

УДК 57.086.2:535.371

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-74-82

ИСТОМИНА М. С.^{1, 2}, ПОЧКАЕВА Е. И.^{1, 3}, СОНИН Д. Л.¹,
ПЕЧНИКОВА Н. А.^{1, 5}, ПОСТНОВ В. Н.^{1, 3}, МАЗИНГ Д. С.²,
КОРОЛЕВ Д. В.^{1, 4}

Исследование особенностей коллоидных квантовых точек $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ и наночастиц хитозана, меченных индоцианином зеленым, в качестве флуоресцентной метки для биомедицинских применений

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В. И. Ульянова (Ленина)»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
e-mail: istominams1993@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.18; принята к печати 20.01.18

Реферат

Исследование посвящено изучению возможности применения коллоидных квантовых точек, покрытых различными оболочками, и наночастиц хитозана, меченных индоцианином зеленым, для флуоресцентной визуализации *in vitro* и *in vivo*. Были исследованы чистые квантовые точки в оболочке, синтезированной из 3-аминопропилтриэтоксисилана и в оболочке из альбумина. Проведены исследования с использованием флуоресцентного визуализатора IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США). Показана возможность использования квантовых точек для диагностики *in vitro*, наночастиц хитозана – *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: коллоидные квантовые точки, наночастицы хитозана, микроциркуляция, флуоресцентные красители, флуоресцентная визуализация, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Истомина М. С., Почкаева Е. И., Сонин Д. Л., Печникова Н. А., Постнов В. Н., Мазинг Д. С., Королёв Д. В. Исследование особенностей коллоидных квантовых точек $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ и наночастиц хитозана, меченных индоцианином зеленым, в качестве флуоресцентной метки для биомедицинских применений. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(1): 74–82. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-74-82

UDC 57.086.2:535.371

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-74-82

ISTOMINA M. S.^{1, 2}, POCHKAEVA E. I.^{1, 3}, SONIN D. L.¹,
PECHNIKOVA N. A.^{1, 5}, POSTNOV V. N.^{1, 3}, MAZING D. S.²,
KOROLEV D. V.^{1, 4}

Research of the peculiarities of colloidal quantum dots of $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ and chitosan nanoparticles labeled with indocyanine green as the fluorescent labels for biomedical applications

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

197341, Russia, Saint Petersburg, Akkuratova street, 2
² Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»
 197376, Russia, Saint Petersburg, Professora Popova street, 5
³ St. Petersburg State University
 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya Emb.7–9
⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
 197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6–8
⁵ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy
 Russia, Saint Petersburg, Professora Popova street, 14, A
 e-mail: istominams1993@mail.ru

Received 14.01.18; accepted 20.01.18.

Summary

The research is devoted to the investigating of the possibility of using colloidal quantum dots, covered by various layers and nanoparticles of chitosan labelled with indocyanin green for fluorescence imaging in vitro and in vivo. Pure quantum dots and dots in the shell synthesized from 3-aminopropyltriethoxysilane and in the shell of albumin were investigated. Research using fluorescence Visualizer IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, USA) was conducted. The possibility of using quantum dots for in vitro diagnostics, and chitosan nanoparticles – in vitro and in vivo was presented.

Keywords: colloidal quantum dots, nanoparticles of chitosan, microcirculation, fluorescent dyes, fluorescence imaging, cardiovascular system

For citation: Istomina M. S., Korolev D. V., Sonin D. L., Pochkaeva E. I., Pechnikova N. A., Postnov V. N., Mazing D. S. Research of the peculiarities of colloidal quantum dots of AgInS₂/ZnS and chitosan nanoparticles labeled with indocyanine green as the fluorescent labels for biomedical applications. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(1):74–82. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-1-74-82

Введение

На сегодняшний день в медицине наиболее актуальным направлением является разработка материалов, которые способны одновременно доставлять лекарственные средства и визуализировать область доставки. При этом важно, чтобы такие системы для тераностики не были токсичными. Одним из перспективных биоразлагаемых полимеров является хитозан, который используется для направленной доставки лекарств [8, 10, 12]. На его основе разрабатываются системы для контролируемого высвобождения лекарственных средств [11]. Существует принципиальная возможность использования наночастиц хитозана (НЧХ) в качестве меток для *in vitro* и *in vivo* визуализации. Для этого их покрывают флуоресцентными красителями, такими как индоцианин зеленый или флуоресцеин. При этом должен увеличиваться период выведения таких модифицированных флуоресцентных меток из организма, что является важным фактором для диагностики *in vivo*.

Наравне с мечеными наночастицами хитозана активно развивается направление, связанное с применением коллоидных квантовых точек (ККТ). Они представляют собой полупроводниковые нанокристаллы с размером 2–10 нм, которые объединяют в себе как физические, так и химические свойства молекул с оптоэлектронными свойствами полупроводников [1]. Квантовые точки по своим размерам больше традиционных для химии молекулярных кластеров (~1 нм при содержании не больше 100 атомов) и для уменьшения токсичности могут быть помещены в полимерные матрицы или покрыты оболочкой [6]. ККТ имеют высокую яркость флуоресценции и обладают большей устойчивостью к фотообесцвечиванию по сравнению с флуорофорами, что делает их отличными кандидатами для продолжительных исследований.

Целью исследования было изучение особенностей применения в биомедицинских исследованиях

коллоидных квантовых точек и наночастиц хитозана, меченных индоцианином зеленым, для задач тераностики.

