

УДК 620.3

ЛАЗЕРНО-СИНТЕЗИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ВИСМУТА С КОНТРОЛИРУЕМОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ФОТОТЕРМИЧЕСКОЙ КОНВЕРСИИ ДЛЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ТЕРАНОСТИКИ

И. В. Созаев¹, Г. В. Тихоновский¹, М. С. Савинов¹, П. В. Шахов¹,
А. В. Скрибицкая¹, Д. И. Целиков¹, А. А. Попов¹, И. Н. Завестовская²,
С. М. Климентов¹, А. В. Кабашин³

В данной работе исследуется зависимость эффективности фототермической конверсии лазерно-синтезированных наночастиц (НЧ) висмута (Bi) от размерных характеристик для применения в фототермической терапии. Показано, что уменьшение моды и полуширины размерного распределения приводит к увеличению эффективности фототермической конверсии. Несмотря на снижение экстинкции в окне относительной прозрачности биологических тканей (650–950 нм), НЧ Bi меньших размеров демонстрируют более выраженный фототермический отклик, обусловленный повышенным вкладом поглощения в экстинкцию. Уникальная совокупность физико-химических свойств лазерно-синтезированных НЧ Bi формируют новую перспективную альтернативу традиционным сенситизаторам фототермической терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: висмут, наночастицы, лазерная абляция в жидкости, фототермия.

Введение. Использование уникальных свойств наноматериалов открывает перспективы к развитию классических и формированию принципиально новых применений

¹ НИЯУ «МИФИ», Инженерно-физический институт биомедицины, 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31; e-mail: gvtikhonovskii@mephi.ru.

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

³ LP3, Aix Marseille University, CNRS, 13288 Marseille, France.

как в диагностике [1], так и в терапии онкологических заболеваний [2]. Особый интерес для биомедицинских применений представляют сенсibilизаторы мультимодальной тераностики [3]. Рекордное поглощение рентгеновского излучения ($7.38 \text{ см}^2/\text{г}$ при 90 кэВ), выраженные металлические свойства и относительно низкая токсичность наночастиц (НЧ) на основе висмута (Bi) открывают новые привлекательные перспективы для одновременного развития методов радиационной и фототермической тераностики [4, 5].

Традиционные методы синтеза НЧ Bi основаны на подходах химического синтеза, использующих токсичные прекурсоры и сложные решения для инициации синтеза [6]. В данном контексте импульсная лазерная абляция в жидкости (ИЛАЖ), позволяющая получать ультрачистые НЧ с контролируемыми физико-химическими свойствами, является перспективной альтернативой классическим методам [7]. Гибкость, простота в исполнении и высокая продуктивность ИЛАЖ обуславливают популярность метода в нанофотонике, энергетике и биомедицине [8–10].

В данной работе мы исследуем зависимость эффективности фототермической конверсии в области относительной прозрачности биологических тканей лазерно-синтезированных НЧ Bi от их размерных характеристик. Преобразование энергии светового излучения в тепловую напрямую зависит от эффективности оптического поглощения сенсibilизатора воздействия. При этом поглощение обуславливается как фундаментальными параметрами материала, так и размерными, морфологическими и структурными свойствами самих НЧ. В работе показано, что уменьшение среднего и полупереширины размерного распределения лазерно-синтезированных НЧ Bi от $120 \pm 89 \text{ нм}$ до $18 \pm 9 \text{ нм}$ приводит к повышению эффективности фототермической конверсии с 30.4% до 38.8%, соответственно, что может быть обусловлено доминирующим вкладом поглощения в экстинкцию для НЧ малых размеров.

Материалы и методы. НЧ Bi были синтезированы методом фемтосекундной (фс) ИЛАЖ. Для этого мишень кристаллического Bi (GoodFellow, США, чистота 99.999%) фиксировалась вертикально в стеклянной кювете, заполненной 15 мл ацетона, на расстоянии 3 мм от стенки кюветы. В качестве источника излучения использовался фс лазер Yb:KGW TETA-10 (1025 нм, 250 фс, 25 мкДж, 100 кГц, Авеста, Россия). Длительность процедуры синтеза составляла 30 минут.

