

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ ХИМИИ
Кафедра органической и экологической химии

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В
ГЭК И ПРОВЕРЕНО НА ОБЪЕМ
ЗАИМСТВОВАНИЯ

И.о. заведующего кафедрой,
к.т.н, доцент

 /Г.Н. Шигабаева/
«18» июня 2018.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(магистерская диссертация)

СИНТЕЗ, ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА СФЕРИЧЕСКИХ
МИКРОНАНОРАЗМЕРНЫХ ПОРОШКОВ $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, LN КАК НОВЫХ
МАТЕРИАЛОВ В БИОМАРКИНГЕ

Направление 04.04.01 – Химия

Магистерская программа «Химия нефти и экологическая безопасность»

Выполнил:

Студент 2 курса очной
формы обучения



Ботвиньева Ксения
Александровна

Научный руководитель:

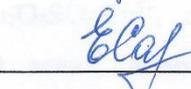
д.х.н. профессор



Андреев Олег
Валерьевич

Рецензент:

к.х.н. доцент кафедры
общей химии
Государственного
аграрного университета
Северного Зауралья



Сальникова Елена
Ивановна

г. Тюмень, 2018

Реферат

85 страниц, 37 рисунков, 6 таблиц, 94 источника литературы.

Целью данной работы является синтез микронаноразмерных порошков твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ методом соосаждения сульфатов в водно-спиртовом растворе мочевины, изучение морфологии частиц порошков, оптических свойств порошков.

Были поставлены следующие задачи: синтезировать порошки твердых растворов $\text{Lu}_{2-2x}\text{Eu}_{2x}\text{O}_2\text{SO}_4$ ($2x = 1, 3, 5, 7$ мол.% $\text{Eu}_2\text{O}_2\text{SO}_4$) методом соосаждения сульфатов; изучить влияние продолжительности синтеза на морфологию образующихся частиц твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$; аттестовать люминесцентные свойства твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (1, 3, 5, 7 мол. % Eu^{3+}) и построить зависимость интенсивности люминесценции от состава твердого раствора; оценить возможность применения частиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в качестве контрастных агентов многофункциональной медицинской визуализации.

В ходе работы использовались стандартные методы неорганического синтеза, рентгенофазовый анализ и ИК-спектроскопия для подтверждения структурных характеристик вещества, оптическая люминесцентная микроскопия и люминесцентная спектроскопия для определения люминесцентных свойств, растровая электронная микроскопия для изучения морфологии образцов порошков, рентгеновская компьютерная томография для изучения рентгеноконтрастных свойств образцов.

В результате были синтезированы порошки твердых растворов $\text{Lu}_{2-2x}\text{Eu}_{2x}\text{O}_2\text{SO}_4$ ($2x = 1, 3, 5, 7$ мол.% $\text{Eu}_2\text{O}_2\text{SO}_4$), определены их структурные и спектральные характеристики, изучена морфология, люминесцентные и рентгеноконтрастные свойства.

Ключевые слова: $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$, сферическая частица, гомогенное соосаждение, контрастный агент, люминесценция, рентгеноконтрастные свойства.

Содержание

| | |
|---|----|
| Введение..... | 5 |
| Глава 1 Синтез, структура, свойства и применение микро- и наночастиц на основе..... | 7 |
| 1.1 Применение соединений редкоземельных элементов в диагностической визуализации и терапии..... | 7 |
| 1.2 Типы контрастных агентов на основе соединений редкоземельных элементов..... | 8 |
| 1.3 Визуализация с использованием наночастиц соединений редкоземельных элементов..... | 9 |
| 1.4 Кристаллическая структура и физико-химические свойства соединений $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 11 |
| 1.5 Люминесцентные свойства соединений $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 14 |
| 1.6. Методы синтеза соединений сульфатов редкоземельных элементов, сульфатов-оксо редкоземельных элементов и наночастиц на их основе..... | 19 |
| 1.7 Поведение наночастиц $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ в организме..... | 21 |
| 1.8. Методы диагностической визуализации..... | 23 |
| 1.8.1. Рентгеновская диагностическая визуализация..... | 24 |
| 1.8.2 Оптическая диагностическая визуализация..... | 26 |
| 1.8.3 Магнитно-резонансная томография..... | 28 |
| 1.8.4 Ядерная диагностическая визуализация..... | 30 |
| 1.8.5 Многофункциональная диагностическая визуализация..... | 31 |
| 1.9. Обоснование темы выбора диссертации..... | 32 |
| 1.10. Выводы по литературному обзору..... | 33 |
| Глава 2..... | 35 |
| 2.1. Характеристики используемых реактивов..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 2.2.Метод синтеза | 35 |
| 2.2.1. Получение сульфатов редкоземельных элементов..... | 36 |
| 2.2.2. Проведение синтеза наночастиц методом соосаждения | 36 |
| 2.3. Методы физико-химического анализа | 38 |
| 2.3.1. Рентгенофазовый анализ | 38 |
| 2.3.2. Инфракрасная спектроскопия | 42 |
| 2.3.3. Растровая электронная микроскопия | 45 |
| 2.3.4. Люминесцентная микроскопия..... | 48 |
| 2.3.5. Люминесцентная спектроскопия..... | 50 |
| 2.3.6. Рентгеновская компьютерная томография | 53 |
| Глава 3. Получение, морфология частиц, люминесцентно-спектральные свойства, рентгеноконтрастные свойства микро- и наночастиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}$ | 58 |
| 3.1. Структурные характеристики микро- и наночастиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}$ | 58 |
| 3.1.1. Структурные и спектральные характеристики промежуточного соединения $\text{Lu}(\text{OH})\text{CO}_3\text{SO}_4:\text{Eu} \cdot \text{H}_2\text{O}$ | 58 |
| 3.1.2. Структурные и спектральные характеристики соединений $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}$ | 60 |
| 3.2. Морфология микро- и наноразмерных частиц соединения $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}$ | 64 |
| 3.3. Люминесцентно-спектральные свойства..... | 69 |
| 3.4. Рентгеноконтрастные свойства..... | 73 |
| Заключение..... | 75 |
| Список литературы..... | 76 |

Введение.

Разработка многофункциональных визуализирующих и терапевтических агентов является одной из основных целей в современной диагностике. Быстрорастущая технология многофункциональной визуализации и терапии открывает новые направления исследований, позволяя глубже понимать молекулярные события, облегчая выявление и мониторинг заболеваний и оптимизацию последующей терапии. Преимущество комбинирования различных технологий визуализации, таких как компьютерная томография высокого разрешения с высокочувствительными ядерными или оптическими методами, широко освещена в литературе. Успех в разработке новых многофункциональных агентов в медицине будет зависеть от простоты разработанных материалов в сочетании с высокой биологической безопасностью и эффективностью визуализации.

В течении последнего десятилетия ведется активная разработка многофункциональных контрастных агентов на основе соединений редкоземельных элементов, которые представляют интерес для этой области ввиду своих люминесцентных, рентгеноконтрастных и магнитных свойств.

Оксосульфатные соединения лантаноидов нашли широкое применение при создании люминесцентных материалов, в рентгеновской компьютерной томографии, хранения кислорода и обнаружения рентгеновского излучения. Особенности окосульфатов лантанидов являются их большая чувствительная способность в широком диапазоне температур, а также их способность выдерживать суровые условия.

Синтез монодисперсных микро- и наночастиц на основе окосульфата лютеция, легированного европием, методом соосаждения представляет интерес, поскольку данные частицы могут быть в дальнейшем использованы

в качестве мультифункционального контрастного агента, сочетающего в себе люминесцентные и рентгеноконтрастные свойства.

Цель данного исследования синтез микронаноразмерных порошков твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (1,3,5,7 мол. %) методом соосаждения в водно-спиртовом растворе мочевины, изучение морфологии частиц порошков, оптических свойств.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- Синтезировать порошки твердых растворов $\text{Lu}_{2-2x}\text{Eu}_{2x}\text{O}_2\text{SO}_4$ ($2x = 1, 3, 5, 7$ мол.% $\text{Eu}_2\text{O}_2\text{SO}_4$) методом соосаждения сульфатов;
- Изучить влияние продолжительности синтеза на морфологию образующихся частиц твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$;
- Аттестовать люминесцентные свойства твердых растворов $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ (1, 3, 5, 7 мол. % Eu^{3+}). Построить зависимость интенсивности люминесценции от состава твердого раствора;
- Оценить возможность применения частиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в качестве контрастных агентов многофункциональной медицинской визуализации.

Глава 1 Синтез, структура, свойства и применение микро- и наночастиц на основе

1.1 Применение соединений редкоземельных элементов в диагностической визуализации и терапии

Ионы металлов играют ключевую роль в разработке многофункциональных зондов, поскольку имеют большие преимущества перед органическими соединениями. Универсальность физических свойств металлов в природе, вместе с большим количеством антропогенных изотопов, может быть использована при проектировании многофункциональных зондов с использованием платформ, которые несут эти ионы. Таким образом, выбор металла определяет окончательное применение разработанных зондов. Очевидно, что создание таких зондов должно опираться на физические принципы методов визуализации или терапии.

Лантаноиды являются одними из наиболее важных металлов в медицинской визуализации [1]. Элементы этого ряда демонстрируют большое сходство в своих химических свойствах, тогда как их физические и радиохимические свойства значительно различаются. Это явление интенсивно использовалось в исследованиях при помощи методов позитронно-эмиссионной томографии [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Физические свойства лантаноидов определяются 4f-электронами, экранированными 5s- и 5p-электронами, не доступными для ковалентного связывания с лигандами. Лантаноиды с неспаренными f-электронами являются парамагнитными и, следовательно, могут быть использованы в качестве центров МРТ из-за их способности изменять времена релаксации окружающих молекул воды. Наиболее распространенными клинически применяемыми контрастными агентами являются стабильные хелаты Gd (III),

которые помимо высокого магнитного момента обладают долговременным временем релаксации электронов [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Некоторые из лантаноидов обладают превосходными оптическими свойствами на основе озоновых полос излучения в целом спектральная область (<10 нм) 26. Eu (III), Tb (III) и Nd (III) являются наиболее распространенными примерами ионов Ln, применяемых при проектировании оптических зондов для визуализации в видимой и ИК-области. Как только возбужден f-электрон, распад в основном состоянии будет медленным, что приведет к длительному времени люминесценции (микросекунды для инфракрасного излучения Er и Nd, миллисекунды для Eu и Tb).

Ионы лантаноидов не могут использоваться в качестве свободных ионов *in vivo* из-за их токсичности и поэтому часто используются в качестве комплексов. Выбор хелатов обусловлен соображениями термодинамической и кинетической стабильности, а также размером заряда, объема и пространственной геометрии комплексов. Наиболее распространенными лигандами являются либо линейные, либо макроциклические производные полиаминокарбоксилата [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

1.2 Типы контрастных агентов на основе соединений редкоземельных элементов

Контрастные агенты, также называемые контрастными веществами или контрастными средами, используются для улучшения изображений, создаваемых рентгеновскими лучами, компьютерной томографией, магнитно-резонансной визуализацией и ультразвуковыми исследованиями. Контрастные материалы не являются красителями, влияющими на внутренние органы. Это вещества, которые временно изменяют способ взаимодействия рентгеновских лучей или других инструментов визуализации с телом. Они вводятся в тело до проведения обследования. Контрастные агенты делают определенные структуры или ткани в теле, которые выглядят по-разному на

изображениях, чем при отсутствии контрастного вещества. Контрастные материалы помогают различать или «контрастировать» выбранные области тела с окружающей тканью. Улучшая видимость конкретных органов, кровеносных сосудов или тканей, контрастные материалы помогают врачам диагностировать различные отклонения от нормы.

Наиболее часто используемые лиганды основаны на макроцикле 1,4,7,10-тетраазамаклододекана (циклене) и некоторых линейных полиаминокарбоксилатах. Эти гепта- или октадентатные лиганды обладают рядом свойств, которые выгодны для их применения *in vivo*:

1) сильное комплексообразование Gd (III) приводит к высокой термодинамической и кинетической стабильности комплексов и, таким образом, снижает токсичность свободного иона Gd (III),

2) релаксирующие свойства контрастного агента могут быть хорошо предсказаны

3) лиганды могут использоваться в качестве платформ для включения функциональных групп, которые могут повысить общую эффективность контрастного агента или его специфичность.

Последние исследования в этой области направлены на создание контрастных агентов способных к связыванию с макромолекулами *in vivo* или обеспечивающих реакцию на такие внешние раздражители, как температура, pH или специфическая деятельность какого-либо фермента. **[Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]**

1.3 Визуализация с использованием наночастиц соединений редкоземельных элементов

В последние десятилетия нанохимия значительно выросла. Были синтезированы многие новые наноматериалы в области контрастных агентов для МРТ. Были разработаны методологии для контроля синтеза наночастиц

контрастных агентов (размера, состава, кристаллической фазы и морфологии). Эти параметры тесно связаны с поведением наночастиц *in vivo*.

Релаксирующая способность контрастного агента линейно пропорциональна его концентрации, поэтому высокая полезная нагрузка особенно важна для достижения высокой локальной концентрации в интересующих местах и, следовательно, для повышения чувствительности.

Размер частиц важным параметром для рассмотрения не только с точки зрения биораспределения, но также и для управления релаксацией **[Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Объемное уменьшение размеров наноразмерных частиц играет основную роль в физико-химических свойствах различных наноматериалов. Для наночастиц предпочтительны меньшие размеры, которые усиливают релаксируемость через процесс обмена воды, поскольку вклад внутренней сферы увеличивается с увеличением отношения поверхности к объему **[Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. С другой стороны, наночастицы, которые влияют на время поперечной релаксации, работают через генерацию градиентов магнитного поля, которые влияют на молекулы воды, диффундирующие вдоль частиц.

Этот эффект может быть достигнут более эффективно при больших размерах, так как время поперечной релаксации пропорционально общему магнитному моменту наночастицы. Это явление наблюдалось для наночастиц Ln_2O_3 **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Намагниченность и, следовательно, значения времени поперечной релаксации наночастиц на основе Ln возрастают с увеличением магнитных полей, что делает эти материалы перспективными для МРТ при высоком магнитном поле **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Помимо влияния на релаксируемость, размер наночастицы также тесно связан с поведением *in vivo* и возможной токсичностью. Размер наночастиц имеет решающее значение для визуализации раковых опухолей в связи с

усилением эффекта проницаемости и удержания, большое значение которого необходимо при быстром и неконтролируемом росте опухоли. Это явление особенно интересно для терапии, основанной на МРТ, поскольку оно позволяет одновременно передавать изображения и терапевтические компоненты на пораженный участок и контролировать лечение.

1.4 Кристаллическая структура и физико-химические свойства соединений $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$

Соединения $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ обладают уникальными химическими и оптическими характеристиками, такие как низкая токсичность, резкие эмиссионные линии, большой магнитный момент из-за неспаренных электронов и длительный срок службы.

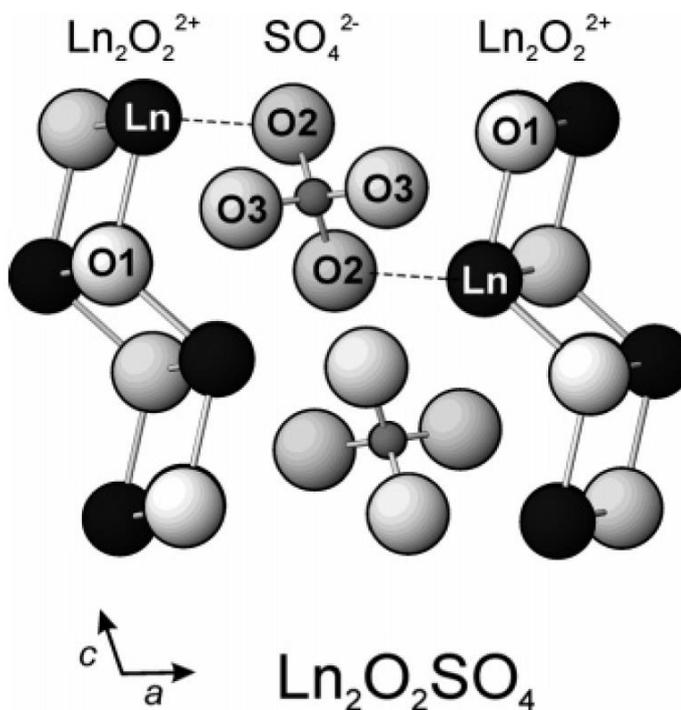


Рис 1.1.– Кристаллическая структура соединений $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

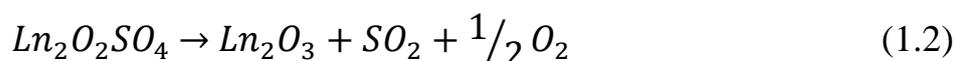
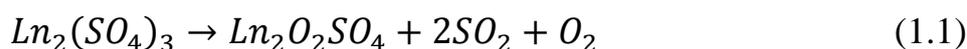
Соединения $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ имеют ромбическую структуру (пр.гр. $R\bar{3}m$). Кристаллическая структура оксосульфатов редкоземельных элементов описывается как чередующейся укладкой слоя сульфата (SO_4^{2-}) и слоя $\text{Ln}_2\text{O}_2^{2+}$ вдоль оси a , как показано на рисунке (рис 1.1.). Слой $\text{Ln}_2\text{O}_2^{2+}$ состоит из тетраэдров LnO_4 , связанных друг с другом общими ребрами. O2 в каждом блоке SO_4 координируется с атомом Ln. Расстояния Ln-O1 и углы LnO1-Ln в слое Ln_2O_2 уменьшаются по мере уменьшения ионного радиуса в ряду РЗЭ (таблица 1.1).

