

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Южный федеральный университет»

Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов

На правах рукописи



ГАДЖИМАГОМЕДОВА ЗАИРА МАГОМЕДОВНА

**РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОКОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ
РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ В РЕНТГЕНОВСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ**

2.6.6. Нанотехнологии и наноматериалы (физико-математические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Ростов-на-Дону

2026

Работа выполнена в Международном исследовательском институте интеллектуальных материалов федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет».

Научный руководитель: **Солдатов Александр Владимирович,**
доктор физико-математических наук, профессор,
научный руководитель направления, Федеральное
государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Южный
федеральный университет».

Официальные оппоненты: **Кочур Андрей Григорьевич,**
доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий кафедрой «Физика», Федеральное
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Ростовский
государственный университет путей сообщения».

Томилин Феликс Николаевич,
доктор физико-математических наук, старший научный
сотрудник, Лаборатория физики магнитных явлений
Института физики им. Л.В. Киренского Сибирского
отделения Российской академии наук – обособленное
подразделение Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр «Красноярский научный
центр Сибирского отделения Российской академии
наук» (г. Красноярск).

Защита диссертации состоится **«30» июня 2026 г. в 14:00** на заседании диссертационного совета **ЮФУ801.01.15** по физико-математическим наукам (*специальность 2.6.6*) при Южном федеральном университете в здании Центра Наукоемкого Приборостроения ЮФУ по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 26Б.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке ЮФУ имени Ю. А. Жданова по адресу: г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 21Ж и на сайте: <https://hub.sfedu.ru/diss/show/1348581/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 года

Отзывы на автореферат (с указанием даты, а также **полных** фамилии, имени, отчества, ученой степени со специальностью, звания, организации, подразделения, должности, адреса, телефона, e-mail) с заверенной подписью рецензента и печатью учреждения просим направлять в **2 экз.** учёному секретарю диссертационного совета ЮФУ801.01.15 при ЮФУ по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, ул. А. Сладкова, 178/24, МИИ ИМ ЮФУ, а также в формате *pdf* – на *e-mail*: oeopolzhentsev@sfedu.ru.

Учёный секретарь
диссертационного совета
ЮФУ801.01.15, к. ф.-м. н.

Положенцев Олег Евгеньевич

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Существующие методы лучевой и химиотерапии помимо разрушения опухолевых клеток приводят к гибели здоровых клеток. Разработка альтернативных более безопасных и неинвазивных методов терапии является важной задачей. Одним из перспективных методов является рентгеновская фотодинамическая терапия (РФДТ) [1], основанная на ингибировании роста глубоко расположенных злокачественных опухолей посредством генерации активных форм кислорода (АФК), таких как синглетный кислород $^1\text{O}_2$ и радикалы кислорода, например, супероксидный радикал анион $\cdot\text{O}_2^-$ и гидроксильный радикал $\cdot\text{OH}$. АФК образуются в результате передачи переизлученной энергии фотосенсибилизатора окружающим молекулам кислорода в клетках [2].

Для активации процессов взаимодействия молекул фотосенсибилизатора и кислорода необходимо добавить дополнительный компонент, рентгенолюминофор, который поглощает рентгеновские лучи и переизлучает накопленную энергию в ультрафиолетовом-видимом диапазоне электромагнитного спектра. При этом спектр эмиссии рентгенолюминесцентных наночастиц должен частично или практически полностью перекрывать спектр поглощения фотосенсибилизатора для достижения наиболее эффективного переноса энергии в системе. Избыточная энергия, полученная фотосенсибилизатором, может передаваться соседним молекулам кислорода и воды с последующим образованием АФК, что приводит к разрушению раковых клеток и патогенных микроорганизмов. Фотосенсибилизатор активируется излучением с определенной длиной волны, и проникновение этого света обычно ограничено несколькими миллиметрами, с максимальной глубиной проникновения в красной и ближней инфракрасной областях спектра. Таким образом, для достижения терапевтического эффекта в рентгеновской фотодинамической терапии используют проникающее рентгеновское излучение, а нанокompозит, состоящий из

рентгенолюминофора и фотосенсибилизатора, должен быть локализован в области формирования патогенных объектов.

В центре внимания современных исследований находятся рентгеновские нанолуминофоры на основе матриц NaGdF_4 и BaGdF_5 , допированные ионами Eu^{3+} , Tb^{3+} или иными представителями ряда лантаноидов [3, 4]. Интерес к подобным соединениям продиктован их высоким потенциалом для решения задач биомедицины. К числу определяющих физико-химических характеристик данных материалов относятся: продолжительное время затухания люминесценции, выраженные стоксовы и антистоксовы сдвиги, узкие полосы излучения, высокая фотостабильность и низкая цитотоксичность, что в совокупности обеспечивает их биосовместимость [5]. Данное диссертационное исследование направлено на разработку и исследование структуры и свойств биосовместимых композитов на основе редкоземельных рентгеновских нанолуминофоров и фотосенсибилизаторов различными методами диагностики: порошковой рентгеновской дифракцией, рентгенофлуоресцентным анализом (РФА), просвечивающей электронной микроскопией (ПЭМ), инфракрасной-Фурье (ИК-Фурье) спектроскопией, рентгенолюминесцентной спектроскопией, микро-компьютерной (микро-КТ) рентгеновской томографией и др.

Таким образом, диссертационное исследование посвящено **актуальной теме** – исследованию структуры и свойств нанокompозитов на основе редкоземельных рентгеновских нанолуминофоров и фотосенсибилизаторов и их биораспределения с целью дальнейшего применения в рентгеновской фотодинамической терапии злокачественных новообразований и компьютерной томографии в качестве контрастного вещества.

Объектами исследования являются нанокompозиты на основе рентгеновского нанолуминофора BaGdF_5 , допированного редкоземельными элементами (Eu^{3+} или Tb^{3+}), и различных фотосенсибилизаторов.

Цель диссертационной работы заключалась в разработке и исследовании биосовместимого состава нанокompозита на основе редкоземельных рентгенолюминесцентных наночастиц.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка и апробация методики микроволнового синтеза монодисперсных рентгеновских нанолуминофоров $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ с различным содержанием допирующих редкоземельных элементов.

2. Исследование кристаллической структуры, элементного состава, морфологии, размера, цитотоксичности и подбор оптимальных люминесцентных характеристик наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$.

3. Модификация поверхности цитратом натрия предварительно оптимизированных наночастиц $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$, обеспечивающих максимальный выход люминесценции на длине волны $\lambda_{\text{max}} = 591$ нм, соответствующей области поглощения фотосенсибилизатора метиленового синего.

4. Модификация поверхности пористой оболочкой SiO_2 предварительно оптимизированных наночастиц $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$, обеспечивающих максимальный выход люминесценции на длине волны $\lambda_{\text{max}} = 591$ нм, соответствующей области поглощения фотосенсибилизатора метиленового синего.

5. Исследование влияния толщины оболочки SiO_2 в частицах $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{SiO}_2$ на выход рентгенолюминесценции.

6. Исследование влияния микроволнового и сольвотермального методов синтеза, а также температуры и соотношения растворителей этиленгликоль/вода на морфологию, размер и люминесцентные характеристики наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$.

7. Исследование влияния микрофлюидного способа синтеза рентгенолюминесцентных наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ на морфологию, размер, форму и люминесцентные характеристики получаемых наночастиц.

8. Разработка одностадийного микрофлюидного способа синтеза рентгенолюминесцентных наночастиц $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$ с уменьшенной температурой, временем синтеза и с возможностью регистрации спектров рентгенолюминесценции в режиме *in situ*

9. Разработка одностадийного микрофлюидного способа синтеза нанокompозита на основе предварительно оптимизированного рентгеновского наноломинофора $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$ и фотосенсибилизатора бенгальского розового.

10. Исследование цитотоксичности, проточной цитометрии, а также контрастирующей способности нанокompозита на основе рентгеновского наноломинофора $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$ и фотосенсибилизатора бенгальского розового при внутривенном введении лабораторным мышам линии BALB/c.

Научная новизна. В ходе выполнения работы *впервые*:

- получены и изучены рентгенолюминесцентные наночастицы $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$ и $BaGd_{1-x}F_5:Eu_x$ микроволновым методом синтеза;
- разработана новая одностадийная методика синтеза нанокompозита на основе рентгеновского наноломинофора $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$ и фотосенсибилизатора бенгальского розового с помощью проточной микрофлюидной системы;
- изучено влияние способа синтеза и соотношения растворителей этиленгликоль/вода на размер формируемых кристаллитов $BaGdF_{1-x}:Tb_x$;
- разработана установка и отработана методика, позволяющая осуществлять регистрацию спектров оптической люминесценции при возбуждении рентгеновскими лучами в режиме *in situ* для контроля влияния параметров синтеза на люминесцентные свойства наночастиц $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$;
- исследованы биораспределение и контрастирующая способность нанокompозитов на основе нанорентгенолюминофоров $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$ и фотосенсибилизатора бенгальского розового в организме лабораторных мышей при введении суспензии наночастиц внутривенно.

Положения, выносимые на защиту.

1. Синтезированные микроволновым методом две серии рентгеновских наноломинофоров с составами $\text{BaGd}_{1-x}\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{Tb}_x$ со средним размером частиц 11 нм имеют максимум люминесценции в красной ($\lambda_{\text{max}} = 591$ нм) и зеленой ($\lambda_{\text{max}} = 544$ нм) области видимого спектра, соответственно. Максимальное значение интенсивности рентгенолюминесценции для серий $\text{BaGd}_{1-x}\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{Tb}_x$ с различным соотношением редкоземельных элементов наблюдается для образцов, содержащих 25% Tb и 10% Eu.

2. Использование микроволнового метода синтеза приводит к получению наночастиц $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5\text{Tb}_{0,25}$ меньшего размера при температурах 25, 100 и 200 °С в сравнении с сольвотермальным методом. Уменьшение содержания воды с 50% до 0% в смеси растворителей этиленгликоль / вода приводит к уменьшению среднего размера наночастиц $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5\text{Tb}_{0,25}$ с $23,9 \pm 5,0$ нм до $7,3 \pm 1,5$ нм при использовании микроволнового метода и с $49,4 \pm 13,3$ нм до $13,3 \pm 3,0$ нм при использовании сольвотермального метода.

3. Разработанный проточный микрофлюидный способ синтеза наночастиц состава $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5\text{Tb}_x$ позволяет измерять рентгенолюминесценцию в режиме *in situ*. Уменьшение температуры синтеза до 100 °С и уменьшение времени термической обработки до 6 минут в проточном микрофлюидном режиме не приводят к потере кристалличности и монодисперсности формируемых наночастиц, при этом средний размер наночастиц составляет 7 – 9 нм, что соответствует значениям, полученным при более высоких температурах и длительной обработке при использовании микроволнового способа.

