рактеристиками люминесценции [10–12] и достаточно хорошей биосовместимостью [13]. Также они способны эффективно преобразовывать ионизирующее излучение в видимую или ультрафиолетовую область за счет ступенчатого многофотонного процесса, происходящего в системе энергетических уровней ионов редкоземельных элементов, которые встроены в кристаллическую решетку основного вещества [14, 15]. Кроме того, окислительно-восстановительная стабильность ионов лантаноидов Ln<sup>3+</sup> делает их подходящими для применения в клетках биологических тканей [16, 17], в том числе в человеческих эритроцитах [18]. Хотя некоторые исследователи считают более перспективными для РФДТ наночастицы на основе NaGdF<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup> [19].

В настоящей работе представлен новый метод синтеза нанорентгенолюминофоров для РФДТ на основе наночастиц BaGdF<sub>5</sub> с использованием микроволнового реактора, а также изучена возможность легирования данного материала редкоземельным элементом Eu<sup>3+</sup>. Для полученных наночастиц проведено детальное исследование их характеристик, в том числе изучена их цитотоксичность.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходные вещества: хлорид гадолиния(III) GdCl<sub>3</sub>, хлорид европия(III) EuCl<sub>3</sub>, этиленгликоль, дигидрат хлорида бария BaCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, полиэтиленгликоль (ПЭГ, *M* = 1500 г/моль), фторид аммония NH<sub>4</sub>F.

Синтез проводили с использованием двух методик. Сольвотермальный метод был адаптирован из работы [20]. На его основе в настоящей работе был разработан новый микроволновый синтез данного материала. Детали синтеза образцов нанорентгенолюминофоров представлены в табл. 1.

Для получения образцов BaGdF<sub>5</sub>:Eu-ST и BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW 0.9 ммоль (237.2 мг) хлорида гадолиния(III) и 0.1 ммоль (25.8 мг) хлорида европия(III) растворяли в 20 мл этиленгликоля под действием ультразвука (10 мин). Затем к полученному раствору прибавляли 1 ммоль (244.2 мг) дигидрата хлорида бария, и полученную смесь пере-

мешивали в течение 30 мин. После этого к смеси прибавляли 1.5 г ПЭГ и проводили обработку ультразвуком в течение 15 мин. Отдельно был приготовлен раствор 5.5 ммоль (203.7 мг) фторида аммония в 10 мл этиленгликоля. Смесь тщательно перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин.

Далее в случае синтеза образца  $BaGdF_5:Eu-ST$  полученную суспензию переносили в тefлоновый стакан стального автоклава, герметично закрывали и выдерживали 24 ч при температуре 200°C.

Для получения образца  $BaGdF_5:Eu-MW$  полученную суспензию переносили в тefлоновую ампулу и помещали в микроволновую печь SEM Mars6. В течение 20 мин реакционную смесь нагревали до 200°C, затем выдерживали при данной температуре 2 ч. Исползованная мощность микроволнового реактора составила 600 Вт.

Полученные осадки 3 раза промывали дистиллированной водой методом центрифугирования, а затем сушили при 60°C.

Данные рентгеновской порошковой дифракции были получены с помощью дифрактометра D2 Phaser (Bruker, США). Форма и размер частиц изучены с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на микроскопе Tesla G2 Spirit BioTWIN (FEI, США). Элементный состав контролировали с помощью рентгеновского микрофлуоресцентного спектрометра M4 Tornado 2D (Bruker, США).

Анализ цитотоксичности и влияния исследуемых наноматериалов на окислительный статус клеток проводили на клетках человека линий HeLa и K562. Клетки культивировали в 24-луночных планшетах (SPL Lifesciences, Южная Корея) в среде GlutaMax DMEM (Thermo Fisher Scientific, США) с добавлением 10%-ной эмбриональной коровьей сыворотки (GE Healthcare, Великобритания), 50 МЕ/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Thermo Fisher Scientific, США). Клетки инкубировали при 37°C и 5% углекислого газа в инкубаторе Sanyo MCO-18AC (Panasonic, Япония). Состояние культуры оценивали с помощью инвертированного микроскопа Premiere MIS-9000 (C&A, Китай).

