

И.Д. Романишкин¹, И. Силдос², В.Б. Лощенов¹, П.В. Грачев¹, В.И. Макаров¹, А.С. Ванецев^{1,2}, Е.О. Орловская¹, А.Е. Баранчиков³, И. Силдос², В.Б. Лощенов¹, Ю.В. Орловский^{1,2}, А.В. Рябова¹

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ НАГРЕВА БИОТКАНЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПО СПЕКТРАМ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ИОНОВ Nd³⁺

И.Д. Романишкин¹, Д.В. Поминова¹, П.В. Грачев¹, В.И. Макаров¹, А.С. Ванецев^{1,2}, Е.О. Орловская¹, А.Е. Баранчиков³, И. Силдос², В.Б. Лощенов¹, Ю.В. Орловский^{1,2}, А.В. Рябова¹

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук, Москва, Россия

²Тартуский университет, Тарту, Эстония

³Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Москва, Россия

Резюме

Одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний является метод лазерной гипертермии. Для рутинного клинического использования гипертермии необходимо контролировать однородность и локальность нагрева внутри опухоли. Добиться локального нагрева можно при использовании специальных термоагентов, в качестве которых могут выступать наночастицы (НЧ), допированные редкоземельными ионами. Измерение температуры термоагентов в режиме реального времени позволит своевременно регулировать подаваемую возбуждающую мощность лазерного излучения и оптимизировать режимы гипертермии.

В работе представлены результаты исследования по неинвазивному определению температуры НЧ YPO₄, допированных ионами Nd³⁺, с чувствительностью 0,2% °C⁻¹ в диапазоне температур 30–60°C. Температура НЧ рассчитывалась по спектрам люминесценции Nd³⁺ в диапазоне 800–1000 нм при возбуждении на уровень ⁴F_{5/2} лазерным излучением 805 нм. Приведена процедура калибровки для пересчета отношения интенсивностей люминесценции со штатковских подуровней состояния ⁴F_{3/2} Nd³⁺ в значения реальной температуры НЧ в соответствии с распределением Больцмана. Предложен алгоритм расчета интенсивностей люминесценции для отдельных штатковских компонент. После вычисления интенсивностей, соответствующих каждой отдельной штатковской компоненте, происходит суммирование всех интенсивностей, относящихся к переходу с верхнего и с нижнего штатковских подуровней состояния ⁴F_{3/2}, а затем вычисляется их отношение. Полученное отношение нормируется на значение отношения при комнатной температуре и в соответствии с калибровочной зависимостью пересчитывается в температуру нагрева НЧ. Продемонстрировано, что исследуемые НЧ Nd³⁺:YPO₄ могут быть использованы в качестве так называемых «первичных» термометров, не требующих дополнительной перекалибровки для оценки температуры в диапазоне температур, используемом при гипертермии.

Ключевые слова: наночастицы, допированные Nd³⁺, ближний инфракрасный спектральный диапазон, спектроскопия, термометрия.

Для цитирования: Романишкин И.Д., Поминова Д.В., Грачев П.В., Макаров В.И., Ванецев А.С., Орловская Е.О., Баранчиков А.Е., Силдос И., Лощенов В.Б., Орловский Ю.В., Рябова А.В. Неинвазивная оценка локальной температуры нагрева биотканей под действием лазерного излучения по спектрам люминесценции ионов Nd³⁺ // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 25–36. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7–2–25–36.

Контакты: Романишкин И.Д., e-mail: igor.romanishkin@gmail.com

NONINVASIVE ESTIMATION OF THE LOCAL TEMPERATURE OF BIOTISSUES HEATING UNDER THE ACTION OF LASER IRRADIATION FROM THE LUMINESCENCE SPECTRA OF ND³⁺ IONS

Romanishkin I.D.¹, Pominova D.V.¹, Grachev P.V.¹, Makarov V.I.¹, Vanetsev A.S.^{1,2}, Orlovskaya E.O.¹, Baranchikov A.E.³, Sildos I.², Loschenov V.B.¹, Orlovskii Y.V.¹, Ryabova A.V.¹

¹Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²University of Tartu, Tartu, Estonia

³Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Laser hyperthermia is one of the promising methods for treatment of oncological diseases. For routine clinical use of hyperthermia, it is necessary to control the uniformity and localization of heat within the tumor. Local heating can be achieved by using special thermal agents, such as nanoparticles doped with rare-earth ions. Measurement of the temperature of the thermal agents will allow timely regulation of the applied laser radiation excitation power and optimization of the hyperthermia process.

The paper presents the results of a study on the non-invasive determination of the YPO₄ nanoparticles doped with Nd³⁺ temperature with sensitivity of 0.2% °C⁻¹ in 30–60°C temperature range. The temperature of the nanoparticles was calculated from the Nd³⁺ luminescence spectra in the 800–1000 nm range under excitation into ⁴F_{5/2} energy state by 805 nm laser. A calibration procedure for recalculating the ratio of the luminescence intensities from the Stark sublevels of the ⁴F_{3/2} Nd³⁺ state into the values of the real NP temperature in accordance with the Boltzmann distribution is given. An algorithm for calculating luminescence intensities for individual Stark components is proposed. After calculating the intensities corresponding to each individual Stark component, all the intensities related to the transition from the upper and lower Stark sublevels of the ⁴F_{3/2} state are summed, and then their ratio is calculated. The resulting ratio is normalized to the value of the ratio at room temperature and, in accordance with the calibration dependence, is recalculated into the NP heating temperature. It was demonstrated that the investigated 1%Nd³⁺:YPO₄ nanoparticles can be used as “primary” thermometers that do not require additional recalibration to evaluate the temperature in the range used for hyperthermia.

Keywords: nanoparticles doped with Nd³⁺; near infrared spectral range; spectroscopy; thermometry.

For citations: Romanishkin I.D., Pominova D.V., Grachev P.V., Makarov V.I., Vanetsev A.S., Orlovskaya E.O., Baranchikov A.E., Sildos I., Loschenov V.B., Orlovskii Y.V., Ryabova A.V. Noninvasive estimation of the local temperature of biotissues heating under the action of laser irradiation from the luminescence spectra of Nd³⁺ ions, *Biomedical Photonics*, 2018, T. 7, No. 2. – P. 25–36. (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7–2–25–36.

Contacts: Romanishkin I.D., e-mail: igor.romanishkin@gmail.com

Введение

Перспективность применения гипертермии при лечении злокачественных заболеваний растет с каждым годом [1]. Гипертермию используют в качестве вспомогательного воздействия на опухоль при химио- и радиотерапии. При локальной гипертермии температура патологического новообразования искусственно повышается до 42–46°C, чтобы вызвать гибель злокачественных клеток [2]. В клиниках для нагрева биотканей используют высокоинтенсивное сфокусированное лазерное, ультразвуковое, либо микроволновое и радиочастотное излучения, а также переменное магнитное поле [3]. Для достижения максимальной глубины терапии в биотканях при лазерной гипертермии используют длины волн лазерного возбуждения в ближнем инфракрасном (ИК) диапазоне, относящемся к так называемому «окну прозрачности биотканей», в котором рассеивание и поглощение биотканей минимально [4]. Для минимизации таких побочных явлений, как перегрев здоровых тканей [5], а также с целью исключить возможность неполной деструкции опухоли, используют специальные термоагенты, в качестве которых могут выступать магнитные и плазмонные наночастицы (НЧ), а также НЧ, допированные редкоземельными (РЗ) ионами, и квантовые точки [6]. Сдерживающим фактором повсеместного использования локальной гипертермии является отсутствие разрешенного в клинических условиях контроля терапии, что может приводить к неполному эффекту от проведенного лечения и рецидивам.