Практическая значимость полученных результатов заключается в разработке и исследовании оптимального состава нанокompозитов для потенциального применения в рентгеновской фотодинамической терапии злокачественных новообразований, а также в качестве контрастного вещества для компьютерной томографии.

Надёжность и достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, сформулированных в работе, обеспечивается их апробацией в высокорейтинговых научных изданиях, относящихся к первому и второму квартилям и индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science. Экспериментальная часть исследования выполнена с использованием современного оборудования и паспортизированных реактивов. Обработка, анализ и интерпретация данных осуществлялась с применением актуальных методов лицензионного программного обеспечения. Выносимые на защиту положения не противоречат фундаментальным концепциям физики, химии и смежных дисциплин.

Апробация основных результатов диссертации проходила на всероссийских и международных конференциях и школах:

- XVII Курчатовская молодежная научная школа (Москва, Россия, 2023),
- Международная конференция «The sixth international conference on new horizons in basic and applied sciences» (Хургада, Египет, 2023),
- Международная школа для аспирантов и молодых ученых IWSN 2024 «Synchrotron Radiation and Smart Nanomaterials» (Сочи, Россия, 2024).

Публикации. Непосредственно по теме диссертации автором опубликовано 12 работ, из которых 7 статей в ведущих российских и зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, 2 патента и 3 тезиса докладов, представленных на международных конференциях и школах, проводившихся как в России, так и за рубежом.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 3 глав основной части исследования, заключения, списка литературы из 173 наименований, публикаций автора из 9 наименований, снабженных литерой А. Диссертация изложена на 146 страницах, включая 57 рисунков и 10 таблиц.

Основное содержание диссертации

Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы работы, сформулированы ее цель и задачи, определены объекты исследования, показана научная новизна, продемонстрирована научная и практическая значимость основных результатов, сформулированы основные научные положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора, приведены данные апробации результатов работы.

В **первой главе** проведен обзор современного состояния исследований, связанных с темой диссертации [A1], описанием объектов исследования, обоснованием выбора исследуемых материалов, методов синтеза и их диагностики. Представлены перспективы использования различных наноматериалов для фотодинамической и рентгеновской фотодинамической терапии.

Содержание **второй главы** посвящено подробному рассмотрению наноматериалов, выступающих объектами данного диссертационного исследования. В главе приводится развернутое описание методик синтеза исследуемых соединений, а также характеристика экспериментального оборудования, задействованного в работе. Отдельное внимание уделяется аналитическим методам исследования образцов, процедуре их пробоподготовки и условиям проведения экспериментальных измерений.

Третья глава диссертации содержит изложение и анализ основных результатов проведенного исследования. Полученные выводы, ранее опубликованные в статьях и патентах [A2-A8], подвергаются всестороннему обсуждению, по результатам которого сформулированы положения, выносимые на защиту. Глава состоит из трех разделов, каждый из которых посвящен рассмотрению отдельных аспектов проведенного исследования.

В **разделе 3.1** представлено исследование полученных новым микроволновым способом синтеза наночастиц BaGdF_5 , $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ [A2-A5] со средним размером наночастиц 11 нм согласно результатам просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ).

Элементный состав синтезированных образцов на основе матрицы BaGdF_5 , легированных ионами Eu^{3+} (номинальное содержание $x = 1, 2.5, 5, 10, 25, 50$ ат. % относительно Gd^{3+}) и Tb^{3+} ($x = 5, 10, 25, 50$ ат. %), был определен методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА). Полученные данные (Таблица 1) демонстрируют хорошую корреляцию между номинальным и фактическим содержанием допирующих примесей, что свидетельствует о практически полном встраивании допантов в кристаллическую решетку формируемых наночастиц BaGdF_5 . Незначительные расхождения, наблюдаемые для минимальных концентраций Eu^{3+} , вероятно, обусловлены как присутствием следовых количеств непрореагировавшего прекурсора, так и инструментальной погрешностью рентгенофлуоресцентного анализатора в области низких содержаний элементов.

Таблица 1 – Структурные параметры и элементный состав образцов BaGdF_5 , $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$: параметры элементарной ячейки (рассчитанные в программе Jana2006 по данным рентгеновской дифракции), размеры кристаллитов (расчет по уравнению Шеррера), номинальное и фактическое содержание допантов (согласно данным РФА)

Названия образцов	Номинальное содержание Eu или Tb, ат. %	Фактическое содержание Eu или Tb, ат. %	Параметр ячейки, Å	Объем решетки, Å ³	Размеры кристаллитов, Å
BaGdF_5	0	0	5.9099 (5)	206.41 (3)	10.71
$\text{BaGd}_{0,99}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,01}$	0.14	0.02	5.9198 (8)	207.45 (3)	10.45
$\text{BaGd}_{0,975}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,025}$	0.36	0.20	5.9168 (8)	207.13 (8)	10.49
$\text{BaGd}_{0,95}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,5}$	0.71	0.50	5.9208 (14)	207.55 (8)	9.64
$\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$	1.43	1.37	5.9212 (7)	207.60 (1)	10.98
$\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,25}$	3.57	3.51	5.9276 (9)	208.27 (4)	9.61
$\text{BaGd}_{0,5}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,5}$	7.14	8.33	5.9388 (8)	209.45 (5)	9.99
$\text{BaGd}_{0,95}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,05}$	0.71	0.45	5.9310(12)	208.64(7)	8.53
$\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,1}$	1.43	1.37	5.9279(14)	208.30(8)	8.87
$\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}$	3.57	3.78	5.9201(16)	207.49(3)	7.67
$\text{BaGd}_{0,5}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,5}$	7.14	6.91	5.9034(9)	205.73(5)	10.25

Структурные характеристики наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ были изучены методом порошковой рентгеновской дифракции (Рисунки 1 и 2). Согласно полученным данным, во всех исследованных образцах формируется однофазный продукт со структурой, аналогичной той, которая описана для нелегированного BaGdF_5 в базе данных PDF JCPDS № 24-0098. Параметры ячеек были рассчитаны на основе анализа профилей дифракции в программном комплексе Jana2006 (Таблица 1). Установлено, что параметры ячеек синтезированных наночастиц меньше табличного значения из базы данных PDF ($a = 6,023 \text{ \AA}$), что связано с появлением размерных эффектов. Рассчитанные по уравнению Шеррера размеры кристаллитов также приведены в таблице 1. Выявлена корреляция между содержанием легирующей добавки и параметром решетки: увеличение концентрации Eu^{3+} сопровождается закономерным ростом параметра ячейки, что согласуется с замещением Gd^{3+} (ионный радиус $R_i = 1,053 \text{ \AA}$) на более крупный Eu^{3+} ($R_i = 1,066 \text{ \AA}$) [6]. Достоверность полученных закономерностей подтверждена данными РФА о фактическом содержании ионов Eu^{3+} .

Введение ионов Tb^{3+} в кристаллическую решетку BaGdF_5 сопровождается закономерным уменьшением её параметров. Это обусловлено тем, что ионный радиус Tb^{3+} ($R_i = 1,04 \text{ \AA}$) характеризуется меньшим ионным радиусом по сравнению с Gd^{3+} ($R_i = 1,053 \text{ \AA}$) [6]. Соответственно, рост концентрации допанта ведет к монотонному сжатию элементарной ячейки. Обнаруженная зависимость подтверждает, что тербий замещает гадолиний в катионных позициях. Поскольку на дифрактограммах не зафиксировано пиков, отвечающих посторонним кристаллическим фазам, можно утверждать: ионы допанта эффективно встраиваются в структуру BaGdF_5 , замещая ионы Gd^{3+} даже при высокой степени легирования.

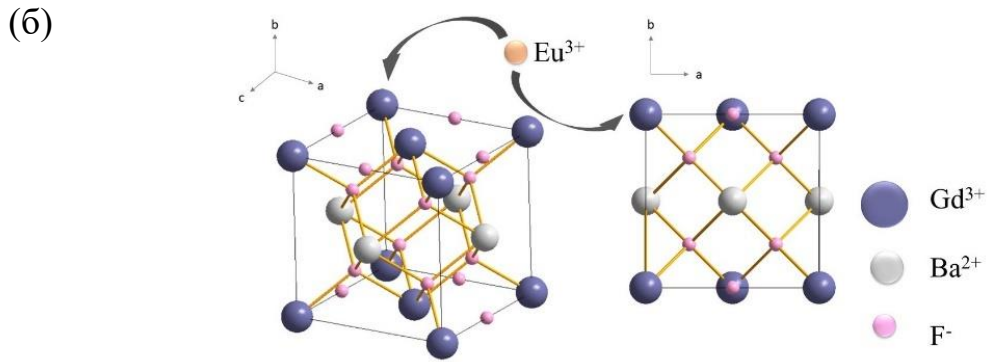
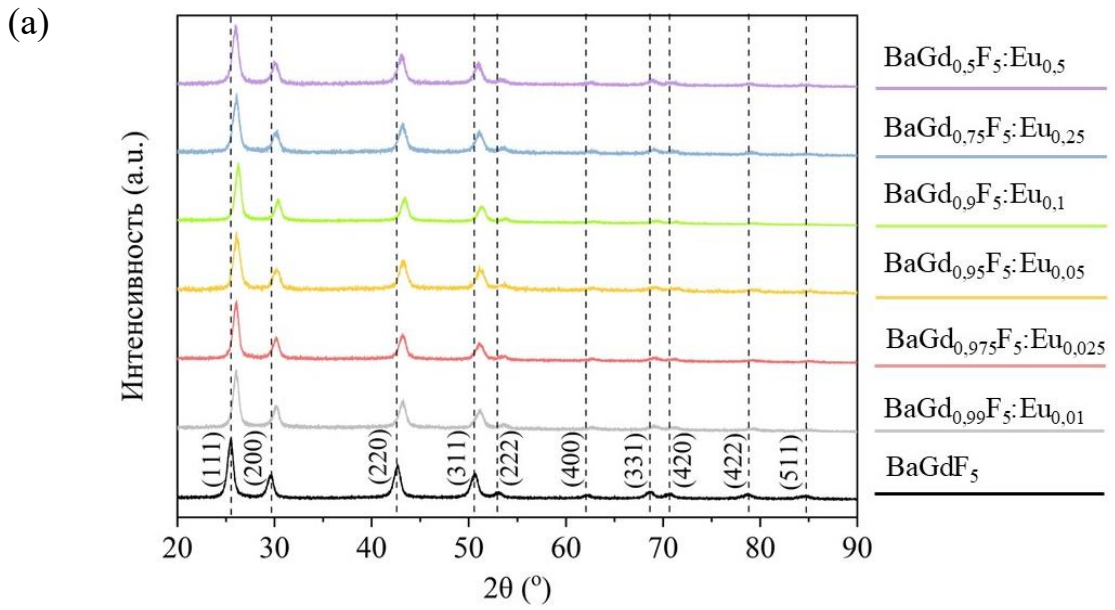