Материал и методы исследования

Хитозан имеет в каждой молекуле мономера доступную аминогруппу, а индоцианин зеленый (ИЦЗ), в свою очередь, – кислотную сульфогруппу, являющуюся сильным электроноакцептором. Ионное взаимодействие этих функциональных групп в нейтральной среде образует довольно сильную химическую связь. Поэтому появляется возможность иммобилизации флуоресцентного красителя на природную аминогруппу хитозана.

Наночастицы хитозана получали механическим методом. Проводили размол низкомолекулярного хитозана в планетарной шаровой мельнице РМ 100 СМ в размольном стакане объемом 125 мл стальными шарами диаметром 5 мм. В размольный стакан помещали 5 г хитозана и 50 мл дистиллированной воды. Обработку проводили в течение 1 ч с частотой вращения 250 мин⁻¹. После размола наночастицы

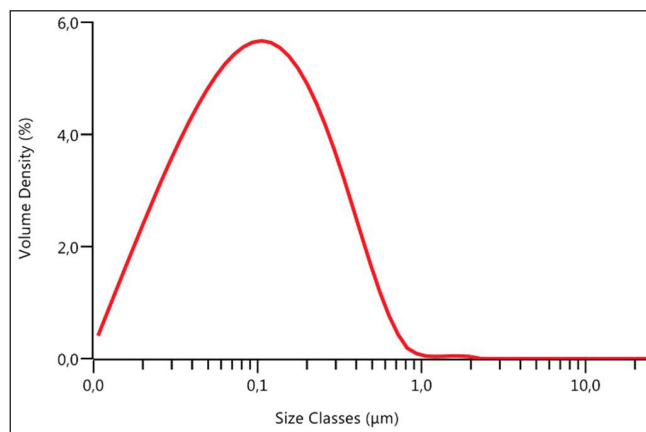


Рис. 1. Распределение наночастиц хитозана по размерам
 Fig. 1. Distribution of chitosan nanoparticles in size

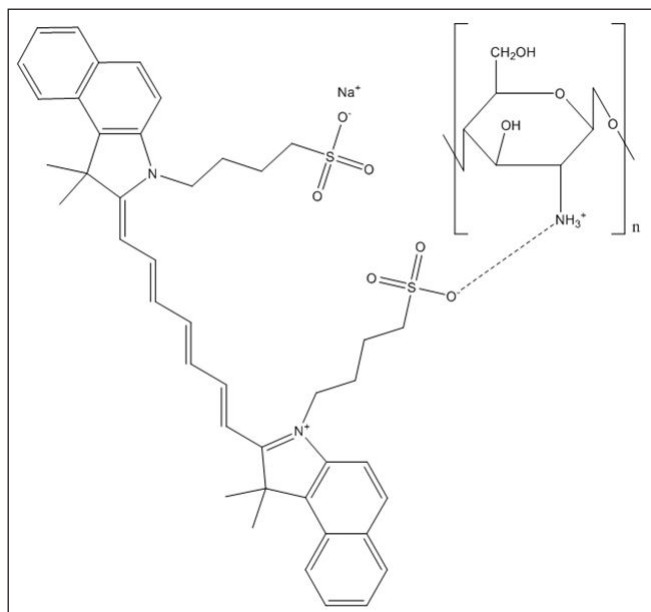


Рис. 2. Схема иммобилизации ИЦЗ на НЧХ
Fig. 2. Scheme of immobilization of ICG on NPC

хитозана отфильтровывали с помощью мембранного фильтра Omnipore фирмы Millipore с размером пор 0,2 мкм. Средний размер НЧХ, измеренный методом динамического рассеяния света на приборе Malvern Zetasizer 3000 (*Malvern Instruments*, Великобритания) с использованием технологии неинвазивного обратного рассеяния (NIBS), составил 100 нм (рис. 1). Величина ξ -потенциала в водной среде, измеренная с использованием уравнения Смолуховского, составила +10 мВ.

Схема иммобилизации ИЦЗ на НЧХ показана на рис. 2. Синтез проводился следующим образом. К 2 мл водной суспензии наночастиц хитозана добавляли 1 мл водного раствора ИЦЗ концентрацией 0,5 мг/мл. Полученный коллоидный раствор перемешивали на шейкере LS-220 (*Loip*, РФ) при скорости 300 мин⁻¹ в течение 2 ч. Полученный продукт промывали пятикратно следующим образом. Суспензию центрифугировали на скорости 3000 мин⁻¹ в течение 5 мин и декантировали надосадочную жидкость. Полученный осадок заливали 10 мл дистиллированной воды и диспергировали на ультразвуковом диспергаторе УЗД-2 (ВНИИТВЧ, РФ) в течение 1 мин. После

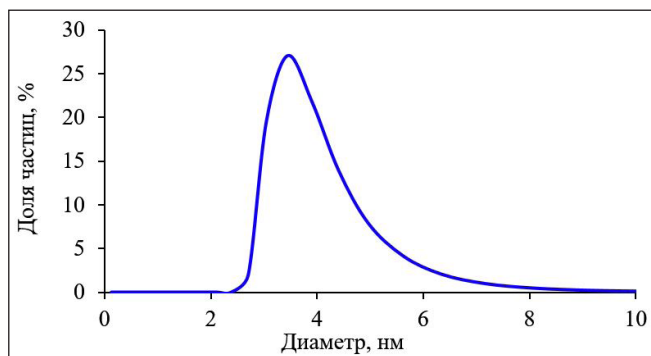


Рис. 3. Распределение нанокристаллов AgInS₂/ZnS по размерам

Fig. 3. Distribution of AgInS₂/ZnS nanocrystals in size

промывки центрифугированный осадок диспергировали в 2 мл дистиллированной воды.