Таблица 1.1. – Кристаллохимические параметры оксосульфатов $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ [**Ошибка!**
Источник ссылки не найден.]

| Соединение | Параметры элементарной ячейки | | |
|------------------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| | $a, \text{Å}$ | $b, \text{Å}$ | $c, \text{Å}$ |
| $\text{La}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.282 | 4.172 | 13.65 |
| | 4.286 | 4.191 | 13.72 |
| | 4.286 | 4.192 | 13.72 |
| $\text{Pr}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.244 | 4.130 | 13.37 |
| | 4.247 | 4.141 | 13.43 |
| | 4.245 | 4.140 | 13.43 |
| $\text{Nd}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.229 | 4.114 | 13.35 |
| | 4.226 | 4.116 | 13.33 |
| | 4.221 | 4.120 | 13.33 |
| $\text{Sm}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.138 | 4.014 | 12.90 |
| | 4.200 | 4.082 | 13.15 |
| $\text{Eu}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.156 | 4.032 | 13.00 |
| | 4.195 | 4.072 | 13.07 |
| $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.176 | 4.067 | 13.03 |
| | 4.179 | 4.052 | 12.98 |
| $\text{Tb}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.087 | 3.967 | 12.64 |
| | 4.166 | 4.038 | 12.88 |
| $\text{Dy}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.153 | 4.024 | 12.76 |
| $\text{Ho}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.143 | 4.008 | 12.72 |
| $\text{Y}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ | 4.132 | 3.998 | 12.74 |

| | | | |
|--|-------|-------|-------|
| | 4.148 | 4.012 | 12.68 |
| Er ₂ O ₂ SO ₄ | 4.133 | 3.996 | 12.64 |
| Tm ₂ O ₂ SO ₄ | 4.126 | 3.984 | 12.54 |
| Yb ₂ O ₂ SO ₄ | 4.117 | 3.972 | 12.49 |
| Lu ₂ O ₂ SO ₄ | 4.108 | 3.961 | 12.42 |

Соединения Ln₂O₂SO₄ являются промежуточным звеном при термическом разложении Ln₂(SO₄)₃ в Ln₂O₃ по следующей схеме:



Температура протекания реакции (1.2) зависит от атомарного номера Ln и имеет тенденцию к монотонному уменьшению с увеличением атомарного номера элемента [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Изменение энтальпий реакции (рис 1.2) [Ошибка! Источник ссылки не найден.] разложения оксосульфатов указывает на проявление тетрадного эффекта, который обусловлен электронным строением элементов ряда РЗЭ. В ряду выделяют 4 тетрады по 4 элемента, причем гадолиний относится и ко второй, и к третьей тетраде. Первая тетрада: La, Ce, Pr, Nd; вторая тетрада: Pm, Sm, Eu, Gd; третья тетрада: Gd, Tb, Dy, Ho; четвертая тетрада: Er, Tm, Yb, Lu.

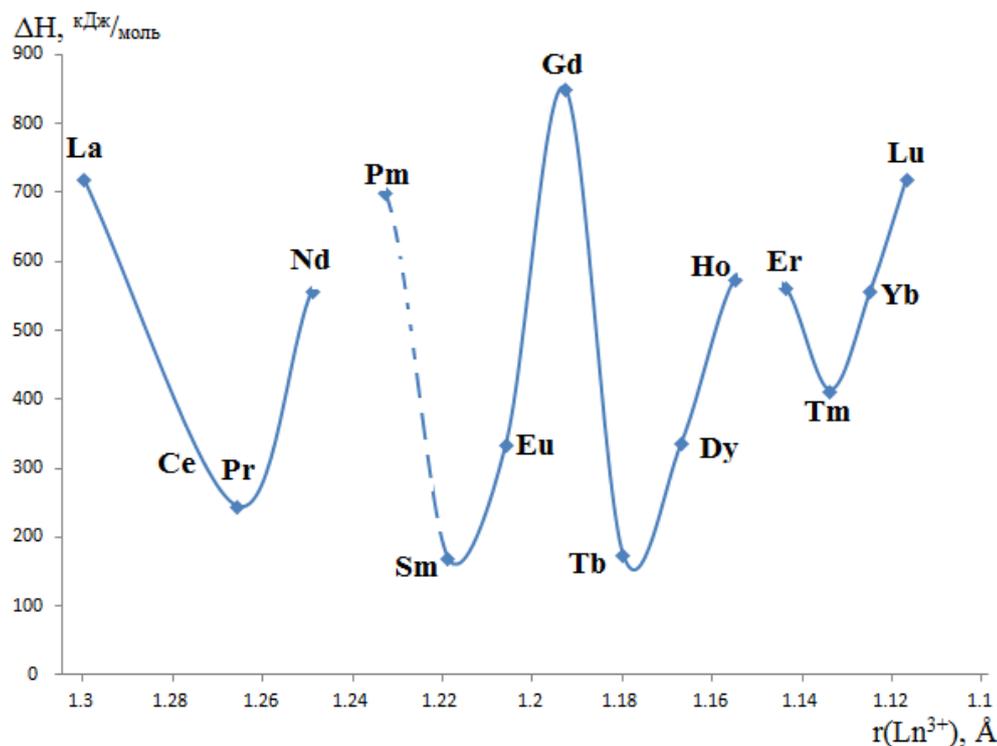


Рис. 1.2. – Зависимость энтальпии реакции разложения $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ от ионного радиуса Ln^{3+} [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Соединения $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ проявляют высокую каталитическую активность, что делает их перспективными материалами для создания «хранилищ кислорода» на их основе [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

1.5 Люминесцентные свойства соединений $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$

Люминесценция— нетепловое свечение вещества, происходящее после поглощения им энергии возбуждения. Физическая природа люминесценции состоит в излучательных переходах электронов атомов или молекул из возбуждённого состояния в основное. При этом причиной первоначального их возбуждения могут служить различные факторы: внешнее излучение, температура, химические реакции и др (фотолюминесценция, рентгенолюминесценция, катодолюминесценция, электролюминесценция, хемолюминесценция и т.д.) [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Заключительным актом всех видов люминесценции является спонтанный (самопроизвольный) квантовый переход излучающей микросистемы из

состояния с большей энергией в состояние с меньшей энергией. Однако процессы передачи энергии центрам люминесценции, а также механизмы элементарных процессов, осуществляющихся после передачи энергии излучающей микросистеме, весьма разнообразны.

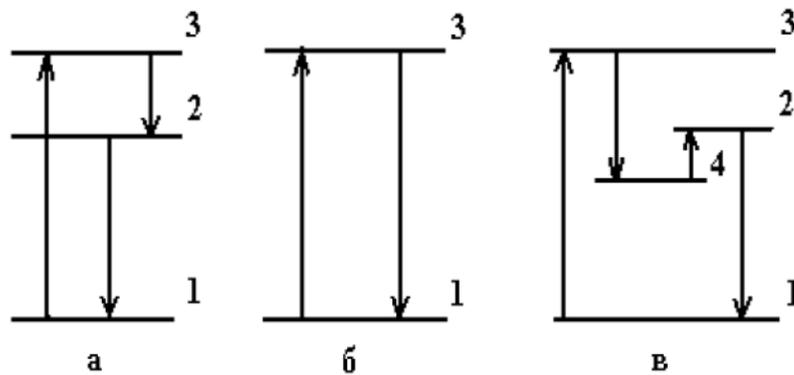


Рис 1.3 Схемы электронных переходов для различных видов люминесценции: а – спонтанная люминесценция; б – резонансная люминесценция; в – метастабильная люминесценция; 1 – основной уровень энергии, 2 – уровень излучения, 3 – уровень поглощения (возбуждения), 4 – метастабильный уровень

Наиболее простым способом возбуждения является фотовозбуждение, когда энергия световых квантов передается непосредственно центрам люминесценции. В этом случае по механизмам элементарных процессов различают резонансную, спонтанную, метастабильную (вынужденную) и рекомбинационную люминесценцию. Условно схемы элементарных процессов люминесценции изображены на рис. 1.3.

Метастабильная люминесценция имеет место при переходе из возбужденного состояния 3 в метастабильное состояние 4 с последующим переходом в состояние 2, из которого осуществляется излучательный переход (рис. 1.3, в). Переход с метастабильного уровня на уровень излучения происходит, как правило, при передаче тепловой энергии кристаллической решетке, поэтому вероятность такого перехода зависит от температуры.

Отличительной чертой рекомбинационной люминесценции является ионизация центра свечения при возбуждении. «Оторванный» от центра в процессе возбуждения электрон может захватываться ловушками, вероятность

освобождения из которых зависит от температуры. В итоге излучение возникает в результате последующей рекомбинации (воссоединения) освобожденных из ловушек электронов с ионизованными центрами свечения. В результате выделяющейся энергии центр свечения переходит в возбужденное состояние, а после процесса релаксации электрон переходит в основное состояние с выделением кванта света, который наблюдается в виде люминесценции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Первоначально понятие люминесценция относилось только к видимому свету. В настоящее время оно применяется к излучению в инфракрасном, видимом, ультрафиолетовом и рентгеновском диапазонах [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Оптическая активация легированных кристаллов ионов редкоземельного элемента может быть значительно увеличена за счет передачи энергии от матрицы и переноса заряда к легирующему элементу. В частности, ион Eu^{3+} (4f6) показывает очень сильную люминесценцию в красной области (610-620 и 690-710 нм). Красное излучение входит в биологическое окно, которое может использоваться во многих методах медицинской визуализации. Эти наночастицы красного излучения используются в биомедицинских приложениях в качестве зондов / меток люминесценции. Наноструктурированные соединения редкоземельных элементов с высокими значениями несмещенного f-электронного спина нашли применение в биомедицине в качестве терапевтических и контрастных агентов, однофазным многофункциональным биозондам и матрице доставки лекарств, для флуоресценции с ап-конверсией. Оксосульфаты редкоземельных элементов ($\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$) рассматриваются как соединение-матрица для активации электронного перехода с ионами Eu^{3+} для выявления люминесценции.

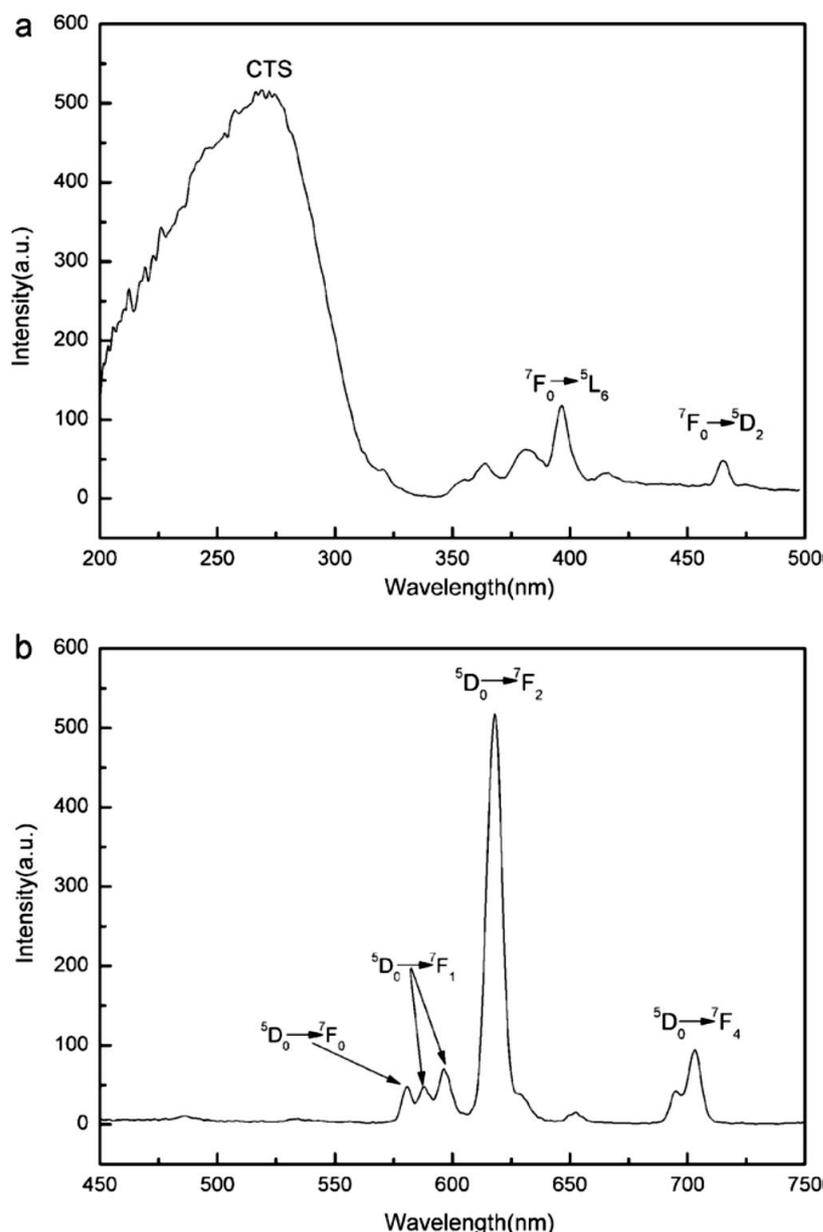


Рис 1.4. – Спектры поглощения (а) и испускания (б) соединения $Gd_2O_2SO_4:Eu$ [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

На рисунке 1.4. приведены спектры поглощения и испускания для ближайшего исследованного аналога – соединения $Gd_2O_2SO_4:Eu$ [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. По данным спектрам можно судить о люминесцентных свойствах Eu^{3+} ионов в оксосульфатной матрице.

Как показано на рисунке (рис.1.4.(а)), пик широкой полосы при 270 нм является результатом переноса зарядов между ионами O^{2-} и Eu^{3+} [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Слабые узкие пики в ближней ультрафиолетовой области спектра возбуждения относятся к

внутриконфигурационным 4f-4f-переходам ионов Eu^{3+} в решетках оксосульфатной матрицы, а пики при 395 нм и 460 нм относятся к ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{L}_6$ и ${}^7\text{F}_0 \rightarrow {}^5\text{D}_2$ -переходам ионов Eu^{3+} [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Кроме того, внутриконфигурационные линии возбуждения $4f_6$ ионов Eu^{3+} очень слабы, что указывает на то, что возбуждение ионов Eu^{3+} через состояние СТ для излучения будет очень эффективным. Спектр излучения $(\text{Gd}_{0,95}, \text{Eu}_{0,05})_2\text{O}_2\text{SO}_4$ при возбуждении света 270 нм (рис. 1.4.(b)) ясен из-за хорошо известных переходов ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_j$ ($j = 0-4$) ионов Eu^{3+} . Самый сильный пик излучения, расположенный на 618 нм, соответствует вынужденному электрическому дипольному ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$ -переходу ионов Eu^{3+} . Это типичные эмиссионные пики ионов Eu^{3+} в оксосульфатной матрице. Пик излучения вблизи 580 нм присвоен переходу ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

По литературным данным, переход ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ очень чувствителен к локальной среде иона Eu^{3+} [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Согласно правилу выбора четности оптический переход от уровней 5D_0 до 7F_0 строго запрещен, если ион Eu^{3+} занимает положение инверсионной симметрии в кристаллической решетке. Однако, если участок, занятый ионом Eu^{3+} , не имеет обратной симметрии (C_s , C_n или C_{nv}), неравномерные компоненты кристаллического поля могут привести к смешению противоположных состояний четности в $4f_n$ -конфигурационных уровнях. В этом случае переход ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ перестает быть строго запрещенным и, следовательно, приводит к появлению слабых линий в спектре излучения. Число переходов ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ равно числу узлов решетки, занятых ионом Eu^{3+} [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Единственный пик излучения ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$ при 580 нм может указывать на то, что ионы Eu^{3+} в орторомбическом $(\text{Gd}_{1-x}, \text{Eu}_x)_2\text{O}_2\text{SO}_4$ имеют C_s , C_n или C_{nv} -симметрию [5]. Асимметрично раздробленные эмиссионные пики при 595 нм и 702 нм относятся к переходам ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$ и ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_4$ ионов Eu^{3+} .