Современные подходы к внутритканевому определению температуры включают инвазивные методы с использованием одной или нескольких термопар и неинвазивные – на основе магнитно-резонансной томографии [7]. В последние годы развиваются

бесконтактные методы измерения температуры по люминесценции НЧ с РЗ ионами [8]. Преимущества использования РЗ ионов в качестве люминесцирующих меток состоят в узкополосном излучении, большом спектральном расстоянии между длинами волн возбуждения и эмиссии, длительном времени высвечивания люминесценции, высокой фотостабильности материалов, низкой токсичности, минимальной аутофлуоресценции биотканей и наибольшей глубине зондирования при возбуждении НЧ в ближней ИК-области [9]. Значение температуры для таких НЧ можно вычислить, используя распределение Больцмана [10]. Отмечается, что метод определения температуры, основанный на изменении отношения интенсивностей люминесценции с двух термически связанных уровней РЗ иона, – один из самых чувствительных и надежных, в отличие от метода определения температуры по сдвигу длины волны или ширины полос [11]. Несмотря на то, что РЗ ионы имеют большое количество термально спаренных уровней, с практической точки зрения, не все из них могут быть использованы для калибровки оптического отклика на изменение температуры. В качестве общих требований было определено, что энергетическая щель между термолизованными уровнями должна быть достаточно большой, чтобы избежать сильного перекрытия двух полос (>200 см⁻¹) и, в то же время, достаточно малой (< 2000 см⁻¹), чтобы позволить верхнему уровню иметь минимальную заселенность оптически активных ионов в интересующем диапазоне температур. Кроме того, вероятности излучения термолизованных уровней должны быть достаточно высокими, чтобы проявить большую интенсивность излучения.

В литературных источниках имеются данные по сравнению чувствительности различных РЗ ионов

к изменению температуры. Среди преимуществ использования ионов неодима (Nd³⁺) для термометрии помимо прямого механизма возбуждения выделяется их высокая термочувствительность [12]. Наиболее часто используются НЧ, полученные на основе фторидных матриц, имеющих низкую энергию фононов и позволяющих получить интенсивную люминесценцию, например, NaYF₄ [13]. Следует отметить, что точность определения температуры с помощью люминесценции Nd³⁺ зависит от энергетического зазора между уровнями, используемыми для термометрии. Так, в работе U. Rocha с соавт. [14] сообщается о температурном разрешении 2°C для ионов Nd³⁺ в матрице LaF₃ (энергетический зазор 42 см⁻¹). Фосфатные матрицы, например, YPO₄ (энергетический зазор 53 см⁻¹), обладают схожей чувствительностью, но при этом являются более биосовместимыми. НЧ, допированные ионами Nd³⁺, имеют спектры люминесценции и поглощения, попадающие как в первое (800–900 нм), так и во второе (1200–1300) нм окна «биологической прозрачности» [15]. Возбуждение можно осуществлять длиной волны 800–830 нм (состояния ⁴F_{5/2}, ²H_{9/2}). Контроль температуры осуществляют по отношению интенсивностей люминесценции с уровнями ⁴F_{5/2} и ⁴F_{3/2} диапазон 800–870 нм [16] или по отношению интенсивностей люминесценции со штарковских подуровней состояния ⁴F_{3/2} [17]. Тепловые потери для иона Nd³⁺ низки, поскольку возбужденный уровень с высоким сечением поглощения на переходе из основного состояния расположен лишь немногим выше метастабильного уровня и энергетический зазор между ними может быть перекрыт однофононной релаксацией, происходящей в течение нескольких пикосекунд [18]. Согласно литературным данным, методика определения температуры по соотношению интенсивностей люминесценции с уровнями ⁴F_{3/2} и ⁴F_{5/2} имеет большую температурную чувствительность и широкий температурный диапазон, обусловленные большим энергетическим зазором между состояниями [19]. Однако, из-за большой разницы между длинами волн люминесценции, поглощение биологических тканей может вносить искажения в детектируемый сигнал при использовании такой методики.

В настоящей работе теоретически и экспериментально продемонстрировано, что для применения в качестве температурных сенсоров перспективны НЧ с кристаллической матрицей YPO₄, допированной ионами Nd³⁺, позволяющие, даже при температуре 300 К, селективно выделять два штарковских уровня мультиплета ⁴F_{3/2} иона Nd³⁺. Авторами выполнена процедура калибровки для пересчета отношения интенсивностей люминесценции со штарковских подуровней в значения реальной температуры нагрева НЧ в соответствии с распределением Больцмана. Установлена однозначная зависимость между абсолютной

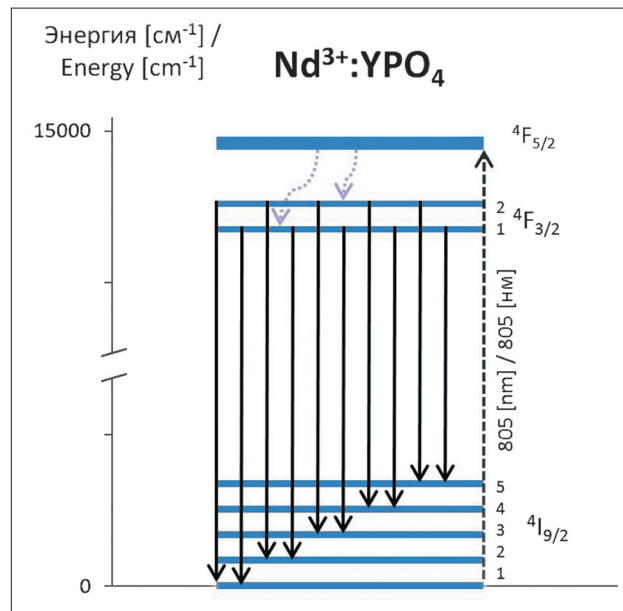


Рис. 1. Диаграмма энергетических уровней иона Nd³⁺ в кристалле Nd³⁺:YPO₄
Fig. 1. Diagram of the Nd³⁺ energy levels in the Nd³⁺:YPO₄ crystal

температурой и температурно-зависимым параметром. Энергетический зазор между штарковскими подуровнями был экспериментально установлен из спектров люминесценции НЧ Nd³⁺:YPO₄ при возбуждении 805 нм при температуре кипящего азота и при комнатной температуре. На основе полученных экспериментальных значений энергетического зазора, была построена теоретическая калибровочная кривая для широкого диапазона температур.

Материалы и методы

НЧ 1% Nd³⁺:YPO₄ были синтезированы с помощью гидротермально микроволнового метода [20]. Спектры люминесценции ионов Nd³⁺ при возбуждении непрерывным лазерным излучением λ=805 нм (возбуждение на уровень ⁴F_{5/2} Nd³⁺), с плотностью мощности 0,7 Вт/см² регистрировали спектрометром Raman-HR-TEC (StellarNet, США) в диапазоне 800–1000 нм.

Процедура калибровки для пересчета отношения интенсивностей люминесценции в значения реальной температуры локального разогрева микроокружения композитных НЧ

При спектроскопической оценке локальной температуры нагрева, определение температуры происходит по изменению температурно-зависимого параметра. В работе использовалось отношение интенсивностей люминесценции при переходах со штарковских подуровней ионов Nd³⁺ ⁴F_{3/2} (2) и ⁴F_{3/2} (1) на штарковские подуровни состояния ⁴I_{9/2} (Xj) (рис. 1).

Отношение интенсивностей люминесценции со штарковских подуровней, используемое в качестве температурно-зависимого параметра R , может быть рассчитано в соответствии с распределением Больцмана:

$$R = \frac{I_2}{I_1} = B \cdot \exp\left(\frac{-\Delta E}{k_B T}\right) \quad (1),$$

$$B = \frac{c_2(\nu) \cdot A_2 \cdot g_2 \cdot h \cdot \nu_2}{c_1(\nu) \cdot A_1 \cdot g_1 \cdot h \cdot \nu_1} \quad (2),$$

где I_2 и I_1 интенсивности переходов со штарковских подуровней ${}^4F_{3/2}$, k_B – константа Больцмана, ΔE – энергетический зазор между штарковскими подуровнями 2 и 1 состояния ${}^4F_{3/2}$, T – температура, h – постоянная Планка, A_i – вероятность спонтанной эмиссии, g_i – кратность вырождения состояния, $c_i(\nu)$ – чувствительность системы детектирования на частоте излучения ν_i .

В работе использовалось нормированное на комнатную температуру отношение R/R_0 , где

$$R_0 = \frac{I_2}{I_1} = B \cdot \exp\left(\frac{-\Delta E}{k_B T_0}\right) \quad (3)$$

– отношение интенсивностей люминесценции со штарковских подуровней в отсутствие нагрева (при комнатной температуре $T_0=300$ K).