Рисунок 1 – (а) Профили порошковой рентгеновской дифракции $BaGdF_5$ и $BaGd_{1-x}F_5:Eu_x$; (б) схематическое изображение структуры $BaGdF_5$, легированной ионами Eu^{3+}

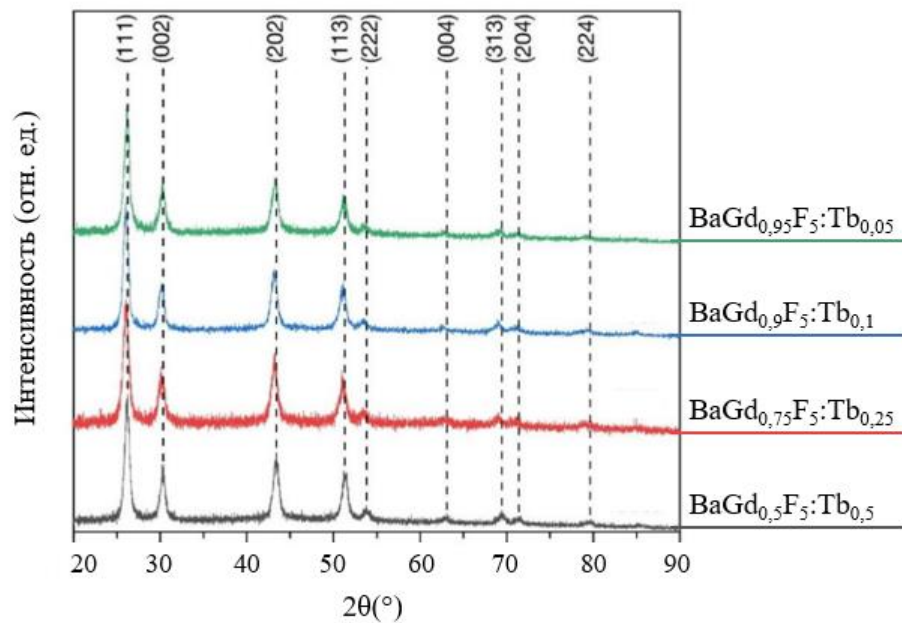


Рисунок 2 – Профили порошковой рентгеновской дифракции для образцов $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$

Были получены рентгенолюминесцентные спектры для образцов $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ и $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ (Рисунки 3 и 4). На рисунке 3 видны 4 интенсивные узкие полосы на 556, 591, 617 и 698 нм, наличие которых связано с запрещенными электрическими дипольными и магнитно-дипольными переходами $4f \rightarrow 4f$ ($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J=0,1,2,4$). Доминирующий пик наблюдается в красной области видимого спектра, центрированный на длине волны $\lambda = 591$ нм. Интенсивность пиков росла с увеличением количества легирующей добавки Eu^{3+} с 2,5% до 10%, а затем уменьшалась с увеличением концентрации Eu^{3+} до 50%. Интенсивность пиков не находится в прямой зависимости от количества люминесцентных центров. Вероятно, это связано с концентрационным эффектом, подобным наблюдаемому ранее эффекту «гашения» в некоторых образцах, легированных Eu^{3+} [7]. Как видно из рентгенолюминесцентных спектров, максимальный выход люминесценции наблюдается для образца $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$. Таким образом, оптимальное фактическое содержание ионов Eu^{3+} равно 1,37 ат. %.

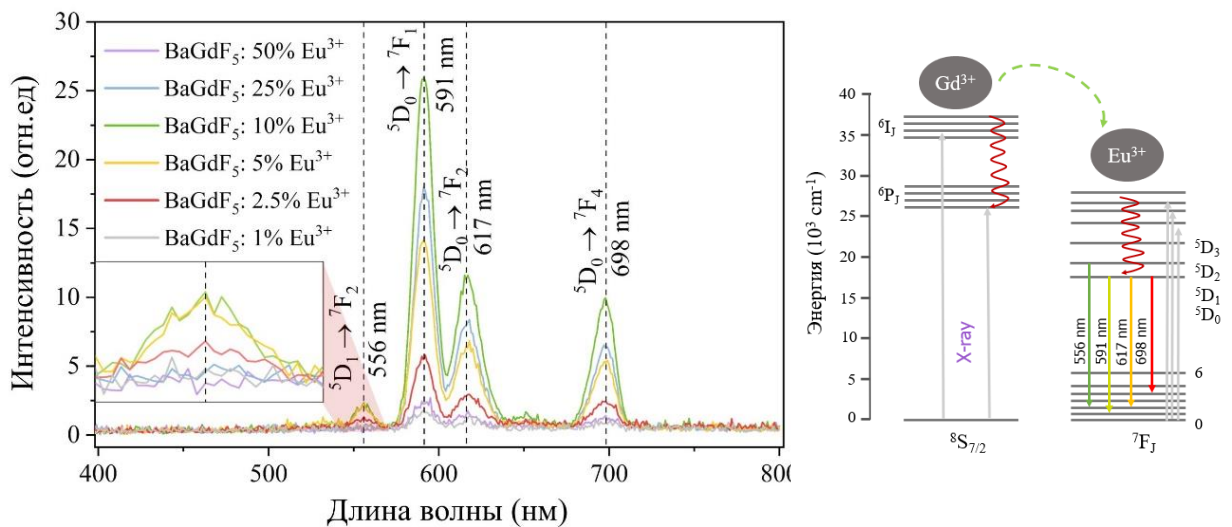


Рисунок 3 – Спектры оптической люминесценции при возбуждении рентгеновскими лучами (слева), измеренные для $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$, а также схематичные изображения (справа) механизмов переноса энергии от Gd к Eu посредством возбуждения атомов Gd рентгеновским излучением

Спектры рентгенолюминесценции образцов $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ представлены на рисунке 4. Наблюдаемые полосы излучения при 490, 545, 585 и 620 нм

соответствуют характерным для ионов Tb^{3+} электронным переходам с нижнего возбужденного уровня 5D_4 на основные состояния $^7F_{J=3,4,5,6}$, соответственно. Доминирующим является переход $^5D_4 \rightarrow ^7F_5$ (545 нм), относящийся к магнито-дипольным ($\Delta J = 1$) и отвечающий за зеленую область спектра. Наибольшая интенсивность свечения зафиксирована для состава $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$, при этом фактическое содержание ионов Tb^{3+} в этом случае составило 3,78 ат. %, что является оптимальным для данной системы.

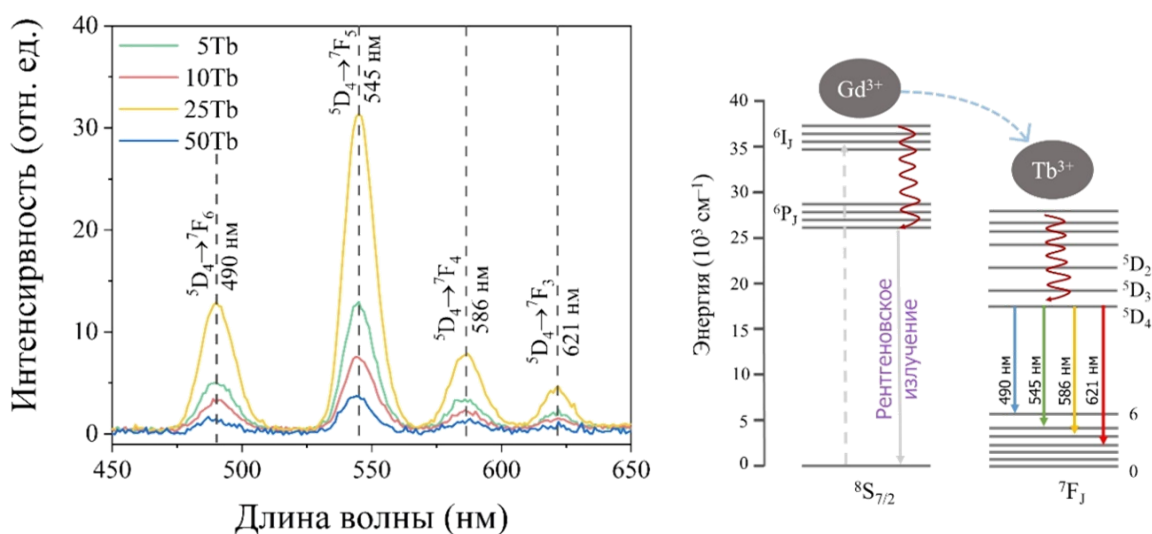


Рисунок 4 – Спектры оптической люминесценции при возбуждении рентгеновскими лучами (слева), измеренные для $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$, а также схематичные изображения (справа) механизмов переноса энергии от Gd к Tb посредством возбуждения атомов Gd рентгеновским излучением

Дальнейшие исследования проводились на рентгеновском нанолуминофоре оптимального состава $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$ с целью изучения влияния температуры, состава растворителей этиленгликоль/ H_2O (ЭГ/ H_2O) и микроволнового излучения на размер формирующихся частиц [A4].

При уменьшении доли воды от 50% до 0% средний размер наночастиц $BaGd_{0,75}F_5:Tb_{0,25}$ снижается с $23,9 \pm 5,0$ нм до $7,3 \pm 1,5$ нм при использовании микроволнового метода синтеза и с $49,4 \pm 13,3$ нм до $13,3 \pm 3,0$ нм при использовании сольвотермального. Такое уменьшение размера частиц можно объяснить изменением вязкости смесей растворителя и адсорбцией молекул

этиленгликоля на поверхности растущих наночастиц, которая приводит к пассивации поверхности и ограничению их роста [8].

Наиболее крупные частицы с широким распределением по размерам формируются в смеси 50% ЭГ / 50% H₂O, что связано с различиями в кинетике зародышеобразования. Добавление 50% воды к этиленгликолю приводит к резкому увеличению размера получаемых наночастиц независимо от метода синтеза, что связано с частичной десорбцией пассивирующего слоя этиленгликоля с поверхности зародышей и активацией их роста при сохранении еще достаточно высокой вязкости среды, замедляющей диффузию и способствующей локальному расходу прекурсоров.

