

KHẢO SÁT ĐẶC TRƯNG CỦA VẬT LIỆU NANO $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ ĐỊNH HƯỚNG PHÁT HIỆN TẾ BÀO UNG THƯ PHỔI *IN VITRO*

Đến tòa soạn: 21-05-2025

Hà Thị Phụng¹, Trần Thu Hương^{2,*}, Lê Thị Vinh³, Phan Diệu Hằng¹,
Nguyễn Thu Thủy¹, Đào Thị Ngoãn¹, Từ Anh Phong¹, Nguyễn Thị Nguyệt¹

¹Bộ môn Hóa học, Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Hà Nội;

²Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học & Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Hà Nội;

³Khoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Mỏ - Địa chất, 18 phố Viên, Hà Nội.

*E-mail: tthuongims@gmail.com

SUMMARY

CHARACTERIZATION OF $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ NANOMATERIALS FOR TARGETED DETECTION OF LUNG CANCER CELLS *IN VITRO*

In this study, $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ upconversion nanoparticles were synthesized via a hydrothermal method and functionalized with silica, amino groups, and folic acid (FA) for targeted labeling of lung cancer cells. The nanoparticles exhibited uniform spherical morphology (200–300 nm) and pure hexagonal β -phase, confirmed by Field emission scanning electron microscopy and X-ray diffraction. Fourier-transform infrared spectroscopy confirmed the presence of characteristic functional groups, including Si–O–Si linkages, $-\text{NH}_2$, and FA, indicating successful surface modification. Under 980 nm near-infrared excitation, the functionalized nanoparticles exhibited strong blue emission, with a dominant peak at 475 nm attributed to the $^1\text{G}_4 \rightarrow ^3\text{H}_6$ transition of Tm^{3+} ions. In vitro fluorescence imaging using Lu-1 lung cancer cells revealed distinct and selective fluorescence signals, demonstrating the targeting capability of the FA-conjugated nanostructures. These results highlight the potential of $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{SiO}_2\text{-NH-FA}$ as a promising nanosystem for non-invasive detection and targeted imaging of cancer cells.

Keywords: $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$; hydrothermal method; upconversion nanoparticles; surface functionalization; lung cancer cells.

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi hiện đang là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại Việt Nam cũng như trên toàn cầu. Theo số liệu từ Globocan 2020, căn bệnh này xếp thứ hai về cả số ca mắc mới và số ca tử vong. Bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, làm giảm hiệu quả điều trị và tiên lượng sống. Đặc biệt, xu hướng trẻ hóa ở bệnh nhân ung thư phổi đặt ra yêu cầu cấp thiết trong việc phát hiện sớm ở nhóm đối tượng nguy cơ cao.

Hiện nay, các nghiên cứu trong nước và quốc tế đang tập trung phát triển các công

cụ chẩn đoán mới, trong đó có việc ứng dụng vật liệu nano để phát hiện ung thư sớm và chính xác. Đặc biệt, các vật liệu nano phát quang chuyển đổi ngược (upconversion luminescent nanoparticles – UCNPs), tiêu biểu là hệ vật liệu NaYF_4 được pha tạp với các ion đất hiếm như Tm^{3+} , Er^{3+} và Yb^{3+} , đang thu hút sự chú ý nhờ khả năng phát ánh sáng trong vùng khả kiến khi được kích thích bằng ánh sáng hồng ngoại. Ưu điểm này không chỉ giúp giảm nhiễu nền sinh học mà còn cho phép thu nhận tín hiệu sâu trong mô, tăng hiệu quả trong ứng dụng hình ảnh sinh học ứng dụng trong y sinh [1-5].