Температура нагрева может быть рассчитана исходя из соотношения:

$$\frac{1}{T} = \frac{1}{T_0} - \frac{k_B}{\Delta E} \cdot \ln\left(\frac{R}{R_0}\right) \quad (4).$$

Чтобы проводить оценку температуры спектроскопическим методом, требовалось установить однозначное соответствие между изменением отношения интенсивностей люминесценции и температурой нагрева частиц. В соответствии с распределением Больцмана, отношение интенсивностей люминесценции со штарковских подуровней зависит от величины энергетического зазора между ними. На первом этапе использовали калибровочную кривую, построенную на основании литературных данных о величине энергетического зазора между штарковскими подуровнями состояния ${}^4F_{3/2}$ для матрицы YPO_4 . Затем было проведено уточнение литературных данных о величине энергетического зазора экспериментальными методами для исследуемых НЧ. Для этого были зарегистрированы спектры люминесценции исследуемых порошков при охлаждении жидким азотом. Полученные спектры аппроксимировались, выделялось 10 пиков, аппроксимируемых функцией Лоренца, соот-

ветствующие 10-ти переходам между штарковскими подуровнями. Энергетический зазор рассчитывался исходя из разности между максимумами найденных пиков.

Определение температурно-зависимого отношения интенсивностей люминесценции и алгоритм расчета интенсивностей люминесценции для отдельных штарковских компонент

Для определения температурно-зависимого отношения интенсивностей люминесценции использовалась аппроксимация усредненного спектра с помощью функции Лоренца с выделением 10 пиков с максимумами, соответствующими переходам между штарковскими подуровнями состояний ${}^4F_{3/2}$ и ${}^4I_{9/2}$.

Спектральная зависимость люминесценции представляется в виде суммы интенсивности люминесценции штарковских переходов РЗ иона:

$$I(\lambda) = I_0 + \sum_i I_i(\lambda) \quad (5),$$

где I_0 – уровень фоновой интенсивности, $I_i(\lambda)$ – спектр люминесценции отдельной штарковской компоненты. Компонента $I_i(\lambda)$, в свою очередь, представлена в виде функции Лоренца:

$$I_i(\lambda) = \frac{A_i}{1 + \left(\frac{\lambda - \lambda_{ci}}{d_i/2}\right)^2} \quad (6),$$

где A_i – амплитуда пика, λ_{ci} – центральная длина волны, и d_i – ширина на полувысоте.

Далее происходит решение задачи минимизации методом наименьших квадратов путем реализации алгоритма Левенберга-Марквардта [21,22]. Для поиска решения задачи минимизации выбирались начальные и предельные значения параметров, приведенные в табл. 1.

Результатом решения задачи является набор оптимизированных параметров, позволяющих рассчитывать интенсивность отдельных штарковских компонент по формуле:

$$I_i = \int I_i(\lambda) d\lambda = \frac{\pi A_i d_i}{2} \quad (7).$$

После вычисления интенсивностей, соответствующих каждой отдельной штарковской компоненте, происходит суммирование всех интенсивностей, относящихся к переходу с верхнего штарковского подуровня состояния ${}^4F_{3/2}$ и с нижнего штарковского

подуровня состояния ${}^4F_{3/2}$, а затем вычисляется их отношение. Полученное отношение нормируется на значение отношения при комнатной температуре и в соответствии с калибровочной зависимостью пересчитывается в температуру нагрева НЧ.

Сопоставление теоретической калибровочной кривой с оценкой температуры независимыми методами и оценка температурной чувствительности методики

Для сопоставления теоретической калибровочной зависимости с оценкой температуры независимыми методами было проведено измерение изменения отношений интенсивности люминесценции со штатковских подуровней при нагреве на термостойке при независимом контроле температуры с помощью термометрической ИК-камеры JADE MWIR SC7300M (CEDIP, Франция). Исследуемый образец помещался на термостойку, позволяющий контролировать температуру нагрева в диапазоне 25–46°C с шагом 0,5°C.

Лазерное излучение фокусировалось на образец, плотность мощности составляла 300 мВт/см². Спектр люминесценции регистрировался в диапазоне длин волн 800–1000 нм. Проводилось измерение 10 спектров люминесценции при каждом значении температуры. Время накопления каждого спектра составляло 1 с. Отношение интенсивностей при каждом значении температуры рассчитывалось по усредненному спектру. Интенсивность пика, соответствующего переходу 1–4 практически нулевая, в связи с чем, отношение интенсивностей люминесценции при переходах 2–4 и 1–4 было исключено из рассмотрения.

Для оценки чувствительности методики определения температуры, кварцевую кювету, содержащую коллоид исследуемых НЧ помещали в термостатируемый кюветодержатель от спектрофотометра U-3400 (Hitachi, Япония). Задаваемая температура образца поддерживалась за счет циркуляции воды заданной температуры в стенках кюветодержателя. Контроль

температуры стенок кюветодержателя осуществляли с использованием термометрической ИК-камеры с точностью 0,1°C. Лазерное излучение мощностью 700 мВт подавалось на кювету с раствором сверху, диаметр пятна составлял 1 см. Спектр люминесценции регистрировали с боковой поверхности кюветы; собранный сигнал проходил через интерференционный фильтр, пропускающий длины волн больше 830 нм, и поступал на спектрометр Raman-HR-TEC (StellarNet, США). Спектр рассеянного лазерного излучения, проходящего через интерференционный фильтр, был измерен независимо и вычитался из спектров люминесценции. Время накопления каждого спектра составляло 5 с. За каждое значение установленной температуры производилось 10 измерений. Было обнаружено, что за время регистрации люминесценции температура образца увеличивалась на 2°C под действием лазерного излучения.

Температурная чувствительность соотношения интенсивностей определялась в соответствии с соотношением [24]:

$$S = \frac{1}{R} \frac{dR}{dT} = \frac{\Delta E_{ij}}{kT^2} \quad (8),$$

$$\text{где } R = \frac{I_2}{I_1} \quad (9).$$

Результаты и обсуждение

Определение энергетического зазора между штатковскими подуровнями по спектру люминесценции и оптимизация калибровки для пересчета отношения интенсивностей люминесценции в значения температуры нагрева НЧ.

Измеренный при температуре кипящего азота (77K) спектр люминесценции порошка Nd³⁺:YPO₄ был разложен на 10 отдельных пиков, соответствующих переходам между штатковскими подуровнями состояний ${}^4F_{3/2}$ и ${}^4I_{9/2}$ (рис. 2).

Таблица 1

Начальные и предельные значения параметров для решения задачи минимизации: λ_{ci}^0 – начальное значение центральной длины волны лоренцианы, $I(\lambda_{ci}^0)$ – интенсивность люминесценции на длине волны λ_{ci}^0

Table 1

The initial and limit values of the parameters for solving the problem of minimizing: λ_{ci}^0 – initial value of the Lorentzians central wavelength, $I(\lambda_{ci}^0)$ – luminescence intensity at the wavelength λ_{ci}^0

| Параметр Parameter | Начальное значение Initial value | Минимум Minimum | Максимум Maximum |
|--|--|----------------------|----------------------|
| I_0 | 0 | - | - |
| λ_{ci} [нм] λ_{ci} [nm] | Для Nd ³⁺ :YPO ₄ из литературы [23] For Nd ³⁺ :YPO ₄ from literature [23] | $\lambda_{ci}^0 - 2$ | $\lambda_{ci}^0 + 2$ |
| A_i | $I(\lambda_{ci}^0)$ | 0 | $I(\lambda_{ci}^0)$ |
| d_i [нм] d_i [nm] | 1 | 0 | 10 |