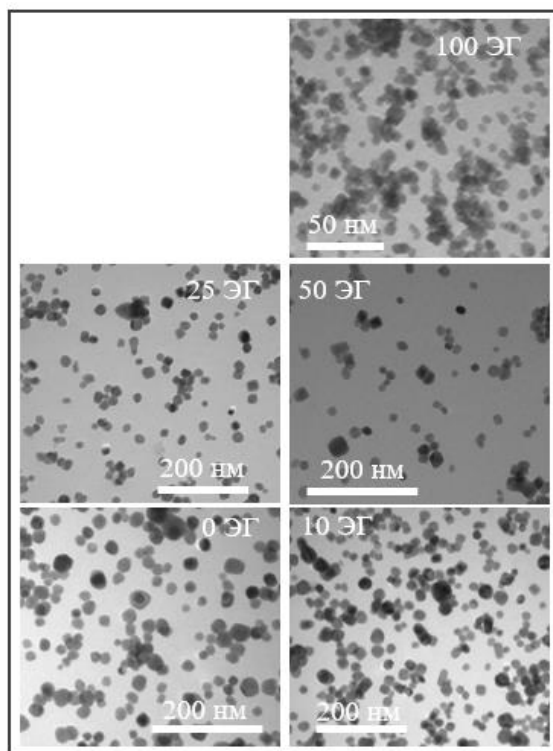
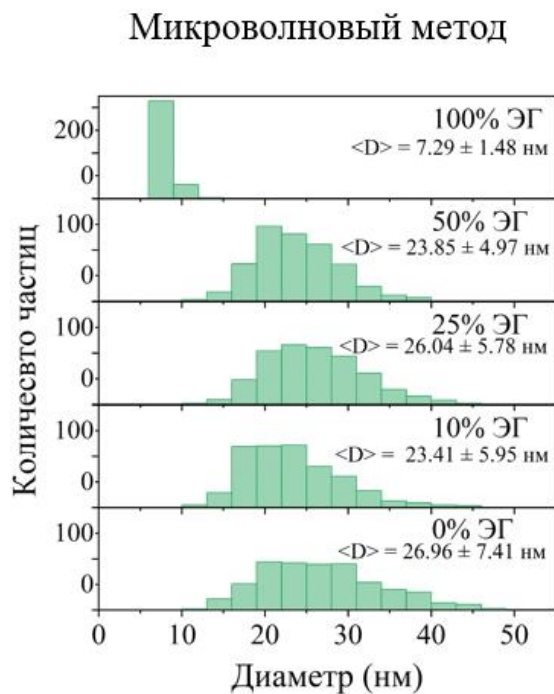
Дальнейшее повышение содержания воды (свыше 50 %) по-разному сказывается на размере наночастиц в зависимости от способа нагрева. При использовании микроволнового синтеза увеличение доли воды практически не влияет на размер и дисперсию наночастиц, поскольку равномерность нагрева уже при 50% воды обеспечивает максимальную скорость нуклеации. Для сольвотермального процесса при содержании воды более 50 % наблюдаются уменьшение размера наночастиц и сужение их распределения. Это обусловлено ростом теплопроводности раствора и дальнейшим снижением его вязкости, что ускоряет нагрев системы и диффузионный транспорт ионов (Ba²⁺, Gd³⁺, Tb³⁺, F⁻), способствуя более синхронной нуклеации и увеличению числа зародышей.

Микроволновый нагрев во всем исследованном диапазоне составов растворителя закономерно обеспечивает формирование более мелких частиц с узким распределением по размерам (Рисунок 5 а) по сравнению с сольвотермальным методом (Рисунок 5 б). Данное различие обусловлено более высокой скоростью и равномерностью нагрева реакционной среды при микроволновом воздействии.

Температурный фактор (25, 100, 200 °С) не оказывает статистически значимого влияния на размер частиц в обоих методах синтеза, что указывает на определяющую роль состава реакционной среды и типа нагрева. При этом

во всем исследованном диапазоне микроволновый нагрев закономерно обеспечивает формирование более мелких и однородных частиц по сравнению с сольвотермальным.

(а)



(б)

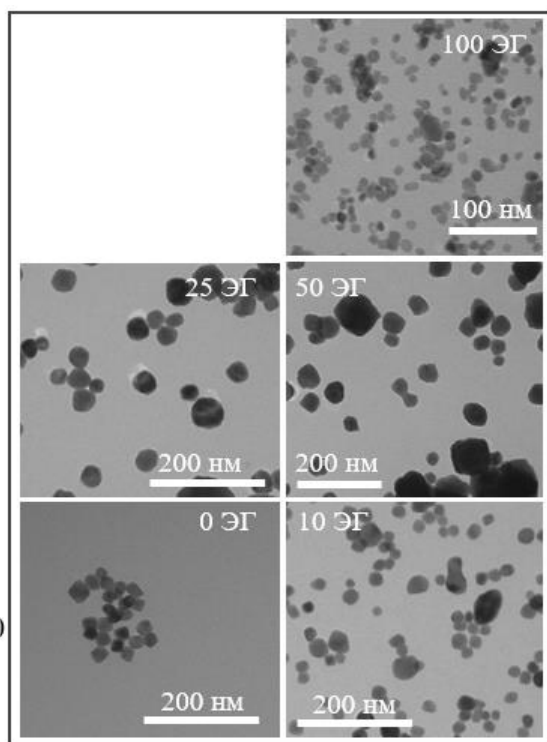
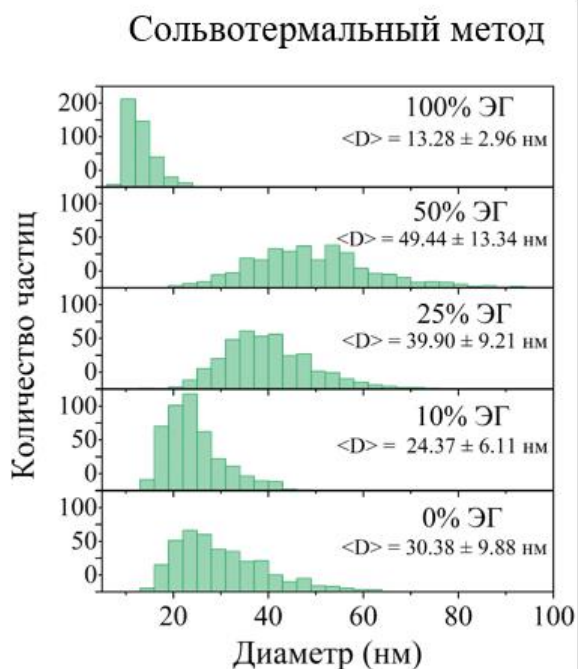


Рисунок 5 – Гистограммы распределения частиц по размерам, а также соответствующие им ПЭМ-изображения образцов $\text{BaGd}_{0.75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0.15}$, синтезированных (а) микроволновым и (б) сольвотермальным методами с различным соотношением растворителей ЭГ/вода

Таким образом, варьирование состава растворителя и способа нагрева позволяет осуществлять контролируемую настройку размерных характеристик наночастиц BaGdF_5 .

Раздел 3.2 посвящен модификации поверхности наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x$ оболочками цитрата натрия (Na_3Cit) и SiO_2 , изучению влияния толщины оболочки SiO_2 на выход рентгенолюминесценции и разработке композита $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Eu}_x@\text{SiO}_2@\text{MC}$ [A2]. Поскольку профили люминесценции образца $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$ демонстрируют наибольшую интенсивность сигнала (Рисунок 3), наночастицы с 10% замещением в дальнейшем были использованы для модификаций поверхности наночастиц группой Cit^{3-} и мезопористой оболочкой SiO_2 .

Модифицированные цитратом натрия частицы были исследованы методом Фурье-инфракрасной (ИК-Фурье) спектроскопии (Рисунок 6 *слева*), с помощью которого было подтверждено формирование слоя цитрат-анионов на поверхности исследуемых рентгенолюминесцентных наночастиц. На спектре четко видны отличия в профилях спектров материалов до и после обработки цитратом натрия. На спектре образца с покрытием наблюдались характерные полосы колебания связей $\text{C}=\text{O}$ карбоксильных групп при 1560 и 1378 см^{-1} , колебания связей $\text{C}-\text{H}$ при 1041 см^{-1} , а также группы $\text{C}-\text{O}$ при 1271 см^{-1} [9]. Увеличение пика при 1643 см^{-1} связано с увеличением количества молекул воды, адсорбированных на поверхности частиц.

Также была оценена стабильность водной дисперсии $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$ методом измерения ζ -потенциала. Значения ζ -потенциала выше $+30$ мВ или ниже -30 мВ указывают на хорошую стабильность водных дисперсий. ζ -потенциал образца $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$ $+32,37$ мВ, что свидетельствует о стабильности суспензий в водном растворе. После покрытия цитратом образца $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{Cit}^{3-}$ его ζ -потенциал составил -30 мВ, что подтверждает факт стабилизации частиц цитратами и повышение их биосовместимости.

Были исследованы модифицированные мезопористой оболочкой диоксида кремния частицы $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{SiO}_2$ с возможностью

варьирования толщины слоя SiO_2 , что имеет принципиальное значение для оптимизации состава разрабатываемых композитов при дальнейшей интеграции молекул фотосенсибилизатора в пористую структуру диоксида кремния. В частности, изменение толщины слоя SiO_2 позволило оптимизировать механизм переноса энергии от рентгеновских люминофоров к молекулам фотосенсибилизатора, в том числе посредством безызлучательного Фёрстеровского диполь-дипольного переноса энергии.

Образцы $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{SiO}_2$ были также исследованы методом ИК-Фурье спектроскопии для обнаружения соединения SiO_2 . Согласно ИК-спектрам (Рисунок 6 (справа)) полосы на 801 см^{-1} и 498 см^{-1} относятся к деформационным колебаниям связи Si-O и колебаниям связи в трехмерной сетке SiO_2 . Плечо на 944 см^{-1} обусловлено связями Si-O и Si-OH на поверхности кремниевой оболочки. Наиболее интенсивная полоса 1077 см^{-1} и плечо на 1187 см^{-1} соответствуют поперечной и продольной оптическим модам валентных асимметричных колебаний Si-O-Si [10]. Таким образом, совокупность полученных данных методом ИК-спектроскопии свидетельствует о формировании на поверхности наночастиц структуры SiO_2 .

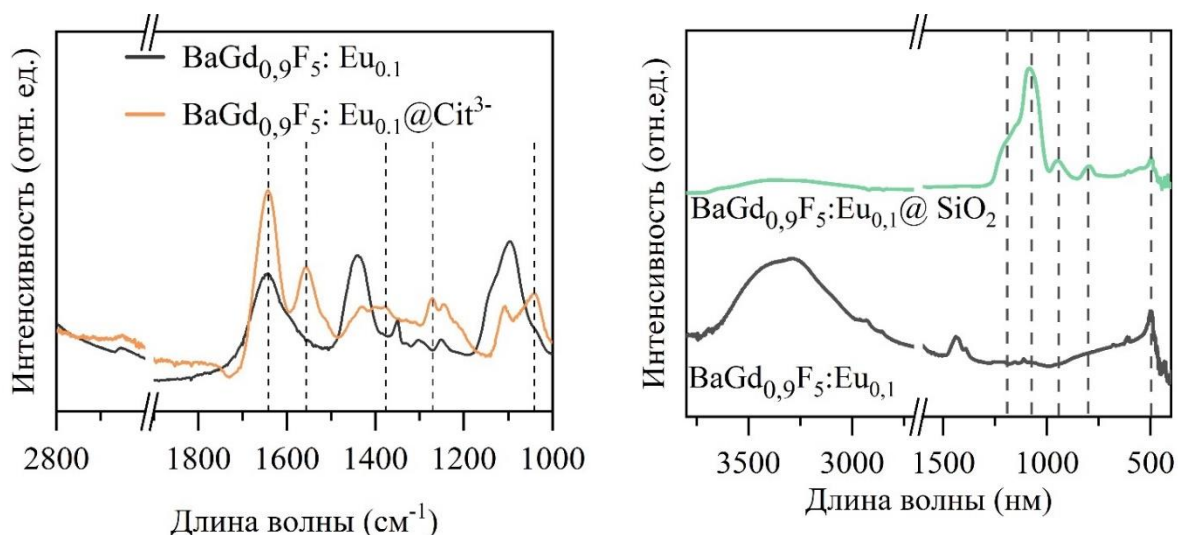


Рисунок 6 – ИК-спектры $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{Cit}^{3-}$ (слева) и $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{SiO}_2$ (справа) в сравнении с $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}$

Согласно анализу изображений просвечивающей электронной микроскопии (Рисунок 7) размер полученных частиц структуры

«ядро-оболочка» $BaGd_{0,9}F_5:Eu_{0,1}@SiO_2$ примерно равен 164 нм с размером ядра ~ 60 нм. Увеличение размера ядра произошло за счет агломерации наночастиц при постсинтетической модификации их поверхности с помощью тетраэтилортосиликата (ТЭОС). Капилляры имеют минимальный диаметр около 5 мкм, а частицы размером менее 200 нм способны свободно транспортироваться по кровеносной системе и переносить фармацевтически активные вещества. Таким образом, после покрытия SiO_2 , размер полученных композитов остается достаточно малым для безопасной циркуляции без риска окклюзии капилляров.