Размерные и морфологические свойства НЧ Bi были охарактеризованы с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) MAIA 3 (Tescan, Чешская Республика) при ускоряющем напряжении 30 кВ. Спектры оптической экстинкции были измерены в спектральном диапазоне 350–1100 нм на спектрофотометре ML122 (SOL Instruments,

Беларусь). Выделение размерных фракций НЧ Vi проводилось методом центрифугирования. Для оценки фототермических свойств НЧ Vi облучали в стеклянной кювете с оптическим путём 10 мм непрерывным лазерным излучением (830 нм, 940 мВт, диаметр пучка 2 мм). Измерения температуры проводились с помощью тепловизионной камеры FLIR C3 (FLIR Systems, Wilsonville, OR, USA). Измерение концентрации НЧ производилось гравиметрическим методом, путём взвешивания мишени Vi до и после ИЛАЖ. Эффективность фототермической конверсии (η) НЧ рассчитывалась методом, разработанным в [11]:

$$\eta = \frac{\Delta T_{\text{макс}} m_{\text{ацетон}} C_{\text{ацетон}} B}{(I_0 - I_{\text{пр}})} \cdot 100\%,$$

где $\Delta T_{\text{макс}}$ – максимальная разница температур раствора НЧ и окружающей среды, $m_{\text{ацетон}}$ и $C_{\text{ацетон}}$ – масса и удельная теплоёмкость жидкой среды коллоидного раствора (ацетон), B – временная константа, определяемая как коэффициент наклона зависимости времени охлаждения от логарифма величины ($\Delta T_{\text{макс}}/\Delta T(t)$), I_0 – исходная мощность излучения, а и $I_{\text{пр}}$ – мощность после прохождения кюветы с раствором.

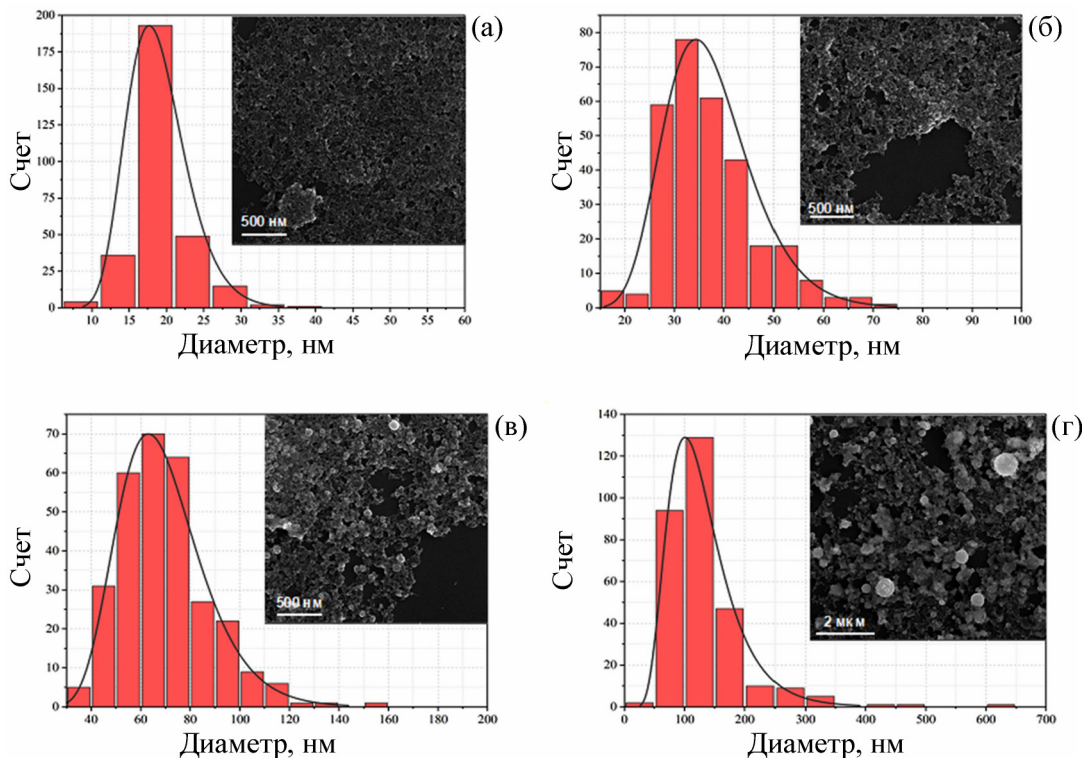


Рис. 1: СЭМ изображения и размерные распределения лазерно-синтезированных НЧ Vi различных размерных фракций: (а) XS, (б) S, (в) M и (г) L.

Результаты и их обсуждение. Оптимальными для фототермической тераностики являются НЧ, обладающие наивысшей эффективностью конверсии энергии возбуждающего излучения в тепловую в окне относительной прозрачности биологических тканей (650–950 нм). Для определения зависимости эффективности фототермической конверсии от размерных характеристик были отобраны различные фракции лазерно-синтезированных НЧ Vi методом центрифугирования. Размерные свойства были охарактеризованы путём анализа СЭМ изображений НЧ. В результате лазерной абляции и размерной селекции были получены коллоидные растворы сферических НЧ Vi с модой размерного распределения в диапазоне 18–120 нм и полушириной 9–89 нм, соответственно, (рис. 1). В дальнейшем, фракция, соответствующая размерам НЧ 18 ± 9 нм, была обозначена как XS (рис. 1(а)), 33 ± 20 нм как S (рис. 1(б)), 65 ± 42 нм как M (рис. 1(в)) и фракция 120 ± 89 нм как L (рис. 1(г)).

