

DOI: 10.5862/JPM.225.9

УДК 538.9, 576.08

*А.О. Дробинцева*<sup>1,2</sup>, *Л.Б. Матюшкин*<sup>2</sup>, *О.А. Александрова*<sup>2</sup>,  
*П.Д. Дробинцев*<sup>3</sup>, *И.М. Кветной*<sup>1,2</sup>, *Д.С. Мазинг*<sup>2</sup>,  
*В.А. Мошников*<sup>2,3</sup>, *В.О. Полякова*<sup>1,2</sup>, *С.Ф. Мусихин*<sup>3,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина);

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

## **ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ КОЛЛОИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК CdSe, ZnSe:Mn И ИХ ВЛИЯНИЕ НА МОРФОЛОГИЮ КЛЕТОК**

С целью применения в качестве контрастного вещества для биоизображений в работе были синтезированы коллоидные квантовые точки (КТ) CdSe и ZnSe:Mn. Синтез КТ осуществлен в водном растворе. Данные соединения представляют собой флуоресцентные полупроводниковые наночастицы, которые рассматриваются как перспективные флуорофоры и могут служить важнейшим инструментом исследования в биологии и медицине; с их помощью можно выделять проблемные области биологических тканей и отдельных клеток. Исследована возможность их применения для обследования человеческого организма. Для этого изучены морфологические изменения клеток при взаимодействии с квантовыми точками CdSe/L-Cys и ZnSe:Mn/МПК, проведена оценка цитотоксичности CdSe/L-Cys на линию карциномы молочной железы. Полученные результаты можно рассматривать как обнадеживающие.

КВАНТОВАЯ ТОЧКА, НАНОЧАСТИЦА, СТАБИЛЬНОСТЬ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ, КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ.

### **Введение**

В последнее десятилетие методы, основанные на использовании флуоресцентных меток (иммунохимические тест-методы, визуализация тканей, отслеживание лекарств в организме и т. п.), получили огромную популярность. Таким образом, флуорофоры стали одним из важнейших инструментов исследования. Наиболее перспективными являются флуоресцентные полупроводниковые наночастицы – квантовые точки (КТ) [1, 2].

КТ имеют ряд уникальных свойств, например высокий коэффициент поглощения (в 10 – 100 раз выше, чем у органических красителей) и высокий квантовый выход (до 90 %), что дает исключительную яркость свечения этих нанокристаллов. Для КТ характерны относительно широкий спектр оптического поглощения, одновременно

узкий и симметричный спектр флуоресценции (полуширина пика составляет примерно 25–40 нм), а также значительная величина стоксовского сдвига. Поскольку КТ можно инициировать светом любой длины волны, но меньшей, чем длина волны их флуоресценции, этот широкий спектр возбуждения позволяет возбуждать различные КТ монохроматическим светом с длиной волны, значительно удаленной (>100 нм) от длин волн их флуоресценции [3].

Цитотоксическое действие КТ определяется в основном четырьмя факторами:

наличием в их составе ионов тяжелых металлов;

способностью генерировать активные формы кислорода (АФК);

коллоидной нестабильностью;

неспецифическим взаимодействием с биологическими молекулами [4, 5].

Экспериментально было показано, что КТ проявляют достаточно высокую токсичность [6 – 8]. Это обусловлено тем, что в их состав входят токсичные элементы (ионы тяжелых металлов). Решение проблемы снижения цитотоксичности имеет два аспекта: подбор материала ядра и защита покрывающей его оболочки. В первом случае получают КТ на основе широкозонных материалов – сульфида и селенида цинка (ZnS и ZnSe), легирование которых позволяет получить материал, обладающий флуоресценцией в видимой области спектра. Второй аспект решения проблемы состоит в блокировании поверхности за счет создания вокруг частицы плотной инертной оболочки (например, из диоксида кремния) [9]. Пока КТ покрыты белковой или биосовместимой полимерной оболочкой, они не токсичны для клеток организма. Но поскольку КТ способны оставаться в организме длительное время и накапливаться, безопасность их применения должна тщательно проверяться в ходе многочисленных экспериментов [10, 11].

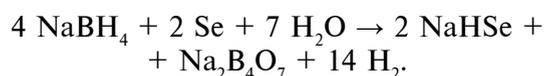
В ряде исследований было установлено, что за счет уникальных свойств КТ (в частности, многоцветность при облучении одним лазерным лучом, большая интенсивность свечения и стабильность свойств при хранении) их применение в биомедицинских исследованиях на сегодняшний день является перспективным. Например, в работе Е.П. Рафаловской-Орловской и коллег [12] было установлено, что полученные конъюгаты антител с флуоресцирующими наночастицами сохраняют способность к окраске срезов в течение четырех месяцев, а препараты, окрашенные этими конъюгатами, пригодны для ретроспективного анализа в течение полугода. Что же касается других препаратов, окрашенных конъюгатами антител с Alexa-Fluor 488, то уже через неделю на них не наблюдается флуоресценции.