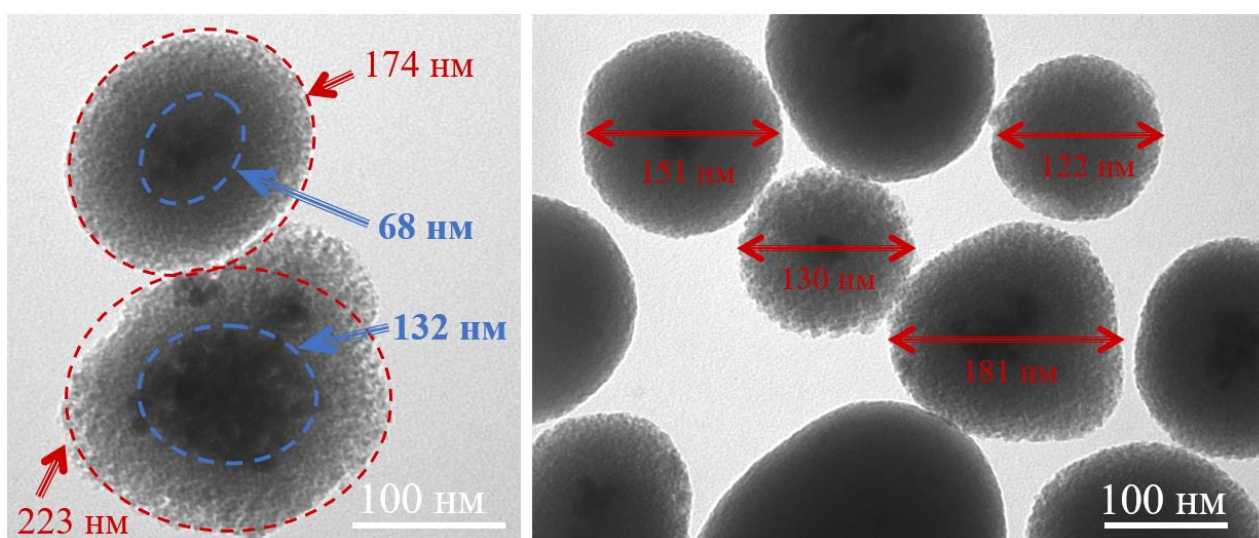


Рисунок 7 – Изображения наночастиц композита $BaGd_{0,9}F_5:Eu_{0,1}@SiO_2$, полученные методом просвечивающей электронной микроскопии

Варьирование времени взаимодействия частиц люминофоров и ТЭОС не приводило к существенному изменению толщины формируемой оболочки (Рисунок 8 *слева*). Это позволяет предположить, что реакция образования оболочки происходит довольно быстро, и уже в первые минуты вокруг наночастиц формируется слой пористого SiO_2 фиксированной толщины, определяемой количеством добавки ТЭОС. Этот вывод подтверждается данными РФА: содержание кремния на поверхности люминофора остается постоянным для разных временных точек, но закономерно растет при увеличении концентрации ТЭОС, что открывает возможность контролируемого наращивания толщины оболочки (Рисунок 8 *справа*).

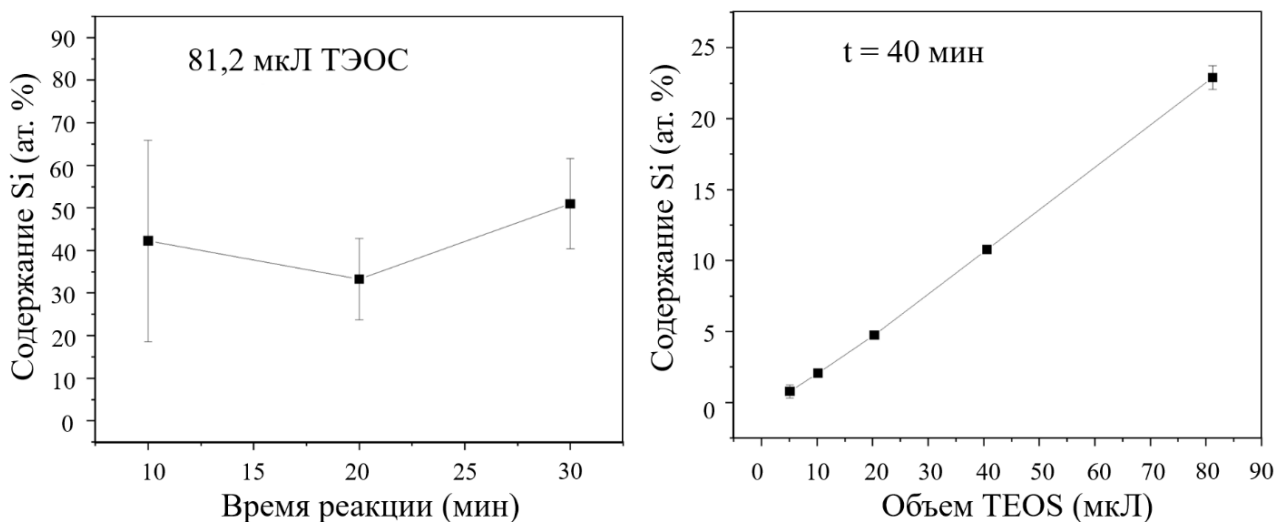


Рисунок 8 – Содержание кремния, определенное с помощью РФА образцов $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{SiO}_2$, синтезированных с использованием различных методик: *слева* с фиксированным количеством ТЭОС и различным временем взаимодействия, *справа* с фиксированным временем взаимодействия и различным количеством ТЭОС

Как показано на спектрах рентгенолюминесценции (Рисунок 9 *слева*), наблюдаемая зависимость демонстрирует постепенное уменьшение интенсивности сигнала с увеличением количества прекурсора ТЭОС, что связано с экранированием ядра и гашением люминесценции в оболочке SiO_2 . Важно отметить, что наблюдаемая вариация интенсивности основных максимумов люминесценции (590 нм), хорошо описывается экспоненциальными зависимостями (Рисунок 9 *справа*). Гашение интенсивности при модификации поверхности SiO_2 указывает на то, что интенсивность переизлученного люминесцентного сигнала рассеивается именно оболочкой SiO_2 и экспоненциально зависит от длины оптического пути.

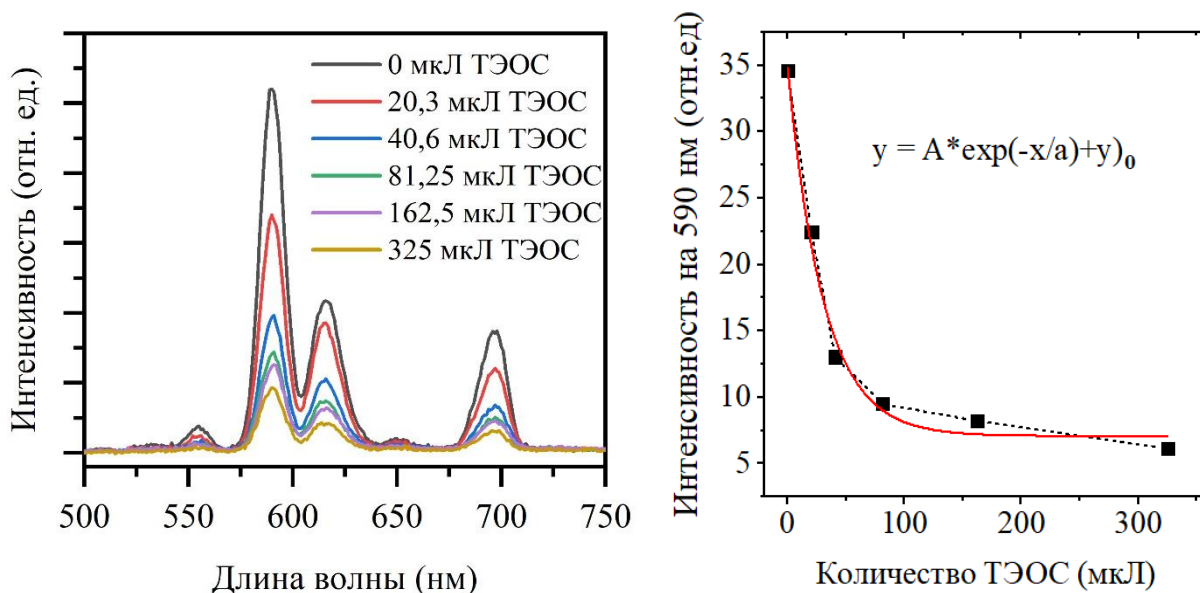


Рисунок 9 – Сигнал рентгенолюминесценции (слева) и интенсивность пиков рентгенолюминесценции XEOL при 590 нм (справа) для серии образцов $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@SiO_2$, синтезированных с различным количеством ТЭОС

Дальнейшие исследования были направлены на получение композита $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@SiO_2@MC$ с максимальным выходом люминесценции и оптимальной толщиной покрытия SiO_2 в комбинации с фотосенсибилизатором метиленовым синим (МС). На рисунке 10 представлены УФ-видимые спектры поглощения маточных растворов (супернатантов), отделенных от частиц $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@SiO_2@MC$ и $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@MC$ после центрифугирования. Заметно, что частицы с покрытием диоксида кремния $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@SiO_2@MC$ сорбировали большее количество фотосенсибилизатора, чем чистый рентгеновский нанолюминофор $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@MC$. Это обусловлено двумя основными причинами: наличием пористой оболочки, позволяющей поглотить большее количество адсорбата, а также отрицательным поверхностным зарядом оболочки SiO_2 . Таким образом, с точки зрения электростатического взаимодействия молекулам МС проще связаться с отрицательно заряженной поверхностью SiO_2 . Согласно полученным расчётам, образец $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@SiO_2@MC$

сорбировал примерно 55 мкг МС, в то время как образец $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@MC$ сорбировал только 27 мкг МС.