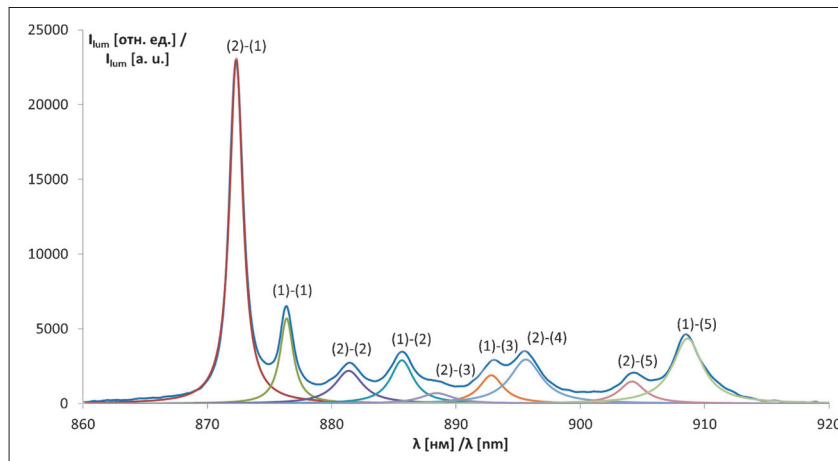


Рис. 2. Аппроксимация спектра люминесценции порошка Nd³⁺:YPO₄ при возбуждении 805 нм с помощью функции Лоренца
Fig. 2. Approximation of the luminescence spectrum of Nd³⁺:YPO₄ powder excited at 805 nm using the Lorentz function

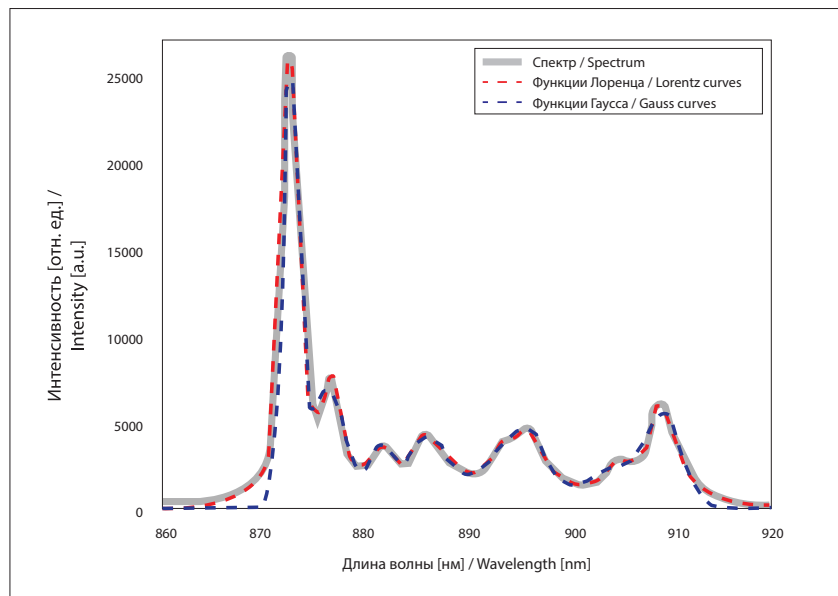


Рис. 3. Аппроксимация спектра люминесценции порошка Nd³⁺:YPO₄ комбинациями функций Гаусса и Лоренца
Fig. 3. Approximation of the luminescence spectrum of Nd³⁺:YPO₄ powder by combinations of Gaussian and Lorentz functions

Было также проведено сравнение аппроксимации полученных спектров люминесценции функцией Лоренца и функцией Гаусса:

$$I_i^G(\lambda) = A_i e^{-\frac{(\lambda - \lambda_{ci})^2}{2\sigma^2}} \quad (10).$$

Аппроксимация функцией Гаусса требовала более строгого задания начальных и граничных значений параметров и не позволяла выделять некоторые штарковские компоненты, а также имела форму,

сильно отличающуюся от регистрируемого спектра, что приводило к низкой точности аппроксимации и невозможности последующего определения интенсивности отдельных штарковских компонент. Для аппроксимации выбрана функция Лоренца. Сравнение аппроксимаций функциями Гаусса и Лоренца приведено на рис. 3.

Энергетический зазор рассчитывался исходя из разности между максимумами найденных пиков и составил 53 см⁻¹ для штарковских подуровней состояния ⁴F_{3/2} для матрицы YPO₄. Литературные данные

и результаты вычислений энергетических зазоров, соответствующих переходам между всеми рассматриваемыми штарковскими подуровнями состояний ⁴F_{3/2} и ⁴I_{9/2} приведены в табл. 2.

Показано, что энергетический зазор между уровнями не зависит от температуры. Полученные значения находятся в хорошем соответствии со значениями, приведенными в [23] для матрицы YPO₄. С использованием формул (1) и (2,3) и полученных экспериментальных значений энергетического зазора, была построена теоретическая калибровочная кривая для широкого диапазона температур. Полученная калибровочная кривая позволяет пересчитать отношение интенсивностей люминесценции в значение реальной температуры нагрева НЧ. Калибровочные кривые, построенные для литературной и экспериментальной величин энергетического зазора, приведены на рис. 4а.

Использование нормировки на значение при комнатной температуре позволяет избавиться от разницы в калибровочных кривых для низких температур, однако для температур выше 100°C начинает наблюдаться расхождение (рис. 4б). Таким образом, для наиболее точной спектроскопической оценки температуры нагрева НЧ, необходимо использовать нормированную калибровочную кривую, построенную для экспериментально измеренной величины энергетического зазора между штарковскими подуровнями.

Сопоставление теоретической калибровочной зависимости с оценкой температуры независимыми методами

Получены зависимости отношения интенсивностей люминесценции при переходах со штарковских подуровней состояния ⁴F_{3/2} на подуровни состояния ⁴I_{9/2} от температуры нагрева образца на термостолике (рис. 5).

Сравнение с теорией показало, что наблюдается достаточно большой разброс отношения интенсивностей для отдельных пар переходов (⁴F_{3/2}(2)-⁴I_{9/2}(i)) / (⁴F_{3/2}(1)-⁴I_{9/2}(i)) (рис. 5а). Уменьшить разброс значений удалось при использовании суммарного отношения интенсивности переходов с состояния ⁴F_{3/2}(2) на все штарковские подуровни ⁴I_{9/2} к суммарной интенсивности переходов с состояния ⁴F_{3/2}(1) на все штарковские подуровни ⁴I_{9/2} (рис. 5б).

Рассчитанная и теоретическая зависимость хорошо описывает экспериментально измеренное изменение отношения интенсивностей при повышении температуры нагрева. Таким образом, продемонстрировано, что исследуемые НЧ, содержащие ионы неодима могут быть использованы в качестве так называемых «первичных» термометров, не требующих дополнительной перекалибровки для оценки температуры в диапазоне температур, используемом при гипертермии.

Оценка температурной чувствительности спектра люминесценции НЧ, содержащих Nd³⁺, с использованием термостатируемого кюветодержателя.

Для оценки чувствительности спектроскопической методики оценки температуры был разработан алгоритм, позволяющий рассчитать температурную чувствительность для изменения отношения общей интенсивности пиков люминесценции к наиболее

Таблица 2

Энергетический зазор, соответствующий переходам между штарковскими подуровнями состояний ⁴F_{3/2} и ⁴I_{9/2}

Table 2

The energy gap corresponding to transitions between the Stark sublevels of the states ⁴F_{3/2} and ⁴I_{9/2}

| Переход Transition | Литературные данные [23] Literature data [23] | | | Измеренные данные, T=77 K Measured data at T=77 K | | | Измеренные данные, T=300 K Measured data at T=300 K | | |
|-----------------------|--|------------------|--|--|------------------|--|--|------------------|--|
| | E [см ⁻¹] E [cm ⁻¹] | λ [нм] λ [nm] | ΔE [см ⁻¹] ΔE [cm ⁻¹] | E [см ⁻¹] E [cm ⁻¹] | λ [нм] λ [nm] | ΔE [см ⁻¹] ΔE [cm ⁻¹] | E [см ⁻¹] E [cm ⁻¹] | λ [нм] λ [nm] | ΔE [см ⁻¹] ΔE [cm ⁻¹] |
| 2_1 | 11464 | 872,30 | | 11464 | 872,3 | | 11464 | 872,3 | |
| 1_1 | 11413 | 876,19 | 51 | 11412 | 876,3 | 52 | 11411 | 876,3 | 53 |
| 2_2 | 11347 | 881,29 | | 11347 | 881,3 | | 11346 | 881,3 | |
| 1_2 | 11296 | 885,27 | 51 | 11294 | 885,4 | 53 | 11291 | 885,4 | 55 |
| 2_3 | 11249 | 888,97 | | 11251 | 888,8 | | 11256 | 888,8 | |
| 1_3 | 11198 | 893,02 | 51 | 11198 | 893,0 | 53 | 11200 | 893,0 | 55 |
| 2_4 | 11171 | 895,18 | | 11168 | 895,4 | | 11166 | 895,4 | |
| 1_4 | 11120 | 899,28 | 51 | - | - | - | - | - | - |
| 2_5 | 11061 | 904,08 | | 11062 | 904,0 | | 11060 | 904,0 | |
| 1_5 | 11010 | 908,27 | 51 | 11009 | 908,3 | 53 | 11006 | 908,3 | 54 |