#### Объекты и методы исследования

В качестве квантовых точек в работе исследованы наночастицы селенида кадмия, покрытые L-цистеином (CdSe/L-Cys), и наночастицы селенида цинка, легированного

марганцем, которые покрыты меркаптопропионовой кислотой (ZnSe:Mn/МПК).

Синтез наночастиц CdSe/L-Cys проводился в водной среде. В качестве источника селена использовался гидроселенид натрия NaHSe, который синтезировали непосредственно перед экспериментом по реакции



После окончания синтеза раствор гидроселенида хранили в атмосфере азота вплоть до момента впрыскивания в прекурсорный раствор кадмия. В качестве источника кадмия использовался его хлорид, который насыщали гидроксидом натрия до pH = 9 для депротонирования L-цистеина. Мольное отношение компонентов

$$\text{L-Cys/Cd}^{2+}/\text{S}^{2-} = 40 : 10 : 1.$$

Раствор источника селена был инжесирован в прекурсорный раствор кадмия при комнатной температуре и медленно нагрет до 95 °С, после чего выдержан в течение получаса. Наночастицы очищали центрифугированием исходного раствора с изопропиловым спиртом в соотношении одна часть раствора на две части изопропилового спирта. Для восстановления серных связей на 1200 мкл раствора добавлялось 5 мг NaBH<sub>4</sub>. Полученные таким образом образцы обладали оранжево-красной люминесценцией.

Для оценки стабильности квантовых точек CdSe/L-Cys в буферных растворах были проведены эксперименты с добавлением КТ в концентрации 17,5 мкМ/мл в следующие растворы: фосфатно-солевой буфер, pH = 7,5 (БИОЛОТ), Wash buffer, pH = 8,0 (Dako) и Tris buffer, pH = 5,0 (Sigma). Через 60 мин отбирали аликвоты растворов, наносили на предметное стекло, высушивали и наблюдали флуоресценцию с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа Olympus FV 1000 (длина волны лазерного возбуждения – 405 нм).

Оценку интенсивности флуоресценции образцов CdSe/L-Cys и ZnSe:Mn/МПК в сравнении с органическими флуорофорами проводили следующим образом: на предметное стекло добавляли по 15 мкл флуоро-

фора и смешивали с монтирующей средой Fluorescence Mounting Medium (Dako), препятствующей кристаллизации и обесцвечиванию флуорофоров, сверху накладывали покровное стекло и подвергали ультрафиолетовому облучению (использовали ртутную лампу Mercury Vapor Short Arc, 120 Вт) интенсивностью 25 %, в течение 120 мин. При наблюдении люминесценции использовали флуоресцентный фильтр Niba (для УФ-излучения). Через каждые 15 мин проводили сканирование образца при одинаковой интенсивности лазерного пучка. Образец с КТ облучали лазером 405 нм, FITC – 488 нм, и Alexa Fluor 559–568 нм. Далее в программе FluoView 10 производилось измерение средней интенсивности флуоресценции в относительных единицах.

Исследование морфологических изменений проводилось на линии клеток нормального эндометрия человека. Выделения клеток проводилось из кусочков эндометрия человеческого организма, взятых при проведении лапароскопического исследования. На ранних пассажах объект представлял собой гетерогенную популяцию клеток, состоящую из фибробластоподобных и эпителиальных клеток. Культивирование клеток осуществлялось в среде DMEM/F12 в присутствии 10 %-ой эмбриональной сыворотки телят (ЭТС), 2мМ глутамина, смеси антибиотиков при 37 °С во влажной атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Клетки растили до 60 – 70% монослоя, затем добавляли КТ в наибольшей концентрации 17,5 мкМ/мл и инкубировали 24 ч, после чего клетки были отмыты фосфатно-солевым буфером, фиксированы 4%-м параформальдегидом и окрашены гематоксилином-эозином для исследования морфологии под световым микроскопом Olympus BX46.

#### **Оценка цитотоксического эффекта КТ селенида кадмия**

Цитотоксичность квантовых точек CdSe/L-Cys оценивали на двух культурах клеток. Первая культура – постоянная клеточная линия ZR-75-1 (карцинома молочной железы), вторая – нормальные мононуклеарные лимфоциты (МНК) человека.

Клеточная линия ZR-75-1 получена из «Рос-

сийской коллекции клеточных культур» (Институт цитологии РАН). МНК получены от здоровой женщины 29 лет и выделены в градиенте плотности фиколла.

