

## ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ДОКСИЦИКЛИНА В ПРИСУТСТВИИ НАНОКЛАСТЕРОВ СЕРЕБРА

Т.Д. Смирнова, Е.А. Желобницкая, Т.Г. Данилина, Н.А. Симбирева

Татьяна Дмитриевна Смирнова, Елена Александровна Желобницкая, Татьяна Григорьевна Данилина\*, Наталья Алексеевна Симбирева

Кафедра аналитической химии и химической экологии, Институт химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская, 83, Саратов, Российская Федерация, 410012

E-mail: smirnovatd@mail.ru, elen3444046@mail.ru, danilina.tatyana.a@gmail.com\*, levina3009@mail.ru

*Показано, что в присутствии наночастиц серебра (НЧС) возрастает эффективность внутримолекулярного переноса энергии в комплексе  $\text{Eu}^{3+}$  с доксициклином. Установлен факт повышения чувствительности определения и снижения предела обнаружения доксициклина методом сенсibilизированной флуоресценции в аналитической системе, содержащей помимо антибиотика, наночастицы серебра, модифицированные ионами  $\text{Eu}^{3+}$ . Дано обоснование наблюдаемых эффектов. Усиление сигнала флуоресценции в присутствии наночастиц серебра (донор энергии) становится возможным при эффективном резонансном переносе энергии возбуждения между наночастицей и антибиотиком. В результате совместного воздействия на антибиотик внешнего источника излучения и локального поля поверхностного плазмона возрастает эффективность возбуждения тетрациклина, что способствует повышению скорости внутримолекулярного переноса энергии в хелате  $\text{Eu}^{3+}$  с доксициклином, росту интенсивности и времени жизни флуоресценции. Модификация поверхности наночастиц серебра ионами  $\text{Eu}^{3+}$  позволяет сократить расстояние между нанообъектом и антибиотиком, увеличить интенсивность сигнала сенсibilизированной флуоресценции более, чем в 100 раз. Стабилизатор наночастиц серебра – цитрат-ион, в процессе формирования аналитического сигнала на поверхности нанообъекта выступает в качестве второго лиганда при комплексообразовании с  $\text{Eu}^{3+}$ , способствует сокращению расстояния между донором и акцептором, дополнительному удалению молекул воды из ближайшего окружения иона комплексообразователя, вследствие подавления процесса диссипации энергии возбуждения. На основании проведенных исследований предложена флуориметрическая методика определения доксициклина в лекарственном препарате, отличающаяся низким пределом обнаружения ( $6,0 \cdot 10^{-9} \text{M}$ ) и широким диапазоном определяемых концентраций от  $1,0 \cdot 10^{-8}$  до  $1,0 \cdot 10^{-5} \text{M}$ .*

**Ключевые слова:** люминесценция, комплексы европия с тетрациклинами, перенос энергии, наночастицы серебра

## FLUORESCENT PROPERTIES OF DOXYCYCLINE IN PRESENCE OF SILVER NANOCCLUSERS

T.D. Smirnova, E.A. Zhelobitskaya, T.G. Danilina, N.A. Simbireva

Tatyana D. Smirnova, Elens A. Zhelobitskaya, Tatyana G. Danilina\*, Natalya A. Simbireva

Department of Analytical Chemistry and Chemical Ecology, Institute of Chemistry, Saratov State University, Astrakhanskaya st., 83, Saratov, 410012, Russia

E-mail: smirnovatd@mail.ru, elen3444046@mail.ru, danilina.tatyana.a@gmail.com\*, levina3009@mail.ru

*The paper shows that in the presence of silver nanoparticles the efficiency of intramolecular energy transfer in the complex of europium with doxycycline increases. It is proved that sensitivity of determination increases and limit of detection of doxycycline decreases by the method of sensitized fluorescence. The justification of the observed effects is given. The amplification of the*