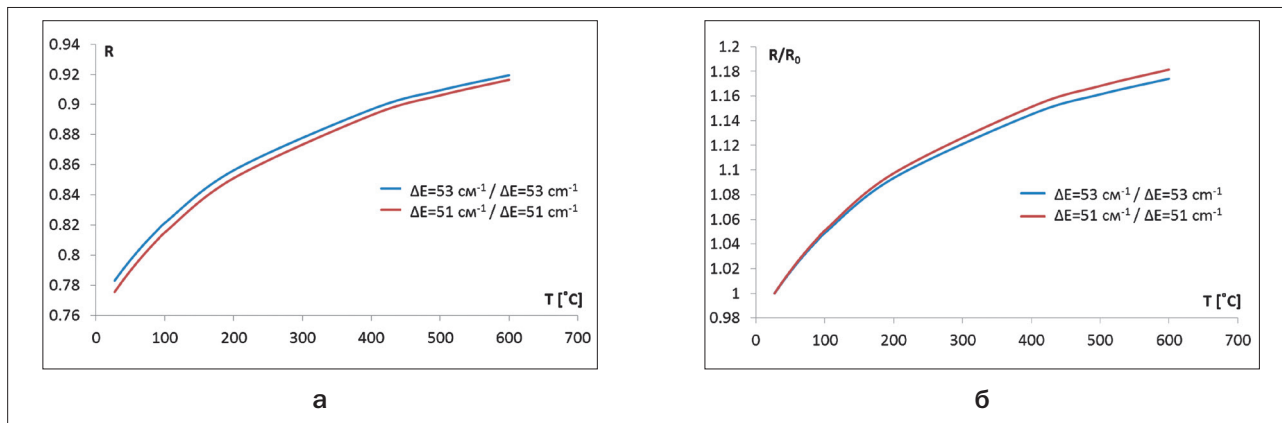


Рис. 4. Калибровочные кривые для пересчета отношения интенсивностей люминесценции в значения температуры НЧ для двух значений энергетического зазора между штарковскими подуровнями:

- а – построенные в соответствии с температурным распределением Больцмана;
- б – нормированные на значение при комнатной температуре

Fig. 4. Calibration curves for recalculating the ratio of luminescence intensities to the values of temperature of the NPs for two values of the energy gap between the Stark sublevels:

- а – plotted in accordance with the Boltzmann temperature distribution;
- б – normalized to the value at room temperature

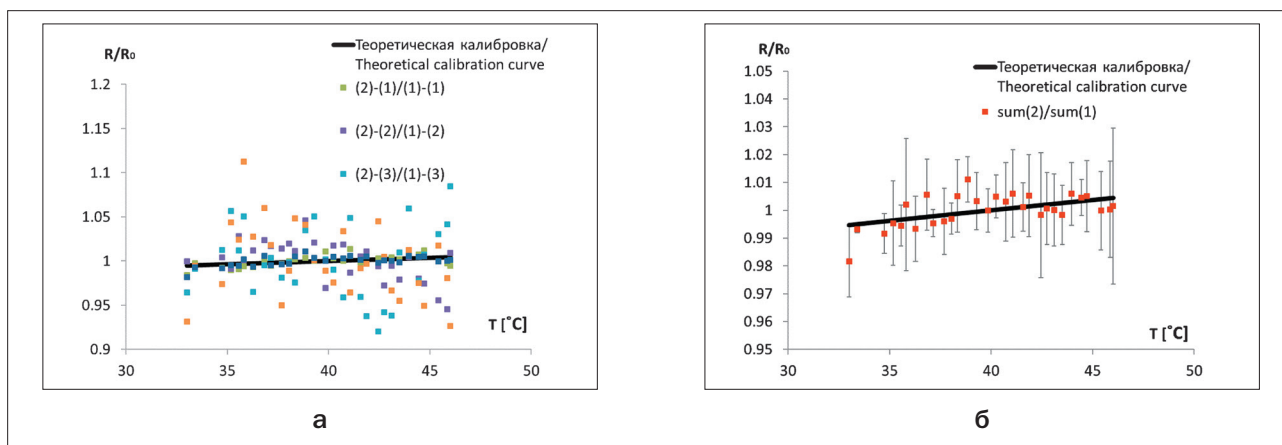


Рис. 5. Зависимости отношения интенсивностей люминесценции при переходах со штарковских подуровней состояния ${}^4F_{3/2}$ на подуровни состояния ${}^4I_{9/2}$ от температуры:

- а – отношения интенсивностей для отдельных пар переходов (${}^4F_{3/2}(2)-{}^4I_{9/2}(i)$)/(${}^4F_{3/2}(1)-{}^4I_{9/2}(i)$) в сравнении с теоретической зависимостью;
- б – суммарное отношение интенсивности переходов с состояния ${}^4F_{3/2}(2)$ на все штарковские подуровни ${}^4I_{9/2}$ к суммарной интенсивности переходов с состояния ${}^4F_{3/2}(1)$ на все штарковские подуровни ${}^4I_{9/2}$

Fig. 5. Dependences of the luminescence intensities ratio for transitions from the Stark sublevels of the ${}^4F_{3/2}$ state to the ${}^4I_{9/2}$ sublevels from the temperature:

- а – the intensities ratio for the individual pairs of transitions (${}^4F_{3/2}(2)-{}^4I_{9/2}(i)$)/(${}^4F_{3/2}(1)-{}^4I_{9/2}(i)$) in comparison with the theoretical dependence;
- б – the total intensity ratio of transitions from the ${}^4F_{3/2}(2)$ state to all Stark sublevels ${}^4I_{9/2}$ to the total intensity of transitions from the ${}^4F_{3/2}(1)$ state to all Stark sublevels ${}^4I_{9/2}$

интенсивному пику в соответствии с формулами 8 и 9, где I_2 – наиболее интенсивный пик люминесценции. Результатом работы алгоритма является получение значения температурной чувствительности S и коэффициента детерминации R^2 для каждой точки спектра люминесценции.

Для НЧ Nd³⁺:YPO₄ в качестве I_2 был выбран переход (2)-(1), соответствующий длине волны 872 нм, как наиболее интенсивный (рис. 6).

Чувствительность определения температуры с помощью спектроскопической методики варьируется в диапазоне длин волн 870–915 нм от 0,0009 до 0,002°С⁻¹ с $R^2 = 0,7–0,9$ (табл. 3). При этом самые высокие значения чувствительности были получены при использовании отношения наиболее интенсивного пика люминесценции к провалу между пиками, соответствующему длине волны 900 нм (рис. 7). Чувствительность метода при использовании этого отноше-

ния составила $0,0020^{\circ}\text{C}^{-1}$ ($R^2 = 0,6$). Для сравнения, чувствительность при использовании отношения наиболее интенсивного пика люминесценции (872 нм) к пику на длине волны 876 нм, соответствующего отношению интенсивностей (2)-(1) и (1)-(1) при переходах с 1 и 2 штарковских подуровней состояния $^4\text{F}_{3/2}$ на первый штарковский подуровень состояния $^4\text{I}_{9/2}$ составила $0,0007^{\circ}\text{C}^{-1}$ ($R^2 = 0,45$). Если использовать область провала между пиками, соответствующими переходам 2-1 и 1-1 (874 нм) $-0,0016^{\circ}\text{C}^{-1}$ ($R^2 = 0,87$).