Размерные характеристики наноматериалов оказывают влияние на их коллоидную стабильность, эффективность клеточной интернализации и длительность циркуляции в кровотоке, а оптимальным размерным диапазоном для *in vivo* биомедицинских применений является 30–60 нм [12]. Увеличение диаметра металлических НЧ обычно приводит к сдвигу локализованного плазмонного резонанса в область более низких частот и уширению пика резонанса [13]. При этом также возрастает сечение экстинкции НЧ, наибольший вклад в которое при размерах более 50 нм начинает вносить рассеяние [13].

Спектры оптической экстинкции НЧ Vi различных размерных фракций представлены на рис. 2(а). Профили нагрева и остывания НЧ Vi были изучены при возбуждении постоянным лазерным излучением в окне относительной прозрачности биологических тканей (830 нм, 1 Вт) (рис. 2(б)). Концентрация НЧ Vi в эксперименте для всех представленных размеров составляла 200 мкг/мл. Анализ профилей остывания коллоидных растворов НЧ Vi (рис. 2(в)) позволил определить эффективность конверсии энергии возбуждающего излучения в тепловую энергию для каждой размерной фракции на длине волны 830 нм (рис. 2(г)) согласно [11].

Одним из ключевых параметров, определяющих применимость наноматериалов для сенсibilизации фототермической тераностики, являются их оптические свойства. Уменьшение среднего и полуширины размерного распределения выражается в снижении экстинкции НЧ во всем рассматриваемом спектральном диапазоне (350–1100 нм), в частности в окне относительной прозрачности биологических тканей. Однако при превышении диаметра НЧ 50 нм рассеяние начинает вносить доминирующий вклад в экстинкцию, что негативно сказывается на эффективности фототермоконверсии [13].

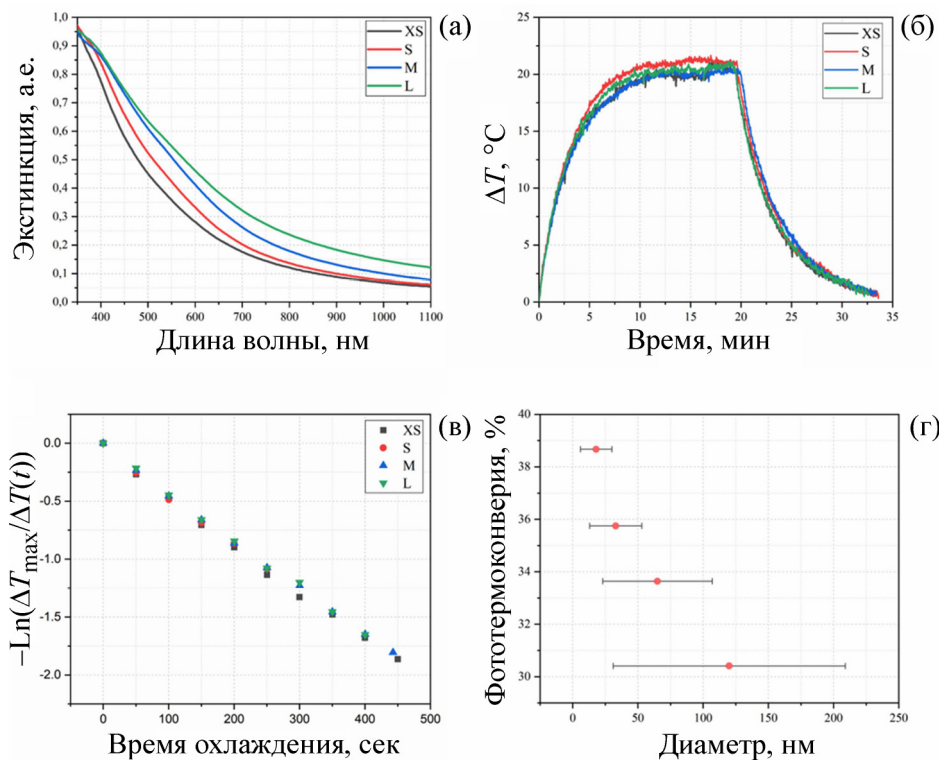


Рис. 2: (а) спектры экстинкции, (б) кривые нагрева и (в) логарифмические кривые охлаждения различных размерных фракций лазерно-синтезированных НЧ NiO ; (г) зависимость эффективности фототермической конверсии НЧ NiO от их размерных характеристик (среднее – красные точки, полуширина – черные линии).