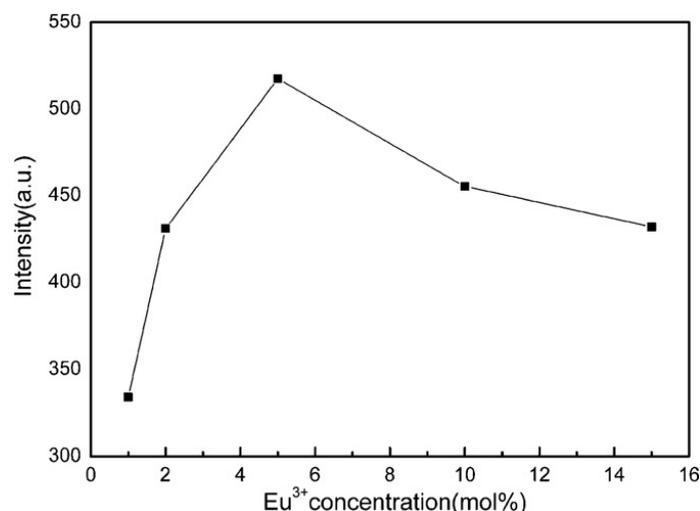


Рис 1.5 Зависимость интенсивности излучения от концентрации ионов Eu³⁺+[Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Интенсивность излучения перехода ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ с различными концентрациями ионов Eu^{3+} при возбуждении 270 нм показана на рисунке 1.5. С увеличением концентрации ионов Eu^{3+} интенсивность излучения перехода ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ (618 нм) сначала возрастает, а затем, после концентрации, равной 5 мол.%, уменьшается. Зависимость между интенсивностью излучения (I) и концентрацией легирующей примеси (C) нелинейна и может быть выражена через уравнение:

$$\log\left(\frac{I}{C}\right) = \left(\frac{-s}{d}\right) \log C + \log f \quad (1.3)$$

где s - индекс электрического мультиполя, зависящий от механизма взаимодействия, d - размер образца, а f - функция, не зависящая от концентрации легирующей примеси. Значения s равны 3 для обменных взаимодействий, 6 для электрических диполь-дипольных, 8 для электрических диполь-квадрупольных и 10 для электрических квадрупольно-квадрупольных. [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В работе [Ошибка! Источник ссылки не найден.] показано, что ослабление интенсивности излучения перехода ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ Eu^{3+} при повышении концентрации, вызвано диполь-дипольными взаимодействиями.

1.6. Методы синтеза соединений сульфатов редкоземельных элементов, сульфатов-оксо редкоземельных элементов и наночастиц на их основе.

Материалы $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ получают, такими методами, как прокаливание $\text{Ln}(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ [Ошибка! Источник ссылки не найден.]; из прекурсоров слоистых Ln-додецилсульфатных мезофаз [Ошибка! Источник ссылки не найден.]; Ln-осаждение [Ошибка! Источник ссылки не найден.]; миниэмульсионный метод, основанный на термическом разложении наночапель, образованных Ln-ацетилацетонатами ($\text{Ln}(\text{acac})_3$) [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Все эти методы приводят к сыпучим материалам с нерегулярной морфологией.

Синтез наночастиц, предназначенных для применения в визуализации и медицинской терапии, требует контроля над многими физико-химическими характеристиками, такими как кристаллическая структура и морфология частиц. Поэтому процессы «мягкой химии» хорошо подходят для получения наночастиц, пригодных для визуализации. Они позволяют вести точный контроль за сохранением текстуры, морфологии и структуры получаемых частиц. Основными преимуществами этих процессов синтеза являются однородность полученных частиц, контроль различных стадий зарождения и роста кристаллитов, происходящих в жидкости. Соосаждение является одним из наиболее перспективных методов из-за его преимуществ, таких как относительно простой синтетический маршрут, низкая стоимость, простота массового производства.

В литературе на данный момент имеется большое количество публикаций, посвященных синтезу наночастиц на основе редкоземельных элементов, таких как оксиды, [Ошибка! Источник ссылки не найден.], карбонаты [Ошибка! Источник ссылки не найден.], оксисульфиды [Ошибка! Источник ссылки не найден.], полисилоксановые сети [Ошибка! Источник ссылки не найден.], цеолитные структуры и пористые кремниевые носители [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Размер этих частиц

варьируется в диапазоне от 1 до 200 нм в зависимости от применяемых методик подготовки. Полилоловый метод [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] предназначен для получения ультрамалых наночастиц (1-3 нм). Однако для более крупных частиц эта процедура требует много времени из-за медленного роста частиц и плохо воспроизводима, поскольку не контролирует однородность морфологии получающихся наночастиц.

В [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] описано получение образцов нанокерамики на основе $\text{La}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ золь-гель процессом. Исходными веществами для этого метода служат нитрат лантана, тиацетамид и стеариновая кислота. Необходимые количества нитрата лантана и тиацетамида переводили в раствор и приливали к расплавленной стеариновой кислоте, до получения гомогенной смеси. Смесь нагревали в печи при 120 °С в течение 3 часов. За это время происходила диффузия катионов металла из водной в органическую фазу, и был получен гомогенный золь. Продукт охлаждали до комнатной температуры и сушили в печи в течение 10 часов, чтобы получить высушенный гель. Наконец, гель прокачивали при 700 °С в течение 2 ч для получения нанопорошка $\text{La}_2\text{O}_2\text{SO}_4$. Полученный порошок имел размеры в интервале 70-80 нм.

Карбонатные наночастицы редкоземельных элементов (превращаются в оксиды при прокаливании) могут быть легко получены с помощью контролируемого микроволнового роста [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Наименьший размер, достигаемый с достаточным выходом и хорошей гомогенностью по этому методу, составляет 40 нм.

Сольвотермический метод преобладает в синтезе ап-конверсионных наночастиц поскольку позволяет получать частицы с контролируемым размером и морфологической однородностью. Полученные частицы обладают многообещающей применимостью в оптической визуализации [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Описана методика получения частиц $Gd_2O_3:Eu$ с размерами от 5 до 200 нм для многофункциональных контрастных агентов, методом химического парофазного осаждения при высокой температуре [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В качестве альтернативы описана методика лазерной абляции, выполненный путем фокусировки лазерного луча на мишень Gd [24, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**], в результате чего получают сферические частицы Gd_2O_3 со средним диаметром до 300 нм.

Lian et al. [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. синтезировали суб-микрофосфоры $(Gd_{1-x}, Eu_x)_2O_2SO_4$ методом гомогенного осаждения из коммерчески доступных исходных материалов Gd_2O_3 , Eu_2O_3 , H_2SO_4 и $(NH_2)_2CO$ (мочевины). После реакции осаждения прекурсор, который в основном состоит из гидроксильных, карбонатных и сульфатных соединений гадолиния-европия, может быть преобразован в чистую фазу $(Gd_{1-x}, Eu_x)_2O_2SO_4$ после нагревания. Частицы были квазисферическими со средним размером около 500 нм.

Метод миниэмульсии (или наноэмульсии), широко применяемый в химии полимеров [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], необычен для приготовления неорганических наночастиц. Миниэмульсия состоит из дисперсных наноразмерных капель, образованных из двух фаз различной полярности при воздействии ультразвука высокой мощности. Полученные нанокapельки обычно имеют узкое распределение по размерам и могут быть хорошо стабилизированы в эмульсии подходящим поверхностно-активным веществом. Образование капель сильно зависит от переменных факторов, таких как состав, фаза или поверхностно-активное вещество [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Приготовление наночастиц методом наноэмульсии включает в себя две стадии: подготовку эмульсий, состоящих из нанокapелек Ln, и последующее термическое разложение с получением твердых частиц, содержащих Ln.

1.7 Поведение наночастиц $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ в организме

Эффективность *in vivo*, а также токсичность наночастиц определяются химией поверхности, такой как заряд, покрытие и наличие определенных функциональных возможностей [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Форма наночастицы является еще одним морфологическим свойством, которое определяет их поведение в обращении. Сферические наночастицы имеют тенденцию оставаться в кровотоке более длительное время по сравнению с их асимметричными аналогами, такими как стержни или диски [Ошибка! Источник ссылки не найден.], тогда как угловатые частицы могут даже повредить клеточные мембраны [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Положительно заряженные наночастицы усваиваются клетками из-за электростатического взаимодействия с отрицательно заряженными клеточными мембранами, тогда как отрицательно заряженные наночастицы обычно очищаются печенью.

Свободные ионы редкоземельных элементов чрезвычайно токсичны в нано- и микромолярных концентрациях [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Они ингибируют физиологические процессы, которые зависят от притока Ca^{2+} , а также от активности некоторых метаболических ферментов.

Для снижения токсичности используется хелатирование Ln соответствующими лигандами (например, диэтилентриаминпентауксусной кислотой) или заключение наночастиц контрастных агентов в силикатные оболочки. Все больше доказательств того, что химическая стабильность хелата оказывает большое влияние на обмен между Gd^{3+} и другими ионами металлических тел (особенно Zn^{2+} , Cu^{2+} или Ca^{2+}), которые приводят к увеличению накопления свободного Gd^{3+} в костях и коже.

Большинство контрастных агентов на основе гадолиния обладают фармакокинетикой, аналогичной фармакокинетике йодсодержащих

контрастных сред и выводятся исключительно из пассивной клубочковой фильтрации через почку без секреции или реабсорбции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Их удаление из организма завершено через 24 - 48 ч (у общей популяции пациентов без почечной недостаточности). У агентов, содержащих гадолиний, длительное время полувыведения у пациентов с нарушениями функции почек: 1,3 часа у здоровых пациентов против 34,3 ч у пациентов с почечной недостаточностью на конечной стадии. Рекомендуемые дозы для большинства Gd-хелатов составляют 0,1 - 0,2 ммоль / (кг массы тела). Использование высоких доз ($> 0,3$ ммоль / кг) у пациентов с нарушениями функции почек противопоказано. [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

Частицы менее 5 нм могут быть эффективно очищены при почечной экскреции [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. С другой стороны, большие частицы обычно очищаются с помощью системы мононуклеарных фагоцитов [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Частицы от 10 до 100 нм в целом достаточно малы, чтобы проходить через капилляры, а также они имеют относительно более длительный период полураспада в крови.

1.8.Методы диагностической визуализации

Медицинская визуализация - это метод и процесс создания изображений внутренней картины человеческого организма для клинической диагностики и оперативного вмешательства. Медицинская визуализация позволяет увидеть внутренние структуры, скрытые кожными покровами и костями, а также применяется для диагностики и лечения заболеваний. При помощи медицинской визуализации также создаются базы данных, содержащие сведения о нормальной анатомии и физиологии человека, позволяющие выявлять аномалии развития или болезни.

В самом широком смысле, медицинская визуализация является частью биологической визуализации. Медицинская визуализация включает радиологию, в которой используются технологии рентгеновской радиографии,

магнитно-резонансной томографии, медицинской ультрасонографии или ультразвука, эндоскопии, эластографии, тактильной визуализации, термографии, медицинской фотографии и такие методы ядерной визуализации как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

1.8.1. Рентгеновская диагностическая визуализация

Использование рентгеновского излучения для визуализации внутренних органов и тканей живых организмов впервые было продемонстрировано в 1895 году Рентгеном [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. На первых рентгеновских снимках было показано существенное различие в контрасте между костной и мягкими тканями и воздухом. Данная методика была значительно усовершенствована и нашла большое применение как метод диагностической визуализации.

Для создания изображения рентгеновским генератором создается пучок рентгеновских лучей в виде электромагнитного излучения. Данное излучение проецируется на объект. Объект поглощает определенное количество рентгеновского излучения, причем количество поглощенного излучения зависит от плотности и структурного состава объекта исследования. Рентгеновские лучи, проходящие через объект, регистрируются детектором (либо фотографической пленкой, либо цифровым детектором), который находится позади исследуемого объекта. Генерация плоских двумерных изображений по этой методике называется проекционной радиографией. Компьютерная томография (КТ) – методика, при которой создается трехмерное представление о строении объекта исследования, путем компьютерной обработки нескольких двумерных изображений, полученных из разных ракурсов.

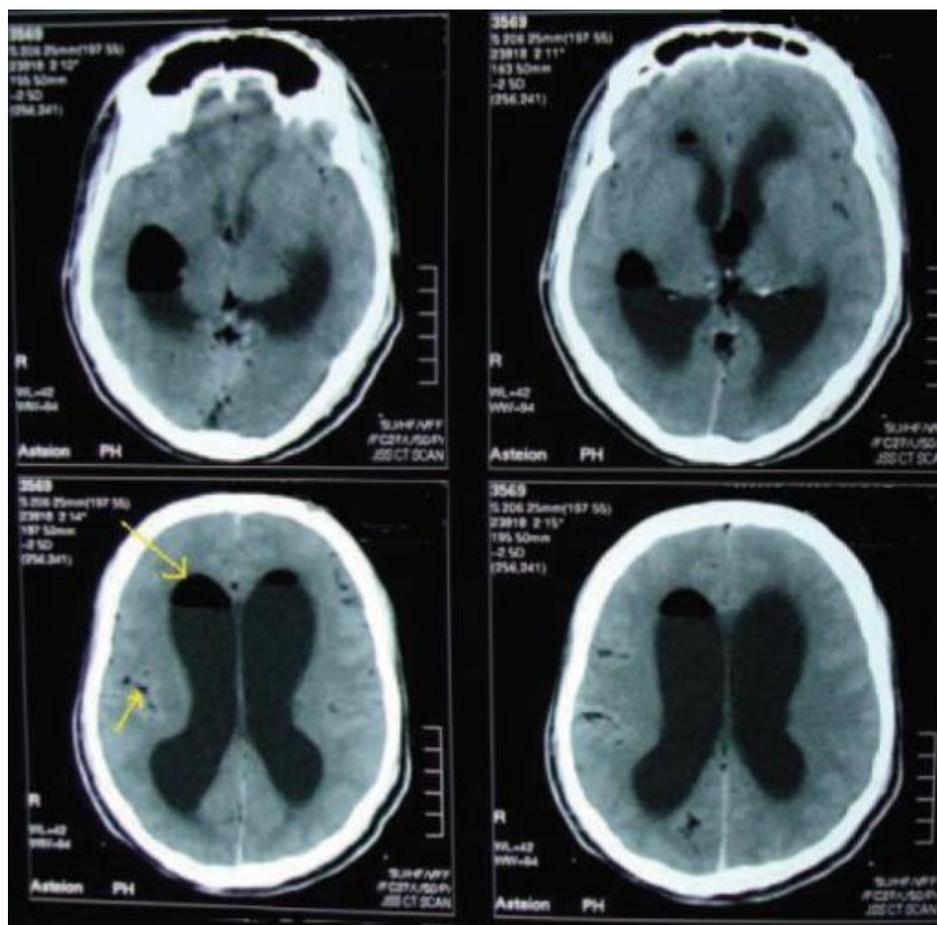


Рис.1.6. Снимок мозга, полученный методом компьютерной томографии. Стрелки указывают на внутричерепные воздушные карманы [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Визуализация внутреннего строения живых объектов очень различается по требованиям, предъявляемым к контрастности, разрешению, максимально допустимой дозе облучения и прочим параметрам, даже в рамках близких областей исследования.