В настоящее время в научном сообществе для ионов Nd³⁺ предложено два подхода для мониторинга изменения температуры. Первый подход основан на измерении соотношения интенсивностей люминесценции переходов $^4\text{F}_{5/2}-^4\text{I}_{9/2}$ к $^4\text{F}_{3/2}-^4\text{I}_{9/2}$. Этот подход был впервые применен для теплового зондирования в биологическом диапазоне температур S. Balabhadra и соавт. [25]. На нанопалочках (Gd_{1-x}Nd_x)₂O₃ ($x = 0,009; 0,024$ и $0,049$) было обнаружено, что более высокая разность энергий между возбужденными уровнями приводит к значительному увеличению температурной чувствительности, достигающей $1,75 \pm 0,04\% \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ при температуре 12°C . В диапазоне температур $40-60^{\circ}\text{C}$, используемом для гипертермии, чувствительность составила порядка $1\% \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$. Следует отметить, что использовалось возбуждающее излучение с длиной волны 532 нм, имеющее малую глубину проникновения в биологические ткани, а детекция осуществлялась двумя отдельными детекторами (ФЭУ R928 и детектором на основе InGaAs). I.E. Kolesnikov с соавт. [20] описывает схожие результаты эксперимента: исследователи отмечают высокую чувствительность для НЧ YVO₄:Nd³⁺ – $9\% \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ при температуре -150°C , однако она сильно снижается с ростом температуры и в диапазоне, используемом для гипертермии, составляет $1-1,3\% \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$, при этом возбуждение также осуществлялось при $\lambda=532$ нм. Этим же коллективом авторов в другой статье для НЧ YVO₄:Nd³⁺ при возбуждении 808 нм получена чувствительность $0,47-0,54\% \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$, при температуре 30°C [26]. Для

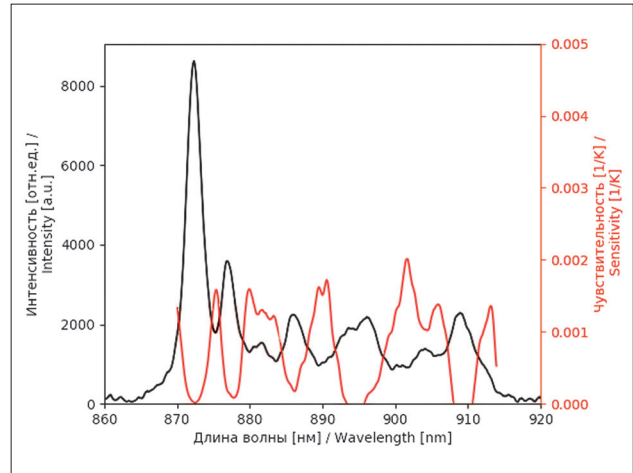


Рис. 6. Спектр люминесценции водного коллоида НЧ 1% Nd³⁺:YPO₄, а также зависимость температурной чувствительности образца от центральной длины волны I₂
Fig. 6. The luminescence spectrum of the aqueous colloid of 1% Nd³⁺:YPO₄ NPs as well as the temperature sensitivity dependence of the sample on the central wavelength I₂

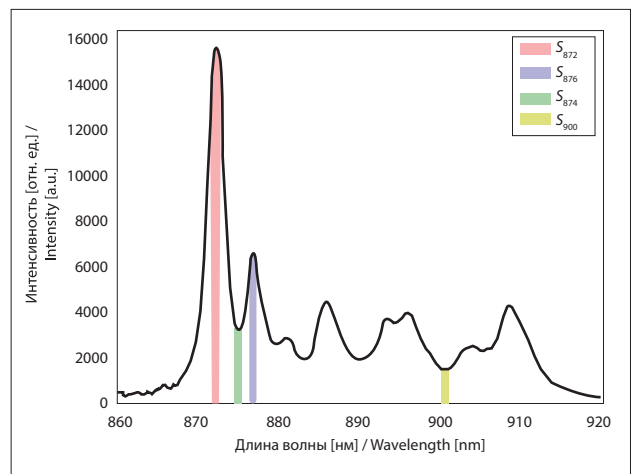


Рис. 7. Выбранные диапазоны для определения температурной чувствительности методики
Fig. 7. Selected regions for temperature sensitivity of method determination

Таблица 3

Температурная чувствительность S в зависимости от центральной длины волны области I₂ для 1% Nd³⁺:YPO₄

Table 3

Temperature sensitivity S as a function of the central wavelength of the I₂ region for 1% Nd³⁺:YPO₄

| λ [нм] λ [nm] | Тип области спектра Type of spectrum area | S, $^{\circ}\text{C}^{-1}$ | R ² |
|----------------------------------|--|----------------------------|----------------|
| 876 | пик | 0,0007 | 0,45 |
| 874 | провал | 0,0016 | 0,87 |
| 900 | провал | 0,0020 | 0,6 |

матрицы YPO₄, допированной 0,1% Nd³⁺, нами ранее была продемонстрирована чувствительность 1,6% °C⁻¹ при 42 °C [27]. Большой энергетический зазор между состояниями ⁴F_{5/2} и ⁴F_{3/2}, с одной стороны позволяет получить более высокую чувствительность, но с другой стороны может приводить к ошибкам в измерении температуры *in vivo*. Энергетический зазор составляет порядка 1000 см⁻¹, разница в длинах волн люминесценции порядка 100 нм. При использовании данного метода для определения температуры в толще биологических тканей могут возникать существенные ошибки, обусловленные разницей в рассеянии и поглощении биологическими тканями люминесцентного излучения с длинами волн 800 и 900 нм [28]. Для точного определения температуры потребуется дополнительная калибровка, определяющая зависимость отношения интенсивностей от толщины поглощающего слоя биотканей. Подобная методика не применима в условиях *in vivo* при регистрации обратного диффузно-рассеянного излучения без данных о глубине в толще тканей, с которых был получен сигнал. Альтернативная методика основана на анализе полос излучения, соответствующих переходам между близлежащими шарковскими уровнями ⁴F_{3/2} (Ri) и ⁴F_{9/2} (Xj) или ⁴F_{11/2} (Yk) [14]. Чувствительность этого подхода существенно ниже, около 0,12% °C⁻¹ [13], и имеет ограниченный диапазон термического зондирования, однако в силу небольшой разницы энергий между двумя шарковскими компонентами (обычно около 100 см⁻¹), отношение интенсивностей люминесценции не будет изменяться при детектировании температуры *in vivo*. В статье предложен подход, который позволяет дополнительно повысить чувствительность

методики спектроскопического определения температуры по соотношению интенсивностей люминесценции со шарковских подуровней состояния ⁴F_{3/2} за счет использования отношения интенсивностей, соответствующих самому интенсивному пику люминесценции, переход (2)-(1), и впадине между пиками. Продemonстрированная нами температурная чувствительность составила 0,2% °C⁻¹ в диапазоне температур 30–60 °C при возбуждении 805 нм, используемом для гипертермии, что сравнимо с результатами, полученными для НЧ YVO₄:Nd³⁺ при использовании отношения ⁴F_{5/2} и ⁴F_{3/2} при тех же условиях.

Заключение

Исходя из полученных экспериментальных данных о чувствительности методики спектроскопического определения температуры по отношению самого интенсивного пика к провалу между пиками, методика обеспечивает лучшую чувствительность по сравнению с традиционно используемым отношением интенсивностей двух пиков, соответствующих переходам с разных шарковских подуровней. Величина коэффициента детерминации r^2 при использовании такого подхода также возрастает, что говорит о более высокой чувствительности.

Таким образом, данный подход по измерению температуры НЧ позволит своевременно регулировать количество подаваемой световой энергии, и, соответственно, контролировать и оптимизировать режимы гипертермии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Образования и Науки РФ [номер гранта RFMEFI61615X0064].

