

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 53.06; 53.043

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ РАСТВОРЕНИЯ
И ЛАЗЕРНОГО НАГРЕВА НАНОЧАСТИЦ ГЕРМАНИЯ**А. А. Фроня^{1,2}, Д. В. Донченко², Е. И. Маврешко^{1,2}, И. М. Тупицын¹,
М. С. Григорьева^{1,2}, И. Н. Завестовская^{1,2,3}

Представлены результаты исследования динамики растворения наночастиц германия, синтезированных методом лазерной абляции в дистиллированной воде и изопропанол. Показано, что наночастицы германия практически полностью растворяются в дистиллированной воде в течение суток. Проведен сравнительный эксперимент по лазерному нагреву дистиллированной воды и водной суспензии наночастиц германия со средним размером наночастиц ~ 130 нм и концентрацией 0.8 мг/мл, получены кривые нагрева и охлаждения. В условиях проводимого эксперимента нагрев суспензии наночастиц увеличился на 36% по сравнению с дистиллированной водой. Полученные результаты могут быть использованы в технологиях фотогипертермии для лечения раковых опухолей.

Ключевые слова: лазерная абляция в жидкости, наночастицы германия, фотогипертермия.

Введение. Фотогипертермия – один из перспективных методов терапии онкологических заболеваний. Метод гипертермии, заключающийся в увеличении температуры биологического объекта выше 41–42 °С на определенный промежуток времени, имеет давнюю историю применения в медицине [1]. Современный вариант этого метода – фотогипертермия, использующий лазерное излучение и сенсбилизаторы, которые благодаря совместному

¹ ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53; e-mail: fronya@lebedev.ru.

² НИЯУ «МИФИ», 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31.

³ НИЦ «Курчатовский институт», 123182 Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

действию позволяют локализовать воздействие и значительно уменьшить длительность процедуры. Такой метод неинвазивен, что позволяет сократить риск и побочные эффекты, и рассматривается как альтернативный метод лечения рака [2, 3]. При проведении фотогипертермии в качестве сенсibilизаторов используются наночастицы.

Поиск доступных, биосовместимых и биоразлагаемых сенсibilизаторов для фотогипертермии ведется разными научными группами [3–9]. Наночастицы кремния с точки зрения указанных свойств являются хорошим кандидатом. Однако согласно литературным данным германий демонстрирует более быстрое растворение в воде, чем кремний [10]. Поэтому крайне важно исследовать динамику растворения частиц германия, чтобы понимать принципиальные возможности их использования для диагностических и терапевтических целей.

На протяжении многих лет германий активно используется в электротехнической, химической промышленности и ядерной технике [11–13]. По популярности германий можно сравнить с кремнием. Как и кристаллический кремний, германий обладает рядом схожих физических и химических свойств, в частности, биосовместимость и биоразлагаемость [14]. Известно, что кристаллический германий растворяется в воде аналогично кремнию посредством реакций окисления и гидролиза, превращаясь в германиевую кислоту [15]. За счет этих свойств германий получил в последние годы популярность в области биомедицины. А именно: вырос интерес к применению германия в биосенсорике, в качестве сенсibilизатора в визуализации и терапии [8, 16–19]. В одной из последних работ [8] изучался нагрев растворов с наночастицами германия, синтезированных методом фемтосекундной лазерной абляции. Исследовался лазерный нагрев на длине волны 830 нм растворов наночастиц с различными концентрациями, покрытых бычьим сывороточным альбумином.

С точки зрения медицинских приложений крайне важно уметь контролировать время и скорость растворения материала, чтобы обеспечить максимальный диагностический и терапевтический эффект. Скорость растворения биоразлагаемых частиц зависит от размерных и структурных свойств самих частиц и окружающих условий. Поэтому крайне важно исследовать динамику растворения частиц, чтобы понимать принципиальные возможности их использования для диагностических и терапевтических целей. В настоящей работе были изучены наночастицы германия, синтезированные методом наносекундной лазерной абляции в жидкости: динамика растворения в дистиллированной воде и изопропанол, фототермические свойства при облучении лазерным излучением с длиной волны 938 нм.