Например, при диагностике повреждений костных тканей, области исследования обычно составляют десятки сантиметров и не требуют высоких параметров разрешения. Для исследования мягких тканей, таких как маммография, размеры исследуемой области существенно уменьшаются, однако требования к разрешению возрастают. Данный подход применяется не только в медицинских исследованиях, но во всех, требующих применения рентгеновской визуализации.

Коммерчески производимые рентгеноконтрастные среды на основе йодсодержащих соединений считаются безопасными для клинического применения. Тем не менее, поиск контрастных агентов, обеспечивающих большую безопасность пациента, является одним из приоритетных направлений в существующих исследованиях.

Доза контрастного агента, считающаяся безопасной, приводит к осложнениям у пациентов, имеющих определенные заболевания. Это заболевания легких, почек, аутоиммунные заболевания и другие расстройства метаболизма (диабет, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и гипертензия), сердечнососудистые заболевания, в том числе – сердечная недостаточность.

Предложенный в данной работе контрастный агент не вызывает подобного эффекта, поскольку не содержит йода. Для применения в качестве биомаркера, полученные наночастицы необходимо заключить в силикатную оболочку с модифицированной поверхностью. Модификация поверхности оболочки частицы обеспечивает ее транспорт непосредственно к области исследования, что позволит не только четко определить границы пораженной области при исследовании, но и уменьшит дозу вещества, вводимую в организм.

1.8.2 Оптическая диагностическая визуализация

Область оптической визуализации включает в себя множество технологий, которые используют свет для измерения функции и характеристик клеток организма. Ученые разрабатывают крошечные молекулы, такие как белки, которые, естественно, излучают свет, прикрепляются к определенным клеткам или химическим веществам внутри организма. Высокочувствительные оптические детекторы способны отслеживать движение и активность этих средств визуализации и измерять, как ткань поглощает свет.

Важным инструментом для фундаментальных исследований, оптической визуализации может помочь пациентам в будущем:

- выявление лимфомы и рака яичников, кожи и молочной железы
- мониторинг реакции пациента на терапию
- доставка лекарств непосредственно на раковые клетки
- руководство хирургией.

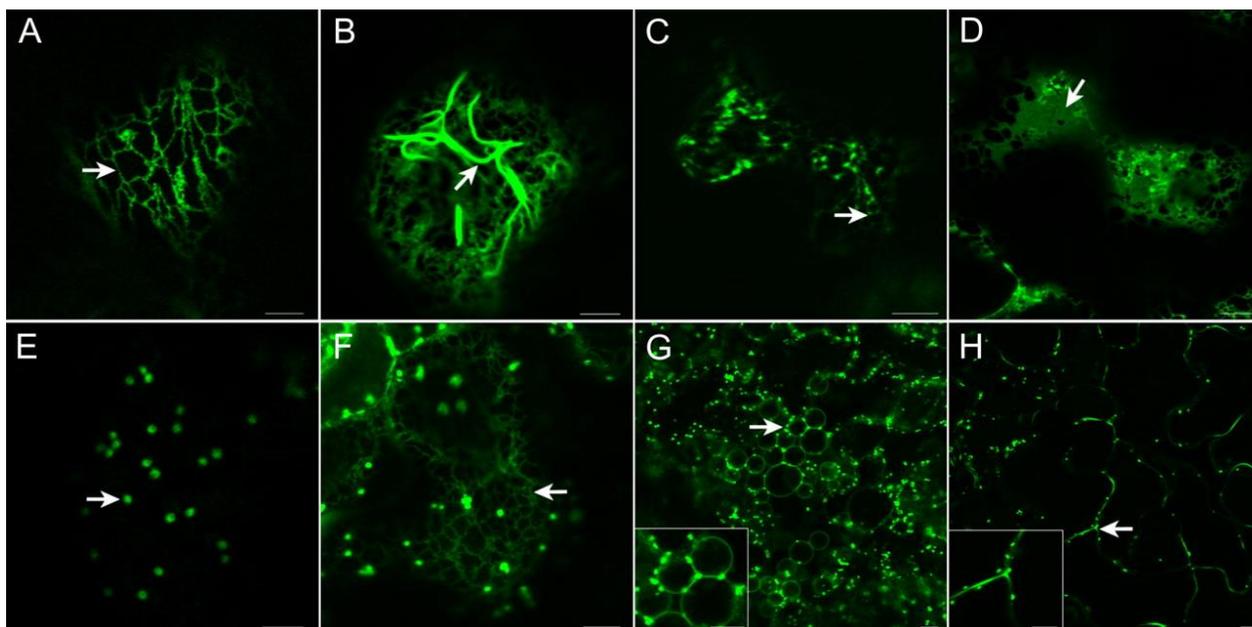


Рис.1.7. Изображение эпидермальных клеток листьев растений *Arabidopsis*, содержащих флуоресцентный маркер ssGFP-HDEL, полученное методом оптической визуализации [Ошибка! Источник ссылки не найден.]

Флуоресцентная визуализация рассматривается как перспективное направление для медицинской визуализации. Данный метод визуализации помогает охарактеризовать и отследить измерения в биологических процессах *in vivo* на клеточном и молекулярном уровне [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Флуоресцентная визуализация, в широком смысле, применяется как метод прямого или косвенного мониторинга и регистрации пространственно-временного распределения молекулярных или клеточных процессов для диагностических или терапевтических целей [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Флуоресцентная визуализация совместима радиоизотопной визуализацией и может быть «нацелена», если излучающий агент совмещен с радиоактивной меткой **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. «Переключаемые» или активируемые оптические датчики уникальны в области молекулярной визуализации, поскольку эти агенты могут быть включены при определенных условиях, но в остальном оставаться неопределяемыми и не влиять на результаты других оптических исследований. Это улучшает качество изображения, выделяет объект исследования, позволяя обнаруживать даже небольшие опухоли на темном фоне **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Это преимущество, однако, уравновешено отсутствием количественного определения с помощью оптической визуализации из-за непредсказуемого рассеяния и поглощения света, особенно когда объект, представляющий интерес, находится глубоко внутри ткани. Визуализация через кожу ограничена поверхностными тканями, такими как молочные железы или лимфатические узлы **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Сигнал флуоресценции от ярких опухолей можно увидеть в глубоком органе только у лысых мышей **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Однако оптическую молекулярную визуализацию можно также использовать во время эндоскопии **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]** или операции **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

1.8.3 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может рассматриваться как наиболее мощный метод визуализации из-за его неинвазивной природы в сочетании с превосходным пространственным и временным разрешением (10-100 мкм) без ограничений глубины проникновения **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Использование сильного магнитного поля и радиочастотных импульсов для воздействия на выравнивание магнитных моментов протонов воды в теле, МРТ генерирует изображения с высоким

разрешением 2- и 3D широкого спектра тканей и может применяться для визуализации всего тела. Контраст в МРТ основан на различиях в интенсивности сигнала ядерно-магнитного резонанса протонов воды в различных тканях, которые в свою очередь зависят от плотности ткани, наличия ионов металлов, локальной концентрации воды, ее скорости, диффузии и т.д.

Следовательно, низкая чувствительность является неотъемлемым ограничением МРТ из-за низкой разности энергий между выходящими и ослабленными протонами. Было разработано большое количество контрастных агентов для повышения контрастности и специфичности МРТ. Основываясь на механизмах релаксации протонов, контрастные агенты МРТ можно классифицировать как T1 (положительные) и T2 (негативные) агенты.

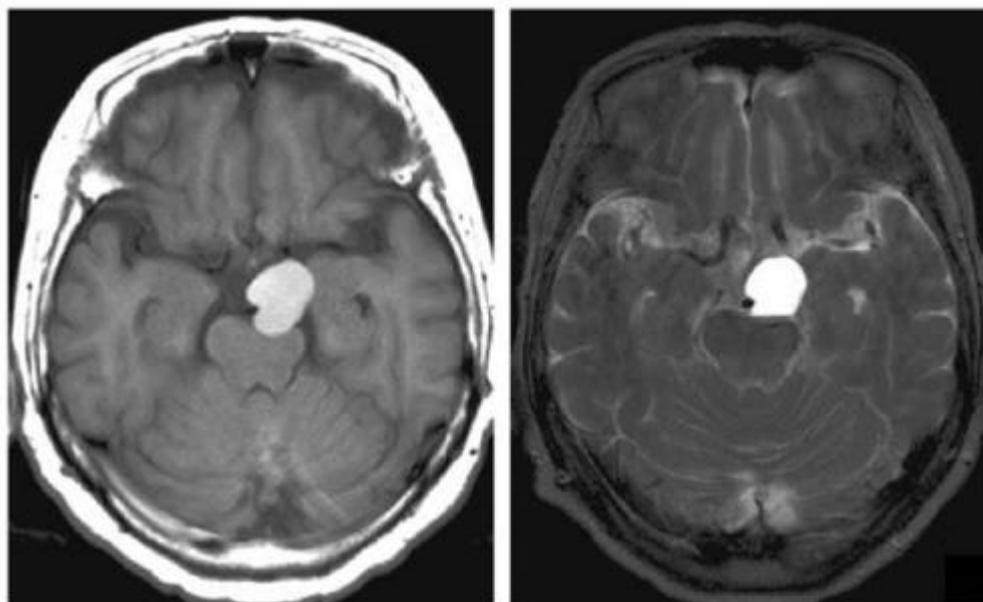


Рис.1.8. Осевое МТР-сканирование мозга пациента, проведенное с помощью T1 (слева) и T2 (справа) взвешенной визуализации [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Контрастные агенты T1 представляют из себя парамагнитные соединения, содержащие ионы металлов, такие как: Mn^{2+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} и Gd^{3+} . Gd^{3+} чаще используется из-за его 7 одиночных электронов и длительного времени релаксации [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Контрастные агенты T2, индуцирующее изображения с низкой контрастностью, называются негативными контрастными агентами. Это

агенты, имеющие малое время релаксации. Как правило, используются суперпарамагнитные соединения железа.

Основное внимание уделяется разработке многофункциональных зондов, например, комбинируя МРТ с другими более чувствительными методами визуализации, такими как ПЭТ, ОФЭКТ или оптическая визуализация [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Последние методы обладают способностью количественно оценивать клеточные и молекулярные процессы, используя широкий спектр радиоактивно меченных и оптически активных малых молекул, часто сопряженных с таргетингом векторов, например, пептиды, антитела и т. д. [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

1.8.4 Ядерная диагностическая визуализация

Ядерная медицинская визуализация (также называемая радионуклидным сканированием) является эффективным диагностическим инструментом, поскольку она показывает не только анатомию (структуру) органа или части тела, но и функцию органа. Эта дополнительная «функциональная информация» позволяет ядерной медицине диагностировать некоторые заболевания и различные медицинские условия намного раньше, чем другие медицинские обследования, которые обеспечивают в основном анатомическую (структурную) информацию о части органа или тела. Ядерная медицина может быть ценной для ранней диагностики, лечения и профилактики многочисленных заболеваний и продолжает расти как мощный медицинский инструмент.

Метод исследования основан на ядерном распаде радионуклеиновых агентов, вводимых пациенту. На сегодняшний день ядерная визуализация подразделяется по типу обнаружения γ -лучей на две категории:

- Позитронно-эмиссионная томография(ПЭТ)
- Одиночная позитронно-эмиссионная или однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ)

Оба типа визуализации основаны на регистрации γ -излучения, испускаемого радиоактивными элементами, находящимися в тканях тела. Первая технология (ПЭТ) позволяет обнаруживать радиоактивные изотопы непрямым путем, посредством регистрации β^+ -излучения, испускаемого изотопами при контакте с клетками тела. Вторая технология (ОФЭКТ) нацелена на непосредственное обнаружение γ -излучения, возникающего при распаде радиоактивного агента [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

В отличие от других методов визуализации, ядерная медицинская визуализация фокусируется на изображении физиологических процессов в организме, таких как уровни метаболизма или уровни другой химической активности, вместо того, чтобы показывать анатомию и структуру. Области большей интенсивности, называемые «горячими точками», указывают, где накопилось большое количество радиоактивного пигмента и где наблюдается высокий уровень химической или метаболической активности. Менее интенсивные участки, или «холодные пятна», указывают на меньшую концентрацию радиоактивного агента и, следовательно, меньшую химическую активность.

1.8.5 Многофункциональная диагностическая визуализация

Концепция многофункциональности - новое направление в биомедицинской визуализации. В клиниках диагностика и лечение опухолей требуют морфологического и функционального мониторинга для оценки опухолевых стадий и ответа на терапию.

В этой связи были использованы несколько методов визуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), оптическую визуализацию (ОВ), компьютерную рентгеновскую томографию (КТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] Каждый из этих методов имеет свои сильные или слабые стороны с

точки зрения чувствительности, разрешения, глубины проникновения и соотношения сигнал-шум. Тем не менее, до сих пор нет единой техники, в которой все преимущества сводятся к одному, и поэтому в настоящее время исследователи сфокусированы на технической интеграции двух или более методов визуализации. **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]** Преимущество одновременной визуализации несколькими методами очевидно: возможность оценки сразу нескольких факторов, исключая влияние изменения состояния пациента, что может быть проблемой в случае двух отдельных медицинских процедур. Один зонд, объединяющий несколько методов визуализации, обещает полностью использовать возможности одновременной визуализации гибридного сканера.

1.9. Обоснование темы выбора диссертации.

В работе **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]** указана возможность использования легированных оксосульфатов и оксисульфидов лютеция, в качестве многофункциональных агентов для медицинской визуализации.

Оксосульфат лютеция, активированный европием, является многообещающим люминофором, который может служить детектором рентгеновского излучения в цифровой двумерной рентгеновской медицинской визуализации. Ионы лютеция, имеющие более высокую массу, имеют, соответственно и более высокое зарядовое число Z (71 против 64 для гадолиния), чем превосходят коммерчески производимый гадолиниевый контрастный агент, в тех случаях, когда значение коэффициента поглощения рентгеновских лучей и фотообразования имеет большее значение **[Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. Более высокая эффективность поглощения снижает количество контрастного агента, вводимого пациенту, при этом увеличивая достижимое разрешение изображений.

В качестве легирующего элемента выбран европий в связи с тем, что излучение красного цвета, свойственное иону Eu^{3+} , попадает в «окно прозрачности» тканей человеческого тела, находящееся приблизительно в диапазоне от 600 до 1200 нм [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Использование в качестве матрицы серосодержащее соединение РЗЭ представляет интерес, поскольку в статье *Osseni et al.* [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**], рассматривавшей соединение $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}$, указано на присутствие сильной полосы поглощения в диапазоне между 390 и 320 нм. Данная полоса поглощения соответствует переносу заряда $\text{S}^{2-} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$, и соответствует основным полосам излучения ртутной лампы (313, 334, и 365 нм), установленной на большинстве коммерческих эпифлуорисцентных микроскопов.

Использование именно оксосульфата обусловлено тем, что в отличие от сульфатов, обладают большей стабильностью и не растворимы в воде, что, в случае нарушения оболочки частицы, поможет снизить вредное воздействие ионов редкоземельного элемента на организм. Получение сульфидов по большей части сопряжено с воздействием высоких температур, паров серы или сероводорода, что делает синтез пожароопасным и вредным для организма. Поэтому подобные способы синтеза нежелательны в производстве медицинских препаратов.

Сферическая частица лучше всего подходит для создания ядра контрастного агента, поскольку частицы такой морфологии обеспечивают лучшее распространение контрастного агента в организме [**Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Для дальнейшего уменьшения рассеяния света в слое люминофора и, как результат, для уменьшения дефектов изображений, получаемых методами медицинской визуализации, контрастный агент должен иметь весьма малые размеры. Наноразмерные частицы рассеивают испускаемый свет в гораздо меньшей степени, чем их аналоги микронного размера, поскольку их размеры

меньше длины волны излучения, созданного при воздействии рентгеновских лучей [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

1.10. Выводы по литературному обзору

После изучения литературных данных, можно сделать следующие выводы:

Соединения редкоземельных элементов нашли широкое применение в различных областях медицинской визуализации.

Материалы на основе лютеция, легированные европием могут составить конкуренцию товарным гадолиниевым контрастным агентам применительно к рентгеновской компьютерной томографии из-за лучшего поглощения рентгеновского излучения.