ЛИТЕРАТУРА

- Issels R., Kampmann E., Kanaar R., Lindner L.H. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application // *International Journal of Hyperthermia*. – 2016. – Vol. 32(1). – P. 89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317
- Chichel A., Skowronek J., Kubaszewska M., Kanikowski M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications // *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. – 2007. – Vol. 12(5). – P. 267–275. doi: 10.1016/S1507-1367(10)60065-X
- Myerson R.J., Moros E.G., Diederich C.J., et al. Components of a hyperthermia clinic: recommendations for staffing, equipment, and treatment monitoring // *International Journal of Hyperthermia*. – 2014. – Vol. 30(1). – P. 1–5. doi:10.3109/02656736.2013.861520
- Helmchen F., Denk W. Deep tissue two-photon microscopy // *Nature Methods*. – 2005. – Vol. 2. – P. 932–940. doi:10.1038/nmeth818
- Leitgeb N., Omerspahic A., Niedermayr F. Exposure of non-target tissues in medical diathermy // *Bioelectromagnetics*. – 2010. – Vol. 31(1). – P. 12–19. doi:10.1002/bem.20521

REFERENCES

- allmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application, *International Journal of Hyperthermia*, 2016, Vol. 32(1), pp. 89–95. doi:10.3109/02656736.2015.1119317
- Chichel A., Skowronek J., Kubaszewska M., Kanikowski M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications, *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 2007, Vol. 12(5), pp. 267–275. doi: 10.1016/S1507-1367(10)60065-X
- Myerson R.J., Moros E.G., Diederich C.J., Haemmerich D., Hurwitz M.D., Hsu I.C., Mc Gough R.J., Nau W.H., Straube W.L., Turner P.F., Vujaskovic Z., Stauffer P.R. Components of a hyperthermia clinic: recommendations for staffing, equipment, and treatment monitoring, *International Journal of Hyperthermia*, 2014, Vol. 30(1), pp. 1–5. doi:10.3109/02656736.2013.861520
- Helmchen F., Denk W. Deep tissue two-photon microscopy, *Nature Methods*, 2005, Vol. 2, pp. 932–940. doi:10.1038/nmeth818
- Leitgeb N., Omerspahic A., Niedermayr F. Exposure of non-target tissues in medical diathermy, *Bioelectromagnetics*, 2010, Vol. 31(1), pp. 12–19. doi:10.1002/bem.20521

- Kaur P., Aliru M.L., Chadha A.S., Asea A., Krishnan S. Hyperthermia using nanoparticles – promises and pitfalls // *International Journal of Hyperthermia*. – 2016. – Vol. 32(1). – P. 76–88. doi:10.3109/02656736.2015.1120889
- Wust P., Cho C., Hildebrandt B., Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches // *International Journal of Hyperthermia*. – 2006. – Vol. 22(3). – P. 255–262. doi: 10.1080/02656730600661149
- Rocha U., Hu J., Rodriguez E.M., et al. Subtissue imaging and thermal monitoring of gold nanorods through joined encapsulation with Nd-doped infrared-emitting nanoparticles // *Small*. – 2016. – Vol. 12(39). – P. 5394–5400. doi:10.1002/smll.201600866
- Escudero A., Carrillo-Carrion C., Zyuzin M.V., Parak W.J. Luminescent rare-earth-based nanoparticles: a summarized overview of their synthesis, functionalization, and applications // *Top Curr Chem (Cham)*. – 2016. – Vol. 374(4). – P. 48. doi:10.1007/s41061-016-0049-8
- Carrasco E., del Rosal B., Sanz-Rodriguez F., et al. Intratumoral thermal reading during photo-thermal therapy by multifunctional fluorescent nanoparticles // *Advanced Functional Materials*. – 2015. – Vol. 25(4). – P. 615. doi:10.1002/adfm.201403653
- Quintanilla M., Benayas A., Naccache R., Vetrone F. Chapter 5. Luminescent nanothermometry with lanthanide-doped nanoparticles in book *Thermometry at the Nanoscale: Techniques and Selected Applications*. – The Royal Society of Chemistry, 2016. – P. 124–166. doi:10.1039/9781782622031-00124
- Wang Z., Zhang P., Yuan Q., et al. Nd³⁺-sensitized NaLuF₄ luminescent nanoparticles for multimodal imaging and temperature sensing under 808 nm excitation // *Nanoscale*. – 2015. – Vol. 7(42). – P. 17861–17870. doi:10.1039/C5NR04889C
- Wawrzynczyk D., Bednarkiewicz A., Nyk M., et al. Neodymium(III) doped fluoride nanoparticles as non-contact optical temperature sensors // *Nanoscale*. – 2012. – Vol. 4(22). – P. 6959–6961. doi:10.1039/c2nr32203j
- Rocha U., Silva C.J., Silva W.F., et al. Subtissue thermal sensing based on neodymium-doped LaF₃ nanoparticles // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 7(2). – P. 1188–1199. doi:10.1021/nn304373q
- Li X., Wang R., Zhang F., et al. Nd³⁺ sensitized up/down converting dual-mode nanomaterials for efficient in-vitro and in-vivo bioimaging excited at 800 nm // *Sci. Rep.* – 2013. – Vol. 3. – P. 3536. doi:10.1038/srep03536
- Tian X., Wei X., Chen Y., et al. Temperature sensor based on ladder-level assisted thermal coupling and thermal-enhanced luminescence in NaYF₄: Nd³⁺ // *Opt Express*. – 2014. – Vol. 22(24). – P. 30333–30345. doi:10.1364/OE.22.030333
- Rocha U., Kumar K.U., Jacinto C., et al. Nd³⁺ doped LaF₃ nanoparticles as self-monitored photo-thermal agents // *Appl. Phys. Lett.* – 2014. – Vol. 104. – P. 053703. doi:10.1063/1.4862968
- Basiev T.T., Dergachev A.Yu., Orlovskii Y.V., Prokhorov A.M. Multiphonon nonradiative relaxation from high-lying levels of Nd³⁺ ion in fluoride and oxide laser materials // *Journal of Luminescence*. – 1992. – Vol. 53. – P. 19–23. doi:10.1016/0022-2313(92)90096-R
- Kolesnikov I.E., Kalinichev A.A., Kurochkin M.A., et al. New strategy for thermal sensitivity enhancement of Nd³⁺-based ratiometric luminescence thermometers // *Journal of Luminescence*. – 2017. – Vol. 192. – P. 40–46. doi:10.1016/j.jlumin.2017.06.024
- Samsonova E., Popov A., Vanetsev A., et al. Energy transfer kinetics probe for OH- quenchers in the YPO₄:Nd³⁺ nanocrystals suitable for imaging in the biological tissue transparency window // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2014. – Vol. 16. – P. 26806–26815. doi:10.1039/C4CP03774J
- Levenberg K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares // *Quarterly of Applied Mathematics*. – 1944. – Vol. 2. – P. 164–168. doi: 10.1090/qam/10666
- Marquardt D.W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters // *Journal of the Society for Industrial*
- Kaur P., Aliru M.L., Chadha A.S., Asea A., Krishnan S. Hyperthermia using nanoparticles – promises and pitfalls, *International Journal of Hyperthermia*, 2016, Vol. 32(1), pp. 76–88. doi:10.3109/02656736.2015.1120889
- Wust P., Cho C., Hildebrandt B., Gellermann J. Thermal monitoring: invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches, *International Journal of Hyperthermia*, 2006, Vol. 22(3), pp. 255–262. doi: 10.1080/02656730600661149
- Rocha U., Hu J., Rodriguez E.M., Vanetsev A.S., Rahn M., Sammelselg V., Orlovskii Y.V., Sole J.G., Jaque D., Ortgies D.H. Subtissue imaging and thermal monitoring of gold nanorods through joined encapsulation with Nd-doped infrared-emitting nanoparticles, *Small*, 2016, Vol. 12(39), pp. 5394–5400. doi:10.1002/smll.201600866
- Escudero A., Carrillo-Carrion C., Zyuzin M.V., Parak W.J. Luminescent rare-earth-based nanoparticles: a summarized overview of their synthesis, functionalization, and applications, *Top Curr Chem (Cham)*, 2016, Vol. 374(4), p. 48. doi:10.1007/s41061-016-0049-8
- Carrasco E., del Rosal B., Sanz-Rodriguez F., de la Fuente A.J., Gonzalez P.H., Rocha U., Kumar K.U., Jacinto C., Sole J.G., Jaque D. Intratumoral thermal reading during photo-thermal therapy by multifunctional fluorescent nanoparticles, *Advanced Functional Materials*, 2015, Vol. 25(4), p. 615. doi:10.1002/adfm.201403653
- Quintanilla M., Benayas A., Naccache R., Vetrone F. Chapter 5. Luminescent nanothermometry with lanthanide-doped nanoparticles in book *Thermometry at the Nanoscale: Techniques and Selected Applications*. The Royal Society of Chemistry, 2016. pp. 124–166. doi:10.1039/9781782622031-00124
- Wang Z., Zhang P., Yuan Q., Xu X., Lei P., Liu X., Su Y., Dong L., Feng J., Zhang H. Nd³⁺-sensitized NaLuF₄ luminescent nanoparticles for multimodal imaging and temperature sensing under 808 nm excitation, *Nanoscale*, 2015, Vol. 7(42), pp. 17861–17870. doi:10.1039/C5NR04889C
- Wawrzynczyk D., Bednarkiewicz A., Nyk M., Strek W., Samoc M. Neodymium(III) doped fluoride nanoparticles as non-contact optical temperature sensors, *Nanoscale*, 2012, Vol. 4(22), pp. 6959–6961. doi:10.1039/c2nr32203j
- Rocha U., Silva C.J., Silva W.F., Guedes I., Benayas A., Maestro L.M., Elias M.A., Bovero E., van Veggel F.C.J.M., Sole J.A.G., Jaque D. Subtissue thermal sensing based on neodymium-doped LaF₃ nanoparticles, *ACS Nano*, 2013, Vol. 7(2), pp. 1188–1199. doi:10.1021/nn304373q
- Li X., Wang R., Zhang F., Zhou L., Shen D., Yao C., Zhao D. Nd³⁺ sensitized up/down converting dual-mode nanomaterials for efficient in-vitro and in-vivo bioimaging excited at 800 nm, *Sci. Rep.*, 2013, Vol. 3, p. 3536. doi:10.1038/srep03536
- Tian X., Wei X., Chen Y., Duan C., Yin M. Temperature sensor based on ladder-level assisted thermal coupling and thermal-enhanced luminescence in NaYF₄: Nd³⁺, *Opt Express*, 2014, Vol. 22(24), pp. 30333–30345. doi:10.1364/OE.22.030333
- Rocha U., Kumar K.U., Jacinto C., Ramiro J., Caamano A.J., Sole J.G., Jaque D. Nd³⁺ doped LaF₃ nanoparticles as self-monitored photo-thermal agents, *Appl. Phys. Lett.*, 2014, Vol. 104, 053703. doi:10.1063/1.4862968
- Basiev T.T., Dergachev A.Yu., Orlovskii Y.V., Prokhorov A.M. Multiphonon nonradiative relaxation from high-lying levels of Nd³⁺ ion in fluoride and oxide laser materials, *Journal of Luminescence*, 1992, Vol. 53, pp. 19–23. doi:10.1016/0022-2313(92)90096-R
- Kolesnikov I.E., Kalinichev A.A., Kurochkin M.A., Mamonova D.V., Kolesnikov E.Y., Kurochkin A.V., Lähderanta E., Mikhailov M.D. New strategy for thermal sensitivity enhancement of Nd³⁺-based ratiometric luminescence thermometers, *Journal of Luminescence*, 2017, Vol. 192, pp. 40–46. doi:10.1016/j.jlumin.2017.06.024
- Samsonova E., Popov A., Vanetsev A., Keevend K., Orlovskaya E., Kiisk V., Lange S., Joost U., Kaldvee K., Mäeorg U., Glushkov N., Ryabova A., Sildos I., Osiko V., Steiner R., Loschenov V., Orlovskii Y. Energy transfer kinetics probe for OH- quenchers in the