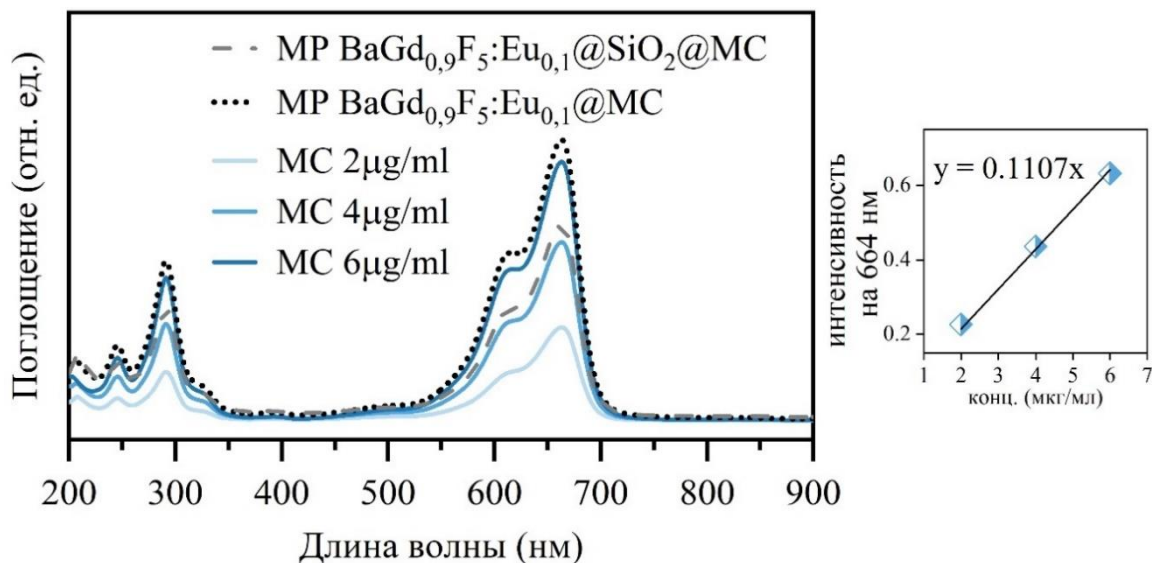


Рисунок 10 – Спектры поглощения в УФ-видимом диапазоне калибровочных растворов метиленового синего, а также растворов супернатантов после пропитки наночастиц $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@SiO_2@MC$ и $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@MC$

Раздел 3.3 посвящен разработке одностадийного проточного микрофлюидного (МФ) метода синтеза нанокompозита на основе рентгенолюминесцентных наночастиц $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}$ и фотосенсибилизатора бенгальского розового (РБ) с возможностью измерения рентгенолюминесценции в режиме *in situ* [А6-А8]. Схема микрофлюидной установки для синтеза наночастиц и *in situ* измерения спектров рентгенолюминесценции приведена на рисунке 11. На первом этапе растворы Gd^{3+} , Tb^{3+} и Ba^{2+} подавались с общей скоростью 30,84 мкл/с в микрофлюидный чип, рассчитанный на четыре входных отверстия. После этого реакционная смесь поступала в ПТФЭ (политетрафторэтиленовую) трубку, погруженную в масляный термостат, заполненный силиконовым маслом при температуре 100 °С. После зоны термической обработки поток реакционной смеси направлялся во второй микрофлюидный чип, предназначенный для регистрации сигналов рентгенолюминесценции в режиме *in situ*.

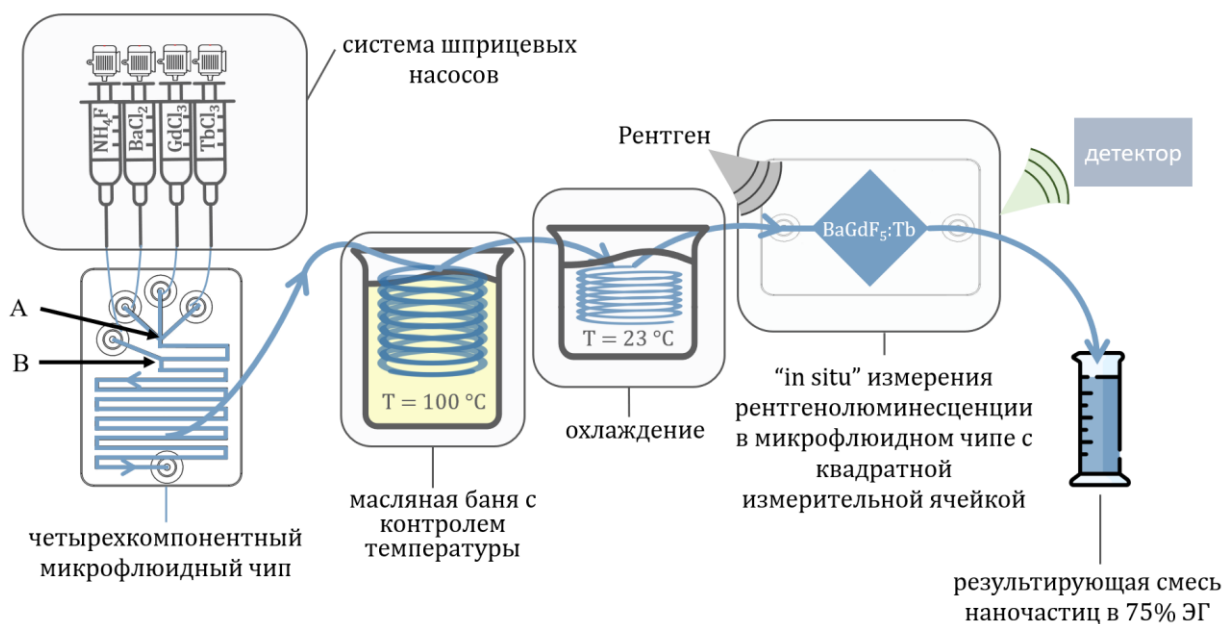


Рисунок 11 – Схема экспериментальной установки, используемой для микрофлюидного синтеза $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ с возможностью регистрации рентгенолюминесцентных спектров в режиме *in situ*

Анализ профилей порошковой рентгеновской дифракции синтезированных микрофлюидным способом наночастиц (Рисунок 12) показал, что все образцы с различным количеством легирующего элемента Tb имеют схожую дифракционную картину, соответствующую кубической пространственной группе Fm-3m (225). Кроме того, дифрактограммы полностью идентичны профилям частиц, синтезированных микроволновым способом в разделе 3.1 (Рисунок 2). Параметры дифракционных картин были уточнены с использованием функции псевдо-Войта, реализованной в программном пакете Jana2006 (версия 25/1-/2015) и обобщены в таблице 2.

Согласно данным РФА, МФ синтез приводит к наиболее эффективному процессу замещения ионов Gd^{3+} на ионы Tb^{3+} , обеспечивая меньшую разницу между ожидаемым и фактическим содержанием Tb по сравнению с микроволновым синтезом в разделе 3.1 (Таблицы 1 и 2). Такое улучшение эффективности замещения Tb^{3+} на Gd^{3+} , вероятно, было достигнуто за счет лучшего перемешивания компонентов в микроканалах по сравнению со

смешиванием значительно большего объема реагентов, используемых при микроволновом синтезе.

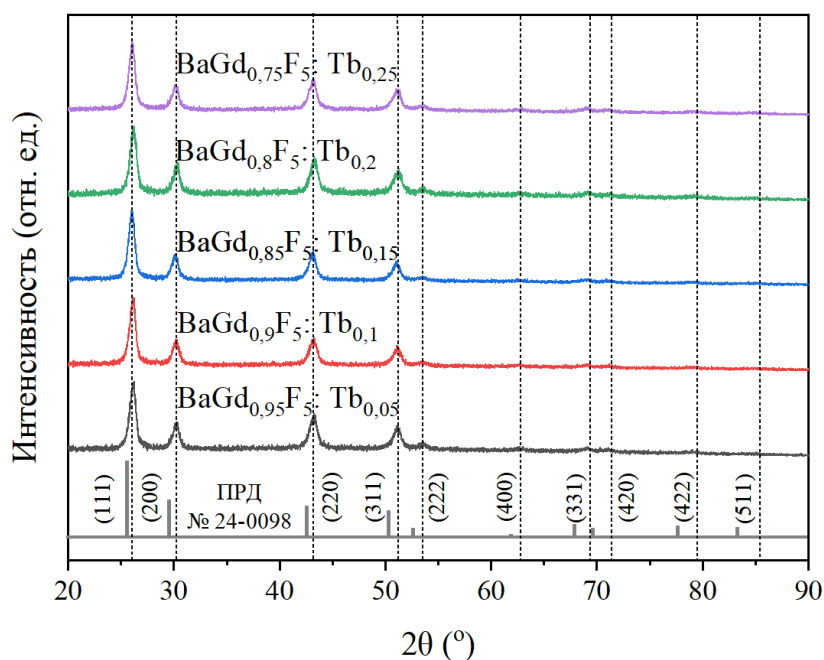


Рисунок 12 – Профили порошковой рентгеновской дифракции серии наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$, полученных проточным микрофлюидным способом синтеза с общей скоростью потока 30,84 мкл/с

Таблица 2 – Параметры решетки образцов $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$, полученных микрофлюидным методом, рассчитанные по данным полнопрофильного рентгеноструктурного анализа в программе Jana2006, а также фактическое содержание Tb, определенное методом РФА, в сравнении с номинальным

Образец	Содержание Tb (номинальное), ат.%	Содержание Tb (РФА), ат.%	Параметр решетки, Å	Объем ячейки, Å ³
$\text{BaGd}_{0,95}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,05}$	0,71	0,66	5,9388(14)	209,46(8)
$\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,1}$	1,43	1,29	5,9408(14)	209,67(9)
$\text{BaGd}_{0,85}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,15}$	2,13	2,11	5,9355(12)	209,11(7)
$\text{BaGd}_{0,8}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,2}$	2,86	2,86	5,9352(16)	209,08(10)
$\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}$	3,57	3,63	5,9337(11)	208,92(7)

Наиболее интенсивный сигнал рентгенолюминесценции был получен для образца $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}$ с фактическим содержанием Tb, равным 3,63 ат.% (Рисунок 13). Это соответствует результатам, полученным для микроволновой

серии синтеза (Таблица 1) для аналогичной серии образцов $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$. Наблюдается явная корреляция сигналов между двумя способами синтеза, однако интенсивность рентгенолюминесценции у образцов, синтезированных в потоке, несколько ниже, нежели образцов после микроволнового синтеза, что связано с меньшей концентрацией частиц, регистрируемых *in situ* в микрофлюидном режиме.