В литературе отсутствуют данные о получении микро- и наноразмерных частиц соединения $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}$ методом соосаждения.

Глава 2

2.1. Характеристики используемых реактивов

Таблица 2.1

Характеристики основных и вспомогательных реактивов, использованных в работе

| Наименование реактива. Хим. формула | Марка | Нормативный документ | Содержание основного компонента, % | Факт. доля масс. примесей, % |
|---|---------------|---|------------------------------------|------------------------------|
| Оксид европия (III) Eu ₂ O ₃ | ЕвО-Ж | ТУ 48-4-524-90 с изм. 1-4 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 99.95 | 0.05 |
| Оксид лютеция (III) Lu ₂ O ₃ | ЛюО-И | | 99.95 | 0.04 |
| Кислота азотная HNO ₃ | х.ч. | ГОСТ 4461-77 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 65 | 0.0006 |
| Кислота серная H ₂ SO ₄ | х.ч | ГОСТ 4204-77 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 93,6-95,6 | 0.001 |
| Мочевина (карбамид) CH ₄ ON ₂ | ч.д.а | ГОСТ 6691-77 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 99,8 | 0,2 |
| Этиловый спирт C ₂ H ₅ OH | Высш. сорт | ГОСТ 18300-87 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 96,2 | 0,006 |
| Аргон газообразный, Ar | Высш. сорт | ГОСТ 10157-79 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 99.993 | 0.007 |

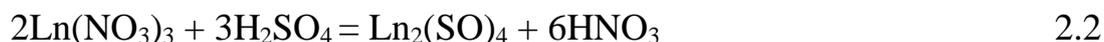
| | | | | |
|--|---------------|--|------|------|
| Агар микробиологический (C ₁₂ H ₁₈ O ₉) _n | Высш. сорт | ГОСТ 17206-96 [Ошибка! Источник ссылки не найден.] | 77,7 | 0,80 |
|--|---------------|--|------|------|

2.2.Метод синтеза

Синтез оксосульфатов редкоземельных элементов проводится в несколько этапов. На первом этапе происходит получение сульфатов РЗЭ из товарных оксидов. Затем, полученные сульфаты подвергаются совместному соосаждению в присутствии мочевины, после чего получившийся прекурсор сложного состава нагревается в муфельной печи при 800С.

2.2.1. Получение сульфатов редкоземельных элементов

Соединения Ln₂(SO₄)₃ получают по методике, описанной у [**Ошибка!**
Источник ссылки не найден.] из оксидов:



При растворении в азотной кислоте оксид РЗЭ переходит в нитрат согласно реакции 2.1. При добавлении в раствор нитрата РЗЭ серной кислоты, сульфат РЗЭ выпадает в осадок. Полученный осадок упаривается и прокаливается (870 К, 2 ч) для удаления остатков кислот.

2.2.2. Проведение синтеза наночастиц методом соосаждения

Процедура получения наночастиц методом соосаждения впервые описана в [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Для получения наночастиц Lu₂O₂SO₄:Eu методика изменена согласно исследованиям

[**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Метод основан на разложении мочевины при температурах выше 80 С.

В литературе нет четкого описания оптимальных условий молярного отношения мочевины к $\text{Ln}_2(\text{SO}_4)_3$, которые могут быть использованы для синтеза наночастиц $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ методом осаждения. Концентрации ионов Ln^{3+} и мочевины, использованные при данном исследовании, были основаны на исследовании [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**] и составляют $5.6 \cdot 10^{-3}$ моль/л для Ln^{3+} и 0,125 моль/л для мочевины.

Концентрации легирования 1, 3, 5 и 7 мол.% Eu^{3+} .

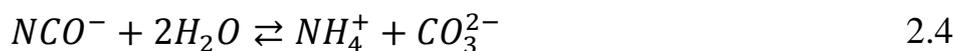
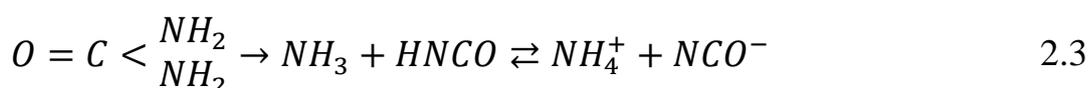
Расчёт навесок производился исходя из объема растворителя – 2 л.

Таблица 2.2.

Расчет навесок исходных веществ

| Легирование (%) | 1 | 3 | 5 | 7 |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| m $\text{Lu}_2(\text{SO}_4)_3$ (гр.) | 3,537072 | 3,429888 | 3,39416 | 3,322704 |
| m $\text{Eu}_2(\text{SO}_4)_3$ (гр.) | 0,033152 | 0,132608 | 0,165760 | 0,232064 |

Мочевина относится к классу амидов, которые при нагревании разлагаются по уравнению (2.3) с образованием аммиака и угольной кислоты. В водном растворе продукты распада подвергаются обратимому гидролизу (уравнение 2.4).



Находящиеся в растворе сульфаты редкоземельных элементов реагируют с продуктами гидролиза по уравнению (2.5), что приводит к получению сложного продукта – гидроксокарбонатсульфата лантаноида, содержащего некоторое количество кристаллизационной воды.

При нагревании этот продукт разлагается до оксисульфата лантаноида, двуокиси углерода и воды (2.6).

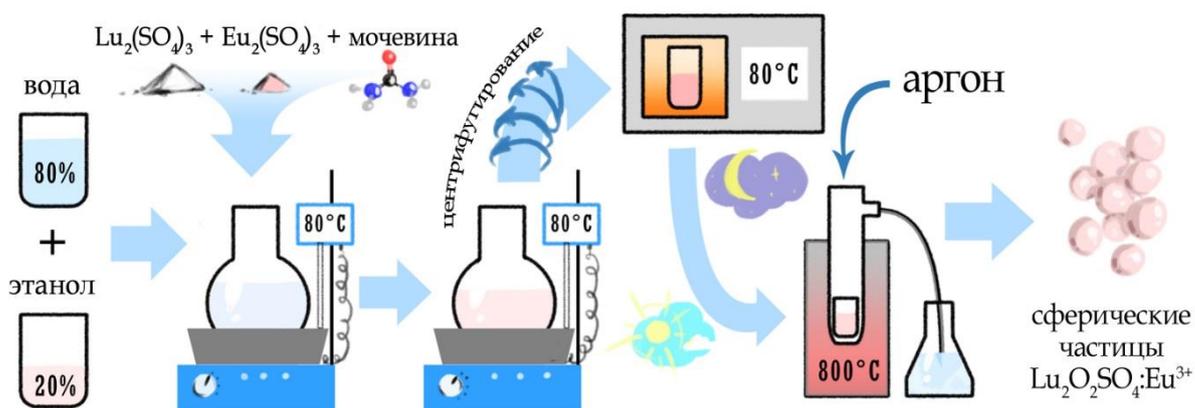


Рис. 2.1. Схема проведения синтеза частиц методом соосаждения

Растворителем является смесь бидистиллированной деионизированной воды и этилового спирта в соотношении 4 к 1 (80 % воды + 20 % спирта).

Навески сульфатов лютеция и европия растворяются в водно-спиртовой смеси совместно с мочевиной. Масса мочевины остается неизменной для каждого опыта и составляет 15 г.

Раствор помещается на масляную баню при температуре 80°C . Смесь из прозрачной становится мутной, что говорит об образовании в реакционной среде нерастворимых частиц. При непрерывном перемешивании смесь выдерживается в течении некоторого времени. Время выдерживания смеси влияет на размер получающихся сферических частиц.

Полученную суспензию необходимо отцентрифугировать при 6000 об/мин. Твердая часть суспензии 3 раза промывается бидистиллированной деионизированной водой, после чего сушится при 80°C в течении 12 часов. Высушенный осадок необходимо нагреть в потоке аргона в муфельной печи от комнатной температуры до 800°C , с шагом $5^\circ\text{C}/\text{мин.}$, после чего выдержать при 800°C в течение 2 часов. Полученное вещество будет иметь состав $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}$

2.3. Методы физико-химического анализа

2.3.1. Рентгенофазовый анализ

Основная задача при проведении рентгенофазового анализа это идентификация индивидуальных веществ и их смесей. Этот метод анализа является наиболее часто используемым в химии твердого тела за счет простоты исполнения и универсальности. На практике при изучении твердых веществ применяется метод порошка.

Рентгенофазовый анализ основан на индивидуальности дифракционной картины для каждой кристаллической фазы. В случае изучения смеси различных кристаллических веществ, дифракционная картина будет представлять собой суммарную дифракционную картину, интенсивности рефлексов индивидуальных веществ в которой будут пропорциональны количественному содержанию этого вещества в смеси.

Для определения индивидуальных фаз (кристаллических форм) используются дифрактограммы эталонных образцов кристаллического вещества или специальные картотеки, содержащие сведения о межплоскостных расстояниях и интенсивностях пиков. Самый полный и ежедневно обновляемый определитель фаз – картотека ASTM (Американское общество испытаний материалов) **[Ошибка! Источник ссылки не найден.Ошибка! Источник ссылки не найден.]**. В современных дифрактометрических базах данных информация о дифракционной картине вещества представлена в виде карточки вещества с уникальным идентификационным номером. Карточки группируются и предоставляются в виде программных комплексов (PDF, PDF 2.0, PDF 4.0). Среди отечественных электронных дифрактометрических баз данных самым часто используемым является комплекс программ PDWin 4.0, разработанный ОАО «Буревестник» **[Ошибка! Источник ссылки не найден.]**.

Принцип действия дифрактометра основан на дифракции рентгеновских лучей от атомных плоскостей кристаллической решетки исследуемого вещества. Рентгеновский луч, имеющий длину волны λ , падающую на кристалл, отражается системой плоскостей с кристаллографическими индексами (hkl), которые удовлетворяют уравнению Вульфа-Брэгга (2.7):

$$n\lambda = 2d(hkl) \cdot \sin\theta \quad 2.7$$

где $d(hkl)$ межплоскостное расстояние является отражением дифракционного пучка, а n - порядок отражения [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Дифрактометр использует схему фокусировки Брегга - Бретано. Схема горизонтальной фокусировки показана на рисунке 2.2. Источник излучения F и щель детектора S расположены на окружности R, в середину которой помещен плоский образец. При фокусировке плоскость образца касается круга фокусировки. Для этого плоскость образца устанавливается при $q = 0$ вдоль первичного пучка. Когда положение детектора изменяется, образец вращается на угол q , что составляет половину угла поворота детектора. Связь 1: 2 между волнами держателя образца и детектором с помощью зубчатой передачи. Источник излучения, расположенный на круге фокусировки, представляет собой проекцию фокуса трубки.

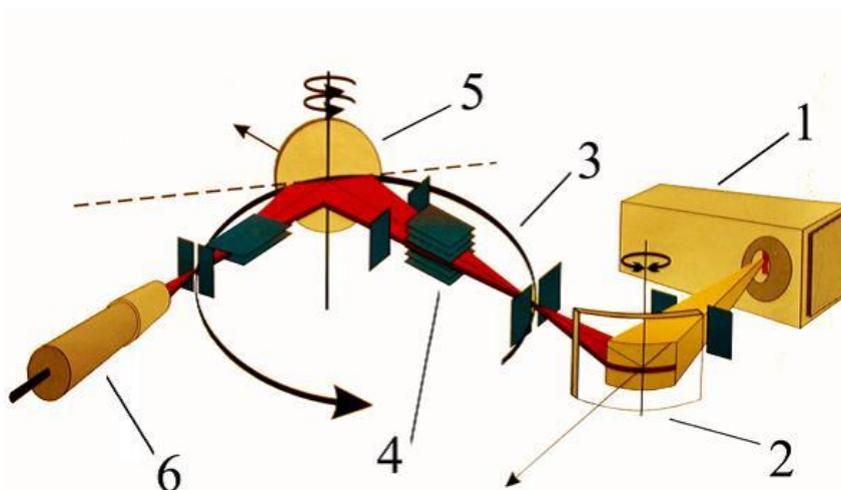


Рисунок 2.2. Схема фокусировки по Брэггу-Бретано. 1 – рентгеновская трубка, 2 – монохроматор, 3 – гониометр, 4 – щели, 5 – образец, 6 – детектор

Расхождение первичного пучка в горизонтальной плоскости ограничивается установкой заменяемых щелей разной ширины S_1 , S_2 , S_3 , а в вертикальной плоскости – установкой щелей Соллера между S_1 , S_2 , S_3 и детектором.

Все части, определяющие геометрию съемки, держатель образца и детектор установлены на гониометре. Держатель образца и детектор приводятся в действие синхронным электродвигателем для регистрации с помощью рентгеновского самописца. Скорость вращения образца и счетчика определяется редуктором. Чтобы синхронизировать вращение лентопротяжного устройства с образцом, по схеме отсчета выборки $q - 2q$ при заданных угловых интервалах гониометра к самописцу подаются сигналы (штрихи-метки). Держатель образца вставлен в специальное устройство, через которое во время рентгеновской съемки образца может вращаться относительно нормали плоскости отражения.

Интенсивность рентгеновских лучей, падающих на детектор, измеряется со скоростью счета импульсов $n = N / t$, где N - количество импульсов, зарегистрированных в момент времени t . Ошибка измерения тем ниже, чем выше интенсивность отражения, и чем дольше время измерения. Мерой искажения профиля пика является произведение $RC\zeta$, где RC - постоянная времени записывающего устройства, ζ - скорость записи. Точные значения углов $2q$ и максимально возможной яркости достигаются путем тщательной настройки устройства.

Правильность ориентации дифрактометра контролируется путем периодической регистрации спектров эталонного образца (например, порошка α -кварца или монокристалла). В то же время контролируется положение и интенсивность дифракционных пиков, а также фоновый уровень [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Структурно дифрактометр сконструирован как рама прибора, внутри которой на направляющих расположены высоковольтные рентгеновской

трубки источники, блок управления и сбора данных и блок управления приводом. На приборной стойке установлена специальная защита от прямого и отраженного рентгеновского излучения трубки двухконтурным гониометром в колонке дифрактометра. Управление, сбор данных, инициализация гониометра осуществляется с помощью автоматизированного оборудования [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В дифрактометре используется характеристическое рентгеновское К-излучение, источником которого является рентгеновская трубка, характеристика которой приведена в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Характеристика рентгеновской трубки [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

| Материал анода (атомный номер) | $V_{\text{возб.}}$, кВ | Тип излучения | λ , Å | $\lambda_{\text{Каср.}}$, Å |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| Cu (29) | 8,86 | α_1 | 1,54051 | 1,54178 |
| | | α_2 | 1,54433 | |
| | | β_3 | 1,39217 | |

Для уменьшения влияния непрерывного рентгеновского излучения (называемого сплошным, белым или тормозным излучением), которое всегда присутствует в рентгеновском спектре, и других нежелательных факторов используется монохроматизация первичного или дифрагированного пучка рентгеновских лучей с помощью кристаллов-монокроматоров, селективно-поглощающие фильтры (β -фильтры), амплитудная дискриминация импульсов [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Съемка дифракционных спектров проводилась рентгеновским дифрактометром ДРОН-7 (рис. 2.3)



Рис. 2.3. Дифрактометр «ДРОН-7»

2.3.2. Инфракрасная спектроскопия

Инфракрасная спектроскопия - универсальный физико-химический метод, позволяющий использовать структурный и групповой анализ вещества для определения его структуры, количественного состава и характера его взаимодействия с ИК-излучением.

Метод основан на явлении поглощения электромагнитного излучения в инфракрасном диапазоне группами атомов исследуемого вещества, которое при взаимодействии с молекулой вызывает изменение вращательного и осциллирующего состояний химической связи. Из положения в спектре максимумов поглощения можно определить, какие химические связи присутствуют в веществе. Оптические спектры подчиняются общим законам электромагнитного излучения [**Ошибка! Источник ссылки не найден.,** **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Исследование материалов в форме порошков проводили на ИК-Фурье-спектрометре F01R 1201 (рис.2.4). Образец для исследования был приготовлен

в виде таблетки обожженного бромида калия. Таблетка устанавливается в держателе и помещается в пучок лучей, после чего регистрировали спектр.