В работе использовались коллоидные квантовые точки (ККТ) AgInS₂/ZnS, синтезированные методом [4]. Для определения среднего размера полученных нанокристаллов были проведены исследования методом динамического рассеяния света на лазерном анализаторе размера частиц SZ100 (*Horiba Jobin Yvon, Kyoto*, Япония) с диапазоном измерения диаметров наночастиц от 0,3 нм до 8 мкм. Средний размер частиц составил 3,5 нм (рис. 3).

ККТ заключались в оболочку по нескольким причинам. Оболочка наносилась для того, чтобы исключить какую-либо биологическую активность химических веществ, из которых состояли квантовые точки. Помимо этого, в работе [4] показано, что цельная кровь способствует гашению флуоресценции. Предполагалось, что отделение активного ядра от биологических жидкостей прослойкой полимера будет препятствовать этому эффекту. И, наконец, оболочка, состоящая из молекул химического вещества с определенными функциональными группами, может являться спейсером для иммобилизации лекарственных препаратов. Последнее позволяет предполагать, что полученные образцы можно будет использовать для терапии [7].

Для синтеза такой оболочки был выбран метод поверхностной модификации ККТ 3-аминопропилтриэтоксисилоном (АПТЭС). Этот реагент активно используется для приготовления положительно заряженных частиц, пригодных для использования в различных иммуногистохимических методах [14]. Также он используется для модифицирования наночастиц, меченных красителями, для неспецифического связывания с биомолекулами [13].

Синтез проводили следующим методом. Суспензию коллоидных квантовых точек концентрацией 2·10⁻⁵ моль/л и объемом 1 мл помещали в полипропиленовую пробирку емкостью 15 мл, добавляли 200 мкл АПТЭС и перемешивали на шейкере LS-220 (*LOIP*, Россия) в течение 30 мин при скорости 300 мин⁻¹ при комнатной температуре. Затем суспензию центрифугировали в течение 5 мин на скорости 3000 мин⁻¹ и промывали 5 раз дистиллированной водой с центрифугированием. Полученный образец исследовали методом динамического рассеяния света на

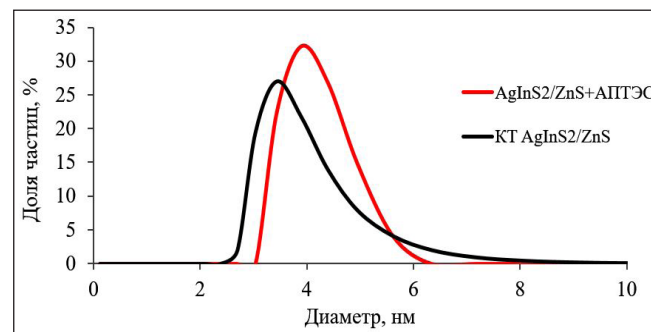


Рис. 4. Сравнение распределения размеров нанокристаллов AgInS₂/ZnS с системой «ККТ–АПТЭС»

Fig. 4. Comparison of the distribution of the sizes of AgInS₂/ZnS nanocrystals with the «CQD–APTES» system

лазерном анализаторе размера частиц SZ100 (Horiba Jobin Yvon, Kyoto, Япония). Диапазон измерения диаметров частиц системы «ККТ–АПТЭС» – от 3 до 1 мкм. Средний размер частиц составил 4,5 нм (рис. 4). Затем хемосорбировали модельное действующее вещество. В качестве такового был выбран хорошо исследованный кардиопротектор прямого действия – креатинфосфат, выпускаемый под торговой маркой «Неотон» [5], – препарат, улучшающий метаболизм в сердечной и других мышечных тканях. По химической структуре он аналогичен макроэргическому эндогенному фосфокреатину. Под влиянием креатинфосфокиназы фосфокреатин в мышечной клетке подвергается дефосфорилированию без участия кислорода. Высвобождающийся остаток фосфорной кислоты переносится на АДФ, в результате чего образуется АТФ. В условиях ишемии миокарда и дефицита кислорода фосфокреатин препятствует снижению энергообеспеченности миокарда [2]. Снижая деградацию АТФ в клетках миокарда, креатинфосфат тормозит процесс деструкции митохондрий, сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и других клеточных элементов.

Кроме того, за счет улучшения микроциркуляции препарат уменьшает размер зоны ишемии и некроза ткани. Дополнительно при ишемии и постишемической реперфузии препарат подавляет деградацию фосфолипидов, таким образом оказывает мембраностабилизирующее действие. Вызывает антиаритмический эффект, что связано с уменьшением эктопической активности желудочков и сохранением физиологической функции волокон Пуркинье.

Его иммобилизацию проводили аналогично работе [9]. Полученные аминированные КТ диспергировали в 1 мл дистиллированной воды и добавляли 1 мл водного раствора фосфокреатина концентрацией 2 мг/мл. Хемосорбцию проводили в полипропиленовых пробирках емкостью 15 мл на шейкере LS-220 (Loip, Россия) при скорости перемешивания 300 мин⁻¹ в течение 2 ч. Затем раствор центрифугировали в течение 5 мин на скорости 3000 мин⁻¹ и промывали 5 раз дистиллированной водой с центрифугированием. Полученную макросистему иллюстрирует рис. 5.

Для определения содержания креатинфосфата образец минерализовали. Для этого к 1 мл суспензии аминированных КТ с иммобилизованным действующим веществом приливали 1,25 мл концентрированной азотной кислоты и выдерживали на водяной бане при температуре 100 °С в течение 1 ч. Полученный минерализат анализировали на атомно-абсорбционном спектрометре (ААС) МГА-915 МД («Люмекс», Россия).

Количество фосфора, определенное в пробе, составило 2,23 мкг/мл, что соответствует концентрации креатинфосфата 15,22 мкг/мл.