Для оценки цитотоксического действия КТ селенида кадмия в клеточной линии ZR-75-1, через 1, 3, 18 и 24 ч после введения раствора КТ определяли индукцию апоптоза клеток методом фиксированного окрашивания пропидием йодидом (PI), который окрашивает ядра клеток с нарушенной структурой цитоплазматической мембраны. В качестве контроля к культурам клеток добавлялся фосфатно-солевой буфер (PBS) в тех же объемах. В питательную среду добавляли образцы квантовых точек по 1, 10 и 100 мкл на 1 мл ростовой среды, концентрация составляла 175 нМ/мл, 1,75 мкМ/мл, 17,5 мкМ/мл, соответственно.

Методика оценки цитотоксического действия для культуры МНК аналогична, однако концентрация квантовых точек составляла 1,15 нМ/мкл, и в качестве контрольных точек были взяты моменты времени после 1, 3, 18, 24 и 48 ч инкубирования.

#### **Результаты исследования**

**Стабильность квантовых точек.** Проведенные наблюдения показали, что после инкубирования КТ в растворах фосфатно-солевого буфера происходило испарение жидкости и после высыхания раствора образовывалась кристаллическая структура, внутри которой флуоресцировали квантовые точки в оранжевой области спектра.

В результате проведенных исследований установлено, что КТ CdSe/L-Cys остаются стабильными в буферных растворах при комнатной температуре. При этом кислотность раствора не влияет на стабильность КТ, так как во всех трех образцах с водородными показателями pH, равными 8,0, 7,5 и 5,0, через один час наблюдалась флуоресценция (рис. 1).

**Морфологические изменения клеток при взаимодействии с КТ.** Как уже указывалось, исследовались квантовые точки CdSe/L-Cys и ZnSe:Mn/МПК. Было проведено сравнение стабильности этих коллоидных КТ с органическими флуорофорами FITC

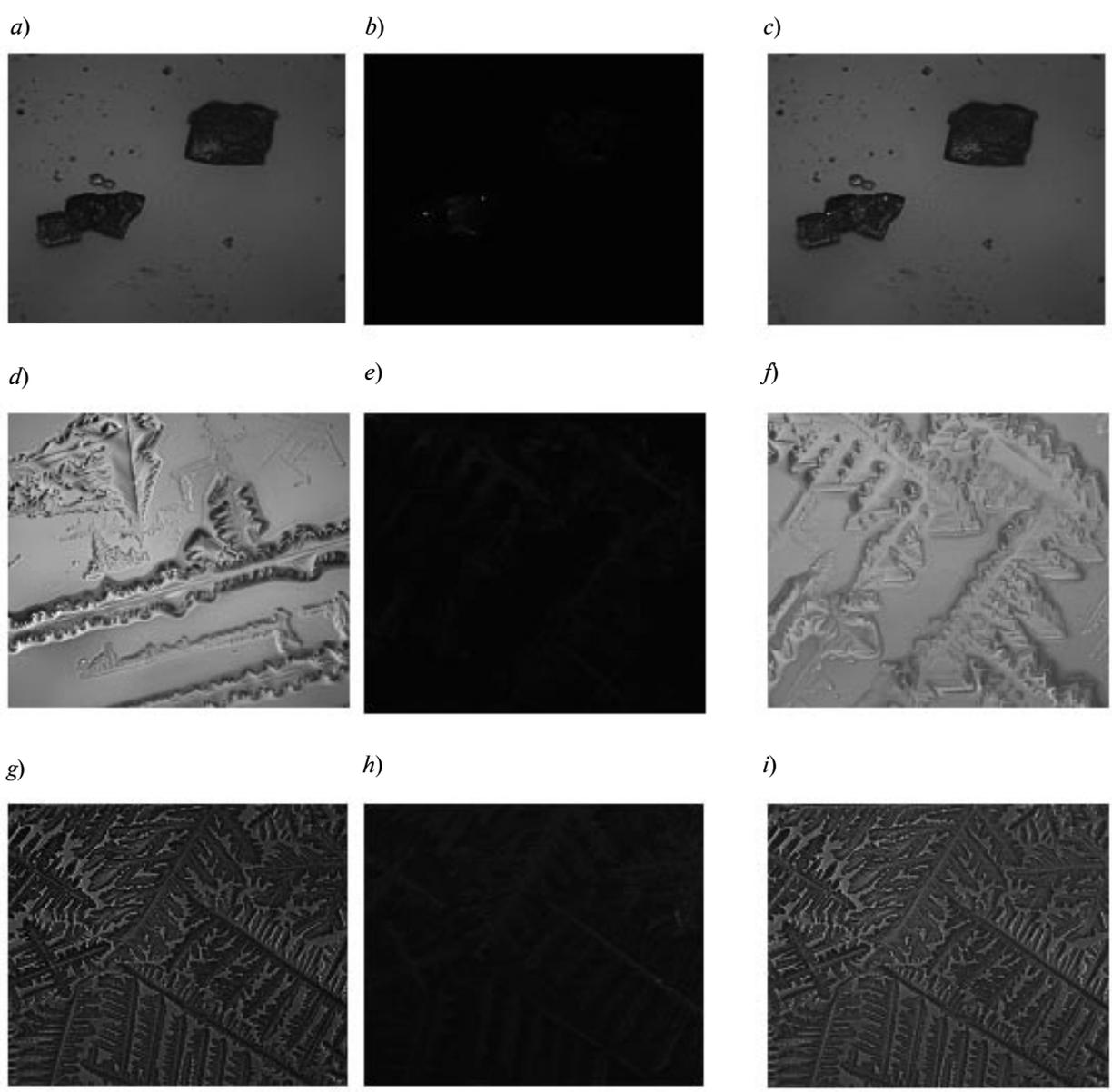


Рис. 1. Микрофотографии трех образцов КТ CdSe/L-Cys с различным pH через 1 ч после их приготовления в различных буферных растворах: PBS (*a – c*), Wash buffer (*d – f*) и Tris (*g – i*); представлены световое изображение (*a, d, g*), флуоресценция КТ (*b, e, h*), а также совмещение этих двух изображений (*c, f, i*).  
 Значения pH: 8,0 (*d – f*), 7,5(*a – c*) 5,0 (*g – i*)

(Rabbit anti-mouse immunoglobulins, конъюгированные с FITC, Dako), Alexa Fluor 568 (Donkey anti-mouse immunoglobulins, конъюгированные с Alexa Fluor 568, Abcam). Представляли интерес особенности их оптических свойств и возможности использования в конфокальной микроскопии. Сравнение интенсивности и стабильности

флуоресценции КТ с теми же характеристиками для органических красителей Alexa Fluor 568 и FITC представлено на рис. 2 в виде диаграммы.  
 Из анализа диаграммы можно заключить, что в первые 15 мин наибольшая яркость флуоресценции характерна для органического флуорофора FITC, однако через

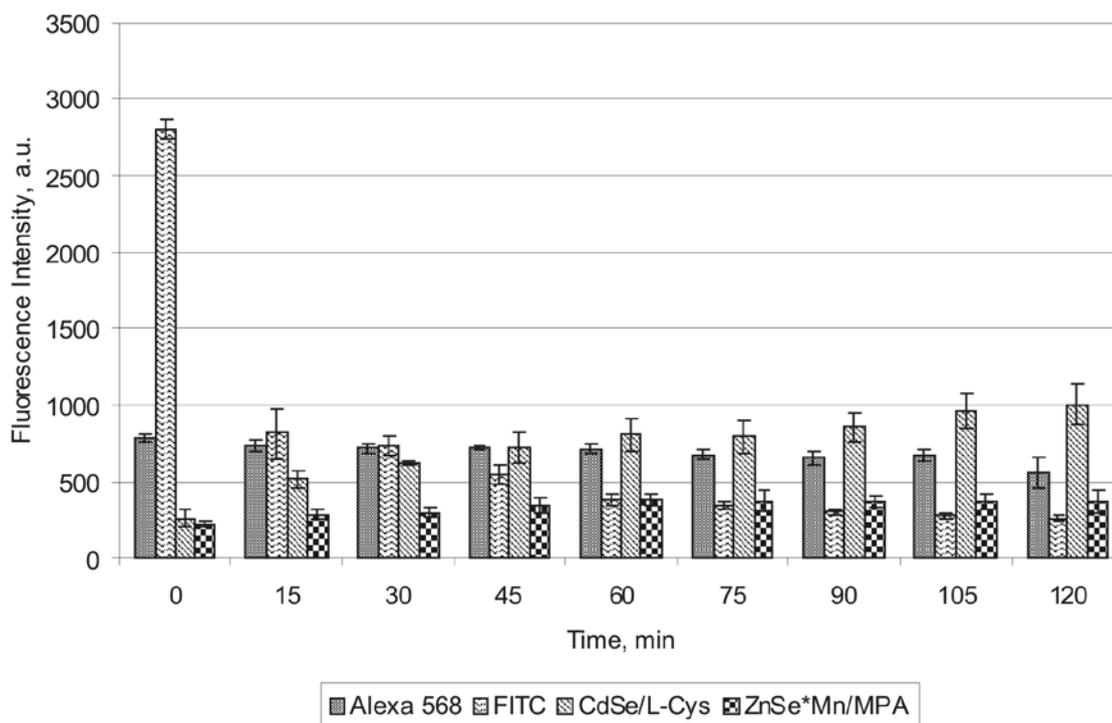


Рис. 2. Диаграмма, показывающая динамику интенсивности флуоресценции КТ CdSe/L-Cys, ZnSe:Mn/ МПК и органических красителей Alexa Fluor 568, FITC в зависимости от времени

15 минут его яркость уменьшается (более чем втрое). Другой органический флуорофор – Alexa 568 – несколько стабильнее, чем FITC, но со временем интенсивность его флуоресценции также спадает. В то же время интенсивность флуоресценции КТ CdSe/L-Cys со временем только растет (с 230 до 1000 отн. ед.).

Дальнейшие исследования дали следующие результаты: до УФ облучения ртутной лампой возбуждаемая лазером интенсивность флуоресценции FITC и Alexa Fluor 568 в несколько раз превышает данный показатель у КТ ZnSe:Mn/МПК (Alexa Fluor 568 – в 4 раза, а FITC – в 12 раз). Квантовые точки ZnSe:Mn/МПК обладают меньшей интенсивностью флуоресценции, по сравнению с CdSe/L-Cys, однако она остается на стабильном уровне после длительного возбуждения.

За счет своей высокой флоростабильности КТ CdSe/L-Cys могут использоваться для наблюдения флуоресценции объектов в течение длительного времени, а также использоваться при окрашивании сре-

зов тканей. При увеличении размеров КТ ZnSe:Mn/МПК, например, при добавлении дополнительной оболочки, можно добиться более интенсивной флуоресценции и в связи с их низкой цитотоксичностью использовать для долговременных исследований в биоимиджинге.

Для увеличения яркости свечения квантовых точек можно использовать дополнительную оболочку, которая повысит интенсивность флуоресценции, а также снизит цитотоксический эффект [7, 13].

При длительной инкубации с КТ не наблюдалось морфологических изменений клеток, свидетельствующих об изменении их состояния, таких как вакуолизация, увеличение или сегментация ядра. Не наблюдалось также открепления клеток от субстрата (рис. 3).

Оценка влияния КТ ZnSe:Mn/МПК на состояние мононуклеарных клеток (МНК), выделенных из периферической крови (с примесью эритроцитов), проводилась следующим образом. Материал был отобран через 18, 24 и 48 ч после инкубации с КТ.

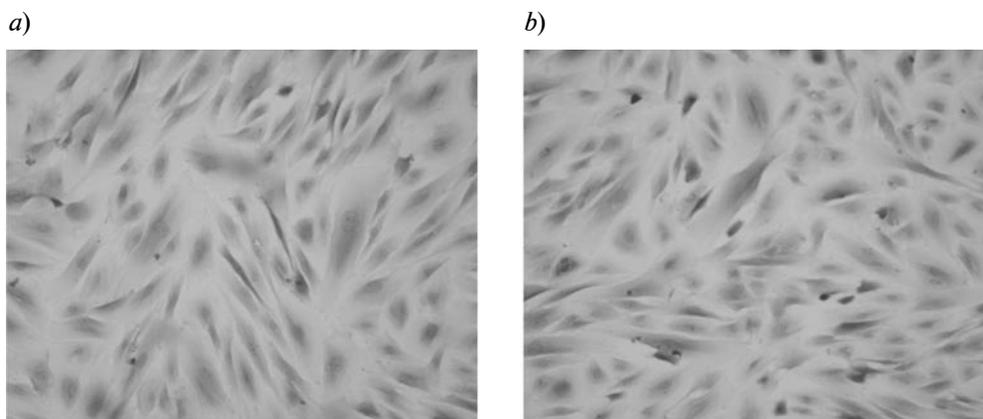


Рис. 3. Культура клеток эндометрия человека, окрашенных гематоксилином и эозином: *a* – контрольная группа, *b* – введены КТ в концентрации 17,5 мкМ/мл. Увеличение в 400 раз

За указанные промежутки времени длительной инкубации КТ с МНК никаких морфологических изменений в культуре не было выявлено (рис. 4). Таким образом, можно заключить, что изученные КТ, даже в высокой концентрации, не влияют на морфологию клеток.

**Оценка цитотоксичности КТ на линию карциномы молочной железы.** Цитотоксичность квантовых точек CdSe/L-Cys оценивали на линии ZR-75-1. Для временных интервалов 1, 3 и 18 ч было характерно отсутствие цитотоксического эффекта. Через 24 ч около 4 % клеток в группе с введенными КТ (концентрация 17,5 мкМ/мл) накапливали PI, в двух других группах эти значения составляли 3 %. Такой результат статистически достоверно не отличался от

контрольной группы, в которой число флуоресцирующих клеток составляло 2 на 100 исследованных. Количество мертвых клеток в культуре ZR-75-1 на всех контрольных точках как в контроле, так и в экспериментальной группе не превышало 3 %.

Для смешанной культуры МНК были получены следующие результаты: в первые несколько часов не наблюдалось клеток, ушедших в апоптоз; однако при длительном (18 ч и более) инкубировании КТ с МНК оказалось, что их цитотоксический эффект увеличивается, и через 48 ч апоптоз достигает 20 %.

Рост цитотоксичности может быть связан с разрушением оболочки из L-Cys в питательной среде с клетками. Кроме того, МНК были взяты из периферической кро-

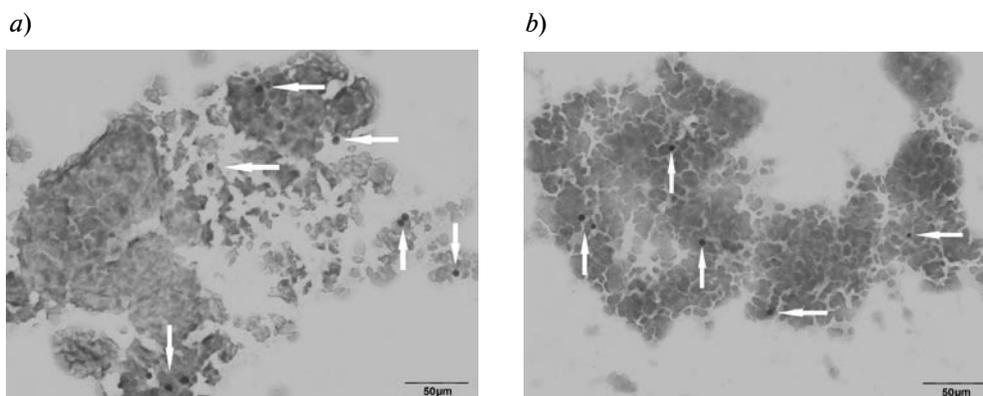


Рис. 4. Смешанная культура клеток МНК человека, окрашенных гематоксилином эозином: *a* – контрольная группа, *b* – введены КТ в концентрации 1,15 мкМ/мл. Стрелками указаны лимфоциты. Увеличение в 100 раз

ви, в которой лимфоциты без создания специальных условий не пролиферируют. В связи с этим, для данной культуры цитотоксический эффект, может быть, был более выражен, чем для иммортализованной линии ZR-75-1.

Таким образом, цитотоксичность проверялась как на опухолевых клетках, обладающих большей жизнеспособностью, так и на нормальных клетках человека, что прибли-

жает оценку цитотоксичности к условиям *in vivo*. В дальнейшем планируется использовать данный тип квантовых точек для конъюгирования с моноклональными антителами и применения в иммуногистохимии. В целом полученные результаты можно рассматривать как обнадеживающие.

Исследования выполнены в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00324).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Klostranec J.M., Chan W.C.W. Quantum dots in biological and biomedical research: Recent progress and present challenges // *Adv. Mater.* 2006. Vol. 18. No.15. Pp. 1953–1964.
- [2] Lazarovits J., Chen Y.Y., Sykes E.A., Chan W.C.W. Nanoparticle-blood interactions: the implications on solid tumour targeting // *Chem. Commun.* 2015. Vol. 51. No. 14. Pp. 2756–2767.
- [3] Dabbousi B.O., Rodriguez V.J., Mikulec H.J.R., et al. (CdSe)ZnS core-shell quantum dots: synthesis and optical and structural characterization of a size series of highly luminescent materials // *J. Phys. Chem. B. Res.* 1997. Vol. 101. No. 46. Pp. 9463–9475.
- [4] Yu W.W., Chang E., Drezek R., et al. Water-soluble quantum dots for biomedical applications // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2006. Vol. 348. No. 3. Pp. 781–786.
- [5] Murray C.B., Norris D.J., Bawendi M.G. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E = sulfur, selenium, tellurium) semiconductor nanocrystallites // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115. No. 19. Pp. 8706–8715.
- [6] Valizadeh A., Mikaeili H., Samiei M. Quantum dots: synthesis, bioapplications and toxicity // *Nanoscale Research Letters.* 2012. Vol. 7. No. 1 Pp. 1–14.
- [7] Kauffer F.A., Merlin C., Balan L. Incidence of the core composition on the stability, the ROS production and the toxicity of CdSe quantum dots // *Hazard Mater.* 2014. Vol. 268. Pp. 246–255.
- [8] Manshian B.B., Soenen S.J., Al-Ali A. Cell type-dependent changes in CdSe/ZnS quantum dot uptake and toxic endpoints // *Toxicol Sci.* 2015. Vol. 144. No. 2. Pp. 246–258.
- [9] Мошников В.А., Александрова О.А., Дробинцева А.О. и др. От лазерной оптической микроскопии до флуоресцентной микроскопии высокого разрешения. Коллоидные квантовые точки-биомаркеры в поисковых научных исследованиях // *Биотехносфера.* 2014. № 6(36). С. 16–30.
- [10] Hauck T.S., Anderson R.E., Fischer H.C., et al. In vivo quantum-dot toxicity assessment // *Small.* 2010. Vol. 6. No. 1. Pp. 138–144.
- [11] Колесниченко А.В., Тимофеев М.А., Протопопова М.В. Токсичность наноматериалов – 15 лет исследований // *Российские нанотехнологии.* 2008. Т. 3. № 3-4. С. 54–59.
- [12] Рафаловская-Орловская Е.П., Горгидзе Л.А., Гладких А.А. и др. Визуализация поверхностных клеточных маркеров на срезах опухолевой ткани лимфоузлов с помощью флуоресцирующих квантовых точек // *Цитология.* 2012. Т. 54. № 2. С. 149–157.
- [13] Medintz I.L., Berti L., Pons T., et al. A reactive peptidic linker for self-assembling hybrid quantum dots-DNA bioconjugates // *Nano Lett.* 2007. Vol. 7. No. 6. Pp. 1741–1748.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**ДРОБИНЦЕВА Анна Олеговна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3  
anna.drobintseva@gmail.com