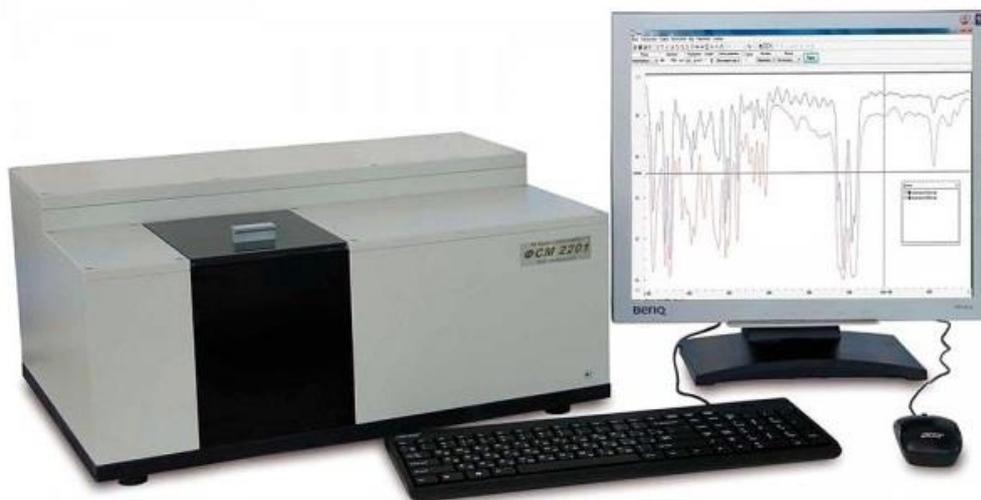


Рисунок 2.4. ИК Фурье-спектрометр ФСМ 1201

Инфракрасные спектры обычно регистрируются как процент от пропускаемости, измеряемый в волновых числах (cm^{-1}). Поглощение или оптическая плотность связаны с уровнем пропускаемости через уравнение 2.8.

$$A = -\lg I/I_0. \quad 2.8$$

Пропускание (T) = 100 %, при $A = 0$ и равно отношению I/I_0 .

Схематическое изображение любого спектрального устройства (рис. 2.5) состоит из трех основных частей: Освещение (I), Спектральная (оптическая) часть (II) и регистрирующая часть (III). Осветительная часть содержит источник света (1) и линзы конденсатора или зеркала (2), которые равномерно освещают входную щель устройства (4). В кювете (3) установлены исследуемый образец и эталонный образец.

В спектральной части (монохроматор) содержится входной объектив (5), диспергирующая система (6) и выходной объектив (7). В фокальной плоскости (8) установлено записывающее устройство (9).

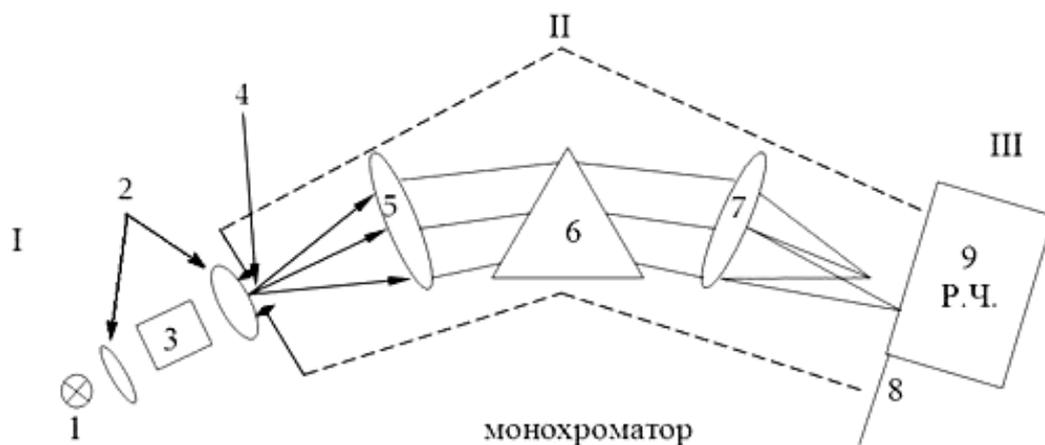


Рисунок 2.5. Принципиальная схема спектрального прибора

В видимой и близлежащей инфракрасной области используются газонаполненные лампы с вольфрамовой нитью, в коротковолновой и средней областях – штифты Нернста или силитовые стержни, называемые глобарами. Глобар изготовлен из карбида кремния, его диаметр 4-6 мм; рабочее напряжение 35-50 В, рабочая сила тока 3-5 А, интенсивность излучения 150-250 Вт.

Монохроматор - это оптический прибор, который позволяет проводить измерения в широком спектральном диапазоне и в очень узком диапазоне длин волн. Основным элементом монохроматора является дисперсионная система в виде призмы или дифракционной решетки. Фокусирующими элементами являются зеркала, так как невозможно создать линзы, которые прозрачны в обычном инфракрасном диапазоне частот.

Приемники излучения делятся на термические и фотоэлектрические. В ИК-областях спектра в качестве приемников используются фотоэлементы фоторезисторы, болометры. Принцип работы болометра состоит в регистрации изменения электрического сопротивления теплочувствительного элемента при нагревании. Инфракрасное излучение, падающее на болометр, вызывает слабые токи низкого напряжения, которые, будучи усиленными усилителем переменного тока затем регистрируются и образуют спектральную кривую [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

2.3.3. Растровая электронная микроскопия

Электронно-микроскопический метод исследования распространился на различные области науки и техники. Электронный микроскоп, благодаря его высокому разрешению (более чем на два порядка выше светового микроскопа), позволяет наблюдать мелкие особенности и детали структуры микроатомов на атомном уровне. Эти устройства классифицируются в соответствии с их назначением на просвечивающие (ПЭМ) и сканирующие (РЭМ) электронные микроскопы. Первый позволяет исследовать образцы во время прохождения электронов сквозь образец, а другой - во вторичных или рассеянных электронах [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

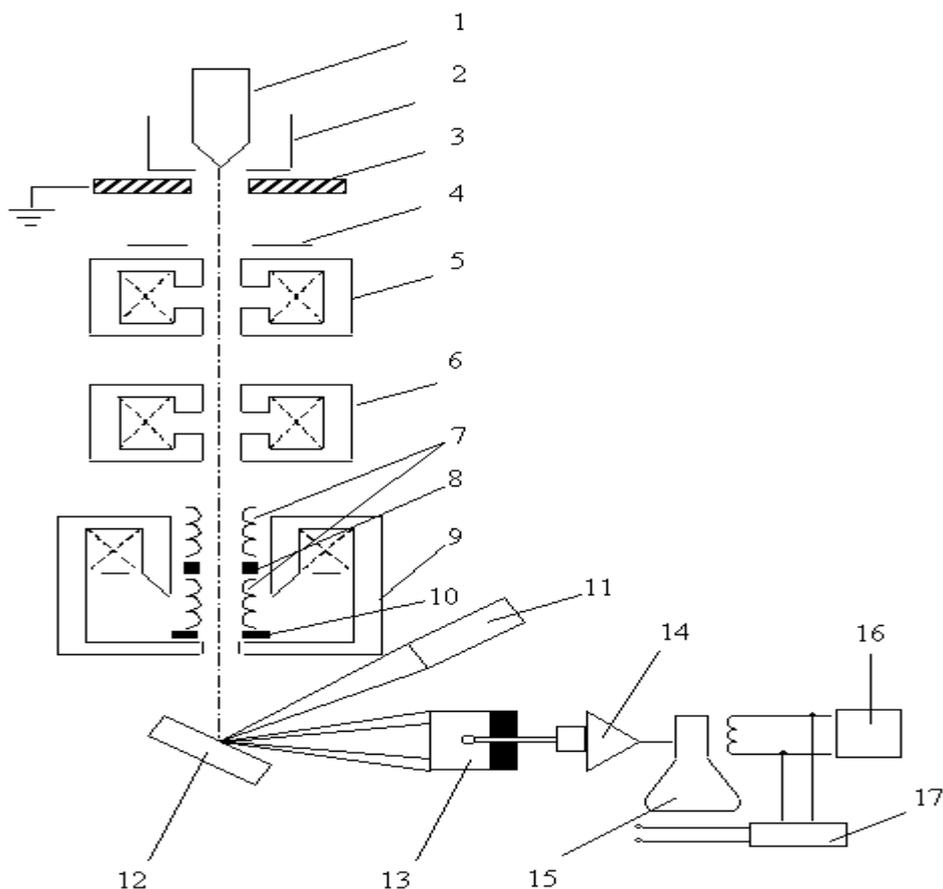


Рис 2.6. Принципиальная схема растрового электронного микроскопа: 1 – 3 – электронной пушки, 4 – 10 – эмитирующей электроны; электронно-оптической системы, 12 – формирующей электронный зонд и обеспечивающей его сканирование на поверхности образца; 11 – 17 – системы, формирующей изображение

Сканирующий растровый электронный микроскоп (РЭМ) JSM-6510LV JEOL разработан для изучения тонкой структуры различных твердых

материалов во вторичных, отраженных и поглощенных электронах и для изучения поверхности сломов посредством визуального наблюдения и фотосъемки [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Изображение сканирующего электронного микроскопа изучаемого объекта формируется путем сканирования поверхности образца точно сфокусированным (5-10 нм) пучком электронов, называемым электронным зондом. Диаметр зонда может составлять от 5 до 1000 нм. При взаимодействии электронов с поверхностью исследуемого материала существует ряд сложных процессов, которые приводят к появлению различных излучений другого рода. Эти выбросы могут быть записаны с использованием разных приборов и датчиков. Для формирования картины поверхности используются отраженные электроны и вторичные электроны. Сигналы, созданные ими после их номеров регистрационного номера, усиливаются, а затем используются для изображения модуляции яркости на ЭЛТ, которое синхронно сдвигом зонда сканирующего электронного микроскопа. Таким образом, пятно на экране электронно-лучевой трубки помещается между каждой точкой на поверхности образца. Яркость пикселей пропорциональна интенсивности сигнала от соответствующей точки при изучении площади поверхности появления электронного пучка. Изображение поверхности достигается с не очень высоким разрешением, но имеет сильный черно-белый контраст. Такой режим может быть полезен для изучения структуры металлографических разрезов.

Использование вторичного электронного сигнала позволяет достичь наивысшего разрешения, поскольку вторичные электроны генерируются в слое толщиной около 1 нм, а зона их возникновения ограничена площадью вокруг падения электронного пучка. Контраст изображения немного ниже, чем при использовании отраженных электронов, но имеет стереометрический характер.

Важным преимуществом сканирующей электронной микроскопии является сочетание высокого разрешения (до 10 нм; использование катодов из

гексаборида лантана позволяет увеличить разрешающую способность до 5 нм) с большой глубиной резкости. Это позволяет проводить высококачественные исследования поверхности грубых образцов. В некоторых устройствах вместо катода используется эмиссионная пушка, что позволяет достичь очень узких электронных пучков и довести предельное разрешение до 0,5 нм. Следует отметить, что предельное разрешение грубых образцов будет значительно меньше, чем у гладких.

К недостатком метода РЭМ относится возможность исследования только токопроводящих образцов. Для исследования диэлектрических материалов на их поверхности обычно наносят тонкую пленку электропроводящего вещества, такого как углерод. Возможны, также, другие способы подготовки образцов диэлектриков к исследованию при помощи РЭМ.

Формируются в электронный луч (зонд) с помощью системы диафрагм, линз, стигматоров и т.п. Отклоняющие катушки, соединенные с генератором, обеспечивают синхронную с электронно-лучевой трубкой развертку (сканирование) электронного зонда по изучаемому участку поверхности образца. Формирование яркости изображения осуществляется по сигналам от детекторов отраженных электронов, вторичных электронов и рентгеновского излучения. Управление увеличением (от 20 до 10000) осуществляется специальным устройством путем изменения отношения амплитуд развертки луча по экрану и электронного зонда по образцу.

В связи с тем, что при облучении материала электронами возникает рентгеновское излучение в РЭМ широкое применение находит также метод рентгеноспектрального микроанализа (РСМА). Поэтому почти для всех растровых электронных микроскопов предусмотрено конструктивное совмещение этих методов. Имеется возможность регистрировать спектры длин волн компонентов рентгеновского излучения и энергий рентгеновских квантов. Это обеспечивает проведение высокочувствительного (десятые –

тысячные доли процента) качественного и количественного анализа химического состава поверхности изучаемого материала, в том числе в отдельно выбранной точке. Пространственное разрешение РСМА составляет до 200-500 нм и сильно зависит от качества подготовки поверхности образцов [Ошибка! Источник ссылки не найден.-Ошибка! Источник ссылки не найден.]



Рис 2.7 Растровый электронный микроскоп JEOL JSM-6510LV

2.3.4. Люминесцентная микроскопия

Свечение вещества под воздействием света с определенной длиной волны называется люминесценцией. Для исследования люминесцирующих веществ применяются люминесцентные микроскопы. Они широко применяются в различных областях науки – при цитологических или гистохимических исследованиях в медицине, в микробиологии и химии.

Конструктивно люминесцентный микроскоп отличается от обычного оптического микроскопа проходящего света наличием специального блока светофильтров и светоделительной пластины (дихроичное зеркало). Эта полупрозрачная пластина предназначена для того, чтобы возбуждающее излучение, отражаясь от пластины, попадало на исследуемый образец, в то

время как регистрируемое излучение свободно проходило сквозь нее, чтобы быть зафиксированным детектором или увиденным оператором. Принципиальная схема люминесцентного микроскопа представлена на рисунке 2.8.

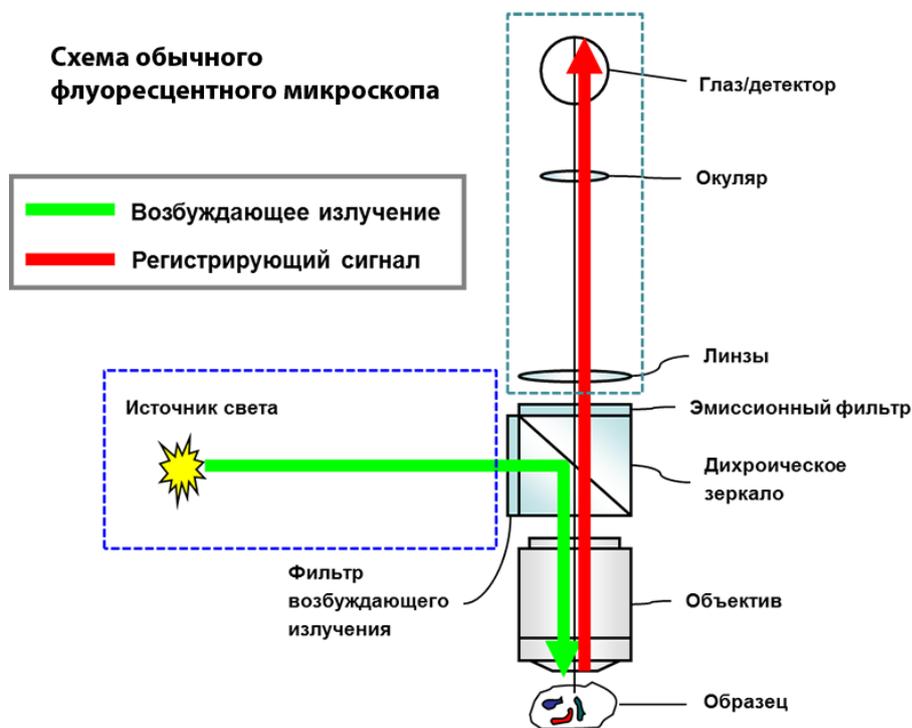


Рис 2.8 Схема оптического люминесцентного микроскопа

В качестве источника излучения применяются ртутные лампы, поскольку они, как и все газоразрядные лампы, обладают дискретным спектром излучения, в отличие от обычных ламп с нитью накаливания, спектр излучения которых непрерывен [Ошибка! Источник ссылки не найден].