Для анализа цитотоксичности материалов на клетках HeLa проводили тест с трипановым синим с оценкой на автоматическом анализаторе жизнеспособности клеток Countess II FL по протоколу производителя (Thermo Fisher Scientific, США). В ходе эксперимента стоковый раствор наноматериала в физрастворе вводили в культуральную среду до конечной концентрации 50 мкг/мл. В контрольной группе вместо раствора наноматериала вводили физраствор. Инкубацию в обеих группах проводили в течение 24 ч.

Проточную цитофлуориметрию выполняли на клетках K562. Клетки инкубировали с наноматериалом аналогично эксперименту по определению цитотоксичности, но в течение одного часа. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре CytoFlex (Beckman Coulter, США) с применением следующих молекулярных зондов:

- CellRox Green – зонд на АФК митохондрий и ядра;
- Cell Rox Orange – зонд на цитозольные АФК;
- 7-AAD – контрольный краситель для детекции анализа популяции живых клеток.

Все красители использовали в соответствии с рекомендациями производителя (Thermo Fisher Scientific, США). В каждом образце анализировали не менее 10 000 событий. В анализ включали только события, морфологически характеризующиеся как живые синглеты умеренной грануляции – с гейтированием по каналам FSC-A, SSC-A, FSC-H, 7-AAD.

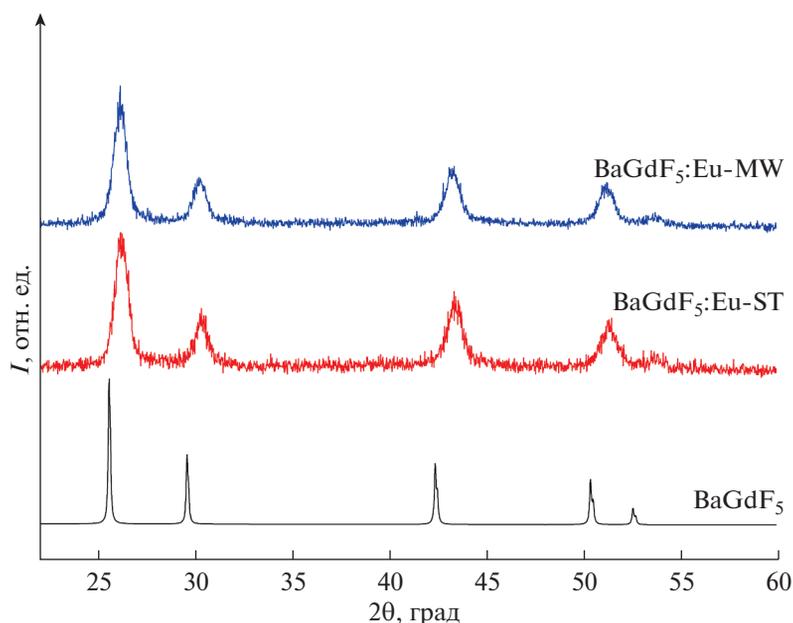
Нормализацию сигнала от молекулярных зондов проводили по каналу прямого светорассеяния.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Рентгеновская дифракция.* Как видно из профилей порошковой рентгеновской дифракции, синтезированные образцы  $BaGdF_5:Eu-ST$  и  $BaGdF_5:Eu-MW$  представляют собой однофазные материалы со структурой, аналогичной литературным данным. Уширение пиков связано с мелким размером частиц. С помощью программы Jana2006 для образцов  $BaGdF_5:Eu-ST$  и  $BaGdF_5:Eu-MW$  рассчитаны параметры элементарной ячейки – 5.930(3) и 5.9431(19) Å соответственно. Данные значения оказались меньше заявленного в литературе параметра  $a = 6.023$  Å для  $BaGdF_5$  [21]. Это объясняет тот факт, что при частичной замене  $Gd^{3+}$  на  $Eu^{3+}$  наблюдается смещение пиков в высокоугловую область, что в свою очередь соответствует уменьшению параметра элементарной ячейки.