*signal of sensitized fluorescence in the presence of silver nanoparticles (energy donor) is the result of resonant transfer of excitation energy between the nanoparticle and the antibiotic ion, which is implemented under conditions of overlapping of the local surface plasmon resonance spectrum and excitation of the doxycycline ligand located near the surface of the nanoparticle. As a result of exposure to the antibiotic external radiation source and the local field of the surface plasmon increases the efficiency of tetracycline excitation, which contributes to the effectiveness of intramolecular energy transfer in europium chelate with doxycycline, doubling the intensity and lifetime. Modification of the surface of silver nanoparticles by europium ions allows to reduce the distance between the surface of a nanoparticle and an antibiotic, to increase the intensity of the signal of sensitized fluorescence by more than 100 times. The role of the stabilizer of a non-chromophore-containing ligand, – citrateion, in the formation of the analytical signal lies in its participation in the formation of a multi-ligand  $\text{Eu}^{3+}$  complex on the surface of a nanoobject, which reduces the distance between the donor and the acceptor, as well as the additional removal of water molecules from the immediate environment of the complexing agent ion, suppressing the process of excitation energy dissipation. On the basis of the conducted researches the fluorimetric technique of definition of doxycycline in medicines is offered. It differs in a low limit of detection ( $6.0 \cdot 10^{-9}$  M) and a wide range of the defined concentrations from  $1.0 \cdot 10^{-8}$  to  $1.0 \cdot 10^{-5}$  M.*

**Key words:** luminescence, europium complexes with tetracyclines, energy transfer, silver nanoparticles

**Для цитирования:**

Смирнова Т.Д., Желобитская Е.А., Данилина Т.Г., Симбирева Н.А. Флуоресцентные свойства доксициклина в присутствии нанокластеров серебра. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 1. С. 34–40

**For citation:**

Smirnova T.D., Zhelobitskaya E.A., Danilina T.G., Simbireva N.A. Fluorescent properties of doxycycline in presence of silver nanoclusters. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [ChemChemTech]. 2021. V. 64. N 1. P. 34–40

**ВВЕДЕНИЕ**

Определение содержания антибиотиков в объектах окружающей среды, пищевых продуктах, биологических жидкостях является актуальной задачей аналитической химии в связи с их достаточно высокой токсичностью и не всегда оправданным применением [1]. Для определения содержания тетрациклинов используют методы высокоэффективной хроматографии [2], масс-спектрометрии [3], отличающиеся высокой чувствительностью и точностью, но требующие привлечения дорогостоящего оборудования, высококвалифицированного персонала.

Благодаря высокой чувствительности, умеренной стоимости аппаратного оформления и простоты выполнения анализа, современная люминесценция занимает лидирующее место в медицинской диагностике, биологических исследованиях, судебно-медицинской экспертизе [4-7]. Предлагаются актуальные подходы к созданию аналитических систем, позволяющих дополнительно улучшить метрологические характеристики люминесцентного определения, увеличить интенсивность аналитического сигнала и повысить его избирательность [8]. Использование сенсibilизированной флуоресценции, возникающей в результате об-

менно-резонансного или индуктивно-резонансного переносов энергии при формировании аналитического сигнала, является одним из них. Датчики на основе лантанидного резонансного переноса энергии характеризуются низким уровнем фона, более высокой чувствительностью и возможностью визуализации [9, 10]. Скорость резонансного переноса энергии возбуждения зависит от степени перекрытия спектров излучения донора и поглощения молекулы акцептора, квантового выхода донора, относительной ориентации диполей участвующих партнеров, расстояния между донором и акцептором [11]. Последние достижения развития нанотехнологий предлагают в качестве доноров использовать различные наноматериалы, – частицы благородных металлов и квантовых точек с характерной энергией локального поверхностного плазмонного резонанса (ППР), под влиянием которого возможно усиление или тушение флуоресценции молекулы, иначе, – управление эффективностью резонансного переноса энергии [8]. В случае перекрытия спектров поверхностного плазмонного резонанса наночастиц со спектрами возбуждения флуоресцирующего центра интенсивность эмиссии возрастает в результате увеличения вероятности возбужденного состояния под влиянием электромагнитного поля наночастиц (metal enhanced fluorescence, MEF) [12-15].

В литературе известны примеры флуориметрического определения антибиотиков тетрациклинового ряда, где в качестве флуориметрического зонда используют серебряные или золотые наночастицы.

Преимуществом коллоидных растворов серебра является максимальная интенсивность полосы ППП в ряду часто используемых наночастиц благородных металлов [16, 17], их устойчивость во времени, а также невысокая стоимость исходных реактивов.