Исследования проводились на люминесцентном светодиодном микроскопе «МИКРОМЕД 3 ЛЮМ LED»



Рис 2.9. Люминесцентный светодиодный микроскоп «МИКРОМЕД 3 ЛЮМ LED»

2.3.5. Люминесцентная спектроскопия

В отличие от других спектральных методик исследования, люминесцентная спектроскопия построена на регистрации зависимости, являющейся функцией от двух переменных характеристик, напрямую связанных с исследуемым веществом - длины волны возбуждения (λ_{ex}) и длины волны испускания (λ_{em}). Если длина волны возбуждения поддерживается на некотором заданном уровне (т.е. является константой), то зарегистрированная зависимость является зависимостью интенсивности люминесцентного испускания от длины волны, а полученный спектр будет называться спектром люминесценции. Если же регистрируется λ_{ex} при постоянной λ_{em} , то полученный спектр будет спектром возбуждения люминесценции и представлять собой спектральную зависимость эффективности возбуждения люминесценции от длины волны.

Люминесцентные методы включают в себя исследования с использованием флуоресценции (флуориметрия) и фосфоресценции (фосфориметрия). Наиболее широко люминесцентные измерения используются как методы анализа и контроля за протеканием химических и

биохимических реакций, а также для кинетических исследований быстрых реакций электронно-возбужденных молекул.

Применение люминесценции для аналитических целей включает широкую область использования ее для идентификации веществ, для обнаружения малых концентраций веществ, для контроля изменений, претерпеваемых веществом, для определения степени чистоты веществ. Широко применяются измерения люминесценции при изучении кинетики обычных химических реакций. Высокая чувствительность метода позволяет фиксировать малую степень превращения веществ, а иногда по люминесценции промежуточных соединений становится возможным установить механизм химической реакции [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Принципиальная схема флуориметра показана на рисунке 2.10.

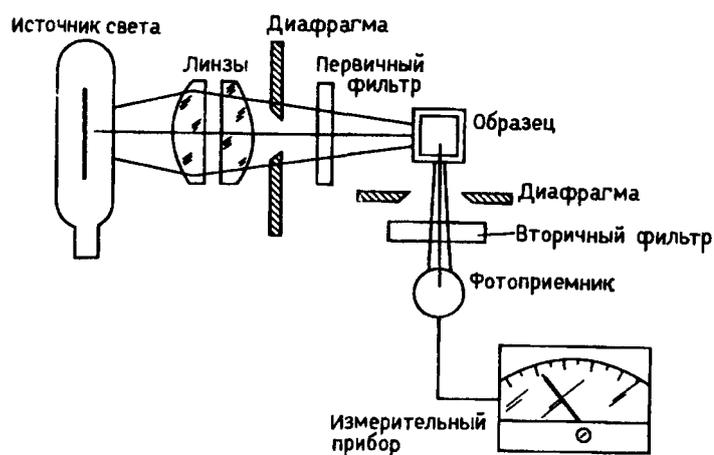


Рис 2.10. Схема работы флуориметра

Установка для изучения флуоресценции состоит из источника света, светофильтров и регистрирующей системы. Для уменьшения фона падающего света, фотоприемник обычно располагают под прямым углом к пучку падающего света.

Для измерения люминесценции в качестве источников света используются различные газоразрядные лампы: лампы высокого давления

(водородные, дейтериевые, ртутные) и лампы сверхвысокого давления (ксеноновые, аргоновые и т.д.).

Светофильтр, установленный до исследуемого образца, называется первичным и служит для выделения определенного диапазона длин волн, соответствующих λ_{ex} исследуемого вещества. Светофильтр, находящийся после образца, называется вторичным. Он расположен непосредственно перед фотоприемником, а его задача – исключить влияние различных излучений, испускаемых не исследуемым веществом. Такая схема расположения фильтров носит название метода скрещенных фильтров.

Для большинства люминесцентных исследований требуется не только определить яркость свечения образца, но и установить распределения энергии в спектрах возбуждения и излучения. Подобные измерения выполняются при помощи спектрофлуориметра. Основное различие схемы спектрофлуориметра от схемы флуориметра (представленной на рисунке 2.10) в том, что первичный и вторичный светофильтры заменяются монохроматорами возбуждения и регистрации. Также, разложение светового потока на спектр в случае спектрофлуориметра выполняется дифракционными решетками [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]

Измерения проводились на спектрофлуориметре Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon). Данный прибор предназначен для получения спектров люминесценции, спектров возбуждения люминесценции, измерения времен жизни возбужденных состояний молекул, изучения молекулярной динамики в растворах. Использование двойных монохроматоров в каналах возбуждения и эмиссии, сверхмощной ксеноновой лампы в качестве источника излучения и системы детектирования, работающей на основе счета единичных фотонов, позволяет достичь уникальной чувствительности и соотношения сигнал/шум. Прибор оснащен системой измерения времени жизни флуоресценции на основе технологии времякоррелированного счета единичных фотонов (TCSPC) для измерения кинетики затухания эмиссии в диапазоне от 0,1 нс до

нескольких секунд. Наличие в комплекте интегрирующей сферы Quanta-φ с оптоволоконной оптикой дает возможность прямого измерения квантовых выходов люминесценции. Прибор позволяет получать спектры эмиссии с возможностью как радиального, так и фронтального наблюдения образца. Источником возбуждения служат: ксеноновая лампа мощностью 450 Вт с защитой от озона и ксеноновая импульсная лампа мощностью 150 Вт [Ошибка! Источник ссылки не найден.].



Рис 2.11. Спектрофлуориметр Fluorolog-3 (Horiba Jobin Yvon)

2.3.6. Рентгеновская компьютерная томография

Компьютерная томография — это сравнительно новый метод лучевых исследований, позволяющий получить послойное изображение исследуемого образца.

Структуры в томографическом изображении представлены различными оттенками серого. Создание этих оттенков серого основывается на основных принципах излучения. Рентгеновский луч состоит из пучков энергии, известных как фотоны. Эти фотоны могут проходить или перенаправляться (т. е. рассеиваться) в структуре. Третий вариант заключается в том, что фотоны могут поглощаться данной структурой в различных количествах в зависимости от силы (средней энергии фотонов) рентгеновского луча и

характеристик структуры на ее пути. Степень уменьшения луча - явление, называемое затуханием.

В обычной рентгенографии рентгеновский луч проходит через образец и воздействует на фотографическую пленку. Аналогично, в компьютерной томографии рентгеновский луч проходит через образец и регистрируется детекторами. В обоих случаях количество рентгеновских фотонов, проходящих через объект, определяет оттенки серого на изображении. Количество взаимодействующих фотонов зависит от толщины, плотности и атомного номера объекта [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В основу методики рентгеновской компьютерной томографии составляет регистрация величины линейного ослабления рентгеновских лучей при прохождении сквозь исследуемый объект путем обработки полученных проекций.

Регистрируемая величина называется линейный коэффициент ослабления (μ , измеряется в см^{-1}). Для любого вещества она зависит и от состава, и от энергии падающего излучения. Для известной энергии рентгеновского излучения коэффициент μ будет определяться по формуле 2.9:

$$\mu = \mu_m \cdot \rho \quad 2.9$$

Где μ_m – массовый коэффициент ослабления рентгеновского излучения исследуемого вещества при той же известной энергии ($\text{см}^2/\text{г}$), а ρ – плотность исследуемого вещества в $\text{г}/\text{см}^3$.

В случае композитных материалов определение массового коэффициента ослабления проводят по формуле 2.10:

$$\mu_m = \sum \rho_i \cdot \mu_{m_i} \quad 2.9$$

где ρ_i – относительное массовое содержание в материале i -го элемента, имеющего массовый коэффициент ослабления μ_{m_i} .

Томографическое сканирование может выполняться по двум схемам – веерно-лучевой и конусно-лучевой (рис 2.12).

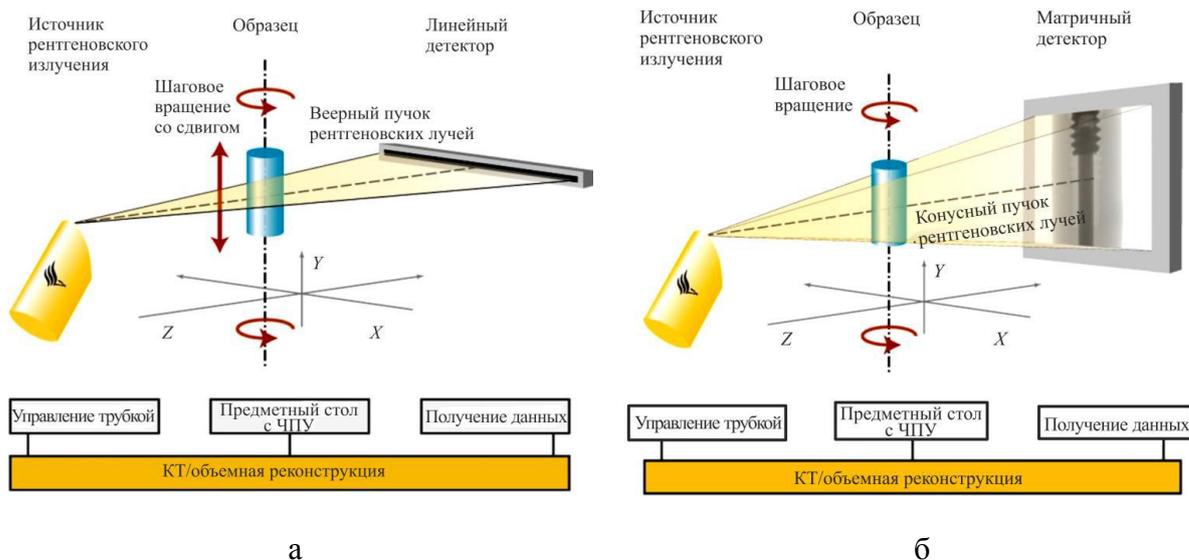


Рис. 2.12. Схема рентгеновской томографии с веерно-лучевым (а) и конусно-лучевым (б) типами сканирования

В первом случае (рис. 2.12. а) пучок рентгеновского излучения регистрируется линейным детектором. Для такой схемы регистрации пучок излучения должен предварительно пройти коллимацию, чтобы избежать появления дополнительных рентгеновских излучений от областей, находящихся вне плоскости между источником и детектором. Для создания полного изображения, образец перемещается по вертикальной оси в пучке рентгеновского излучения.

Сканирование по конусно-лучевой схеме (рис. 2.12.б) позволяет получить трехмерное представление исследуемого образца, путем его поворота вокруг своей оси на 360° . Полученный массив плоских изображений затем обрабатывается для реконструкции трехмерной модели поглощения в образце [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Рентгеновское излучение, используемое в компьютерной томографии, получают с использованием рентгеновских трубок. В рентгеновской трубке электроны, испускаемые термоэлектронным излучением из катода, состоящего из нагретой нити и фокусирующей чашки, ускоряются высоким напряжением и фокусируются в пучок, так что они попадают на мишень, которая образует часть анода (рисунок 2.13.). Эти электроны называются

электронами снаряда. Рентгеновские лучи создаются внезапным замедлением электронов снаряда ядрами материала мишени или столкновением электронов снаряда с электронами в атомах мишени. Они называются тормозным и характеристическим рентгеновским излучением лучами соответственно.

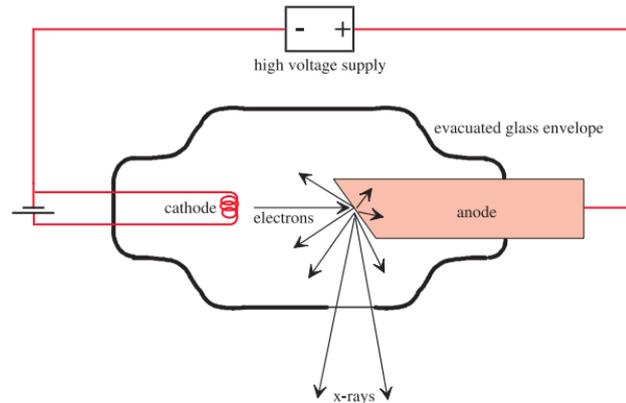


Рис. 2.13. Схема источника рентгеновского излучения (рентгеновской трубки)

Рентгеновские трубки, используемые в медицинской компьютерной томографии, обычно работают при потенциалах в диапазоне от 100 кВ до 150 кВ.

Возникновение тормозного излучения происходит, когда электрон замедляется кулоновским взаимодействием с электростатическим полем ядра мишени. Когда электрон замедляется, он теряет кинетическую энергию, которая преобразуется в электромагнитное излучение, то есть ускоренный (или замедленный) заряд будет излучать электромагнитное излучение.

Характерные рентгеновские лучи возникают из вакансий, которые создаются в электронных оболочках, когда атомы мишени ионизируются электронами снаряда. Электроны из наружных оболочек выпадают для заполнения вакансии и высвобождения их избыточной энергии в виде рентгеновских лучей. Характерные рентгеновские лучи являются моноэнергетическими. Их энергии зависят от энергий связи электронов в электронных оболочках, которые, в свою очередь, зависят от типа атомов в аноде [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Исследования проводились на промышленном компьютерном томографе YXLON MU2000-D (рис. 2.14) при мощности излучения в 100 кВ.



Рис. 2.14. Промышленный рентгеновский томограф YXLON MU2000-D

Глава 3. Получение, морфология частиц, люминесцентно-спектральные свойства, рентгеноконтрастные свойства микро- и наночастиц $\text{Lu}_2\text{O}_3\text{SO}_4:\text{Eu}$

Глава изъята из публичного доступа по решению автора работы.

Заключение

1. Проведен синтез сферических микро- и наночастиц оксисульфата лютеция-европия ($\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$) методом соосаждения в водно-спиртовой среде в присутствии продуктов разложения мочевины.

2. Доказано, что при увеличении времени синтеза средний размер сферической частицы увеличивается, а ее форма сильнее отклоняется от сферической.

3. Доказано, что соединение $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ обладает люминесцентными свойствами. Максимальная интенсивность свечения достигается при 5 мол.% Eu^{3+} .

4. Доказано, что соединение $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ обладает рентгеноконтрастными свойствами. С ростом концентрации соединения в образце, способность к поглощению рентгеновского излучения монотонно увеличивается.

5. Сферическая форма частиц, сравнительно малые, для данного метода синтеза, размеры, способность к люминесценции в области «окна прозрачности» биологических тканей и способность к поглощению рентгеновского излучения, позволяет сделать вывод о возможности применения частиц $\text{Lu}_2\text{O}_2\text{SO}_4:\text{Eu}^{3+}$ в качестве контрастных агентов многофункциональной медицинской визуализации.

Список литературы.

1. Amoroso A. J., Pope S. J. A. Using lanthanide ions in molecular bioimaging //Chemical Society Reviews. – 2015. – Т. 44. – №. 14. – С. 4723-4742.
2. Heffern M. C., Matosziuk L. M., Meade T. J. Lanthanide probes for bioresponsive imaging //Chemical reviews. – 2013. – Т. 114. – №. 8. – С. 4496-4539.
3. Hermann P. et al. Gadolinium (III) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes //Dalton Transactions. – 2008. – №. 23. – С. 3027-3047.
4. Geraldes C. F. G. C., Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging //Contrast media & molecular imaging. – 2009. – Т. 4. – №. 1. – С. 1-23.
5. Davies G. L., Kramberger I., Davis J. J. Environmentally responsive MRI contrast agents //Chemical Communications. – 2013. – Т. 49. – №. 84. – С. 9704-9721.
6. Chen G., Yang C., Prasad P. N. Nanophotonics and nanochemistry: controlling the excitation dynamics for frequency up-and down-conversion in lanthanide-doped nanoparticles //Accounts of chemical research. – 2013. – Т. 46. – №. 7. – С. 1474-1486.
7. Chen G. et al. Upconversion nanoparticles: design, nanochemistry, and applications in theranostics //Chemical reviews. – 2014. – Т. 114. – №. 10. – С. 5161-5214.
8. Kattel K. et al. A facile synthesis, in vitro and in vivo MR studies of D-glucuronic acid-coated ultrasmall Ln₂O₃ (Ln= Eu, Gd, Dy, Ho, and Er) nanoparticles as a new potential MRI contrast agent //ACS applied materials & interfaces. – 2011. – Т. 3. – №. 9. – С. 3325-3334..