Динамика растворения наночастиц германия. Исследуемые наночастицы германия были получены методом импульсной наносекундной лазерной абляции в жидкости. Лазерное излучение с длиной волны 1064 в установке “SharpMark Fiber PRO 100F VAR” фокусировалось на поверхности мишени в пятно диаметром 30 мкм и с помощью сканатора перемещалось по поверхности мишени, погруженной в жидкость. В качестве мишени для абляции была использована пластина кристаллического германия. В качестве жидкостей были использованы дистиллированная вода и изопропанол. Генерация наночастиц германия была проведена при воздействии наносекундными лазерными импульсами с длительностью 120 нс при частоте следования импульсов 100 кГц и двух значениях средней мощности излучения 10 Вт и 20 Вт. Скорость сканирования поверхности лазерным лучом составляла 10000 мм/с. Полученные суспензии наночастиц германия были изучены на анализаторе размера частиц “Nanosizer Zeta Pro” сразу после синтеза и на протяжении временных интервалов после абляции для исследования динамики растворения. При изучении динамики регистрировались значения пика распределения по размерам.

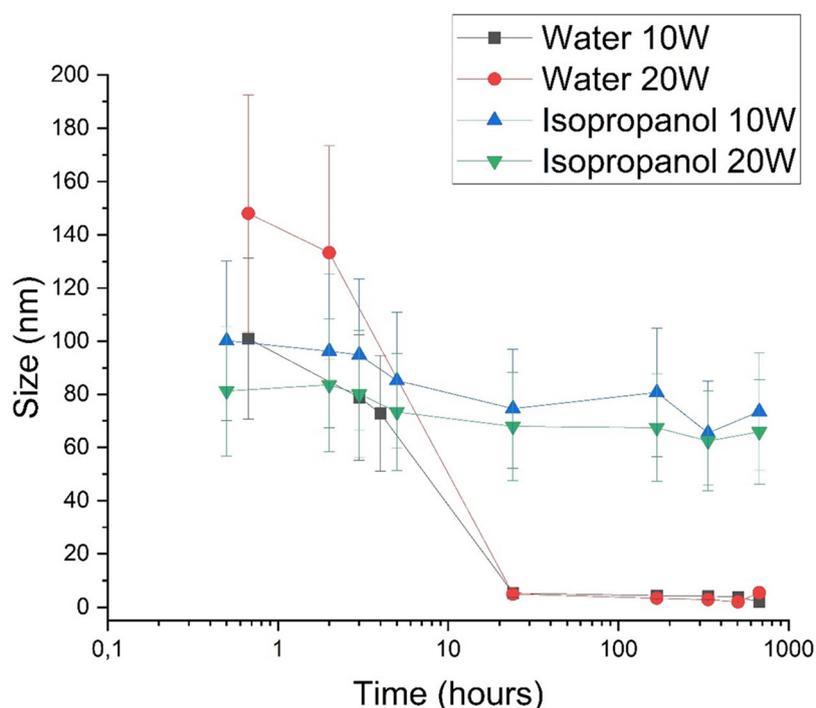


Рис. 1: График зависимости среднего размера наночастиц, синтезированных при разной мощности в дистиллированной воде и изопропаноле, от времени.