Quá trình chức năng hóa bề mặt vật liệu đóng vai trò then chốt trong việc nâng cao khả năng ứng dụng của vật liệu nano, đặc biệt trong lĩnh vực y sinh như giúp cải thiện tính tương thích sinh học, tăng khả năng định hướng mục tiêu, tạo điều kiện thuận lợi cho liên hợp sinh học, tăng độ đặc hiệu và cường độ tín hiệu của chúng ... Cụ thể, để tăng cường khả năng nhận diện chọn lọc tế bào ung thư, UCNPs thường được chức năng hóa với các phân tử sinh học như nhóm amine, peptide hoặc folic acid (FA)... [6–8]. Trong các phân tử sinh học, FA có ái lực cao với thụ thể folate – loại thụ thể ở trên bề mặt nhiều loại tế bào ung thư (ung thư phổi, ung thư gan, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ...). Việc gắn FA lên UCNPs giúp tăng độ đặc hiệu sinh học và khả năng nhắm trúng đích, qua đó nâng cao hiệu quả chẩn đoán và phát hiện [9–10].

Hơn nữa, trong những năm gần đây, UCNPs đã được nghiên cứu rộng rãi cho nhiều ứng dụng như hiển thị, an ninh, cảm biến và y sinh. Trong số đó, vật liệu nền NaYF_4 cũng được đánh giá cao về hiệu suất phát quang, tính ổn định và dễ dàng chức năng hóa bề mặt [8, 11-15]. Các vật liệu nano được thiết kế theo cấu trúc core-shell giúp cải thiện đáng kể cường độ phát xạ và độ bền huỳnh quang [16,17]. Tại Việt Nam, một số công trình nghiên cứu đã bước đầu khảo sát vật liệu NaYF_4 pha tạp các ion Yb^{3+} , Er^{3+} và Tm^{3+} với nhiều hình thái cấu trúc khác nhau. Tuy nhiên, việc ứng dụng các vật liệu này trong chẩn đoán và phát hiện tế bào ung thư vẫn còn tương đối ít được khai thác. Đặc biệt, một số nghiên cứu gần đây cũng mới chỉ tập trung nghiên cứu về ứng dụng vật liệu NaYF_4 pha tạp ion Yb^{3+} , Er^{3+} mà chưa đề cập đến vật liệu có chứa Yb^{3+} , Tm^{3+} [18-19]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tổng hợp vật liệu nano $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}$ bằng phương pháp thủy nhiệt. Sau đó tiến hành phủ lớp silica

và chức năng hóa vật liệu đã tổng hợp được với nhóm amin và folic acid (FA). Các đặc trưng hình thái học, cấu trúc tinh thể và tính chất huỳnh quang được đánh giá thông qua các phương pháp phân tích hiện đại như XRD, FTIR, FESEM và phổ huỳnh quang. Kết quả bước đầu cho thấy vật liệu có khả năng phát quang mạnh, ổn định và gắn chọn lọc với tế bào đích, mở ra tiềm năng ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư.

2. Phương pháp nghiên cứu, thực nghiệm

2.1. Hóa chất

Để tổng hợp mẫu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}$ chúng tôi sử dụng hóa chất của các hãng Sigma-Aldrich và Merck, gồm: $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ và $\text{Tm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ với độ tinh khiết lên đến 99,99%; NaF có độ tinh khiết 99,5%; dung dịch NH_4OH nồng độ 25%; 3 triethoxysilylpropylamine $[\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3]$, độ tinh khiết 98,0%; tetraethyl orthosilicate (99%); ethylene glycol (99,95%); ethanol (99,80%); isopropyl alcohol (99%); NaOH (99,0%); nước khử ion.

2.2. Tổng hợp mẫu

Vật liệu nano phát quang $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}$ được tổng hợp thông qua phương pháp thủy nhiệt. Quá trình tổng hợp được tiến hành như sau: Các dung dịch gồm 3 mL NaOH, 15 mL ethanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), 15 mL ethylene glycol ($\text{C}_2\text{H}_4(\text{OH})_2$), 15,8 mL $\text{Y}(\text{NO}_3)_3$, 3,8 mL $\text{Yb}(\text{NO}_3)_3$, 4 mL $\text{Tm}(\text{NO}_3)_3$ và nước được cho vào bình phản ứng và khuấy đều trong 15 phút. Sau đó, thêm từ từ 6 mL dung dịch NaF vào hỗn hợp trên và tiếp tục khuấy trong 6 giờ ở nhiệt độ 150 °C. Chuyển hỗn hợp thu được vào bình teflon đặt trong nồi phản ứng kín (autoclave) và ủ nhiệt ở 180 °C trong 24 giờ. Sản phẩm sau phản ứng được ly tâm, rửa nhiều lần, sấy 24 giờ tại

60 °C. Kết quả thu được sản phẩm là bột nano $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$.