Для исследования возможности флуоресценции синтезированных образцов *in vitro* и *in vivo* использовался прибор IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США). Исследование проводилось на крысах-самцах стока Wistar (235±25 г, n=5), наркотизированных тиопенталом натрия (50 мг/кг, внутривенно),

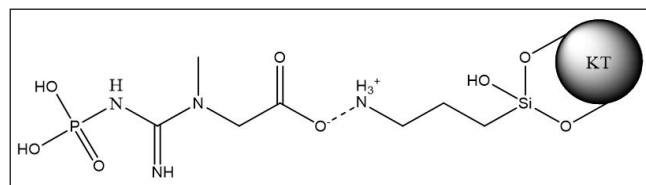


Рис. 5. Аминированная квантовая точка с иммобилизованным креатинфосфатом
Fig. 5. Aminated quantum dot with immobilized creatine phosphate

внутривенно за 5 мин вводили суспензии наночастиц хитозана с иммобилизованным индоцианином зеленым (НЧХ-ИЦЗ) и раствор коллоидных квантовых точек AgInS₂/ZnS, покрытых различными оболочками, в объеме 1 мл через катетер, установленный в бедренную вену. Эксперименты проводились в условиях спонтанного дыхания животных. Температура тела животных поддерживалась в пределах 37,0±0,5 °С. Длина волны возбуждения для образцов НЧХ-ИЦЗ составляла 745 нм, для КТ – 465 нм. Для регистрации флуоресценции образцов использовались встроенные эмиссионные фильтры: для НЧХ-ИЦЗ – ICG (810–875 нм), соответствующий спектру излучения ИЦЗ, а для коллоидных квантовых точек – GFP (515–575 нм).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование образцов *in vitro* в смеси с цельной кровью и ее составляющими проводилось на флуоресцентном визуализаторе биологических образцов IVIS Lumina LT Series III (Perkin Elmer, США). Для исследования *in vitro* в качестве биологической среды была выбрана цельная кровь лабораторных животных, а также ее составляющие – плазма и эритроцитарная масса. Образцы цельной крови отбирали в пробирки с гепарином VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) из задней полой вены у наркотизированных животных (тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг). В дальнейшем для получения составляющих компонентов крови (плазма и эритроцитарная масса) образцы при комнатной температуре центрифугировали при 3000 мин⁻¹ в течение 10 мин. Экспериментальные работы проводили в день получения биологического материала.

При исследовании интенсивности свечения коллоидных квантовых точек AgInS₂/ZnS в работе [4] был замечен эффект гашения флуоресценции. В данном исследовании такие квантовые точки были покрыты различной оболочкой для уменьшения интенсивности флуоресценции. Результаты исследований на флуоресцентном визуализаторе приведены на рис. 6.

Исследования показали, что нанесение оболочки АПТЭС снижает интенсивность свечения ККТ AgInS₂/ZnS. Предположительно это связано с большой толщиной оболочки АПТЭС, нанесенной жидкофазным методом, ее неравномерностью и образованием агломератов. При взаимодействии с кровью в такой системе «ККТ–АПТЭС–лекарственное вещество» уровень флуоресценции также сильно снижается (рис. 6; а, б). Было обнаружено, что при взаимодействии ККТ с плазмой крови наблюдается увеличение интенсивности свечения (рис. 6, б).