Лазерно-синтезированные НЧ NiO , обладающие меньшим средним размером и полушириной размерного распределения, продемонстрировали более высокие показатели эффективности фототермоконверсии, достигающие значений $\eta = 38.8\%$ для НЧ фракции XS, что превышает подобное значение для классических плазмонных материалов (Au НЧ: $\eta = 10.2\%$) и нанокомпозитов на их основе (гибридные Fe-Au НЧ: $\eta = 38.0\%$) [3]. При этом наименьшую эффективность фототермоконверсии ($\eta = 30.4\%$) продемонстрировали НЧ NiO фракции L, обладающие наибольшей модой и полушириной размерного распределения среди всех рассматриваемых размерных фракций. Подобные отличия могут быть объяснены различным вкладом рассеяния в оптическую экстинкцию на длине волны возбуждения.

Заключение. В рамках данной работы был проведен лазерный синтез, размерная сепарация и характеристика свойств НЧ NiO . Впервые исследована возможность контроля эффективности фототермоконверсии при изменении размерных характеристик НЧ

Vi. Установлено, что уменьшение среднего и полуширины размерного распределения лазерно-синтезированных НЧ Vi приводит к повышению эффективности преобразования энергии возбуждающего излучения в тепловую энергию. НЧ Vi с модой размерного распределения 120 нм имеют более высокие значения экстинкции в окне прозрачности биологических тканей относительно НЧ с модой 18 нм, однако профиль их нагрева не имеет значимых отличий, что может быть обусловлено различием вклада поглощения в экстинкцию на длине волны возбуждения. Показано, что НЧ Vi с оптимизированными размерными характеристиками обладают эффективностью фототермической конверсии в окне относительной прозрачности биологических тканей, превышающей аналогичные значения для классических сенсibilизаторов фототермической тераностики ($\eta = 38.8\%$). Высокое поглощение рентгеновского излучения в сочетании с выраженным и контролируемым фототермическим эффектом лазерно-синтезированных НЧ Vi формируют новую перспективную платформу для развития методов сенсibilизации мультимодальной тераностики онкологических заболеваний.

Работы по синтезу и характеристизации фототермических свойств НЧ были выполнены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения № 075-15-2021-1347. Авторы также благодарят Министерство науки и высшего образования Российской Федерации за предоставление инфраструктуры для проведения исследования в рамках гранта FSWU-2023-0070.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] T. Yadavalli, D. Shukla, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* **13**(1), 219 (2017). DOI: 10.1016/j.nano.2016.08.016.
- [2] X. Huang, F. Zha, J. Zou, et al., *Advanced Functional Materials* **32**(23), 2113353 (2022). DOI: 10.1117/1.3281673.
- [3] O. Y. Griaznova, I. B. Belyaev, A. S. Sogomonyan, et al., *Pharmaceutics* **14**(5), 994 (2022). DOI: 10.3390/pharmaceutics14050994.
- [4] L. Torrisi, L. Silipigni, N. Restuccia, et al., *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **119**, 62 (2018). DOI: 10.1016/j.jpcs.2018.03.034.
- [5] J. C. Bulmahn, G. Tikhonowski, A. A. Popov, et al., *Nanomaterials* **10**(8), 1463 (2020). DOI: 10.3390/nano10081463.
- [6] F. Wang, R. Tang, H. Yu, et al., *Chemistry of Materials* **20**(11), 3656 (2008). DOI: 10.1021/cm8004425.

- [7] A. V. Kabashin, M. Meunier, *Journal of Physics: Conference Series IOP Publishing* **59**(1), 354 (2007). DOI: 10.1088/1742-6596/59/1/074.
- [8] I. V. Zelepukin, A. A. Popov, V. O. Shipunova, et al., *Materials Science and Engineering: C* **120**, 111717 (2021). DOI: 10.1016/j.msec.2020.111717.
- [9] S. Farooq, C. V. Vital, G. Tikhonowski, et al., *Solar Energy Materials and Solar Cells* **252**, 112203 (2023). DOI: 10.1016/j.solmat.2023.112203.
- [10] A. V. Kabashin, A. Singh, M. T. Swihart, et al., *ACS nano* **13**(9), 9841 (2019). DOI: 10.1021/acsnano.9b04610.
- [11] K. Jiang, D. A. Smith, A. Pinchuk, *The Journal of Physical Chemistry C* **117**(51), 27073 (2013). DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00700.
- [12] N. Hoshyar, S. Gray, H. Han, G. Bao, *Nanomedicine* **11**(6), 673 (2016). DOI: 10.2217/nnm.16.5.
- [13] P. K. Jain, K. S. Lee, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *The Journal of Physical Chemistry B* **110**(14), 7238 (2006). DOI: 10.1021/jp057170o.

Поступила в редакцию 26 сентября 2023 г.

После доработки 5 октября 2023 г.

Принята к публикации 6 октября 2023 г.