Quá trình tạo phức hợp nano y sinh $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ bằng cách chức năng hóa và liên hợp hóa vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ thông qua hợp chất 3-triethoxysilylpropylamine (APTES) và folic acid (FA): Hỗn hợp gồm 3,3 mL tetraethyl orthosilicate (TEOS), 4,2 mL isopropyl alcohol (IPA), 1,0 mL nước và 1,2 mL acetic acid được cho vào bình, khuấy đều (1 giờ) thu được dung dịch đồng nhất. Sau đó, 300 mg bột $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ được thêm vào dung dịch này và hỗn hợp được tiếp tục khuấy 48 giờ. Ly tâm dung dịch, rửa bằng ethanol thu được $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica}$. Cho tiếp sản phẩm vào hỗn hợp ethanol và nước, lắc đều trong 20 phút. Thêm APTES và folic acid FA vào hệ vật liệu này, khuấy tiếp trong 12 giờ. Ly tâm, rửa sạch hỗn hợp thu được sản phẩm nano y sinh $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

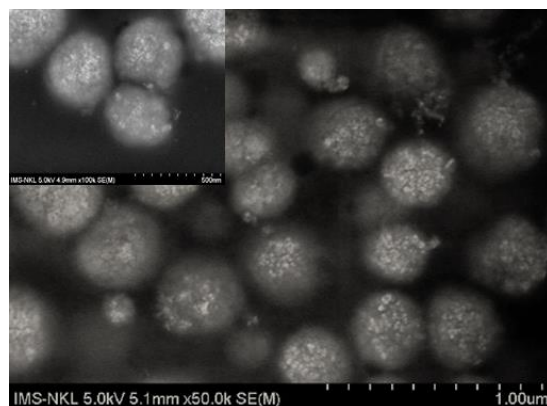
Hình thái học của vật liệu được khảo sát bằng kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường. Cấu trúc của vật liệu được xác định trên hệ đo nhiễu xạ tia X (Siemens D5000 với $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ trong khoảng $10^\circ \leq \theta \leq 80^\circ$). Phổ hồng ngoại được khảo sát trên thiết bị FT-IR model NEXUS 670. Đặc tính phát quang của vật liệu được khảo sát bằng thiết bị IHR 550 với nguồn kích tại bước sóng 980 nm.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Hình thái học của vật liệu

Hình 1 trình bày ảnh hiển vi điện tử quét phát xạ trường (FESEM) của vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ sau khi được xử lý nhiệt ở 180 °C trong 24 giờ. Các hạt quan sát được có hình dạng tựa cầu, phân bố tương đối đồng đều, có

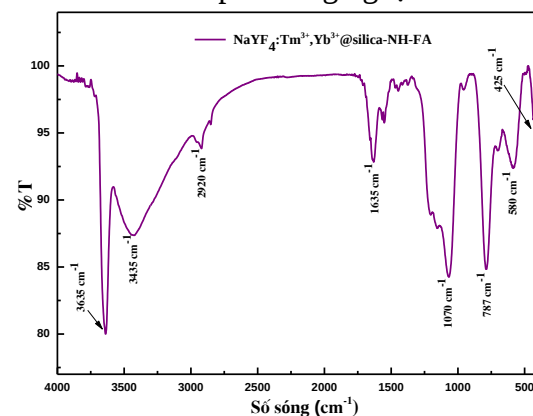
kích thước trong khoảng 200 –300 nm. Bề mặt hạt xuất hiện hơi nhám, có thể do sự hình thành lớp phủ silica xung quanh lõi $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$. Sự hiện diện của lớp phủ này không chỉ giúp cải thiện độ ổn định trong dung dịch mà còn đóng vai trò là nền liên kết các nhóm chức như $-\text{NH}_2$ và folic acid (FA). Kết quả ảnh FESEM cho thấy quá trình tổng hợp và phủ silica–NH–FA đã đạt hiệu quả, thu được vật liệu nano có hình dạng, kích thước và độ phân tán thích hợp cho ứng dụng sinh học, đặc biệt trong đánh dấu huỳnh quang và nhận biết tế bào đích.