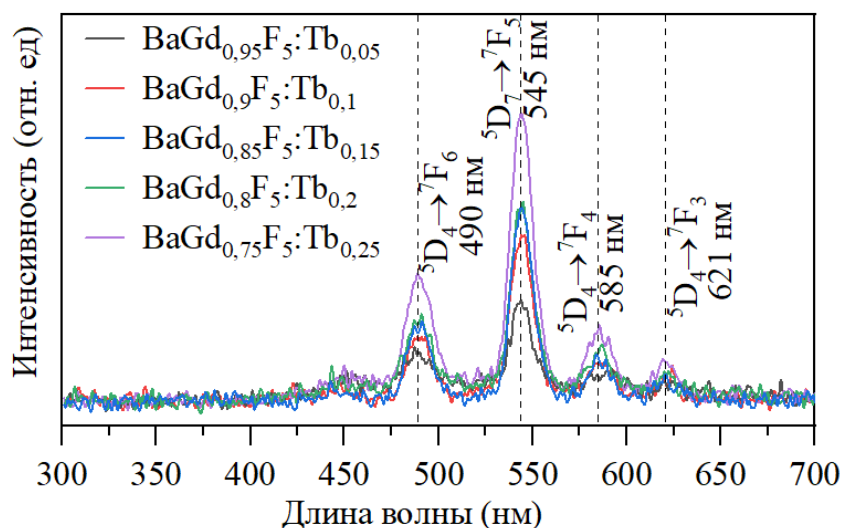


Рисунок 13 – Рентгенолюминесцентные спектры образцов $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x^{3+}$, измеренные *in situ* в проточном микрофлюидном режиме

В ходе данной работы была оценена способность синтезированного нанокompозита ослаблять рентгеновское излучение в сравнении с коммерческим неионным контрастным веществом на основе йода Optiray350[®]. Для этого водный раствор $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}@PБ$, полученный микрофлюидным способом, сравнивали с Optiray[®]350, разбавленным деионизированной водой для получения близких молярных концентраций тяжелых ионов (Ba^{2+} , Gd^{3+} и Tb^{3+}) в синтезированном образце и атомов I в коммерческом контрасте. Синтезированные нанокompозиты превосходят по контрастирующей способности коммерческий препарат на основе органически связанного йода Optiray[®]350 (Рисунок 14), что, вероятно, обусловлено тем, что Ba и Gd более эффективно поглощают рентгеновские фотоны высоких энергий из-за большего коэффициента ослабления

рентгеновского излучения μ по сравнению с ионами йода (при 60 кВ $\mu(\text{Ba}) = 8,51 \text{ см}^2/\text{г}$, $\mu(\text{Gd}) = 11,75 \text{ см}^2/\text{г}$ и $\mu(\text{I}) = 7,58 \text{ см}^2/\text{г}$ [9]).

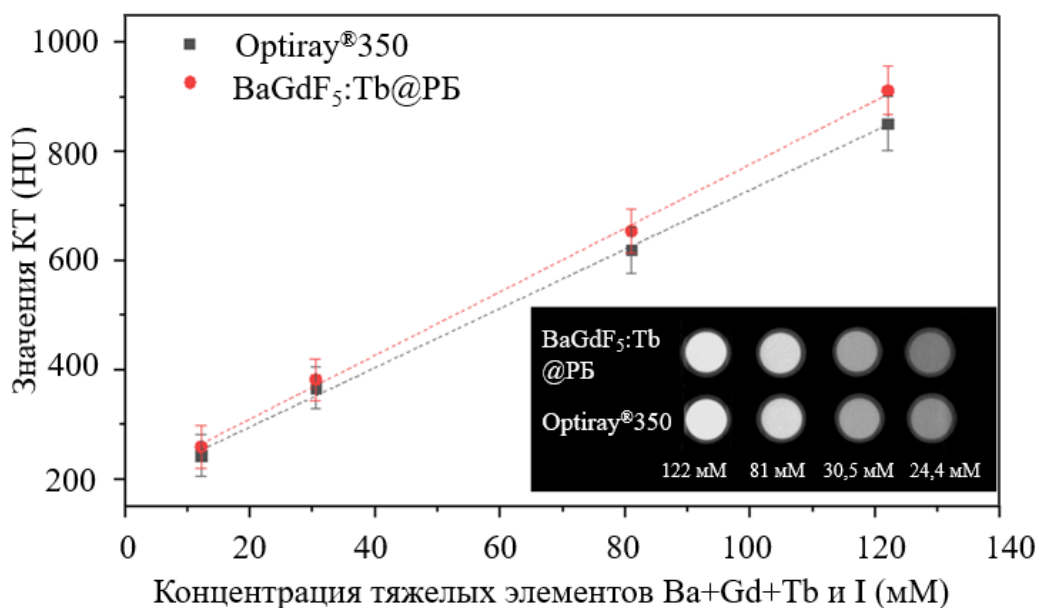


Рисунок 14 – Зависимость способности ослабления рентгеновского излучения в единицах Хаунсфилда (HU, от *англ.* Hounsfield Units) от концентрации тяжелых элементов для синтезированных микрофлюидным способом нанокомпозитов BaGdF₅:Tb@PB и коммерческого йодного контраста Optiray-350® при различных молярных концентрациях

На следующем этапе биораспределение синтезированных нанокомпозитов оценивали с помощью микро-компьютерной томографии *in vivo* на трех мышах линии BALB/c. Водный раствор композитов BaGd_{0,75}F₅:Tb_{0,25}@PB, синтезированных одностадийным микрофлюидным способом, с концентрацией 35 мг/мл вводили в хвостовую вену, после чего проводилось исследование через различные интервалы времени. Несмотря на относительно высокую концентрацию тяжелых ионов (около 0,77 мг на 1 г массы мышей), выбранную для надежности количественной оценки уровня контрастирования, острых токсикологических признаков за весь трехнедельный период наблюдения не наблюдалось. Результаты количественной оценки представлены на рисунке 15. В соответствии с ранее приведенными в литературе исследованиями по биораспределению наночастиц BaGdF₅, модифицированных полиэтиленгликолем [11], в течение

первых суток наноконпозиты преимущественно накапливались в печени и селезенке. Стоит отметить, что для печени максимум контраста наблюдался примерно через 1 ч после инъекции, а для селезенки максимальная концентрация наблюдалась в период от 4 ч до 24 ч.

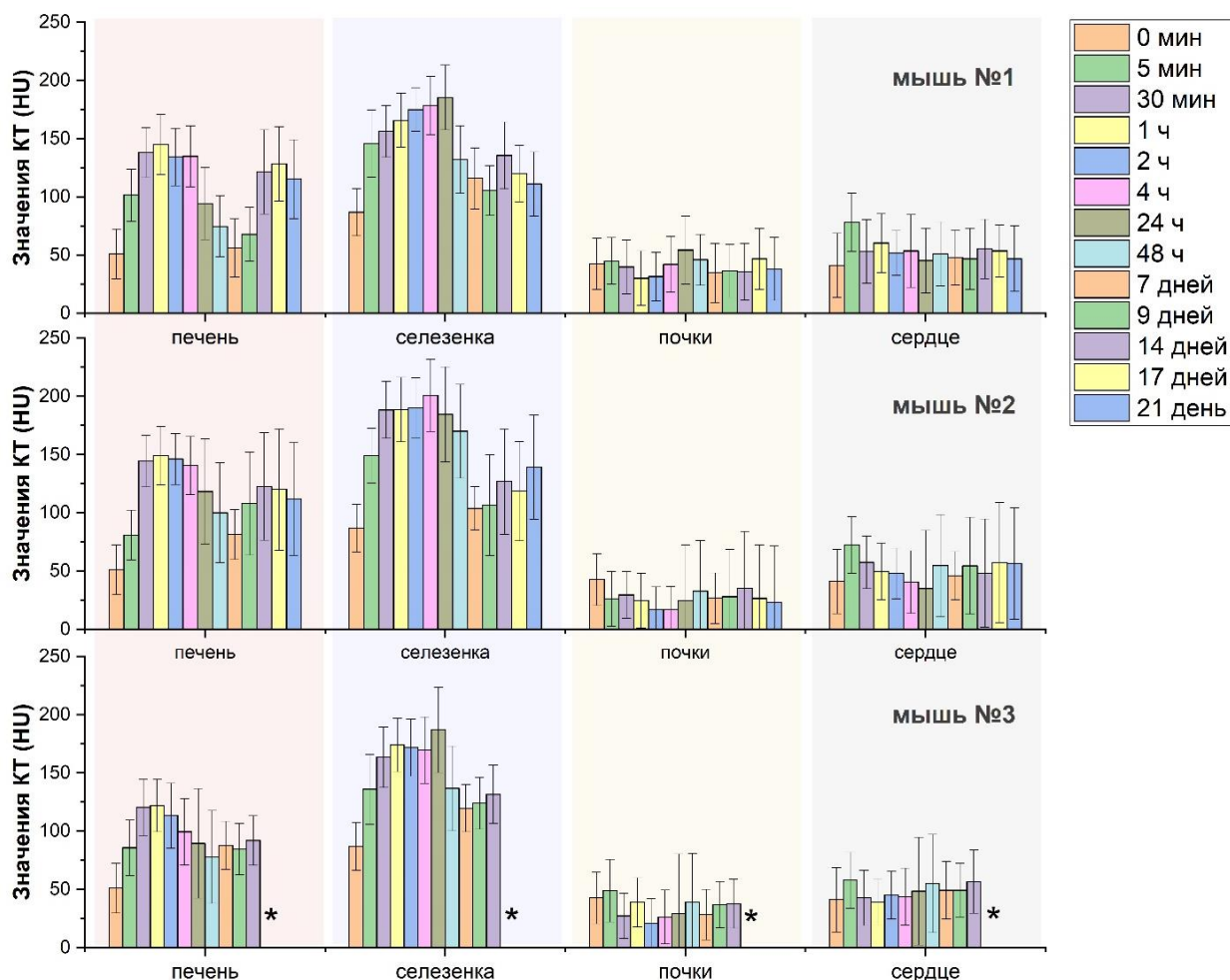


Рисунок 15 – Результаты количественного анализа биораспределения синтезированных микрофлюидным методом наноконпозитов $BaGd_{0.75}F_5:Tb_{0.25}@PB$ в печени, селезенке, почках и сердце, полученные через разные промежутки времени после инъекции наноконпозитов в хвостовую вену мышей

Сразу после инъекции наноконпозита (5 мин) у всех трех мышей наблюдалось небольшое, но воспроизводимое увеличение контрастирования мягких тканей в области сердца, свидетельствующие о присутствии наноконпозита в кровеносной системе мышей в относительно высоких концентрациях. В течение всего периода наблюдения значимых изменений контрастности почек зафиксировано не было, что указывает на отсутствие

накопления нанокompозита в обнаруживаемых количествах в рамках проведенных микро-КТ исследований *in vivo*.