Наночастицы, синтезированные в дистиллированной воде, сразу после синтеза имели средний гидродинамический диаметр 100 нм и 140 нм в зависимости от выбранной мощности лазерного излучения 10 Вт и 20 Вт, соответственно. Через сутки после синтеза размер частиц становится порядка единиц нанометров, и в дальнейшем меняется незначительно. В то время как средний размер частиц германия, синтезированных в изопропаноле, составил 100 нм и 80 нм сразу после синтеза, в зависимости от выбранной мощности лазерного излучения 10 Вт и 20 Вт, соответственно. За месяц размеры наночастиц в изопропаноле уменьшились незначительно, в среднем на 20 нм. При использовании изопропанола получают частицы меньшего размера, чем при использовании дистиллированной воды при одинаковых других условиях генерации. Динамика изменения размеров наночастиц в дистиллированной воде и изопропаноле имеет различный характер. Как видно из рис. 1 наночастицы, синтезированные в дистиллированной воде, за месяц растворились почти полностью, причем основной процесс растворения происходил в течение первых суток после синтеза. В то же время в изопропаноле процесс растворения происходил значительно медленнее, и наночастицы германия незначительно (в пределах 20 нм) меняли свой исходный размер за все время наблюдения.

Фототермические свойства наночастиц германия. Основным интересом для применений в фотогипертермии представляют наночастицы, синтезированные в дистиллированной воде, поскольку в таком виде они могут быть введены в живые системы без дополнительной очистки, которая требуется в случае синтеза, например, в спиртах.

Лазерное излучение с длиной волны 938 нм от диодного модуля с волоконным выходом формировалось в пучок радиусом 4.2 мм и направлялось на боковую грань кюветы со взвесью наночастиц. Перед кюветой размер пучка ограничивался диафрагмой диаметром 8 мм для согласования рабочего объема кюветы с лазерным пучком. Облучение проводилось в непрерывном режиме работы лазерного источника. Мощность лазерного излучения регистрировалась каждый раз перед установкой кюветы и в процессе нагрева суспензии наночастиц для контроля. Одновременно с запуском лазера запускался таймер и регистрировалась температура суспензии в кювете при помощи тепловизора “Seek thermal compact”, расположенного над кюветой. Когда прекращался рост температуры суспензии наночастиц, лазер отключали и продолжали регистрировать температуру в процессе естественного охлаждения суспензии. Процесс нагрева выполнялся в чистой зоне с поддерживаемой температурой 24 °С. На рис. 2 приведена принципиальная схема эксперимента по нагреву наночастиц германия.

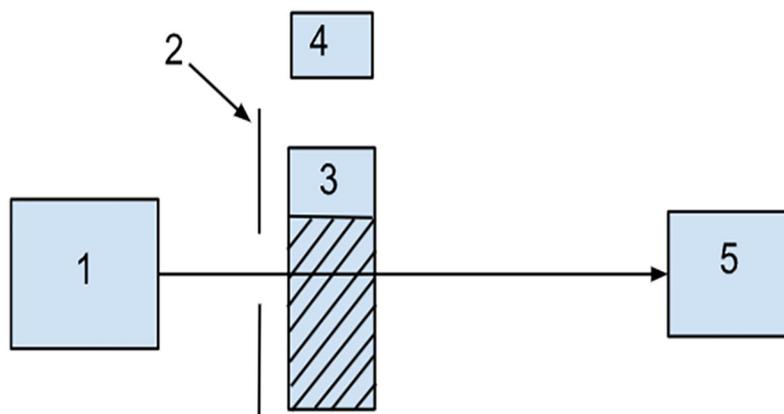


Рис. 2: Принципиальная схема эксперимента по изучению фототермических свойств наночастиц германия: 1 – лазер, 2 – диафрагма с круговым отверстием диаметром 8 мм, 3 – кювета с раствором, 4 – тепловизор, 5 – измеритель оптической мощности.

В спектре поглощения дистиллированной воды присутствует пик поглощения в области 970 нм, крыло которого приходится на 900–950 нм. В этой области спектра начинается рост поглощения воды. Поскольку вода является неотъемлемой частью человеческого организма, важно понимать, какой вклад в нагрев будет вносить именно вода, а какой наночастицы германия, возможно ли работать в таком диапазоне спектра при фотогипертермии. В эксперименте по лазерному нагреву была использована суспензия наночастиц германия, синтезированной в дистиллированной воде с концентрацией 0.8 мг/мл и средним размером ~ 130 нм, и проведен нагрев кюветы с дистиллированной водой без наночастиц германия. На спектрофотометре РВ 2201 были получены спектры экстинкции наночастиц германия (рис. 3), которые показывают, что в ИК-области имеется поглощение.