**МАТЮШКИН Лев Борисович** – аспирант кафедры микро- и нанoeлектроники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5  
leva.matyushkin@gmail.com

**АЛЕКСАНДРОВА Ольга Анатольевна** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры микро- и наноэлектроники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5  
 oaaleksandrova@gmail.com

**ДРОБИНЦЕВ Павел Дмитриевич** – кандидат технических наук, доцент кафедры информационных и управляющих систем Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
 drob@ics2.ecd.spbstu.ru

**КВЕТНОЙ Игорь Моисеевич** – доктор медицинских наук, руководитель отдела патоморфологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3  
 igor.kvetnoy@yandex.ru

**МАЗИНГ Дмитрий Сергеевич** – аспирант кафедры микро- и наноэлектроники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5  
 dmazing@yandex.ru

**МОШНИКОВ Вячеслав Алексеевич** – доктор физико-математических наук, профессор кафедры микро- и наноэлектроники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина), профессор кафедры интегральной электроники Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 5  
 vamochnikov@mail.ru

**ПОЛЯКОВА Виктория Олеговна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории клеточной биологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

199034, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3  
 vorol@yandex.ru

**МУСИХИН Сергей Федорович** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры физики полупроводников и наноэлектроники Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова (Ленина).

195251, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29  
 musihin.sf@spbstu.ru

*Drobintseva A.O., Matyushkin L.B., Aleksandrova O.A., Drobintsev P.D., Kvetnoy I.M., Masing D.S., Moshnikov V.A., Polyakova V.O., Musikhin S.F.* COLLOIDAL CdSe AND ZnSe/Mn QUANTUM DOTS: THEIR CYTOTOXICITY AND EFFECT ON CELL MORPHOLOGY.

The CdSe and ZnSe:Mn colloidal quantum dots (QDs) have been synthesized in order to use them as a contrast agent for bioimaging. The synthesis of QDs was made in the aqueous solution. These compounds are fluorescent semiconductor nanoparticles and are held to be promising fluorophores which can be used as

an important research tool in biology and medicine. They can be exploited to allocate the problematic biological tissues and individual cells. Their applicability to human examination was studied. For this purpose we investigated the morphological changes in the cells by reacting with the CdSe / L-Cys and ZnSe: Mn / MPA quantum dots. The cytotoxicity of CdSe / L-Cys in the line of breast carcinoma was examined using confocal microscopy. The results can be seen as encouraging.

QUANTUM DOTS, FLUORESCENCE STABILITY, CYTOTOXICITY, CONFOCAL MICROSCOPY, BIOIMAGING.