Наночастицы серебра, модифицированные  $\beta$ -циклодекстрином [18], цитрат-ионом [19] используют для усиления сигнала собственной флуоресценции антибиотика при определении тетрациклина и хлортетрациклина в лекарственных препаратах и молоке. Нуклеиновые кислоты в качестве модификатора поверхности наночастиц золота также способствуют росту интенсивности сигнала флуоресценции комплекса  $\text{Eu}^{3+}$  с тетрациклином. В этом случае определение тетрациклина в молоке и моче возможно в диапазоне концентраций 0,01-5 мкМ [20].

Модификация наночастиц серебра неионными поверхностно-активными веществами (ПАВ) ОП-10 увеличивает сигнал сенсibilизированной флуоресценции комплекса  $\text{Eu}^{3+}$  с доксициклином и позволяет определить 0,05-12 мг/л антибиотика в утином мясе [21].

В опубликованных статьях авторы чаще затрагивают вопросы практического применения нанобъектов и в меньшей степени, – механизмы формирования аналитического сигнала.

Целью настоящей работы является изучение влияния коллоидных растворов наночастиц серебра, стабилизированных цитрат-ионами, на флуоресцентные свойства антибиотика тетрациклинового ряда, – доксициклин.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реагенты.** Доксициклин «Sigma», содержание основного вещества не менее 98%; хлорид европия (III) шестиводный, «AcrosOrganics», 99,9%; серебро азотнокислое, «РеаХим», 99,9%; тетрагидридоборат натрия, «РеаХим», 99,9%; тринатрий цитрат дигидрат натрия, «РеаХим», 99,9%.

**Аппаратура.** Спектры флуоресценции регистрировали при помощи спектрометра флуоресцентного многофункционального CaryEclipse («AgilentTechnologies», Австралия) с источником возбуждения – импульсной ксеноновой лампой. Ширина дифракционной щели возбуждения 10 нм,

флуоресценции 20 нм. Скорость регистрации спектров 300 нм/мин. Измерения проводили в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см. Сигнал регистрировали под углом  $90^\circ$  к возбуждающему свету.

Оптическую плотность растворов и электронные спектры поглощения в видимой и УФ-областях спектра измеряли на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu, Япония) в кварцевых кюветах толщиной 1 см.

Значения pH контролировали на pH-метре (pH-673M) со стеклянным индикаторным электродом и хлоридсеребряным электродом сравнения. Кислотность растворов создавали ацетатно-аммиачными буферными растворами.

Измерение размера и дзета-потенциала наночастиц серебра проводили с помощью «Zetasizer Nano ZS», Великобритания.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Методика получения наночастиц серебра (НЧС).** Наноразмерные частицы серебра получены по известной методике химическим восстановлением нитрата серебра [22]: смешивали 1,0 мл раствора  $\text{AgNO}_3$  (10 мМ), 1,0 мл цитрат-иона (500 мМ) и 47,0 мл бидистиллированной воды в течение 10 мин при комнатной температуре, добавляли к смеси 600 мкл  $\text{NaBH}_4$  (10 мМ). Реакция восстановления продолжалась 30 мин, раствор оставляли в холодильнике на ночь для завершения роста наночастиц.

Концентрацию наночастиц серебра в растворах рассчитывали, моль/л:

$$N = 3m/4\pi r^3 \rho, c = N/N_A V,$$

где  $N$  – число частиц в растворе;  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23}$ , моль<sup>-1</sup> – постоянная Авогадро,  $V$  – объем раствора,  $m$  – масса серебра в растворе ( $m = 0,0535$  г);  $r$  – радиус наночастиц;  $\rho = 10,5$  г/см<sup>3</sup> – плотность серебра [23].

**Свойства наночастиц серебра и влияние их на флуоресцентные свойства доксициклина.** Полученные нами наночастицы серебра изучены методом трансмиссионной электронной микроскопии, и установлена сферическая форма наночастиц, средний размер диаметра  $5 \pm 2$  нм,  $\zeta$  – потенциал диффузного слоя – 30 мВ.

Реализация эффективного резонансного переноса энергии и возрастание интенсивности флуоресценции антибиотика – флуорофора в паре донор-акцептор, содержащей наночастицы серебра, возможна, так как спектр возбуждения доксициклина и спектр поглощения наночастиц лежат в одной спектральной области (рис. 1).