Неожиданная динамика была выявлена при длительном мониторинге накопления нанокompозитов в печени и селезенке. В печени через 24 часа наблюдалось систематическое снижение концентрации нанокompозита, тогда как для селезенки резкое контрастирование у двух из трёх мышей наблюдалось на второй день. Наименьшие концентрации нанокompозитов для печени и селезенки наблюдались в течение 7-9 дней после инъекции, а полученные значения КТ для тканей в обоих случаях были всего на 15-20% выше, чем до введения нанокompозита. При сканировании на 14, 17 и 21 сутки после введения наблюдалось повторное накопление частиц для мышей №1 и №2 в тканях печени и селезенки.

В **заключении** представлены основные результаты и выводы, полученные в ходе исследования:

1. Микроволновым методом в течение 2 часов при 200 °С были получены две серии наночастиц $BaGd_{1-x}F_5:Eu_x$ и $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$ с различным процентом замещения x % ионов Gd^{3+} на ионы Eu^{3+} и Tb^{3+} , соответственно.

2. Согласно спектрам рентгенолюминесценции серий наночастиц $BaGd_{1-x}F_5:Eu_x$ и $BaGd_{1-x}F_5:Tb_x$ с различным соотношением редкоземельных элементов максимум люминесценции наблюдается для образцов, содержащих 25% Tb и 10% Eu относительно Gd.

3. Модификация поверхности наночастиц $BaGd_{0,9}F_5:Eu_{0,1}$ цитратом натрия приводит к получению стабильного коллоидного раствора с перезарядкой поверхности частиц с 29,95 мВ до -30 мВ согласно данным измерения ζ -потенциала.

4. Уменьшение толщины слоя пористой оболочки SiO_2 модифицированных частиц $BaGd_{0,9}F_5:Eu_{0,1}@SiO_2$ путем уменьшения количества прекурсора ТЭОС ведет к экспоненциальному увеличению интенсивности рентгенолюминесцентных спектров нанокompозита $BaGd_{0,9}F_5:Eu_{0,1}@SiO_2$.

5. Модификация частиц $\text{BaGd}_{0,9}\text{F}_5:\text{Eu}_{0,1}@\text{SiO}_2@\text{MC}$ пористой оболочкой SiO_2 увеличивает сорбцию фотосенсибилизатора метиленового синего.

6. Использование микроволнового метода синтеза привело к получению частиц меньших размеров для диапазонов температур 25, 100, 200 °C в сравнении с сольвотермальным методом.

7. Уменьшение процентного содержания воды с 50 % до 0 % в смеси растворителей ЭГ/вода приводит к уменьшению среднего размера наночастиц $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}$ с $23,9 \pm 5,0$ нм до $7,3 \pm 1,5$ нм в микроволновом методе, а также с $49,4 \pm 13,3$ нм до $13,3 \pm 3,0$ нм в сольвотермальном методе синтеза.

8. Разработан проточный микрофлюидный метод синтеза наночастиц $\text{BaGd}_{1-x}\text{F}_5:\text{Tb}_x$ с уменьшенной температурой и временем синтеза и с возможностью измерения рентгенолюминесценции в режиме *in situ*

9. Уменьшение температуры синтеза до 100 °C, а также времени термической обработки до 6 минут в проточном микрофлюидном режиме не приводит к потере кристалличности и монодисперсности формируемых наночастиц, при этом средний размер наночастиц составляет 7-9 нм и соответствует значениям, полученным при более высоких температурах и длительной обработке в микроволновом способе.

10. Разработан одностадийный микрофлюидный способ синтеза нанокompозита $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}@\text{PB}$.

11. Контрастирующая способность наночастиц $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}@\text{PB}$ в пересчете на один моль атомов $\text{Ba}+\text{Gd}+\text{Tb}$ и I превосходит значения коммерческого йодосодержащего контраста Optiray® 350.

12. Наночастицы $\text{BaGd}_{0,75}\text{F}_5:\text{Tb}_{0,25}@\text{PB}$ при внутривенном введении лабораторным мышам линии BALB/c накапливаются в тканях печени и селезенки, при этом максимум концентрации наблюдается спустя 1 час и 24 часа, соответственно. Дальнейшие наблюдения показали, что концентрация наночастиц в печени и селезенке уменьшается в период с 2–9 дней после внутривенного введения, затем наночастицы накапливаются в тканях печени в течение третьей недели наблюдений.

Основные публикации автора по теме диссертации

- A1. Nanocomposites for X-ray photodynamic therapy / Z. Gadzhimagomedova, P. Zolotukhin, O. Kit [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, No. 11. – P. 4004. – DOI 10.3390/ijms21114004. K1;
- A2. BaGdF₅ Nanophosphors Doped with Different Concentrations of Eu³⁺ for Application in X-ray Photodynamic Therapy / Z. Gadzhimagomedova, V. Polyakov, I. Pankin [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, No. 23. – DOI 10.3390/ijms222313040. K1;
- A3. The rare-earth elements doping of BaGdF₅ nanophosphors for X-ray photodynamic therapy / D. Kirsanova, V. Polyakov, V. Butova [et al.] // Nanomaterials. – 2021. – Vol. 11, No. 12. – DOI 10.3390/nano11123212. K1;
- A4. Synthesis Optimization of BaGdF₅:x%Tb³⁺ Nanophosphors for Tunable Particle Size / V. Polyakov, Z. Gadzhimagomedova, D. Kirsanova, A. Soldatov // Materials. – 2022. – Vol. 15, No. 23. – P. 8559. – DOI 10.3390/ma15238559. K1;
- A5. X-ray Nanophosphors based on BaGdF₅ for X-ray photodynamic therapy in oncology / D. Y. Kirsanova, V. V. Butova, V. A. Polyakov [et al.] // Nanotechnologies in Russia. – 2020. – Vol. 15, No. 1. – P. 105-111. – DOI 10.1134/S1995078020010164. [Русскоязычная версия: Нанорентгенолюминофоры на основе BaGdF₅ для рентгеновской фотодинамической терапии в онкологии / Д. Ю. Кирсанова, В. В. Бутова, В. А. Поляков [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 118124. – DOI 10.1134/S1992722320010161. K3;
- A6. Single-Stage Microfluidic Synthesis Route for BaGdF₅:Tb³⁺-Based Nanocomposite Materials: Synthesis, Characterization and Biodistribution / Z. Gadzhimagomedova, I. Pankin, V. Polyakov [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 24. – P. 17159. – DOI 10.3390/ijms242417159. K1;

А7. Патент № 2822425 С1 Российская Федерация, МПК С09К 11/55, С09К 11/85, В82В 3/00. Микрофлюидный синтез нанокompозита на основе люминофора BaGdF₅:Tb и фотосенсибилизатора бенгальского розового для применения в рентгеновской фотодинамической терапии опухолей: № 2023132850: заявл. 12.12.2023: опубл. 05.07.2024, Бюл. № 19 / 3. М. Гаджимагомедова, В. А. Поляков, И. А. Панкин [и др.]; патентообладатель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Южный федеральный университет";

А8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023688699 Российская Федерация. Программная реализация анализа особенностей XEOL спектров наночастиц рентгеновских люминофоров и поиска оптимизации условий реакции их синтеза: № 2023688567: заявл. 13.12.2023: опубл. 25.12.2023, Бюл. № 1 / М. С. Лифарь, И. А. Панкин, З. М. Гаджимагомедова, А. А. Гуда; правообладатель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет».

Иные публикации

А9. Nanomaterials for deep tumor treatment / D. Y. Kirsanova, Z. M. Gadzhimagomedova, A. V. Soldatov, A. Y. Maksimov // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 21, No. 6. – P. 677-688. – DOI 10.2174/138955752066620111161705. K1.

Список цитируемой литературы

1. Larue L. Using X-rays in photodynamic therapy: an overview / Larue L., Ben Mihoub A., Youssef Z., Colombeau L., Acherar S., André J. C., Arnoux P., Baros F., Vermandel M., Frochot C. // *Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2018. – Т. 17, № 11. – С. 1612-1650.
2. Abrahamse H. New photosensitizers for photodynamic therapy / Abrahamse H., Hamblin M. R. // № 1470-8728 (Electronic).
3. Zhang W. Ultra-high FRET efficiency NaGdF₄: Tb³⁺-Rose Bengal biocompatible nanocomposite for X-ray excited photodynamic therapy application / Zhang W., Zhang X., Shen Y., Shi F., Song C., Liu T., Gao P., Lan B., Liu M., Wang S., Fan L., Lu H. // *Biomaterials*. – 2018. – Т. 184. – С. 31-40.
4. Guan H. BaGdF₅:Dy³⁺,Tb³⁺,Eu³⁺ multifunctional nanospheres: paramagnetic, luminescence, energy transfer, and tunable color / Guan H., Song Y., Zheng K., Sheng Y., Zou H. // *Phys Chem Chem Phys*. – 2016. – Т. 18, № 20. – С. 13861-73.
5. Улитко М. Люминесцентные наноматериалы, допированные редкоземельными ионами, и перспективы их биомедицинского применения (обзор) / Улитко М. В., Мышкина А. В., Пустоваров В. А., Бажукова И. Н. // *Журнал технической физики*. – 2020. – Т. 128, № 12.
6. Shannon R. D. Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides / Shannon R. D. // *Acta Cryst.* . – 1976. – Т. 32. – С. 751-767.
7. Jorma H. Crystal Fields in REOF:Eu³⁺ (RE=La, Gd and Y) / Jorma H., Eija K. // *J. CHEM. SOC. FARADAY TRANS.* – 1995. – Т. 91, № 10. – С. 1503-1509.
8. Ludwig J. Particle size-controllable microwave-assisted solvothermal synthesis of the high-voltage cathode material LiCoPO₄ using water/ethylene glycol solvent blends / Ludwig J., Haering D., Doeff M. M., Nilges T. // *Solid State Sciences*. – 2017. – Т. 65. – С. 100-109.
9. Thottoli A. K. Effect of trisodium citrate concentration on the particle growth of ZnS nanoparticles / Thottoli A. K., Unni A. K. A. // *Journal of Nanostructure in Chemistry*. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 56.

10. Musić S. Precipitation of amorphous SiO₂ particles and their properties / Musić S., Filipović-Vinceković N., Sekovanić L. // Brazilian Journal of Chemical Engineering. – 2011. – T. 28, № 1. – C. 89 - 94.
11. Wang T. Active targeted dual-modal CT/MR imaging of VX2 tumors using PEGylated BaGdF₅ nanoparticles conjugated with RGD / Wang T., Jia G., Cheng C., Wang Q., Li X., Liu Y., He C., Chen L., Sun G., Zuo C. // New Journal of Chemistry. – 2018. – T. 42, № 14. – C. 11565-11572.