9. Faucher L. et al. Rapid synthesis of PEGylated ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles for cell labeling and tracking with MRI //ACS applied materials & interfaces. – 2012. – Т. 4. – №. 9. – С. 4506-4515.
10. Mayer F., Peters J. A., Djanashvili K. Microwave-Assisted Seeded Growth of Lanthanide-Based Nanoparticles for Imaging and Therapy //Chemistry-A European Journal. – 2012. – Т. 18. – №. 26. – С. 8004-8007.
11. Norek M. et al. Tuning of the size of Dy₂O₃ nanoparticles for optimal performance as an MRI contrast agent //Journal of the American Chemical Society. – 2008. – Т. 130. – №. 15. – С. 5335-5340..
12. Machida M. et al. Ln dependence of the large-capacity oxygen storage/release property of Ln oxysulfate/oxysulfide systems //Chemistry of materials. – 2007. – Т. 19. – №. 4. – С. 954-960..
13. Сульфаты и окисульфиды редкоземельных элементов: монография / О.В. Андреев, Ю.Г. Денисенко, В.Г. Бамбуров, Е.И. Сальникова, Н.А. Хритохин, П.О. Андреев, А.А. Полковников. Тюмень : Издательство ТюмГУ, 2017. 288 с.
14. Zhang W., Arends I. W. C. E., Djanashvili K. Nanoparticles of lanthanide oxysulfate/oxysulfide for improved oxygen storage/release //Dalton Transactions. – 2016. – Т. 45. – №. 36. – С. 14019-14022.
15. Ландсберг Г. С. Оптика. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2003. 647 с.
16. Пустоваров В.А. Люминесценция и релаксационные процессы в диэлектриках. Екатеринбург. 2015. 115с.
17. Lian J., Sun X., Li X. Synthesis, characterization and photoluminescence properties of (Gd_{1-x}, Eu_x)₂O₂SO₄ sub-microphosphors by homogeneous precipitation method //Materials Chemistry and Physics. – 2011. – Т. 125. – №. 3. – С. 479-484.
18. Chen Q. et al. A novel co-precipitation synthesis of a new phosphor Lu₂O₃: Eu³⁺ //Journal of the European Ceramic Society. – 2007. – Т. 27. – №. 1. – С. 191-197.

19. Uhlich D., Plewa J., Jüstel T. Phase formation and characterization of $\text{Sr}_3\text{Y}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$, $\text{Sr}_3\text{In}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$, and $\text{Ca}_3\text{Ga}_2\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ doped by trivalent europium //Journal of Luminescence. – 2008. – T. 128. – №. 10. – C. 1649-1654.
20. Porcher P. et al. Preparation and optical properties of europium-activated rare earth oxysulfates //Journal of Solid State Chemistry. – 1983. – T. 46. – №. 1. – C. 101-111.
21. Volanti D. P. et al. The role of the Eu^{3+} ions in structure and photoluminescence properties of $\text{SrBi}_2\text{Nb}_2\text{O}_9$ powders //Optical Materials. – 2009. – T. 31. – №. 6. – C. 995-999.
22. Li Z. et al. A new promising phosphor, $\text{Na}_3\text{La}_2(\text{BO}_3)_3: \text{Ln}$ ($\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Tb}$) //Journal of Solid State Chemistry. – 2005. – T. 178. – №. 12. – C. 3624-3630.
23. Mazzo T. M. et al. $\text{CaTiO}_3: \text{Eu}^{3+}$ obtained by microwave assisted hydrothermal method: A photoluminescent approach //Optical Materials. – 2010. – T. 32. – №. 9. – C. 990-997.
24. Machida M. et al. Large-capacity oxygen storage by lanthanide oxysulfate/oxysulfide systems //Chemistry of materials. – 2005. – T. 17. – №. 6. – C. 1487-1492.
25. Shen, W.; Naito, S.; Adv. Mater. Res. (Durnten-Zurich, Switz.) 2014, 886, 196-199.
26. Nijssen J. F. W. et al. Holmium-166 poly lactic acid microspheres applicable for intra-arterial radionuclide therapy of hepatic malignancies: effects of preparation and neutron activation techniques //European journal of nuclear medicine. – 1999. – T. 26. – №. 7. – C. 699-704.
27. Lu N., Song X., Zhang J. Microstructure and fundamental properties of nanostructured gadolinium (Gd) //Materials Letters. – 2009. – T. 63. – №. 12. – C. 1089-1092.
28. Osseni S. A. et al. Gadolinium oxysulfide nanoparticles as multimodal imaging agents for T 2-weighted MR, X-ray tomography and photoluminescence //Nanoscale. – 2014. – T. 6. – №. 1. – C. 555-564.

29. Truillet C. et al. Bifunctional polypyridyl-Ru (II) complex grafted onto gadolinium-based nanoparticles for MR-imaging and photodynamic therapy //Dalton Transactions. – 2013. – T. 42. – №. 34. – C. 12410-12420.
30. Peters J. A., Djanashvili K. Lanthanide loaded zeolites, clays, and mesoporous silica materials as MRI probes //European Journal of Inorganic Chemistry. – 2012. – T. 2012. – №. 12. – C. 1961-1974.
31. Bridot J. L. et al. Hybrid gadolinium oxide nanoparticles: multimodal contrast agents for in vivo imaging //Journal of the American Chemical Society. – 2007. – T. 129. – №. 16. – C. 5076-5084.
32. Shaterian, M.; Rezvani, M.A.; Shahsavandi, V.; Qasemi, K. J. NanoStruct. 2017, 7, 97-102
33. Assouline J. G., Sweeney S. K. Contrast imaging applications for lanthanide nanoparticles : заяв. пат. 14415041 США. – 2015.
34. Ning-Qi L. et al. Single-step fabrication of Gd₂O₃@ SiO₂ nanoparticles for use as MRI contrast agents by pulsed laser ablation in liquid //Chinese Physics Letters. – 2013. – T. 30. – №. 3. – C. 038101.
35. Landfester K. Miniemulsions for nanoparticle synthesis //Colloid chemistry II. – Springer, Berlin, Heidelberg, 2003. – C. 75-123.
36. Soenen S. J. et al. (Intra) cellular stability of inorganic nanoparticles: effects on cytotoxicity, particle functionality, and biomedical applications //Chemical reviews. – 2015. – T. 115. – №. 5. – C. 2109-2135.
37. Toy R. et al. Shaping cancer nanomedicine: the effect of particle shape on the in vivo journey of nanoparticles //Nanomedicine. – 2014. – T. 9. – №. 1. – C. 121-134.
38. Kihara T. et al. Effect of composition, morphology and size of nanozeolite on its in vitro cytotoxicity //Journal of bioscience and bioengineering. – 2011. – T. 111. – №. 6. – C. 725-730.

39. Bellin M. F., Van Der Molen A. J. Extracellular gadolinium-based contrast media: an overview //European journal of radiology. – 2008. – T. 66. – №. 2. – C. 160-167.
40. Hasebroock, Kendra M., and Natalie J. Serkova. Toxicity of MRI and CT contrast agents //Expert opinion on drug metabolism & toxicology – 2009 - T. 5 - №4 – C.403-416
41. Choi H. S. et al. Renal clearance of quantum dots //Nature biotechnology. – 2007. – T. 25. – №. 10. – C. 1165.
42. Xie J. et al. Ultrasmall c (RGDyK)-coated Fe₃O₄ nanoparticles and their specific targeting to integrin α v β 3-rich tumor cells //Journal of the American Chemical Society. – 2008. – T. 130. – №. 24. – C. 7542-7543.
43. Elke M. The centenary of WC Roentgen's discovery: A look at developments in science, clinical radiologic practice and environmental problems //Experientia. – 1995. – T. 51. – №. 7. – C. 637-639.
44. Kiran H. S., Murthy K. A. S., Balaji B. An “Airy” Image //Iranian journal of medical sciences. – 2012. – T. 37. – №. 1. – C. 64-67.
45. Held M. A., Boulaflous A., Brandizzi F. Advances in fluorescent protein-based imaging for the analysis of plant endomembranes //Plant physiology. – 2008. – T. 147. – №. 4. – C. 1469-1481.
46. Weissleder, R., Umar Mahmood. Molecular imaging.// Radiology – 2001 – T. 219. - №. 2. - C. 316-333.
47. Thakur M, Lentle BC. Report of a summit on molecular imaging. //Radiology. – 2005 – T.236 - № 3 – C 753-755.
48. Orsel J. G., Schaeffter T. Molecular Imaging and applications for pharmaceutical R&D //Modern Biopharmaceuticals: Design, Development and Optimization. – 2005. – C. 1211-1241.
49. Funovics M., Weissleder R., Tung C. H. Protease sensors for bioimaging //Analytical and bioanalytical chemistry. – 2003. – T. 377. – №. 6. – C. 956-963.

50. Kobayashi H. et al. Multimodal nanoprobe for radionuclide and five-color near-infrared optical lymphatic imaging //ACS nano. – 2007. – T. 1. – №. 4. – C. 258-264.
51. Hoffman R. M. The multiple uses of fluorescent proteins to visualize cancer in vivo //Nature Reviews Cancer. – 2004. – T. 5. – №. 10. – C. 796.
52. Marten K. et al. Detection of dysplastic intestinal adenomas using enzyme-sensing molecular beacons in mice //Gastroenterology. – 2002. – T. 122. – №. 2. – C. 406-414.
53. Hama Y. et al. In vivo spectral fluorescence imaging of submillimeter peritoneal cancer implants using a lectin-targeted optical agent //Neoplasia. – 2006. – T. 8. – №. 7. – C. 607-IN2.
54. Weissleder R., Pittet M. J. Imaging in the era of molecular oncology //Nature. – 2008. – T. 452. – №. 7187. – C. 580.
55. Suenaga J. et al. Oculomotor Nerve Schwannoma Presenting as an Entirely Cystic Homogeneous Mass on Magnetic Resonance Imaging: Case Report //Austin J Neurosurg. – 2014. – T. 1. – №. 3. – C. 1013.
56. Caravan P. et al. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications //Chemical reviews. – 1999. – T. 99. – №. 9. – C. 2293-2352.
57. Viel T. et al. Analysis of the growth dynamics of angiogenesis-dependent and-independent experimental glioblastomas by multimodal small-animal PET and MRI //The Journal of Nuclear Medicine. – 2012. – T. 53. – №. 7. – C. 1135.
58. Lee S. Y. et al. Targeted multimodal imaging modalities //Advanced drug delivery reviews. – 2014. – T. 76. – C. 60-78.
59. Chacko A. M. et al. Targeted nanocarriers for imaging and therapy of vascular inflammation //Current opinion in colloid & interface science. – 2011. – T. 16. – №. 3. – C. 215-227.
60. Ribeiro A. S. et al. Hybrid approach for attenuation correction in PET/MR scanners //Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A:

- Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. – 2014. – Т. 734. – С. 166-170.
61. Osseni S. A. et al. Synthesis and characterization of $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ (Ln= Gd, Ho, Dy and Lu) nanoparticles obtained by coprecipitation method and study of their reduction reaction under H_2 flow //Journal of Nanostructure in Chemistry. – 2017. – Т. 7. – №. 4. – С. 337-343.
62. Zych E., Trojan-Piegza J., Kępiński L. Homogeneously precipitated Lu_2O_3 : Eu nanocrystalline phosphor for X-ray detection //Sensors and Actuators B: Chemical. – 2005. – Т. 109. – №. 1. – С. 112-118.
63. Nalwa H. S., Rohwer L. S. Handbook of luminescence, display materials, and devices. Vol. 1, Organic light-emitting diodes. – American scientific publishers, 2003.
64. Красников И. В., Привалов В. Е., Сетейкин А. Ю., Фотиади А. Э. Распространение оптического излучения в биологических тканях // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2013. №4.
65. Zych E. et al. New synthesis procedure for nanoparticulate Lu_2O_3 : Eu and spectroscopy of the product //Journal of Alloys and Compounds. – 2008. – Т. 451. – №. 1-2. – С. 591-594.
66. ТУ 48-4-524-90. Окиси редкоземельных металлов: гадолиния, тербия, диспрозия, гольмия, эрбия, тулия, иттербия, лютеция, иттрия
67. ГОСТ 4461-77 Реактивы. Кислота азотная. Технические условия
68. ГОСТ 4204-77 Реактивы. Кислота серная. Технические условия
69. ГОСТ 6691-77 Реактивы. Карбамид. Технические условия
70. ГОСТ 18300-87 Спирт этиловый ректификованный технический. Технические условия
71. ГОСТ 10157-79. Аргон газообразный и жидкий. Технические условия.
72. ГОСТ 17206-96 Агар микробиологический. Технические условия

73. Сальникова Е.И., Андреев П.О., Антонов С.М. Кинетические диаграммы фазовых превращений $\text{Ln}_2\text{O}_2\text{SO}_4$ в потоке H_2 ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}$) // Журнал физической химии. 2013. Том 87. № 8. С. 1289-1293
74. Matijević E., Hsu W. P. Preparation and properties of monodispersed colloidal particles of lanthanide compounds: I. Gadolinium, europium, terbium, samarium, and cerium (III) // Journal of Colloid and Interface Science. – 1987. – Т. 118. – №. 2. – С. 506-523.
75. Osseni S. A. et al. New nanoplatform based on $\text{Gd}_2\text{O}_2\text{S}:\text{Eu}^{3+}$ core: synthesis, characterization and use for in vitro bio-labelling // Journal of Materials Chemistry. – 2011. – V. 21. – №. 45. – P. 18365-18372
76. Горелик С.С., Скаков Ю.А., Расторгуев Л.Н. Рентгенографический и электронно-оптический анализ. М.: «МИСИС», 2002. 358 с.
77. Американская картотека PDF-2 (Powder Diffraction Files)
78. Аносов В.Я. Основы физико-химического анализа / В.Я. Аносов, М.И. Озерова, Ю.Я. Фиалков. – М.: Наука, 1976. – 503 с.
79. Ардашникова Е. И. Физико-химический анализ – основа направленного неорганического синтеза // Соросовский образовательный журнал. – 2004. – № 2. – Т. 8. – С. 30 – 36.
80. Лиопо В.А. Рентгеновская дифрактометрия: Учеб. пособие / В.А.Лиопо, В.В.Война. Гродно: ГрГУ, 2003. 171 с.
81. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия / А.Смит. - М.: Мир. 1982. - 340 с.
82. Пентин Ю.А. Физические методы исследования в химии / Ю.А. Пентин, Л.В. Вилков. -М.: Мир, 2003. -683 с
83. Федорова Э. И. Инструментальные методы анализа органических соединений [Электронный ресурс]: учебное пособие : самост. учеб. электрон. изд. / Э. И. Фёдорова ; Сыкт. лесн. ин-т. – Электрон. дан. – Сыктывкар: СЛИ, 2013.
84. Сергеева Н. Е. Введение в электронную микроскопию минералов М.: 1977. 144 с.

85. В.Л.Миронов. Основы сканирующей микроскопии: Учебное пособие. РАН Институт Физики Микросутруктур. Нижний Новгород 2004. 114 с.
86. Криштал М.М., Ясников И.С., Полуниин В.И. и др. Сканирующая электронная микроскопия и рентгеноспектральный микроанализ в примерах практического применения. М.: Техносфера, 2009. 208 с.
87. Миронов В.Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии: Учеб. пособие для студентов старших курсов высших учебных заведений. Нижний Новгород: РАН Институт физики микроструктур, 2004. 114 с.
88. Голышевская В.И. Люминесцентная микроскопия: Учебное пособие для проведения курсов обучения: «Культуральные методы диагностики туберкулеза», «Выявление туберкулеза методом микроскопии». – М.– Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 36 с.
89. Бабушкин А.А. Методы спектрального анализа/ А.А. Бабушкин, П.А. Бажулин, Ф.А. Королев, Л.В. Левшин, В.К. Прокофьев, А.Р. Стриганов.- М.: Изд-во МГУ, 1962. 489 с.
90. Левшин Л.В., Салецкий А.М. Оптические методы исследования молекулярных систем. Ч1. Молекулярная спектроскопия. – М.: Изд-во МГУ, 1994. 320 с.
91. Fluorolog-3 Operation Manual. Horiba Instruments Inc. 2014. 304 с.
92. Romans L.E. Computed tomography for technologists: a comprehensive text /Lois E. Romans. Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, Baltimor, 2011. 402 с.
93. Ветошкин С. В., Долгодворов А. В., Сыромятникова А. И. Исследование объемной микроструктуры конструкционного углерод-углеродного композиционного материала и создание компьютерной 3D-модели исследуемого образца //Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Аэрокосмическая техника. – 2014. – №. 2 (37).

94. Michael G. X-ray computed tomography //Physics Education. – 2001. – T. 36. –
№. 6. – С. 442.