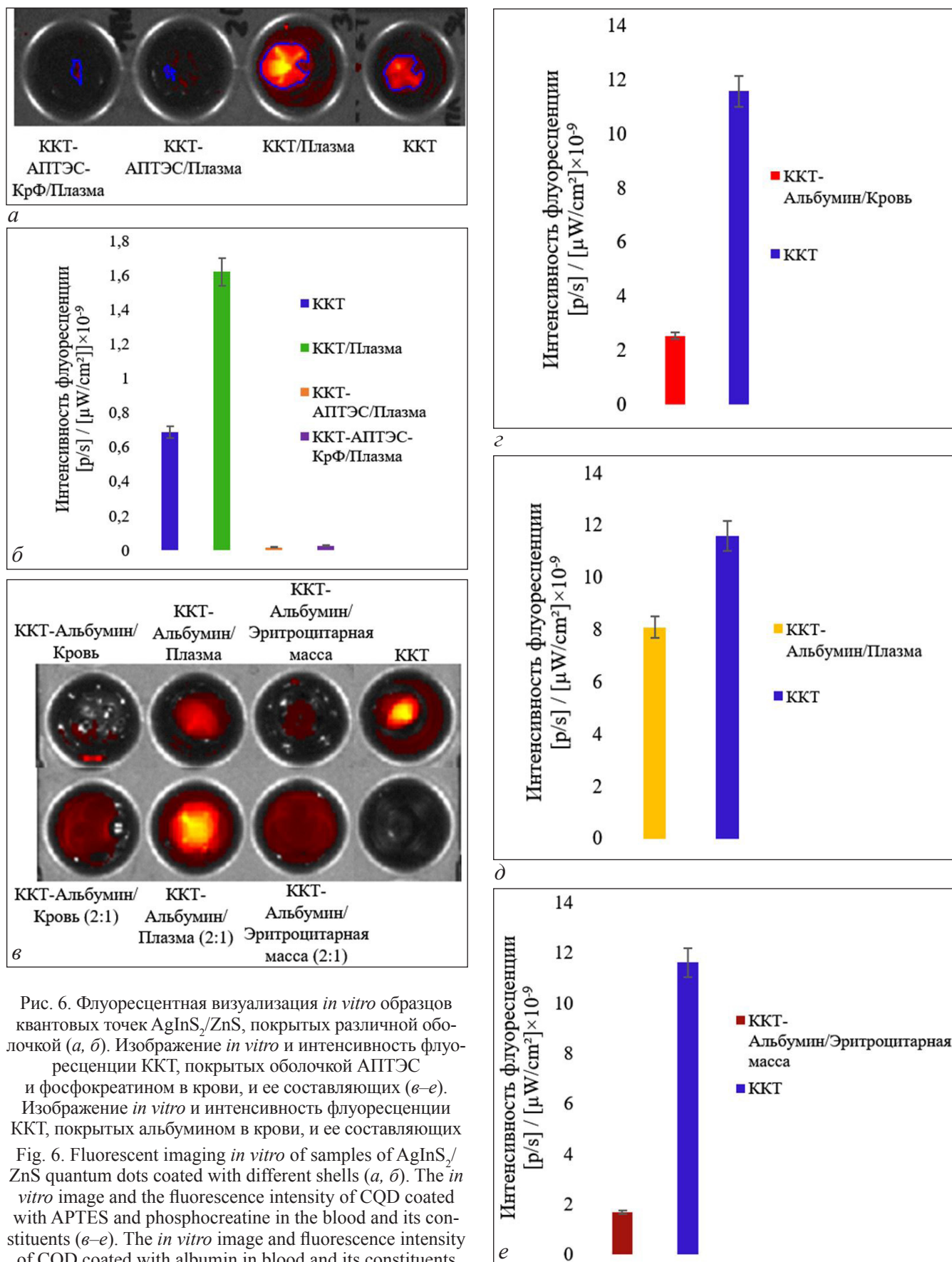


Рис. 6. Флуоресцентная визуализация *in vitro* образцов квантовых точек $AgInS_2/ZnS$, покрытых различной оболочкой (а, б). Изображение *in vitro* и интенсивность флуоресценции ККТ, покрытых оболочкой АПТЭС и фосфокреатином в крови, и ее составляющих (в-е). Изображение *in vitro* и интенсивность флуоресценции ККТ, покрытых альбумином в крови, и ее составляющих (ж-е). The *in vitro* image and fluorescence intensity of CQD coated with APTES and phosphocreatine in the blood and its constituents (b-e). The *in vitro* image and fluorescence intensity of CQD coated with albumin in blood and its constituents (g-e).

Поскольку основным белком, входящим в состав плазмы крови, является альбумин, было сделано предположение, что именно он модулирует этот эффект. Было произведено покрытие ККТ альбумином, благодаря чему действительно удалось существенно повысить уровень флуоресценции образцов *in vitro*

(рис. 6, в-е), в отличие от покрытых оболочкой при помощи АПТЭС. При исследовании образцов *in vivo* флуоресценция не наблюдалась.

Исследование *in vitro* наночастиц хитозана, покрытых индоцианином зеленым, показало, что при взаимодействии НЧХ-ИЦЗ с цельной кровью, плазмой