Таким образом, использование стандартного сольвотермального метода и метода с использованием микроволнового излучения приводит к получению близких по своим структурным данным наночастиц, однако время синтеза с применением микроволнового излучения более чем на порядок меньше, чем в стандартном сольвотермальном подходе, что соответствует полученным ранее результатам для синтеза других классов наночастиц [22, 23].

*Результаты электронной микроскопии.* Полученные материалы  $BaGdF_5:Eu-ST$  и  $BaGdF_5:Eu-MW$  представляют собой сферические частицы размером 4–14 нм (рис. 1, рис. 2а, 2б), что вполне соот-



**Рис. 1.** Профили порошковой рентгеновской дифракции синтезированных образцов BaGdF<sub>5</sub>:Eu-ST и BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW. Для сравнения приведен профиль BaGdF<sub>5</sub> из базы данных PDF-2 (№24-0098).

ветствует требованиям для получения на их основе нанокомпозитов для РФДТ, которые должны соединять нанолюминофоры и наночастицы ФС [24, 25]. Оценка распределения наночастиц по размерам была выполнена по данным ПЭМ, при этом проанализировано 760 частиц BaGdF<sub>5</sub>:Eu-ST и 1140 частиц BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW (рис. 2в, 2г). В результате выявлено, что наночастицы BaGdF<sub>5</sub>:Eu-ST характеризуются дисперсией в интервале 4–8 нм с преобладающей фракцией в 6 нм, а наночастицы BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW в свою очередь имеют размеры 6–14 нм с преобладающей фракцией, равной 10 нм. Таким образом, по своим размерам синтезированные наноматериалы подходят для целей последующего синтеза нанокомпозитов для рентгеновской фотодинамической терапии.

**Результаты рентгенофлуоресцентного анализа (РФА).** Соотношение металлов, закладываемое в синтезе BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW, составляет Ba:Gd:Eu 1:0.9:0.1. Соотношение, определенное с помощью РФА, составило 1:0.9:0.08. Отклонения от стехиометрии связаны, по-видимому, с разницей ионных радиусов гадолиния и вводимых ионов европия (радиусы ионов Gd<sup>3+</sup> и Eu<sup>3+</sup> равны 0.0938 и 0.0947 нм соответственно).

**Результаты анализа цитотоксичности материалов.** С помощью метода оценки целостности мембран с окрашиванием трипановым синим была определена токсичность синтезированного наноматериала в эксперименте *in vitro* – на малигнизированных клетках человека линии HeLa (рис. 3).