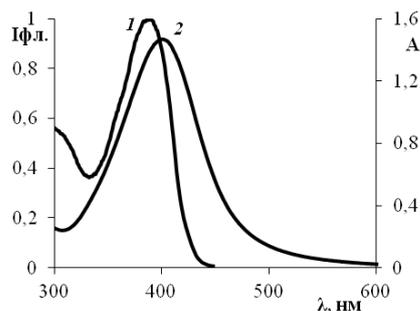


Рис. 1. Спектры возбуждения доксициклина (1) и ППР наночастиц серебра (2).  $C_{\text{H}^{\text{C}}} = 3,3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{ДЦ}} = 1,0 \cdot 10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{возб}} = 525$  нм  
Fig. 1. Excitation spectra of doxycycline (1) and SPR of silver nanoparticles (2).  $C_{\text{AgNPs}} = 3.3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{DC}} = 1.0 \cdot 10^{-5}$  М,  $\lambda_{\text{ex}} = 525$  нм

Однако, экранирование наночастиц серебра цитрат-ионами препятствовало необходимому сближению доксициклина с поверхностью наночастицы, и ожидаемый диполь-дипольный перенос энергии возбуждения не наблюдался.

Необходимое сокращение расстояния между донором и акцептором достигнуто в результате модификации поверхности наночастиц серебра ионами  $\text{Eu}^{3+}$  путем введения добавок раствора соли редкоземельного элемента (РЗЭ) к раствору наночастиц серебра. В присутствии доксициклина на поверхности наночастиц образуются разнолигандные хелаты ионов  $\text{Eu}^{3+}$  с антибиотиком и цитрат-ионом, которые характеризуются внутримолекулярным переносом энергии с триплетного уровня лиганда доксициклина ( $18100 \text{ см}^{-1}$ ) на излучательные уровни иона  $\text{Eu}^{3+}$  ( ${}^5\text{D}_0$   $17260 \text{ см}^{-1}$ ) с последующей флуоресценцией ( $\lambda_{\text{фл}} = 615 \text{ нм}$ ,  $\lambda_{\text{возб}} = 390 \text{ нм}$ ,  ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$  переход) (рис. 2) [23]. При этом сокращается расстояние между донором (наночастицы серебра) энергии возбуждения и акцептором (доксициклин). Можно предположить, что синергетическое увеличение интенсивности сенсibilизированной флуоресценции хелата  $\text{Eu}^{3+}$  в 125 раз (рис. 2) в присутствии наночастиц серебра является результатом совместного воздействия энергии внешнего возбуждения и поверхностного плазмонного резонанса на доксициклин, вероятность перехода которого в возбужденное состояние значительно возрастает.

Роль стабилизатора нехромофорсодержащего лиганда цитрат-иона в формировании аналитического сигнала состоит в участии разнолигандного комплексообразования  $\text{Eu}^{3+}$  на поверхности наночастиц, способствующего сокращению расстояния между донором (наночастица) и акцептором (доксициклин), дополнительному удалению молекул воды из ближайшего окружения иона комплексообразователя, подавлению процесса диссипации энергии возбуждения.

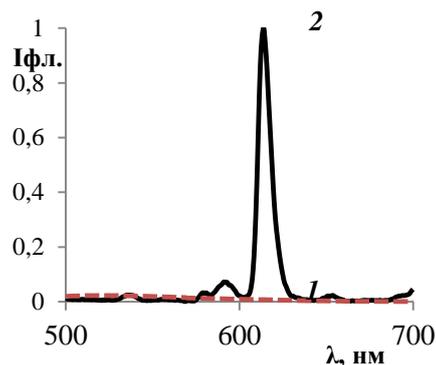


Рис. 2. Спектры флуоресценции ДЦ в отсутствие (1) и в присутствии модифицированных  $\text{Eu}^{3+}$  наночастиц серебра (2).  $C_{\text{H}^{\text{C}}} = 3,3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{ДЦ}} = 1,0 \cdot 10^{-6}$  М,  $C_{\text{Eu}^{3+}} = 2,5 \cdot 10^{-5}$  М, pH 9,0,  $\lambda_{\text{возб}} = 390$  нм

Fig. 2. Fluorescence spectra of DC in the absence of (1) and in the presence of silver nanoparticles modified by  $\text{Eu}^{3+}$ .  $C_{\text{AgNPs}} = 3.3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{DC}} = 1.0 \cdot 10^{-6}$  М,  $C_{\text{Eu}^{3+}} = 2.5 \cdot 10^{-5}$  М, pH 9,0,  $\lambda_{\text{ex}} = 390$  нм

**Выбор оптимальных условий.** Интенсивность сенсibilизированной флуоресценции доксициклина в присутствии модифицированных наночастиц серебра в значительной степени зависит от кислотности среды и условий взаимодействия антибиотика с ионами  $\text{Eu}^{3+}$ . Нами исследовано влияние ацетатно-аммиачного буферного раствора в диапазоне pH 5-10 на интенсивность флуоресценции аналитической системы и установлено, что максимальный сигнал эмиссии наблюдается при pH 9,0, что соответствует оптимальным условиям комплексообразования доксициклина и ионов  $\text{Eu}^{3+}$  вблизи поверхности наночастиц.