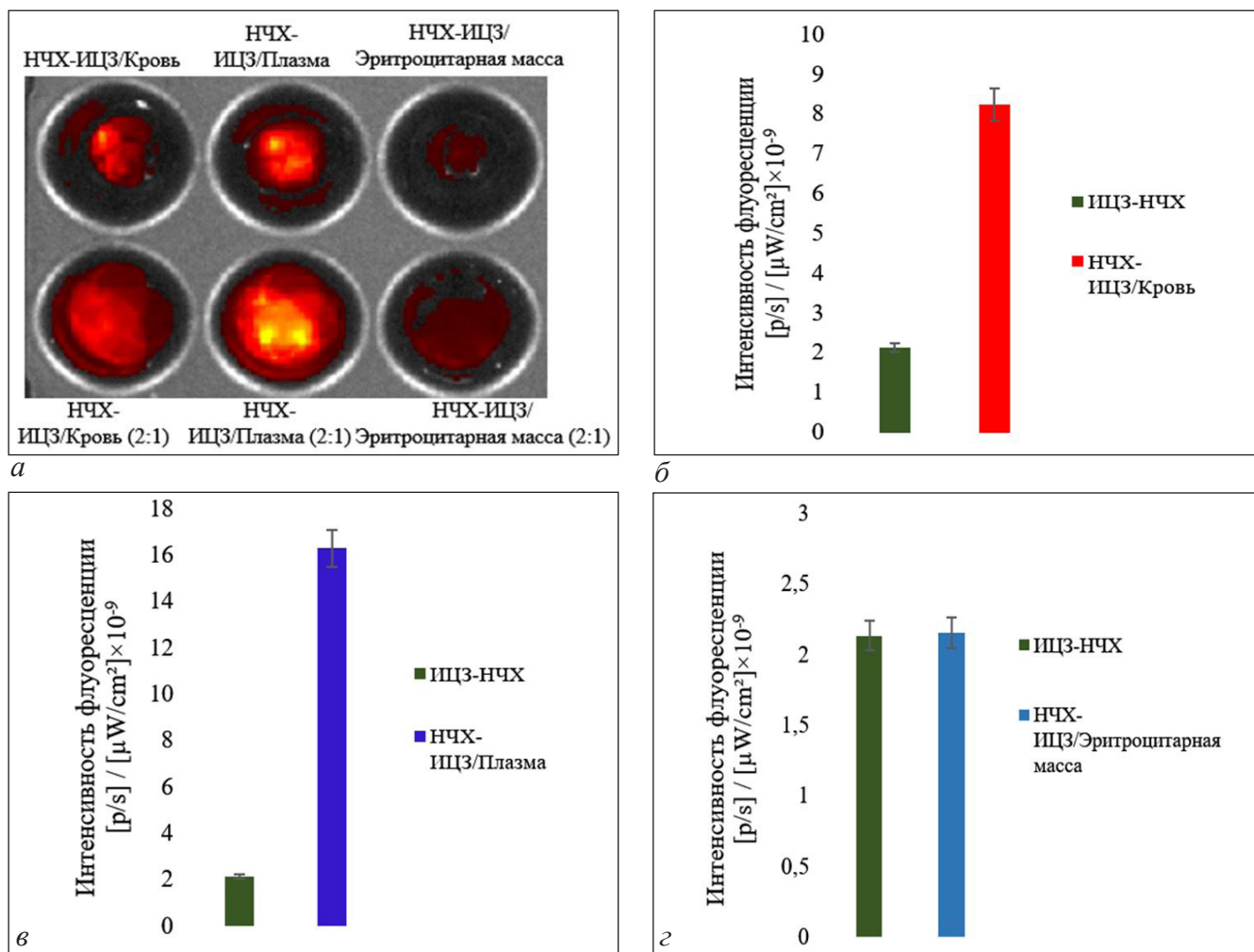


Рис. 7. Изображение *in vivo* (а) и интенсивность флуоресценции НЧХ, покрытых индоцианином зеленым, в различных средах (б–г)

Fig. 7. *In vivo* image (a) and fluorescence intensity of NPC coated with indocyanine green in different environments (б–г)

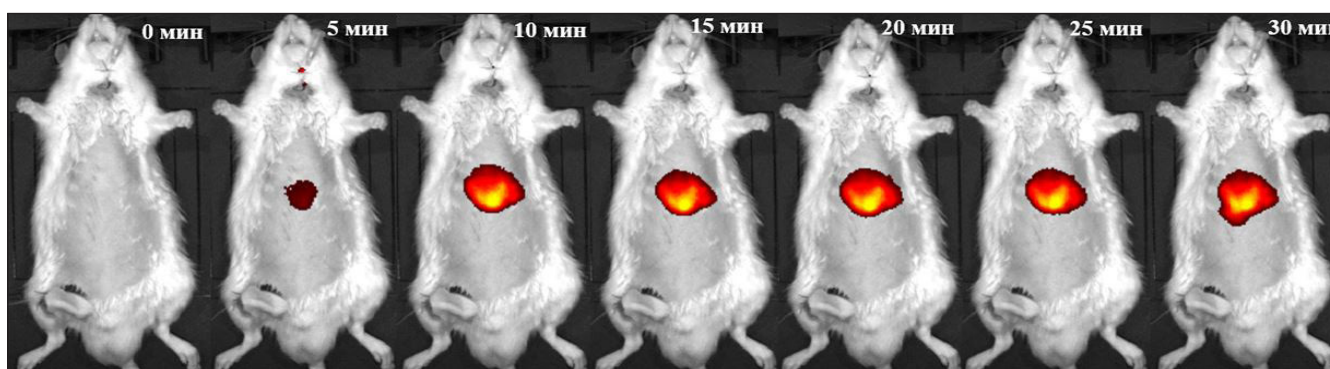


Рис. 8. Флуоресцентная визуализация *in vivo* распределения НЧХ-ИЦЗ, введенных внутривенно (а); зависимость распределения интенсивности флуоресценции от времени (б)

Fig. 8. Fluorescent imaging *in vivo* distribution NPC-ICG administered intravenously (a); the dependence of the fluorescence intensity distribution on time (б)