Hình 1. Ảnh FESEM của mẫu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ ủ ở 180 °C, 24 giờ.

3.2. Cấu trúc của vật liệu

3.2.1. Phân tích phổ hồng ngoại



Hình 2. Phổ hồng ngoại của vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ ủ ở 180 °C, 24 giờ.

Hình 2 trình bày phổ hồng ngoại của vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$.

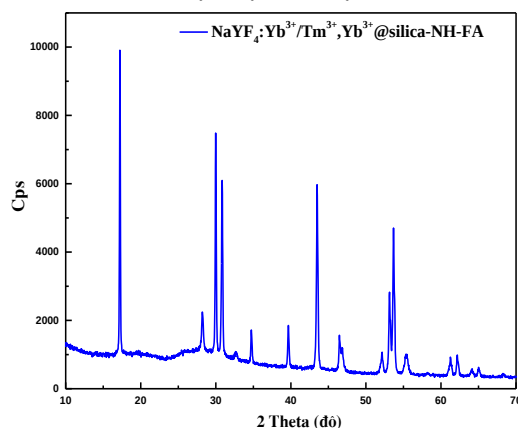
Quan sát phổ hồng ngoại cho thấy sự hiện diện của nhiều dải hấp thụ đặc trưng, phản ánh các nhóm chức đã được gắn lên bề mặt vật liệu sau quá trình bọc lớp silica, chức năng hóa với nhóm amin và folic acid. Cụ thể là: trong dải hấp thụ tại $\sim 3435-3635\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động kéo giãn của nhóm hydroxyl ($-\text{OH}$) và/hoặc amin ($-\text{NH}$), xác nhận sự hiện diện của các nhóm chức từ lớp silica và tác nhân APTES. Tại số sóng $\sim 2920\text{ cm}^{-1}$ là đặc trưng của dao động kéo giãn C–H trong các nhóm CH_2/CH_3 của chuỗi hữu cơ, xuất hiện sau khi vật liệu được phủ và chức năng hóa [20].

Dải hấp thụ tại khoảng $\sim 1635\text{ cm}^{-1}$ có thể được gán cho dao động uốn của nhóm amin (N-H bending) hoặc dao động kéo dài của liên kết cacbonyl (C=O stretching) trong cấu trúc của phân tử folic acid (FA). Dải rộng tại khoảng $1100 \div 1050\text{ cm}^{-1}$ là đặc trưng cho liên kết Si–O–Si, xác nhận rõ sự hiện diện của lớp vỏ silica trên bề mặt vật liệu. Ngoài ra, các đỉnh tại 787 cm^{-1} , 580 cm^{-1} và 425 cm^{-1} là dao động biến dạng của liên kết Si–O hoặc Si–O–Y và có thể liên quan đến dao động mạng (lattice vibrations) của pha tinh thể chứa các ion Tm^{3+} và Yb^{3+} trong nền NaYF_4 [21]. Những đặc trưng phổ cho thấy các liên kết hóa học giữa $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}$ và folic acid đã được hình thành, chứng minh sự gắn kết thành công của phối tử FA trên vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH}_2$. Việc gắn các nhóm chức sinh học này đóng vai trò quan trọng trong việc tăng tính tương thích sinh học và hướng đích tế bào, đặc biệt là đối với các dòng tế bào ung thư phổi có biểu hiện thụ thể folate.

3.2.2. Phân tích giản đồ nhiễu xạ tia X

Giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ được thể hiện trong Hình 3. Các đỉnh

nhiều xạ với cường độ mạnh và sắc nét, phản ánh mẫu vật liệu có độ kết tinh cao.

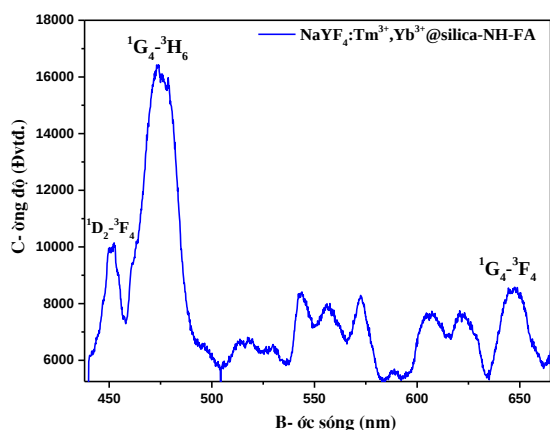


Hình 3. Giản đồ nhiễu xạ tia X của vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ ủ ở 180°C , 24 giờ.

Các vị trí vạch nhiễu xạ chính tại các góc 2θ khoảng $17,2; 29,8; 31,6; 39,5; 43,6; 47,2$ và $53,6^\circ$ phù hợp với các vạch đặc trưng của pha lục giác (hexagonal β - NaYF_4), tương ứng với thẻ chuẩn JCPDS số 28-1192. Điều này cho thấy, vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ tổng hợp được có cấu trúc pha β - NaYF_4 . Theo một số nghiên cứu, việc hình thành pha β - NaYF_4 có sự ổn định và hiệu suất phát quang cao hơn nhiều so với pha lập phương (α - NaYF_4) [18]. Kết quả XRD cho thấy vật liệu thu được đạt độ tinh khiết cao, cấu trúc pha β - NaYF_4 phù hợp sử dụng cho một số ứng dụng trong y sinh.

3.3. Phổ huỳnh quang

Phổ huỳnh quang của vật liệu $\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+},\text{Yb}^{3+}$ (kích thích tại bước sóng 980 nm) được thể hiện trong Hình 4. Kết quả thu được chỉ ra rằng tại vị trí: $\sim 475\text{ nm}$ có đỉnh phát xạ cao nhất, tương ứng với chuyển dời $^1\text{G}_4 \rightarrow ^3\text{H}_6$ của ion Tm^{3+} , cho ánh sáng xanh lam đặc trưng. Tại $\sim 650\text{ nm}$: đỉnh phát xạ yếu hơn, ứng với chuyển dời từ $^1\text{G}_4 \rightarrow ^3\text{F}_4$ hoặc $^3\text{F}_2 \rightarrow ^3\text{H}_6$, cho ánh sáng đỏ.

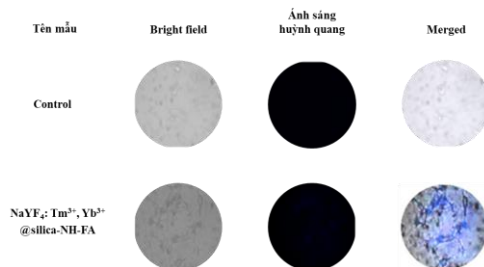


Hình 4. Phổ huỳnh quang của vật liệu $\text{NaYF}_4: \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ ủ ở 180°C , 24 giờ.

Trong hệ vật liệu, FA đóng vai trò như một tác nhân hướng đích do khả năng gắn chọn lọc với các thụ thể folate – vốn được biểu hiện mạnh trên bề mặt của nhiều loại tế bào ung thư. Nhờ đó, FA có tiềm năng trở thành marker sinh học hiệu quả cho việc phát hiện và nhận dạng tế bào ung thư. Trong nghiên cứu này, khả năng phát hiện tế bào của hệ vật liệu phức hợp nano $\text{NaYF}_4: \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ ủ với tế bào Lu-1 trong 1 ngày được quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang soi ngược Zeiss Axio Vert. A1 với độ phóng đại 40x. Các mẫu được quan sát dưới ánh sáng thường (Bright field), ánh sáng huỳnh quang và chế độ merged (hợp nhất) và được trình bày trong Hình 5. Kết quả cho thấy: dưới ánh sáng thường, chỉ có thể nhận biết hình thái học của tế bào Lu-1. Tuy nhiên, khi sử dụng ánh sáng huỳnh quang, mẫu đối chứng không phát ra tín hiệu huỳnh quang rõ rệt. Ngược lại, ở mẫu tế bào Lu-1 sau khi được ủ với phức hợp nano trong 3 giờ, xuất hiện rõ các điểm phát sáng huỳnh quang trên bề mặt tế bào. Điều này thu được từ việc hợp nhất các kết quả khi chiếu ánh sáng thường và ánh sáng huỳnh quang.