Интенсивность сенсibilизированной флуоресценции зависит от концентрации модификатора – ионов  $\text{Eu}^{3+}$ , и максимальна при  $2,5 \cdot 10^{-5}$  М. Большие концентрации иона РЗЭ вызывают концентрационное тушение сигнала (рис. 3).

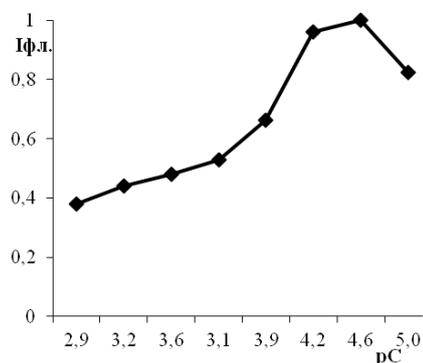


Рис. 3. Влияние концентрации ионов  $\text{Eu}^{3+}$  на интенсивность сенсibilизированной флуоресценции.  $C_{\text{H}^{\text{C}}} = 3,3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{ДЦ}} = 1,0 \cdot 10^{-6}$  М, pH 9,0,  $\lambda_{\text{фл}} = 615$  нм,  $\lambda_{\text{возб}} = 397$  нм  
Fig. 3. The effect of the concentration of  $\text{Eu}^{3+}$  ions on the intensity of sensitized fluorescence.  $C_{\text{AgNPs}} = 3.3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{DC}} = 1.0 \cdot 10^{-6}$  М, pH 9,0,  $\lambda_{\text{em}} = 615$  нм,  $\lambda_{\text{ex}} = 397$  нм

Модификация поверхности наночастиц ионами  $\text{Eu}^{3+}$  сопровождается увеличением  $\zeta$  – потенциала до  $-10$  мВ, среднего диаметра наночастиц до 20 нм и батохромным смещением полосы ППП серебра на 20 нм (рис. 4).

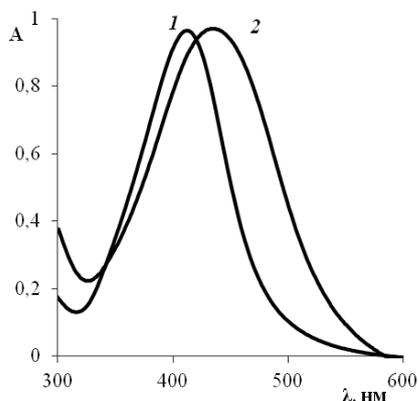


Рис. 4. Спектры поглощения НЧС, стабилизированных цитрат-ионом (1) и модифицированных ионами европия (2).  $C_{\text{НЧС}} = 3,3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{Eu}^{3+}} = 6,25 \cdot 10^{-4}$  М  
Fig. 4. Absorption spectra of AgNPs stabilized with a citrate ion (1) and modified with europium ions (2).  $C_{\text{AgNPs}} = 3,3 \cdot 10^{-7}$  М,  $C_{\text{Eu}^{3+}} = 6,25 \cdot 10^{-4}$  М

**Время жизни флуоресценции.** Нами установлено, что в присутствии наночастиц серебра время жизни флуоресценции аналитической системы увеличивается практически в два раза (рис. 5) и составляет  $142 \pm 7$  мкс, тогда, как в их отсутствие  $74 \pm 2$  мкс.

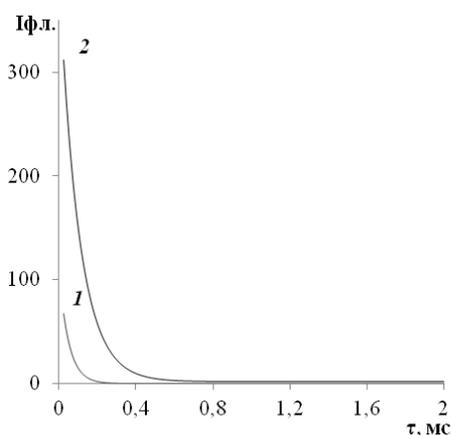


Рис. 5. Кривая затухания флуоресценции доксициклина в отсутствие (1) и в присутствии (2) модифицированных наночастиц серебра  
Fig. 5. Doxycycline fluorescence decay curve in the absence of (1) and in the presence of (2) modified silver nanoparticles

**Определение доксициклина в лекарственных препаратах.** На основании проведенных исследований предложен способ флуориметрического определения доксициклина в препаратах

«Доксициклин», производства «Барнаульский завод медпрепаратов» и «Белмедпрепараты», основанный на измерении сенсibilизированной флуоресценции ионов  $\text{Eu}^{3+}$  в присутствии наночастиц серебра.

**Методика определения.** Содержимое 5-ти капсул препарата «Доксициклин» смешивали в ступке, и навеску, соответствующую одной капсуле, помещали в мерную колбу емкостью 25,0 мл, растворяли в 2,0 мл соляной кислоты  $1,0 \cdot 10^{-8}$  М и бидистиллированной воде, объем раствора доводили до метки. Раствор отделяли от осадка фильтрованием («синяя лента»), разбавляли в 100 раз, аликвоту 0,1-0,5 мл переносили в пробирку с 1,0 мл буферного раствора (рН 9,0), 0,4 мл  $3,3 \cdot 10^{-6}$  М модифицированных наночастиц серебра и доводили буферным раствором до общего объема 4,0 мл. Измеряли интенсивность флуоресценции ( $\lambda_{\text{фл}} = 612$  нм,  $\lambda_{\text{возб}} = 389$  нм), с помощью градуировочного графика определяли содержание доксициклина в лекарственном препарате.

В табл. 1 представлены некоторые характеристики флуориметрического способа определения доксициклина в присутствии и в отсутствие наночастиц серебра. Как видно из таблицы, в присутствии наночастиц серебра предел обнаружения антибиотика понижается более, чем на два порядка и значительно расширяется диапазон определяемых концентраций, что позволяет расширить круг анализируемых объектов.

**Таблица 1**  
Некоторые характеристики флуориметрических методов определения доксициклина  
**Table 1. Some characteristics of fluorimetric methods for determining doxycycline**

Аналитическая система	Диапазон концентраций линейности, М	$R^2$	Уравнение линейной зависимости	ПрО, М ( $3\sigma$ )
$\text{Eu}^{3+}$ – доксициклин	$1,0 \cdot 10^{-6}$ – $1,0 \cdot 10^{-5}$	0,98	$Y = -7,1x + 53$	$7,0 \cdot 10^{-7}$
Наночастицы серебра, модифицированные ионами $\text{Eu}^{3+}$ – доксициклин	$1,0 \cdot 10^{-8}$ – $1,0 \cdot 10^{-5}$	0,99	$Y = -0,96x + 7,6$	$6,0 \cdot 10^{-9}$

В табл. 2 представлены результаты определения доксициклина в лекарственном препарате флуориметрическим способом с использованием наночастиц серебра. Правильность определения контролировали методом «введено-найдено».

Таблица 2

Результаты определения доксициклина в лекарственном препарате «Доксициклин» (n = 5, p = 0,95), заявленное содержание антибиотика 100 мг

Table 2. The results of the determination of doxycycline in the drug «Doxycycline» (n = 5, p = 0.95), the declared antibiotic content is 100 mg

Производство	Найдено, мг	
	$x_{cp} \pm \Delta x$	$s_r$
Барнаульский завод медпрепаратов	101 ± 8	0,01
Белмедпрепараты	107 ± 5	0,03

### ВЫВОДЫ

Изучено влияние наночастиц серебра на флуоресцентные свойства доксициклина и его комплекса с ионами  $Eu^{3+}$ . Показано, что в присутствии наночастиц серебра наблюдается возрастание интенсивности сенсibilизированной флуоресценции комплекса доксициклина с ионами РЗЭ, связанное с переносом энергии возбуждения от наночастиц серебра к доксициклину. Воздействие на антибиотик внешнего источника излучения и локального поля поверхностного плазмона наночастицы способствуют эффективности перевода тетрациклина в возбужденное состояние. При этом возрастает скорость внутримолекулярного переноса энергии в хелате  $Eu^{3+}$ , увеличивается интенсивность сенсibilизированной флуоресценции комплекса на два порядка.

Модификация поверхности наночастиц серебра ионами  $Eu^{3+}$  позволяет сократить расстояние между поверхностью наночастицы и антибиотиком для диполь-дипольного переноса энергии электронного возбуждения, увеличить чувствительность и снизить предел обнаружения доксициклина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-03-01029.

This work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, project No. 18-03-01029.

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Буймова С.А., Бубнов А.Г., Царев Ю.В., Семенов А.О. Оценка риска и ущерба здоровью населения при употреблении воды и продовольствия, содержащих химические загрязнения. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 6. С. 119-130. DOI: 10.6060/ivkkt.20196206.5816.
2. Буймова С.А., Бубнов А.Г., Царев Ю.В., Семенов А.О. Assessment of potential risk and damage to population health from water and food chemical contamination. *Изв. Высш. Учебн. Завед. Хим. Хим. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 6. P. 119-130 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196206.5816.
3. Van Toi P., Pouplin T., Tho N.D.K., Phuong P.N., Chau T.T.H., Thuong N.T., Heemskerck D., Hien T.T., Thwaites G.E. High-performance liquid chromatography with time-programmed fluorescence detection for the quantification of levofloxacin in human plasma and cerebrospinal fluid in adults with tuberculous meningitis. *J. Chromatogr. B*. 2017. V. 1061. P. 256-262. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.07.032.
4. Szerkus O., Jacyna J., Gibas A., Siczkowski M., Silukav D., Matuszewski M., Kaliszana R., Markuszewski M.J. Robust HPLC-MS/MS method for levofloxacin and ciprofloxacin determination in human prostate tissue. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017. V. 132. P. 173-183. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.10.008.
5. Toomre D., Bewersdorf J. A new wave of cellular imaging. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2010. V. 26. P. 285-314. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100109-104048.
6. Brettell T.A., Butler J.M., Almirall J.R. Forensic science. *Anal. Chem.* 2011. V. 81. N 12. P. 4695-4711. DOI: 10.1021/ac201075e.
7. Dore K., Dubus S., Ho H-A, Levesque I., Brunette M., Corbeil G., Boissinot M., Boivin G., Bergeron M.G., Boudreau D., Leclerc M. Fluorescent polymeric transducer for the rapid, simple, and specific detection of nucleic acids at the zeptomole level. *J. Amer. Chem. Soc.* 2004. V. 126. N 13. P. 4240-4244. DOI: 10.1021/ja038900d.
8. Palacios G., Quan P-L, Jabado O.J., Conlan S., Hirschberg D.L., Liu Y., Zhai J., Renwick N., Hui J., Hegyi H., Grolla A., Strong J.E., Townner J.S., Geisbert T.W., Jahrling P.B., Büchen-Osmond C., Ellerbrok H., Sanchez-Seco M.P., Lussier Y., Formenty P., Nichol S.T., Feldmann H., Briese T., Lipkin W.I. Panmicrobial oligonucleotide array for diagnosis of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 2007. V. 13. N 1. P. 73-81. DOI: 10.3201/eid1301.060837.
9. Smirnova T.D., Shtykov S.N., Zhelobitskaya E.A. Energy transfer in liquid and solid nanoobjects: application in luminescent analysis. *Phys. Sci. Rev.* 2019. V. 4. N 3. DOI: 10.1515/psr-2018-9981.
10. Medintz I.L., Clapp A.R., Mattoussi H., Goldman E.R., Fisher B., Mauro J.M. Self-assembled nanoscale biosensors based on quantum dot FRET donors. *Nat. Mater.* 2003. V. 9. P. 630-638. DOI: 10.1038/nmat961.
11. Bagalkot V., Zhang L., Levy-Nissenbaum E., Jon S., Kantoff P.W., Langer R., Farokhzad O.C. Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on bifluorescence resonance energy transfer. *Nano Lett.* 2007. V. 7. N 10. P. 3065-3070. DOI: 10.1021/nl071546n.
12. Ghosh D., Chattopadhyay N. Gold and silver nanoparticle based superquenching of fluorescence: A review. *J. Lumin.* 2015. V. 160. P. 223-232. DOI: 10.1021/nl7001954.
13. Крутяков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы. *Успехи химии*. 2008. Т. 77. № 3. С. 242-269. Крутяков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. The synthesis and name of silver nanoparticles: achievements and prospects. *Usp. Khim.* 2008. V. 77. N 3. P. 242-269 (in Russian).
14. Stranik O., Nooney R., McDonagh C., MacCraith B.D. Optimization of nanoparticle size for plasmonic enhancement of fluorescence. *Plasmonics*. 2007. V. 2. N 15. P. 15-22. DOI: 10.1007/s11468-006-9020-9.

14. **Aslan K., Gryczynski I., Malicka J., Matveeva E., Lakowicz J.R., Geddes C.D.** Metal-enhanced fluorescence: an emerging tool in biotechnology. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2005. V. 16. P. 55-62. DOI: 10.1016/j.copbio.2005.01.001.
15. **Векшин Н.Л.** Флуоресцентная спектроскопия биополимеров. Пушино: ООО «Фотон-век», 2008. 168 с. **Vekshin N.L.** Fluorescence spectroscopy of biomacromolecules. Pushchino: ООО «Foton-vek». 2008. 168 p. (in Russian).
16. **Oliveira E., Nunez C., Santos H.M., Fernandez-Lodeiro J., Fernandez-Lodeiro A., Capelo J.L., Lodeiro C.** Revisiting the use of gold and silver functionalised nanoparticles as colorimetric and fluorometric chemosensors for metal ions. *Sens. Actuators. B.* 2015. V. 212. P. 297-328. DOI: 10.1016/j.snb.2015.02.026.
17. **Беспалов А.В., Иванова Я.О.** Получение и устойчивость наноразмерных частиц серебра и палладия в среде N,N-диметилформамида, стабилизированных простым полиэфиром Лапрол 5003. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 5. С. 50-55. DOI: 10.6060/ivkkt.20196205.5683.  
**Bespalov A.V., Ivanova Ya.O.** Preparation and stability of silver and palladium nanoparticles stabilized by polyether Laprol 5003 in N,N-dimethylformamide media. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 5. P. 50-55 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196206.5816.
18. **Wang P., Wu T.-H., Zhang Y.** Novel silver nanoparticle-enhanced fluorometric determination of tetracyclines in aqueous solutions. *Talanta.* 2015. V. 126. P. 175-180. DOI: 10.1016/j.talanta.2015.07.065.
19. **Tan H., Chen Y.** Silver nanoparticle enhanced fluorescence of europium (III) for detection of tetracycline in milk. *Sens. Actuators. B.* 2012. V. 173. P. 262-267. DOI: 10.1016/j.snb.2012.06.090.
20. **Yang X., Zhu S., Dou Y., Zhuo Y., Luo Y., Feng Y.** Novel and remarkable enhanced-fluorescence system based on gold nanoclusters for detection of tetracycline. *Talanta.* 2014. V. 122. P. 36-42. DOI: 10.1016/j.talanta.2013.12.008.
21. **Wang P., Hong Q., Liu M., Yuan H., Peng Y., Zhao J.** Rapid detection of doxycycline content in duck meat by using silver nanoparticles and alkylphenols polyoxyethylene enhanced fluorescence of europium complex. *Spectrosc. Lett.* 2016. V. 49. N 9. P. 563-567. DOI: 10.1080/00387010.2016.1167088.
22. **Lee P.C., Meisel D.** Adsorption and surface-enhanced raman of dyes on silver and gold sols. *J. Phys. Chem.* 1982. V. 86. P. 3391-339. DOI: 10.1021/j100214a025.
23. **Смирнова Т.Д., Штыков С.Н., Кочубей В.И., Хрячкова Е.И.** Перенос энергии возбуждения в хелате европия с доксициклином в присутствии второго лиганда в мицеллярных растворах неионогенных ПАВ. *Оптика и спектроскопия.* 2011. Т. 110. № 1. С. 65-71. DOI: 10.1134/S0030400X1101019X.  
**Smirnova T.D., Shtykov S.N., Kochubei V.I., Khryachkova E.S.** Excitation energy transfer in europium chelate with doxycycline in the presence of a second ligand in micellar solutions of nonionic surfactants. *Opt. Spectros.* 2011. V. 110. N 1. P. 60-66. DOI: 10.1134/S0030400X1101019X.

Поступила в редакцию 15.04.2020  
Принята к опубликованию 15.10.2020

Received 15.04.2020  
Accepted 15.10.2020