## REFERENCES

- [1] **J.M. Klostranec, W.C.W. Chan**, Quantum Dots in Biological and Biomedical Research: Recent Progress and Present Challenges, *Adv. Mater.* 18(15) (2006)1953–1964.
- [2] **J. Lazarovits, Y.Y. Chen, E.A. Sykes, W.C.W. Chan**, Nanoparticle-Blood Interactions: The Implications on Solid Tumour Targeting, *Chem. Commun.* 51(14) (2015) 2756–2767.
- [3] **B.O. Dabbousi, V.J. Rodriguez, H.J.R. Mikulec., et al.**, (CdSe)ZnS core-shell quantum dots: synthesis and optical and structural characterization of a size series of highly luminescent materials, *J. Phys. Chem. B. Res.* 101(46) (1997) 9463–9475.
- [4] **W.W. Yu, E. Chang, R. Drezek, et al.**, Water-soluble quantum dots for biomedical applications, *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 348(3) (2006) 781–786.
- [5] **C.B. Murray, D.J. Norris, M.G. Bawendi**, Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E = sulfur, selenium, tellurium) semiconductor nanocrystallites, *J. Am. Chem. Soc.* 115(19) (1993) 8706–8715.
- [6] **A. Valizadeh, H. Mikaeili, M. Samiei**, Quantum dots: synthesis, bioapplications and toxicity, *Nanoscale Research Letters.* 7(1)(2012) 1–14 .
- [7] **F.A. Kauffer, C. Merlin, L. Balan**, Incidence of the core composition on the stability, the ROS production and the toxicity of CdSe quantum dots, *Hazard Mater.* 268 (2014) 246–255.
- [8] **B.B. Manshian, S.J. Soenen, A. Al-Ali**, Cell type-dependent changes in CdSe/ZnS quantum dot uptake and toxic endpoints, *Toxicol Sci.* 144(2) (2015) 246–258.
- [9] **V.A. Moshnikov, O.A. Aleksandrova, A.O. Drobintseva, et al.**, Ot lazernoy opticheskoy mikroskopii do fluorestsentnoy mikroskopii vysokogo razresheniya. Kolloidnyye kvantovyie tochki- biomarkery v poiskovykh nauchnykh issledovaniyakh [From laser optical microscopy to high-resolution fluorescent microscopy. Colloidal quantum dots as biomarkers in scientific research], *Biotekhnosfera.* 6(36) (2014) 16–30.
- [10] **T.S. Hauck, R.E. Anderson, H.C. Fischer, et al.**, In vivo Quantum-Dot Toxicity Assessment, *Small.* 6(1) (2010) 138–144.
- [11] **A.V. Kolesnichenko, M.A. Timofeyev, M.V. Protopopova**, Toksichnost nanomaterialov – 15 let issledovaniy [Toxicity of nanomaterials: 15 years of studies], *Rossiyskiye nanotekhnologii.* 3(3-4) (2008) 54–59.
- [12] **E.P. Rafalovskaya-Orlovskaya, L.A. Gorgidze, A.A. Gladkikh, et al.**, Vizualizatsiya poverkhnostnykh kletochnykh markerov na srezakh opukholevoy tkani limfouzlov s pomoshchyu fluorestsiruyushchikh kvantovykh tochek [The visualization of the surface cell markers at the tumor tissue sections of lymph nodes using fluorescent quantum dots], *Tsitologiya.* 54(2) (2012)149–157.
- [13] **I.L. Medintz, L. Berti, T. Pons, et al.**, A reactive peptidic linker for self-assembling hybrid quantum dots-DNA bioconjugates, *Nano Lett.* 7(6) (2007) 1741–1748.

## THE AUTHORS

### **DROBINTSEVA Anna O.**

*Ott Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductology;  
St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Ulianov (Lenin)  
3 Mendeleevskaya line, 199034, St. Petersburg, Russian Federation  
anna-flor@mail.ru*

### **MATYUSHKIN Lev B.**

*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Ulianov (Lenin)  
5 Professora Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation  
leva.matyushkin@gmail.com*

### **ALEKSANDROVA Olga A.**

*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Ulianov (Lenin)  
5 Professora Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation  
oaaleksandrova@gmail.com*

**DROBINTSEV Pavel D.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
29 Politechnicheskaya St., 195251, St. Petersburg, Russian Federation  
drob@ics2.ecd.spbstu.ru

**KVETNOY Igor M.**

*Ott Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductology;*  
*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Uliyanov (Lenin)*  
3 Mendeleevskaya line, 199034, St. Petersburg, Russian Federation  
igor.kvetnoy@yandex.ru

**MAZING Dmitrii S.**

*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Uliyanov (Lenin)*  
5 Professora Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation  
dmazing@yandex.ru

**MOSHNIKOV Vyacheslav A.**

*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Uliyanov (Lenin);*  
*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University*  
5 Professora Popova St., 197376, St. Petersburg, Russian Federation  
vamoshnikov@mail.ru

**POLYAKOVA Victoriya O.**

*Ott Institute of Obstetrics Gynecology and Reproductology;*  
*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Uliyanov (Lenin)*  
3 Mendeleevskaya line, 199034, St. Petersburg, Russian Federation  
vopol@yandex.ru

**MUSIKHIN Sergey F.**

*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University;*  
*St. Petersburg Electrotechnical University named after V.I. Uliyanov (Lenin)*  
29 Politechnicheskaya St., 195251, St. Petersburg, Russian Federation  
musihin.sf@spbstu.ru