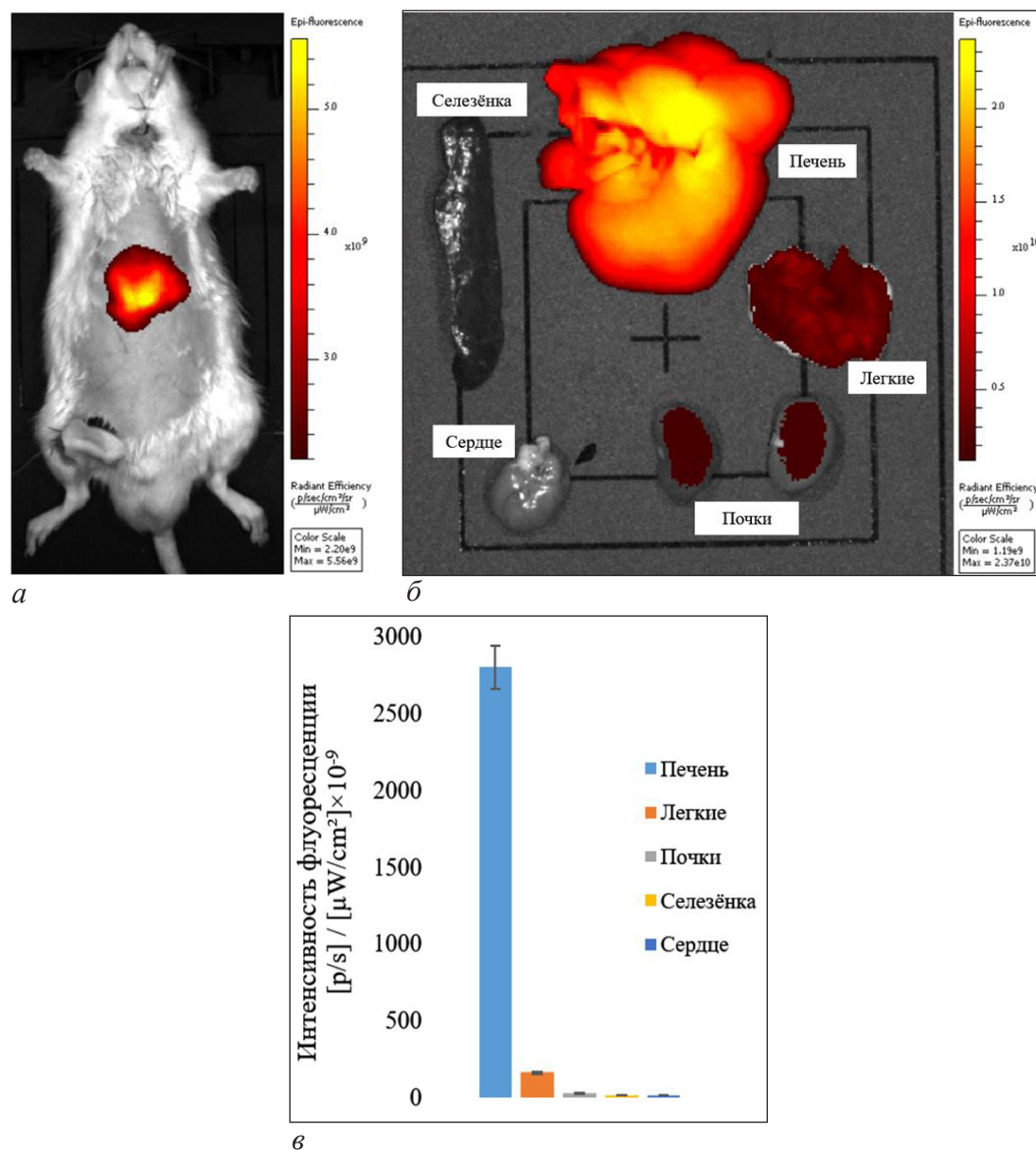


Рис. 9. Изображения *in vivo* (а), *ex vivo* (б) и интенсивность флуоресценции пяти основных органов – печени, легких, почек, селезенки и сердца (в), изъятых от крысы с введенными НЧХ-ИЦЗ
 Fig. 9. Images *in vivo* (a), *ex vivo* (b) and fluorescence intensity of the five major organs: liver, lungs, kidneys, spleen and heart (c) seized from the rat with introduced NPC-ICG

и эритроцитарной массой происходит увеличение интенсивности флуоресценции (рис. 7). При этом в смеси как с цельной кровью, так и плазмой это увеличение наиболее ярко выражено, с эритроцитарной массой – на уровне погрешности. Это позволяет сделать вывод о том, что, как и в случае квантовых точек, механизм увеличения интенсивности флуоресценции НЧХ-ИЦЗ связан в основном с взаимодействием с белками плазмы крови, возможно, альбумином.

Оценка биораспределения наночастиц хитозана *in vivo* проводилась во времени, в течение 30 мин. Были выбраны следующие интервалы времени: исходный, 5, 10, 15, 20, 25 и 30 мин. После катетеризации бедренной вены лабораторного животного производилось введение НЧХ-ИЦЗ. Регистрация изображений у всех животных выполнялась исходно, до введения суспензий, через 5 мин после введения и затем каждые 5 мин в течение получаса. После

этого животные выводились из эксперимента путем увеличения дозы анестетика и забора органов на исследование – сердца, легких, печени, селезенки и почки. Оценка биораспределения по результатам измерения уровня флуоресценции *in vivo* с поверхности всего тела животного показала, что максимальное накопление наночастиц происходит только в одной области организма (рис. 8, а), и с течением времени лишь увеличивается интенсивность на данном участке (рис. 8, б). Проводилось вскрытие животного и изъятие перечисленных органов, которые помещались в чашку Петри и изучались на флуоресцентном визуализаторе. В результате исследования установлено, что наибольшее накопление частиц НЧХ-ИЦЗ происходит в печени (рис. 9). Как ожидалось, данные свидетельствуют о метаболизации нанообъектов печенью и подтверждают ранее полученные данные с использованием гистохими-

ческой окраски по Грокотт о преимущественном накоплении НЧХ в печени крыс [3].

Работа выполнена с применением оборудования ресурсных центров «Оптические и лазерные методы исследования вещества» и «Инновационные технологии композитных наноматериалов» Санкт-Петербургского государственного университета.

Заключение

Исследования коллоидных квантовых точек $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ и наночастиц хитозана, меченных индоцианином зеленым, в качестве флуоресцентной метки для биомедицинских применений показывают, что на данный момент применение ККТ на основе $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ подходит для *in vitro* визуализации, так как в течение длительного времени квантовые точки не теряют своей стабильности и могут быть задействованы в длительных экспериментах, например, в качестве флуоресцентной метки для различных клеточных культур. Напротив, наночастицы хитозана, меченные индоцианином зеленым, оптимально подходят для *in vivo* исследований и могут быть количественно обнаружены в печени и легких; основным достоинством таких частиц является то, что при взаимодействии с биологической средой происходит значительное увеличение интенсивности флуоресценции.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература /References