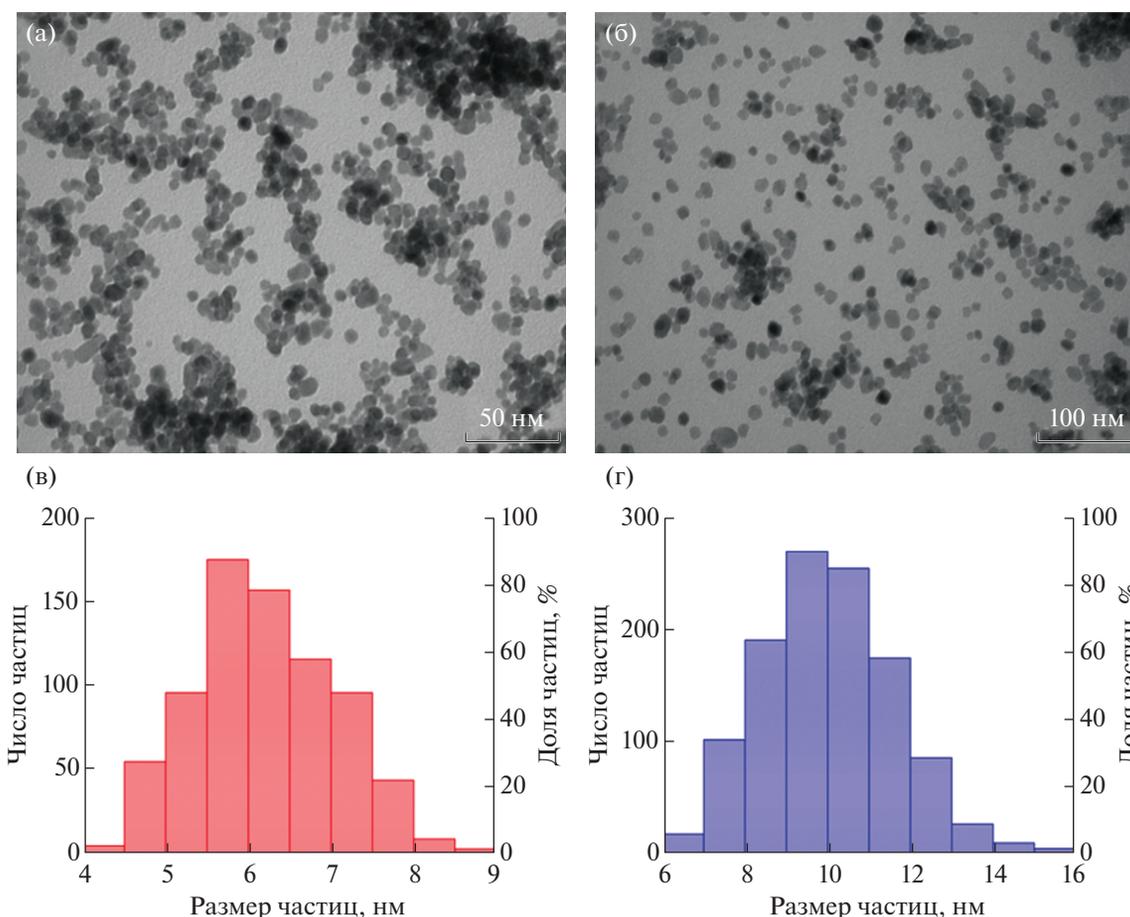
В результате исследования установлено, что образец [BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW] повышал жизнеспособность культуры клеток HeLa на 8% ( $p = 0.002$ ).

**Результаты анализа индукции наноматериалами генерации АФК в клетках *in vitro*.** Анализ по каналам CRO (рис. 4) и CRG (рис. 5) проводили с нормализацией по размеру клеток (канал FSC, площадь под кривой; параметры nCRO и nCRG соответственно) и только в области положительного сигнала целевых зондов (гейты CRO<sup>+</sup> и CRG<sup>+</sup> соответственно), т.е. с аналитической компенсацией автофлуоресценции. Использование такого алгоритма позволяет повысить аналитическую чувствительность и специфичность метода, а также компенсировать различия между уровнем сигнала и реальными функциональными параметрами клеток разного размера.

В количественном анализе в качестве числового параметра использовали медианный уровень сигнала – как наиболее репрезентативный при потенциальных качественных и количественных влияниях наноагента на физиологические параметры клеток.

Как видно по характеру гистограмм в канале CRO (уровни АФК цитозоля), контрольная и опытная группы имеют некоторые различия в характере влияния на отдельные популяции клеток – пики гистограмм в опытной группе более узкие, с характерным смещением популяций клеток в сторону увеличения сигнала.

Исследование в канале CRG подтвердило наблюдаемые в канале CRO качественные различия



**Рис. 2.** ПЭМ-изображения образцов BaGdF<sub>5</sub>:Eu-ST и BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW (а, б); распределение по размерам частиц BaGdF<sub>5</sub>:Eu-ST и BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW согласно данным ПЭМ (в, г).

между исследуемыми группами, в этом случае различия были намного более выраженными.

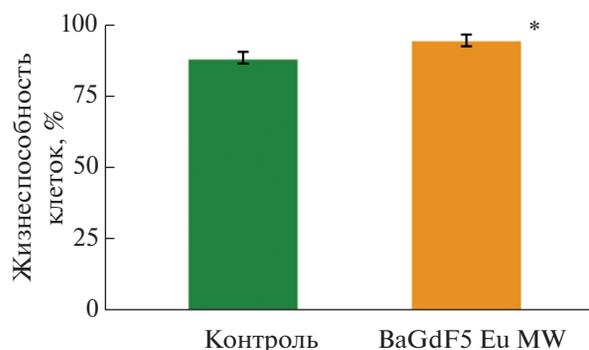
Количественный анализ показал, что исследуемые группы действительно имеют выраженные различия параметров окислительного статуса клеток модельной линии – в первую очередь в генерации АФК в ядре и митохондриях (табл. 2).

Если различия по продукции АФК в цитозоле лишь приближались к порогу значимости, то в ДНК-содержащих органеллах продукция АФК возрастала примерно на 60%.

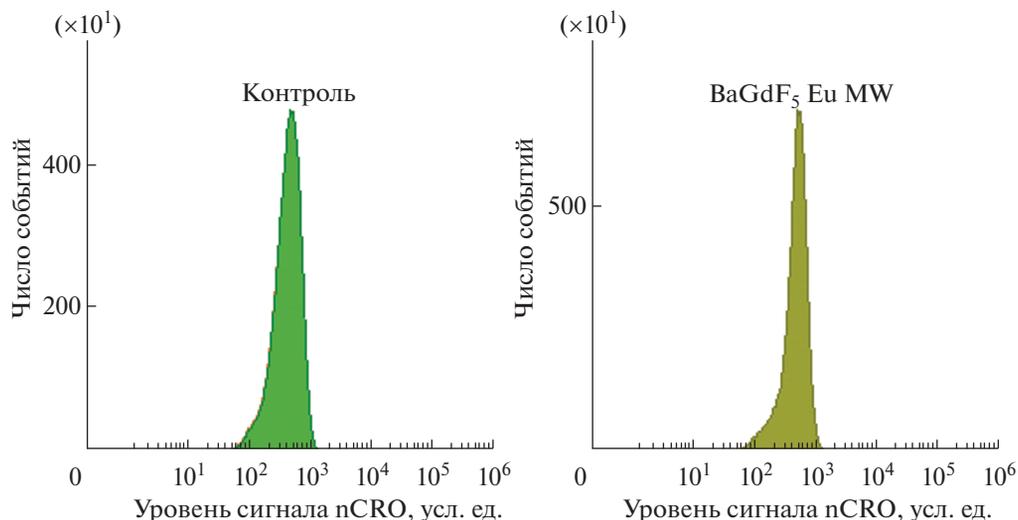
В результате исследования цитотоксичности установлена перспективность для дальнейшего применения наночастиц BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW даже без покрытия. Более того, наноагент не просто не был токсичным – он статистически значимо повышал жизнеспособность клеток почти на 8%. Как правило, такая картина наблюдается при стимуляции действующим агентом защитных каскадов клетки.

В связи с этим с помощью проточной цитофлуориметрии была исследована АФК-индуци-

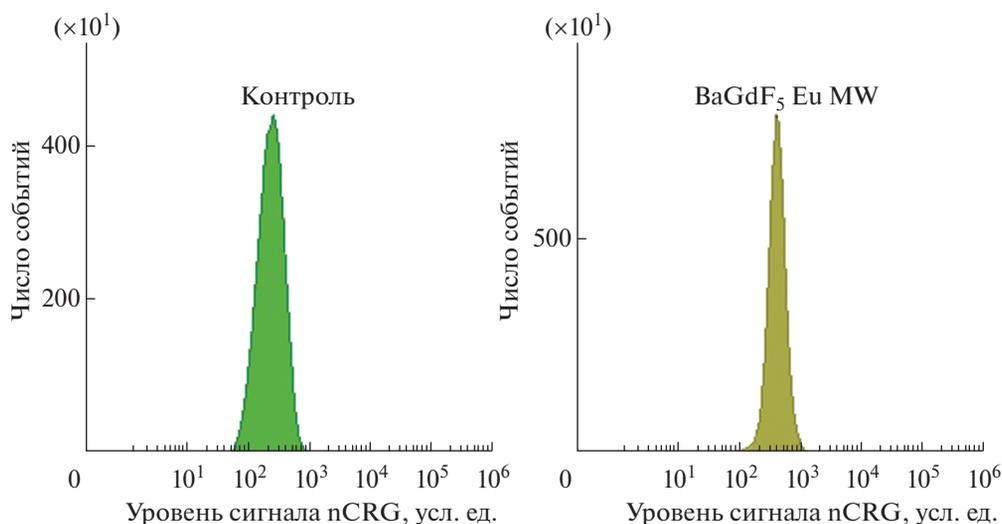
рующая способность наноагента. В ходе этого эксперимента клетки K562 в течение одного часа инкубировали вместе с наночастицами – это стандартное время индукции первичной волны



**Рис. 3.** Жизнеспособность клеток HeLa в контроле и после воздействия синтезированными наноагентами в конечной концентрации 50 мкг/мл в течение 24 ч. Планки погрешности соответствуют стандартному отклонению. \* – различия статистически значимы,  $p = 0.002$ .



**Рис. 4.** Примеры гистограмм распределения клеток по интенсивности сигнала pCRO+ (нормализованные на размер клеток уровни АФК цитозоля) клеток K562 в контроле и после воздействия синтезированными наноагентами в конечной концентрации 50 мкг/мл в течение одного часа.



**Рис. 5.** Примеры гистограмм распределения клеток по интенсивности сигнала pCRG+ (нормализованные на размер клеток уровни АФК митохондрий и ядер) клеток K562 в контроле и после воздействия синтезированными наноагентами в конечной концентрации 50 мкг/мл в течение одного часа.

АФК под действием редокс-активных агентов. В результате исследования установлено, что в пользу способности изучаемого наноагента к стимуляции защитных систем клетки свидетельствовала слабо повышенная индукция АФК в цитозоле на фоне значительного повышения АФК ДНК-содержащих органелл. Такая картина свидетельствует о классическом варианте дифференциальной активации защитных систем клетки. Более того, такая разница в физиологической активности интересна тем, что цитозольные защитные системы клеток будут отвечать на воздей-

ствии гораздо слабее, чем фактически требуется — из-за более низкой степени индукции АФК цитозоля и значительно более ограниченного спектра АФК-сенсоров в ядре и митохондриях по сравнению с цитозолем. Как следствие, такие агенты способны вызывать эффективное повреждение ДНК ядра и митохондрий и вызывать клеточную гибель разными механизмами — от метаболической катастрофы и до некроза и автолизиса — на фоне внесения дополнительных повреждений в ДНК клеток даже в случае интенсифицированной работы их антиоксидантных систем.

**Таблица 2.** Нормализованная интенсивность сигналов CRO и CRG в клетках после воздействия наноагента в течение одного часа и в контроле

Группа	Анализируемый параметр			
	Канал CRO		Канал CRG	
	M±SD*, усл. ед.	pMW**	M±SD, усл. ед.	pMW
Контроль	462.6±53.31		264.67±36.97	
BaGdF <sub>5</sub> :Eu-MW	507.6±14.77	0.065	421.75±22.31	0.002

\* Среднее и стандартное отклонение.

\*\* Уровень значимости по критерию Манна–Уитни.

Таким образом, описанная для BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW способность к индукции генерации активных форм кислорода в ДНК-содержащих органеллах после проникновения в клетки является одним из важнейших для биомедицинских применений параметров наночастиц. Информация об этом свойстве синтезированного наноагента позволяет, с одной стороны, разработать протокол заблаговременной адаптации немалигнизированных клеток организма (отличающихся от малигнизированных по способности реагировать на прооксидантные смещения окислительного статуса) и, с другой стороны, использовать выявленные свойства как дополнительную терапевтическую модальность при РФДТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение стандартного сольвотермального метода и методики с использованием микроволнового излучения приводит к получению близких по своим структурным данным наночастиц BaGdF<sub>5</sub> размером порядка 6–14 нм. Однако при использовании микроволнового излучения время синтеза уменьшается как минимум на целый порядок. По своим размерным характеристикам данные наночастицы соответствуют требованиям к последующему получению на их основе нанокompозитов для рентгеновской фотодинамической терапии. Синтезированные наночастицы BaGdF<sub>5</sub>:Eu-MW являются вполне биосовместимыми и не оказывают значимого негативного влияния на жизнеспособность клеток линий HeLa и K562.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00305).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F. et al. // *Ann. Oncology*. 2012. V. 23. № 4. P. 1044.
2. Ashen-Garry D., Selke M. // *Photochem. Photobiol.* 2014. V. 90. № 2. P. 257.
3. Abliz E., Collins J.E., Bell H., Tata D.B. // *J. X-ray Sci. Technol.* 2011. V. 19. № 4. P. 521.
4. Yang Y., Karakhanova S., Werner J., Bazhin A.V. // *Curr. Med. Chem.* 2013. V. 20. № 30. P. 3677.
5. Sapre A.A., Novitskaya E., Vakharia V. et al. // *Mater. Lett.* 2018. V. 228. P. 49.
6. Mordon S., Cochrane C., Tylcz J.B. et al. // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2015. V. 12. № 1. P. 1.
7. Bulin A.-L., Truillet C., Chouikrat R. et al. // *J. Phys. Chem. C*. 2013. V. 117. № 41. P. 21583.
8. Chen M.H., Jenh Y.J., Wu S.K. et al. // *Nanoscale Res. Lett.* 2017. V. 12. № 1. P. 62.
9. Guan H., Sheng Y., Song Y. et al. // *RSC Advances*. 2016. V. 6. № 77. P. 73160.
10. Li H., Liu G., Wang J. et al. // *J. Luminescence*. 2017. V. 186. P. 6.
11. Yanes A.C., del-Castillo J., Ortiz E. // *J. Alloys Compd.* 2019. V. 773. P. 1099.
12. Huang X., Jiang L., Li X., He A. // *J. Alloys Compd.* 2017. V. 721. P. 374.
13. Becerro A.I., Gonzalez-Mancebo D., Cantelar E. et al. // *Langmuir*. 2016. V. 32. № 2. P. 411.
14. Hao S., Chen G., Yang C. // *Theranostics*. 2013. V. 3. № 5. P. 331.
15. Hamblin M.R. // *Dalton Trans.* 2018. V. 47. № 26. P. 8571.
16. Teo R.D., Termini J., Gray H.B. // *J. Med. Chem.* 2016. V. 59. № 13. P. 6012.
17. Yang D., Dai Y., Liu J. et al. // *Biomaterials*. 2014. V. 35. № 6. P. 2011.
18. Grzyb T., Mrowczynska L., Szczeszak A. et al. // *J. Nanopart Res.* 2015. V. 17. № 10. P. 399.
19. Bakhmetev V.V., Dorokhina A.M., Keskinova M.V. et al. // *Chemical Papers*. 2019. V. 74. № 3. P. 787.
20. Sudheendra L., Das G.K., Li C. et al. // *Chem. Mater.* 2014. V. 26. № 5. P. 1881.
21. International Centre for Diffraction Data (ICDD). База данных PDF-2. Карточка № 24-0098. <https://www.icdd.com/>
22. Butova V.V., Polyakov V.A., Bulanova E.A. et al. // *Microporous Mesoporous Mater.* 2020. V. 293.
23. Butova V.V., Vetlitsyna-Novikova K.S., Pankin I.A. et al. // *Microporous Mesoporous Mater.* 2020. V. 296.
24. Kirsanova D.Yu., Gadzhimagomedova Z.M., Maksimov A.Y., Soldatov A.V. // *Nanomaterials for deep tumor treatment*. 2020. Manuscript submitted for publication.
25. Gadzhimagomedova Z.M., Kit O.I., Zolotikhin P.V. et al. // *Nanocomposites for X-ray photodynamic therapy*. 2020. Manuscript submitted for publication.