- and Applied Mathematics. – 1963. – Vol. 11(2). – P. 431–441. doi:10.1137/0111030
23. Guillot-Noel O., Kahn-Harari A., Viana B., et al. Optical spectra and crystal field calculations of Nd³⁺ doped Zircon-type YMO₄ laser hosts (M=V, P, As) // *Journal of Physics: Condensed Matter*. – 1998. – Vol. 10(29). – P. 6491–6503. doi:10.1088/0953-8984/10/29/009
 24. Rai V.K., Rai S.B. A comparative study of FIR and FL based temperature sensing schemes: an example of Pr³⁺ // *Applied Physics B*. – 2007. – Vol. 87. – P. 323–325. doi:10.1007/s00340-007-2592-z
 25. Balabhadra S., Debasu M.L., Brites C.D.S., et al. Boosting the sensitivity of Nd³⁺-based luminescent nanothermometers // *Nanoscale*. – 2015. – Vol. 7. – P. 17261–17267. doi:10.1039/C5NR05631D
 26. Kolesnikov I.E., Kalinichev A.A., Kurochkin M.A., et al. YVO₄:Nd³⁺ nanophosphors as NIR-to-NIR thermal sensors in wide temperature range // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – 18002. doi:10.1038/s41598-017-18295-w
 27. Kaldvee K., Nefedova A.V., Fedorenko S.G., et al. Approaches to contactless optical thermometer in the NIR spectral range based on Nd³⁺ doped crystalline nanoparticles // *Journal of Luminescence*. – 2017. – Vol. 183. – P. 478–485.
 28. Jacques S.L. Origins of tissue optical properties in the UVA, visible and NIR regions // *Advances in Optical Imaging and Photon Migration*. – 1996. – Vol. 2. – P. 364–370.
- YPO₄:Nd³⁺ nanocrystals suitable for imaging in the biological tissue transparency window, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2014, Vol. 16, pp. 26806–26815. doi:10.1039/C4CP03774J
 21. Levenberg K. A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Quarterly of Applied Mathematics*, 1944, Vol. 2, pp. 164–168. doi: 10.1090/qam/10666
 22. Marquardt D.W. An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters, *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, 1963, Vol. 11(2), pp. 431–441. doi:10.1137/0111030
 23. Guillot-Noel O., Kahn-Harari A., Viana B., Vivien D., Antic-Fidancev E., Porcher P. Optical spectra and crystal field calculations of Nd³⁺ doped Zircon-type YMO₄ laser hosts (M=V, P, As), *Journal of Physics: Condensed Matter*, 1998, Vol. 10(29), pp. 6491–6503. doi:10.1088/0953-8984/10/29/009
 24. Rai V.K., Rai S.B. A comparative study of FIR and FL based temperature sensing schemes: an example of Pr³⁺, *Applied Physics B*, 2007, Vol. 87, pp. 323–325. doi:10.1007/s00340-007-2592-z
 25. Balabhadra S., Debasu M.L., Brites C.D.S., Nunes L.A.O., Malta O.L., Rocha J., Bettinellie M., Carlos L.D. Boosting the sensitivity of Nd³⁺-based luminescent nanothermometers, *Nanoscale*, 2015, Vol. 7, pp. 17261–17267. doi:10.1039/C5NR05631D
 26. Kolesnikov I.E., Kalinichev A.A., Kurochkin M.A., Golyeva E.V., Kolesnikov E.Yu., Kurochkin A.V., Lahderanta E., Mikhailov M.D. YVO₄:Nd³⁺ nanophosphors as NIR-to-NIR thermal sensors in wide temperature range, *Scientific Reports*, 2017, Vol. 7, 18002. doi:10.1038/s41598-017-18295-w
 27. Kaldvee K., Nefedova A.V., Fedorenko S.G., Vanetsev A.S., Orlovskaya E.O., Puust L., Pärs M., Sildos I., Ryabova A.V., Orlovskii Yu.V. Approaches to contactless optical thermometer in the NIR spectral range based on Nd³⁺ doped crystalline nanoparticles, *Journal of Luminescence*, 2017, Vol. 183, pp. 478–485.
 28. Jacques S.L. Origins of tissue optical properties in the UVA, visible and NIR regions, *Advances in Optical Imaging and Photon Migration*, 1996, Vol. 2, pp. 364–370.