Quá trình thử nghiệm bước đầu cho thấy các nhóm folate đã liên kết thành công với tế bào Lu-1. Điều này chứng tỏ vật

liệu $\text{NaYF}_4: \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ có tiềm năng ứng dụng làm công cụ phát hiện và đánh dấu tế bào ung thư phổi *in vitro*.



Hình 5. Hình ảnh tế bào Lu-1 đối chứng (Control) và tế bào Lu-1 ủ với phức hợp nano $\text{NaYF}_4: \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}@\text{silica-NH-FA}$ được quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang soi ngược Zeiss Axio Vert. A1.

4. Kết luận

Vật liệu nano $\text{NaYF}_4: \text{Tm}^{3+}, \text{Yb}^{3+}$ đã được tổng hợp thành công thông qua phương pháp thủy nhiệt; bề mặt vật liệu được phủ lớp silica và chức năng hóa với nhóm amin cùng với folic acid. Vật liệu thu được có dạng hạt tựa cầu, phân bố đồng đều, kích thước khoảng 200 - 300 nm, cấu trúc tinh thể pha $\beta\text{-NaYF}_4$ ổn định và phát xạ huỳnh quang mạnh tại 475 nm dưới kích thích 980 nm.

Thử nghiệm *in vitro* trên tế bào Lu-1 cho thấy hệ vật liệu sau chức năng hóa có khả năng nhận biết chọn lọc và phát tín hiệu huỳnh quang rõ, trong khi mẫu đối chứng không phát sáng. Kết quả thu được cho thấy tiềm năng của vật liệu trong đánh dấu huỳnh quang và phát hiện sớm tế bào ung thư, hướng tới phát triển các đầu dò nano phát quang chuyển đổi ngược cho chẩn đoán ung thư giai đoạn sớm.

Lời cảm ơn:

Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí từ Đề tài mã số VAST 03.03/23-24 thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các tác giả xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện để thực hiện đề tài cấp cơ sở theo

quyết định số 698/QĐ-ĐHYHN về việc phê duyệt nhiệm vụ khoa học công nghệ cấp cơ sở của Trường Đại học Y Hà Nội năm 2024.

Tài liệu tham khảo

- [1]. Zhang, Y., Chen, B., Xu, S., et al, (2017). Dually functioned core-shell $\text{NaYF}_4:\text{Er}^{3+}/\text{Yb}^{3+}@\text{NaYF}_4:\text{Tm}^{3+}/\text{Yb}^{3+}$ nanoparticles as nano - calorifiers and nano-thermometers for advanced photothermal therapy. *Scientific Reports*, **7**, 11849.
- [2]. Chen, H., Tang, W., Liu, Y., Wang, L., (2022). Quantitative image analysis method for detection of nitrite with cyanine dye- $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Tm}@\text{NaYF}_4$ upconversion nanoparticles composite luminescent probe. *Food Chemistry*, **367**, 130660.
- [3]. Grzyb, T., Kamiński, P., Przybylska, D., et al. (2021). Manipulation of up-conversion emission in NaYF_4 core@shell nanoparticles doped by Er^{3+} , Tm^{3+} , or Yb^{3+} ions by excitation wavelength—three ions—plenty of possibilities. *Nanoscale*, **13**, 7322–7333.
- [4]. Cui, S., Tao, L., Chan, W. K., et al., (2022). Tunable concentration-dependent upconversion and downconversion luminescence in $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+},\text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Nd}^{3+}$ core-shell nanocrystals for a dual-mode anti-counterfeiting imaging application. *Optics Letters*, **47**, 2814–2817.
- [5]. Doronkina, A. A., Kochubey, V. I., Maksutova, A. V., et al. (2023). $\text{NaYF}_4:\text{Yb},\text{Er}$ Upconversion Nanoparticles for Imaging: Effect on Red Blood Cells. *Photonics*, **10**, 1386.
- [6]. Chatterjee, D. K., Rufaihah, A. J., Zhang, Y., (2008). Upconversion fluorescence imaging of cells and small animals using lanthanide doped nanocrystals. *Biomaterials*, **29**, 937–943.
- [7]. Bazylińska, U., Wawrzynczyk, D., Kulbacka, J., et al. (2016). Polymeric nanocapsules with up-converting nanocrystals cargo make ideal fluorescent bioprobes. *Journal of Materials Chemistry B*, **4**, 5130–5140.
- [8]. Ma, J., Cui, D., et al., (2012). Folic acid-conjugated $\text{LaF}_3:\text{Yb},\text{Tm}@\text{SiO}_2$ nanoprobe for targeting dual-modality imaging of upconversion luminescence and X-ray computed tomography. *J. Phys. Chem. B*, **116**, 14062–14070.
- [9]. Wang, F., Liu, X., (2009). Recent advances in the chemistry of lanthanide-doped upconversion nanocrystals. *Chemical Society Reviews*, **38**, 976–989.
- [10]. Zhou, J., Liu, Z., Li, F., (2012). Upconversion nanophosphors for small-animal imaging. *Chemical Society Reviews*, **41**, 1323–1349.
- [11]. Wang, M., Abbineni, G., Clevenger, A., et al., (2011). Upconversion nanoparticles: synthesis, surface modification and biological applications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **7**, 710–729.
- [12]. Chen, J., and Zhao, J. X., (2012). Upconversion Nanomaterials: Synthesis, Mechanism, and Applications in Sensing. *Sensors*, **12**, 2414–2435.
- [13]. Zhou, J., Liu, Q., Feng, W., et al., (2015). Upconversion luminescent materials: advances and applications. *Chemical Reviews*, **115**, 395–465.
- [14]. Doronkina, A.A., Yanin, I.Y., et al., (2023). $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$ Upconversion Nanoparticles for Imaging: Effect on Red Blood Cells. *Photonics*, **10** (12), 386.
- [15]. Solodov, A.N., et al., (2025). Hydrophilization of core-shell $\text{NaYF}_4:\text{Yb}/\text{Er}@\text{NaGdF}_4:\text{Ce}/\text{Tb}$

- nanostructures using polyethylenimine for multimodal imaging, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **712** (20),137183.
- [16]. Li, Z., Zhang, Y., Jiang, S., (2008). Multicolor core/shell-structured upconversion fluorescent nanoparticles. *Advanced Materials*, **20**, 4765–4769.
- [17]. Dong, H., Sun, L. D., Yan, C. H., (2015). Energy transfer in lanthanide upconversion studies for extended optical applications. *Chemical Society Reviews*, **44**, 1608–1634.
- [18]. Huong, T.T., Phuong, H.T, Vinh, L.T., Khuyen, H.T., Thao, D.T., Tuyen, L.D., Anh, T.K., and Minh, L.Q., (2021). Upconversion NaYF₄:Yb³⁺/Er³⁺@silica-TPGS bio-nano complexes: synthesis, characterization, and in vitro test for labelling cancer cells. *J. Physical Chemistry B*, **125**, 9768-9775.
- [19]. Huong, T.T, Phuong, H.T, Vinh, L.T, Hang, P. D., Khuyen, H.T., (2020). Tổng hợp vật liệu nano NaYF₄: Yb³⁺, Er³⁺ nhằm ứng dụng trong đánh dấu tế bào ung thư phổi Lu-1. *Vietnam J. Chem.*, **58**, 255-261.
- [20]. Sadat. A., Joye, I.J., (2020). Peak Fitting Applied to Fourier Transform Infrared and Raman Spectroscopic Analysis of Proteins, *Appl. Sci.*, **10**, 5918, 1-16.
- [21]. Stauffer, T.M., (2016). Applications of Molecular Spectroscopy to Current Research in the Chemical and Biological Sciences - Fourier Transform Infrared and Raman Characterization of Silica-Based Materials, (Larissa Brentano Capeletti and João Henrique Zimnoch), Intech, Chapter 1. 1-20.