1. Васильев Р. Б., Дири Д. Н. Квантовые точки: синтез, свойства, применение. – М.: МГУ. – 2007. – С. 50 [Vasiliev R.B., Dirin D.N. Quantum points: synthesis, properties, application. Moscow, MGU, 2007:50 (In Russ)].
2. Жернакова Н. И., Ромашенко О. В., Горбач Т. В. и др. Клинико-экспериментальное исследование эффективности фосфокреатина при ишемии миокарда // Науч. вестн. Белгород. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 19. – № 16 (135) [Zhernakova N.I., Romashchenko O.V., Gorbach T.V. et al. Clinical and experimental research of the effectiveness of phosphocreatine in myocardial ischemia. Scientific Bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy, 2012;19,16:135 (In Russ)].
3. Журавский С. Г., Юкина Г. Ю., Паневин А. А. и др. Морфологический способ оценки биораспределения хитозан-содержащих соединений гистохимической реакцией по Грокотт // Трансляц. мед. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 63–70 [Zhuravsky S.G., Yukina G.Yu., Panevin A.A. Morphological method for estimating the biodistribution of chitosan-containing compounds by histochemical reaction according to Grokott. Translational medicine, 2017;4,1:63-70 (In Russ)].
4. Истомина М. С., Королев Д. В., Почкаева Е. И. и др. Исследование возможности использования коллоидных квантовых точек на основе $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ для флуоресцентного имиджинга в сравнении с флуорофорами, закрепленными на поверхности наночастиц // Трансляц. мед. – 2017. – Т. 4. – № 4. – С. 43–52 [Istomina M.S., Korolev D.V., Pochkayeva E.I. et al. Research of the possibility of using colloids quantum dots based on $\text{AgInS}_2/\text{ZnS}$ for fluorescence imaging in comparison with fluorophores fixed on the surface of nanoparticles. Translational Medicine, 2017;4,4:43-52 (In Russ)].

5. Ковалев С. А., Белов В. Н., Осипова О. А. Эффективность фосфокреатина у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью после хирургической реваскуляризации миокарда // Bulletin of Experimental & Clinical Surgery. – 2015. – Т. 8. – № 4 [Kovalev S.A., Belov V.N., Osipova O.A. Effectiveness of phosphocreatine in patients with ischemic heart disease and heart failure after surgical myocardial revascularization // Bulletin of Experimental & Clinical Surgery, 2015;8,4 (In Russ)].

6. Мошников В. А. и др. От лазерной оптической микроскопии до флуоресцентной микроскопии высокого разрешения. Коллоидные квантовые точки-биомаркеры в поисковых научных исследованиях // Биотехносфера. – 2014. – № 6 (36) [Moshnikov V.A. et al. From laser optical microscopy to high-resolution fluorescence microscopy. Colloidal quantum dots-biomarkers in search scientific research // Biotechnosfera, 2014;6(36) (In Russ)].

7. Chen Xiaoyuan. Introducing Theranostics Journal - From the Editor-in-Chief // Theranostics, 2011;1:1-2.

8. De Salamanca A. E. et al. Chitosan nanoparticles as a potential drug delivery system for the ocular surface: toxicity, uptake mechanism and in vivo tolerance. Investigative ophthalmology & visual science, 2006;47,4:1416-1425.

9. Korolev, D.V., Evreinova, N.V., Zakharova, E.V. et al. Immobilization of cardioprotective drug phosphocreatine on a surface of nanoparticles of silica. Journal of Physics: Conference Series, IOP Publishing, 2017;917,4:042009.

10. Li L. et al. Magnetic and fluorescent multifunctional chitosan nanoparticles as a smart drug delivery system. Nanotechnology, 2007;18,40:405102.

11. Li P. et al. Chitosan-alginate nanoparticles as a novel drug delivery system for nifedipine. International journal of biomedical science: IJBS, 2008;4,3:221.

12. Prabakaran M. Chitosan-based nanoparticles for tumor-targeted drug delivery. International journal of biological macromolecules, 2015;72:1313–1322.

13. Rahul P. Bagwe, Lisa R. Hilliard, Weihong Tan. Surface modification of silica nanoparticles to reduce aggregation and nonspecific binding. Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids, 2006-4-19.

14. Weetall H.H. Storage stability of water-insoluble enzymes covalently coupled to organic and inorganic carriers. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology, 1970;212,1:1-7.

Информация об авторах

Истомина Мария Сергеевна – младший научный сотрудник НИЛ «Нанотехнологии» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, магистр второго года обучения Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), e-mail: istominams1993@mail.ru.

Почкаева Евгения Игоревна – младший научный сотрудник, НИЛ математического моделирования и НИЛ метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, e-mail: pochapocha20@mail.ru.

Сонин Дмитрий Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ метаболизма миокарда ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Печникова Надежда Александровна – специалист группы сопровождения доклинических исследований ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармакологической академии, e-mail: nadya-pechnikova@mail.ru.

Постнов Виктор Николаевич – кандидат химических наук, доцент института химии СПбГУ, старший научный сотрудник ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: postnovvn@mail.ru.

Мазинг Дмитрий Сергеевич – инженер кафедры микро- и наноэлектроники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), e-mail: dmazing@yandex.ru.

Королев Дмитрий Владимирович – кандидат технических наук, доцент, заведующий НИЛ «Нанотехнологии» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru.

Author information

Istomina Maria S. – Junior researcher of Laboratory of Nanotechnology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Master of the second year of study of Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», e-mail: istominams1993@mail.ru.

Pochkaeva Evgenia I. – Junior Researcher of Laboratory of Mathematical Modeling, Laboratory of Myocardial Metabolism

of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, e-mail: pochapocha20@mail.ru.

Sonin Dmitry L. – MD, Candidate of medical sciences, Head of the Laboratory of Myocardial Metabolism, Institute of Experimental Medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, e-mail: sonin_dl@almazovcentre.ru.

Pechnikova Nadegda A. – Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Junior researcher of the Center for Experimental Pharmacology of the St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy, e-mail: nadya-pechnikova@mail.ru.

Postnov Victor N. – Candidate of Chemistry, Associate Professor of the Institute of Chemistry of St. Petersburg State University, Senior Researcher of Federal Almazov North-West Medical Research, e-mail: postnovvn@mail.ru.

Mazing Dmitriy S. – Engineer of the Department of Micro- and Nanoelectronics of Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», e-mail: dmazing@yandex.ru.

Korolev Dmitrii V. – Head of the Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru.