

УДК 544.032.6:05.16.08

ЛАЗЕРНЫЙ СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ ВИСМУТА ДЛЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Г. В. Тихоновский¹, А. А. Попов¹, А. А. Куринная¹,
А. А. Гармаш¹, Е. В. Громушкина¹, И. Н. Завестовская²,
С. М. Климентов¹, А. В. Кабашин³

В работе исследуется влияние параметров лазерного излучения на свойства наночастиц (НЧ) висмута (Bi), получаемых методом импульсной лазерной абляции в жидкости (ИЛАЖ). Показано, что повышение энергии лазерного излучения приводит к увеличению среднего размера НЧ, а увеличение расстояния от фокусирующей линзы до поверхности мишени приводит к уменьшению среднего размера. Полученные результаты расширяют арсенал доступных методов создания новых функциональных наноматериалов с контролируемыми свойствами.

Ключевые слова: лазерная абляция в жидкости, размер, наночастицы, висмут, тераностика.

Введение. Методы импульсной лазерной абляции и фрагментации в жидкости зарекомендовали себя как мощные и активно развивающиеся инструменты высокопроизводительного синтеза ультрачистых коллоидных растворов функциональных наночастиц (НЧ), которые находят широкое применение в биомедицине, катализе, фотовольтаике и других приложениях [1, 2]. В частности, нами недавно была продемонстрирована возможность использования методов ИЛАЖ для создания НЧ, которые могут служить сенсбилизаторами терапий [3–7] и катализаторами биотопливных ячеек как элементов питания кардиостимуляторов [8]. ИЛАЖ – физический метод синтеза, ключевыми преимуществами которого являются его простота, эффективность, высокая чистота

¹ ИФИБ НИЯУ “МИФИ”, 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31.

² ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53.

³ LP3, Aix Marseille University, CNRS, 13288 Marseille, France; e-mail: gvtikhonovskii@mephi.ru.

получаемых наноматериалов [9], а также возможность синтеза НЧ из практически любых неорганических материалов с уникальными геометриями и составами [10, 11]. НЧ висмута (Bi), получаемые методом ИЛАЗ, являются одним из перспективных сенсibilизаторов мультимодальной тераностики онкологических заболеваний [12]. Будучи самым тяжёлым нерадиоактивным химическим элементом, Bi обладает наивысшим коэффициентом поглощения рентгеновского излучения [13], что позволяет применять НЧ на основе Bi для эффективного контрастирования в компьютерной томографии [13] и сенсibilизации фотон-захватной терапии [14]. Кроме того, НЧ Bi обладают высоким оптическим поглощением в широком диапазоне длин волн, что позволяет использовать их в качестве сенсibilизатора фотогипертермии и фотоакустической визуализации [15].

Размерные характеристики наноматериалов являются одними из ключевых параметров, определяющих применимость НЧ в биомедицине и влияющих как на коллоидную стабильность и токсичность, так и на биораспределение в организме [16]. При этом влияние параметров лазерного синтеза на размерные характеристики НЧ Bi, получаемых методом ИЛАЗ, до сих пор остаётся малоизученным.

В данной работе впервые изучается влияние энергии лазерного излучения и расстояния от фокусирующей линзы до поверхности мишени на среднее (модовое) значение и дисперсию размерного распределения НЧ Bi, получаемых методом ИЛАЗ.

Методы и материалы. НЧ Bi были синтезированы методом фемтосекундной (фс) лазерной абляции в ацетоне, который был разработан и детально описан в наших предыдущих работах [12]. Схематичное изображение экспериментальной установки представлено на рис. 1. Мишень кристаллического висмута (GoodFellow, США, чистота 99.999%) закреплялась вертикально внутри стеклянной кюветы (марка стекла БК-7), заполненной 15 мл ч.д.а. ацетона. Пучок с диаметром 3 мм от Yb:KGW лазера ТЕТА 10 (длина волны 1030 нм, длительность импульса 270 фс, энергия импульсов до 400 мкДж, частота повторения 100 кГц, Авеста, Россия) фокусировался плоскопольным (Ф-тета) объективом с фокусным расстоянием 100 мм на поверхности мишени через боковую стенку кюветы. Толщина слоя жидкости от входного стекла до поверхности мишени составляла 3 мм. Для повышения продуктивности синтеза лазерный луч перемещался по поверхности мишени со скоростью 5 м/с при помощи гальванометрического сканатора (LScan-10, Атеко-ТМ, Россия).

Морфология, размерные характеристики, а также химический состав синтезированных НЧ были измерены с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ)МАIA 3 (Tescan, Чехия), совмещенного с модулем энергодисперсионной спек-

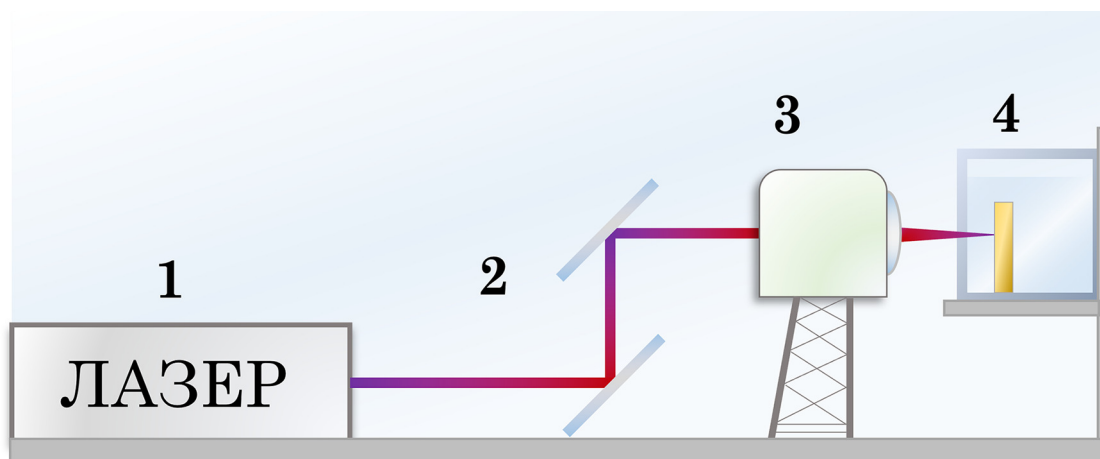


Рис. 1: Схематичное изображение экспериментальной установки для проведения ИЛАЗ. 1 – фс Уб:КГВлазер, 2 – диэлектрические зеркала, 3 – гальванометрический сканатор с плоскопольным объективом, 4 – кювета для абляции с мишенью.

тронетрии (ЭДС) X-Act (OxfordInstruments, Великобритания). Измерения гидродинамического размера проводились с помощью прибора Zetasizer ZS (Malvern Instruments, Франция) методом динамического рассеяния света (ДРС). Спектры оптической экстинкции полученных коллоидных растворов НЧ Vi регистрировались в спектральном диапазоне 330–1000 нм на спектрофотометре МС 122 (SOL Instruments, Республика Беларусь) в стеклянных кюветах с оптическим путём 10 мм.

Результаты и их обсуждение. Теоретическое определение фокусного расстояния при распространении излучения высокой интенсивности в конденсированных средах затруднено влиянием возникающих нелинейных эффектов. Поэтому положение фокуса в задачах фс ИЛАЗ обычно определяется путём поиска расстояния между фокусирующей линзой и поверхностью мишени, при котором наблюдается максимальная продуктивность (мг/мин) синтеза НЧ. В данной работе фокусное расстояние определялось оптическим и гравиметрическим методами. В оптическом методе измерялись спектры экстинкции коллоидных растворов НЧ Vi, полученных при разных расстояниях от линзы до мишени (рис. 2(а)). Расстояние, при котором наблюдалось максимальное значение экстинкции на фиксированной длине волны (330 нм), определялось как фокусное. Данные, полученные оптическим методом, были независимо подтверждены гравиметрическими измерениями, производимыми путём измерения массы высушенных НЧ (рис. 2(б)).

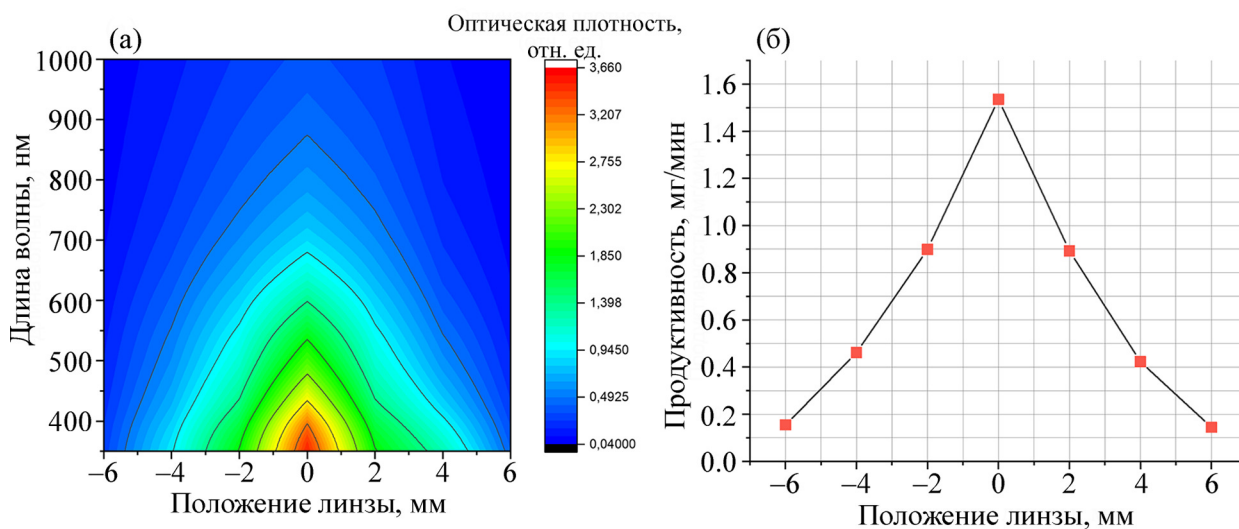


Рис. 2: (а) зависимость спектров экстинкции коллоидных растворов НЧ Vi от положения линзы относительно поверхности мишени; (б) зависимость продуктивности лазерного синтеза от положения линзы относительно поверхности мишени. За 0 принято положение максимальной производительности лазерного синтеза.

Кроме продуктивности лазерного синтеза изменение расстояния от линзы до мишени также влияло на размерные характеристики получаемых НЧ. При увеличении этого расстояния мода размерного распределения, а также его ширина уменьшались (рис. 3(а)). Такая зависимость размерных свойств синтезируемых НЧ может быть объяснена тем, что при удалении поверхности мишени от линзы сфокусированное лазерное излучение начинает вызывать оптический пробой в жидкости перед мишенью. Таким образом, часть лазерной энергии теряется, поглощаясь и рассеиваясь на образующейся в жидкости перед мишенью плазме. В результате до поверхности мишени доходит меньше энергии, что, как будет показано далее, приводит к уменьшению среднего размера получаемых НЧ.

Исследование зависимости размера НЧ от энергии лазерных импульсов, проведённое с использованием метода ДРС, показало уменьшение моды распределения при уменьшении энергии (рис. 3(б)). Вариация средней энергии от 5 до 100 мкДж позволяла изменять средний размер НЧ в диапазоне 25–95 нм.

Зависимость среднего размера и ширины размерного распределения от расстояния между линзой и мишенью также была изучена по СЕМ изображениям полученных НЧ (рис. 4(а), (в)). Полученные данные хорошо коррелируют с данными ДРС.

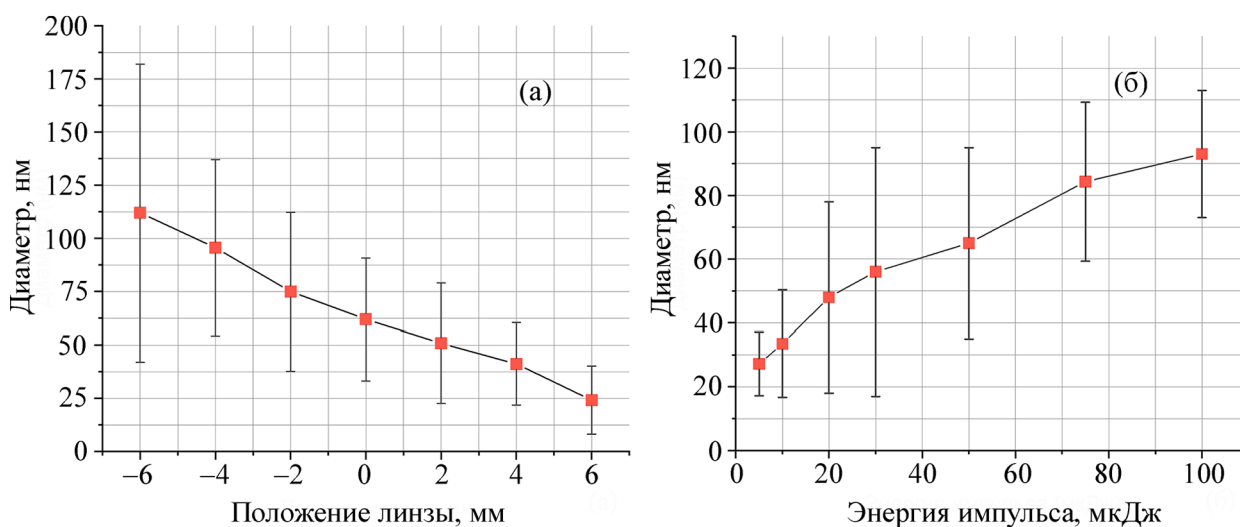


Рис. 3: Зависимость диаметра (красные квадраты) и ширины размерного распределения НЧ NiO (вертикальные линии) от (а) положения линзы относительно поверхности мишени (энергия импульса 20 мкДж) и (б) энергии лазерных импульсов. Данные получены методом ДРС.

Для планируемых биомедицинских применений оптимальным считается размер НЧ около 50 нм [17]. Такой размер обеспечивает эффективную клеточную интернализацию, а также позволяет избежать быстрого вывода НЧ из кровотока. Как видно из представленных данных, лазерно-абляционный синтез позволяет получать НЧ NiO такого размера с максимальной производительностью (при 30 мкДж), что является дополнительным преимуществом этого метода получения НЧ NiO для биомедицинских применений.

Заметим также, что биомедицинские применения требуют использования водных коллоидных растворов НЧ. Однако чистые НЧ NiO испытывают быструю полиморфную трансформацию в водной среде и меняют свою форму со сферической на форму “плоских чешуек” [12]. В результате этого теряется их коллоидная стабильность и возможность применения *in vivo*. Эта проблема может быть решена покрытием НЧ биосовместимым полимером, защищающим НЧ NiO от трансформации при нейтральном pH , как было показано нами ранее [12]. При этом остаётся возможность для полиморфной трансформации НЧ при низком pH , что может быть использовано при доставке НЧ в клетки по эндоцитическому пути с попаданием в лизосомы.

Таким образом, лазерно-синтезированные НЧ NiO являются очень перспективным наноматериалом для биомедицины с множеством различных сценариев применения.

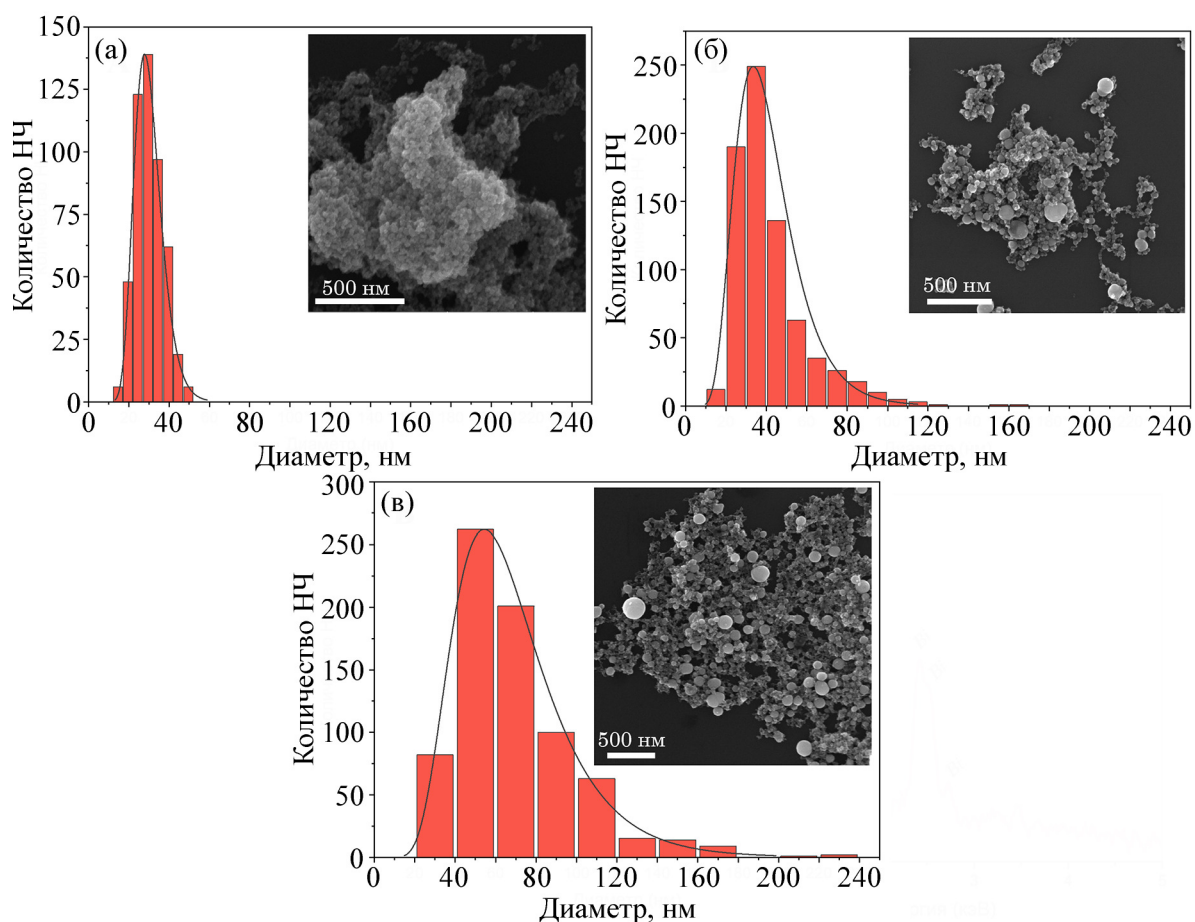


Рис. 4: Типичные СЕМ изображения и размерные распределения НЧ NiO , полученных методом ИЛАЖ с положением линзы относительно поверхности мишени (а) +6 мм, (б) 0 мм и (в) -6 мм (энергия импульса 30 мкДж).

Заключение. Синтезированы коллоидные растворы НЧ NiO методом ИЛАЖ в ацетоне. Изучено влияние энергии лазерных импульсов и расстояния между линзой и поверхностью мишени на размер получаемых наноматериалов. Показано, что подбор параметров лазерного синтеза (средняя энергия, расстояние от линзы до мишени) позволяет получать НЧ NiO с оптимальными для биомедицинских применений размерами. Полученные данные могут быть использованы в целях получения НЧ NiO с заданными свойствами для применений в качестве сенсibilизаторов мультимодального тераностического воздействия.

Работы по разработке методов синтеза и характеристики НЧ были выполнены при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (№ 19-72-30012) и гранта Минобрнауки России в рамках Соглашения № 075-15-2021-1347, соответственно.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] A. Fojtik and A. Henglein, *Berichte der Bunsengesellschaft für Phys. Chemie* **97**, 252 (1993). DOI:10.1016/S0020-7063(11)00063-X.
- [2] D. Zhang, B. Gökce, and S. Barcikowski, *Chem. Rev.* **117**, 3990 (2017). DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00468.
- [3] E. Popova-Kuznetsova, G. Tikhonowski, A. A. Popov, et al., *Nanomaterials* **10**, 69 (2019). DOI: 10.3390/nano10010069.
- [4] V. A. Oleshchenko, A. Yu. Kharin, A. F. Alykova, et al., *Applied Surface Science* **516**, 145661 (2020). DOI: 10.1016/j.apsusc.2020.145661.
- [5] V. M. Petriev, V. K. Tischenko, A. A. Mikhailovskaya, et al., *Sci. Rep.* **9**, 2017 (2019). DOI: 10.1038/s41598-018-38474-7.
- [6] A. A. Popov, G. Tselikov, N. Dumas, et al., *Sci. Rep.* **9**, 1194 (2019). DOI: 10.1038/s41598-018-37519-1.
- [7] A. Al-Kattan, V. P. Nirwan, A. Popov, et al., *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 1563 (2018). DOI: 10.3390/ijms19061563.
- [8] S. Hebié, Y. Holade, K. Maximova, et al., *ACS Catal.* **5**, 6489 (2015). DOI:10.1021/acscatal.5b01478.
- [9] T. Baati, A. Al-Kattan, M. A. Esteve, et al., *Sci. Rep.* **6**, 25400 (2016). DOI: 10.1038/srep25400.
- [10] A. Al-Kattan, G. Tselikov, K. Metwally, et al., *Nanomaterials* **11**, 592 (2021). DOI: 10.3390/nano11030592.
- [11] A. A. Popov, Z. Swiatkowska-Warkocka, M. Marszalek, et al., *Nanomaterials* **12**, 649 (2022). DOI: 10.3390/nano12040649.
- [12] J. C. Bulmahn, G. Tikhonowski, A. A. Popov, et al., *Nanomaterials* **10**, 1463 (2020). DOI:10.3390/nano10081463.
- [13] J. C. D. L. Vega and U. O. Hafeli, *Contrast Media Mol. Imaging* **10**, 81 (2015). DOI: 10.1002/cmml.1613.

- [14] G. Song, L. Cheng, Y. Chao, et al., *Adv. Mater.* **29**, 1700996 (2017). DOI: 10.1002/adma.201700996.
- [15] W. He, K. Ai, C. Jiang, et al., *Biomaterials* **132**, 37 (2017). DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.04.007.
- [16] I. V. Zelepukin, A. A. Popov, V. O. Shipunova, et al., *Mater. Sci. Eng. C* **120**, 111717 (2021). DOI:10.1016/j.msec.2020.111717.
- [17] N. Hoshyar, S. Gray, H. Han, and G. Bao, *Nanomedicine* **11**, 673 (2016). DOI: 10.2217/nmm.16.

Поступила в редакцию 24 апреля 2022 г.

После доработки 3 мая 2022 г.

Принята к публикации 4 мая 2022 г.