На рис. 4 представлены графики нагрева и естественного остывания дистиллированной воды и суспензии наночастиц в дистиллированной воде. Мощность лазерного излучения, падающего на кювету, составляла 1.81 Вт, а прошедшая через кювету с дистиллированной водой составляла 1.47 Вт и не менялась в течение всего процесса облучения. Таким образом, пропускание кюветы с дистиллированной водой составило 81%. Разность между конечной и начальной температурой ΔT составила 7 °С. Далее было проведено облучение суспензии наночастиц германия в дистиллированной воде. При той же мощности лазерного излучения, падающего на кювету, прошедшая через кювету с раствором наночастиц германия, составляла 1.35 Вт. Таким образом in-line

пропускание кюветы с дистиллированной водой составило 74%. Раствор наночастиц нагрелся до 35°C, ΔT составило 11°C.

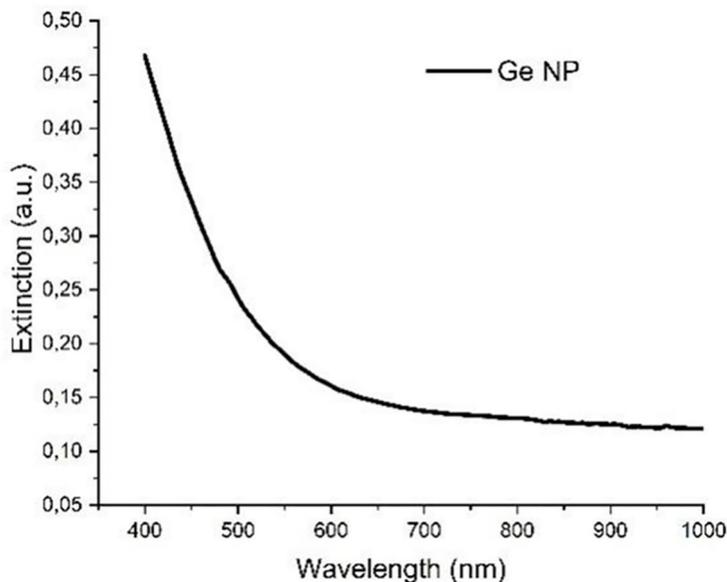


Рис. 3: Спектр экстинкции наночастиц германия, синтезированных в дистиллированной воде.

Видно, что при облучении кювет изучением одинаковой мощности 1.81 Вт происходит как нагрев дистиллированной воды, так и суспензии наночастиц. Проведена оценка скорости нагрева суспензии наночастиц и воды на начальном этапе облучения. При этом скорость нагрева для воды на начальном этапе составляет 6.6 °C/мин, а для суспензии наночастиц 9.2 °C/мин. Раствор наночастиц греется быстрее примерно в 1.4 раза, чем вода.

В работе [20–22] отмечается более высокая чувствительность раковых клеток к тепловому воздействию по сравнению со здоровыми клетками, что снижает величину требуемого нагрева. Поскольку добавление наночастиц в воду позволяет разогреть раствор до больших температур, чем чистую воду при одинаковых условиях нагрева, это позволит локализовано дойти до температур воздействия, критических для опухолевых клеток, но приемлемых для здоровых тканей. Нормальная температура тела человека в зависимости от локализации составляет от 24 до 38 °C, соответственно, для достижения терапевтических целей (температуры денатурации белка $\geq 41^\circ\text{C}$) необходим нагрев на 3–17 °C. Продемонстрированный в экспериментах нагрев потенциально применим в фотогипертермии.

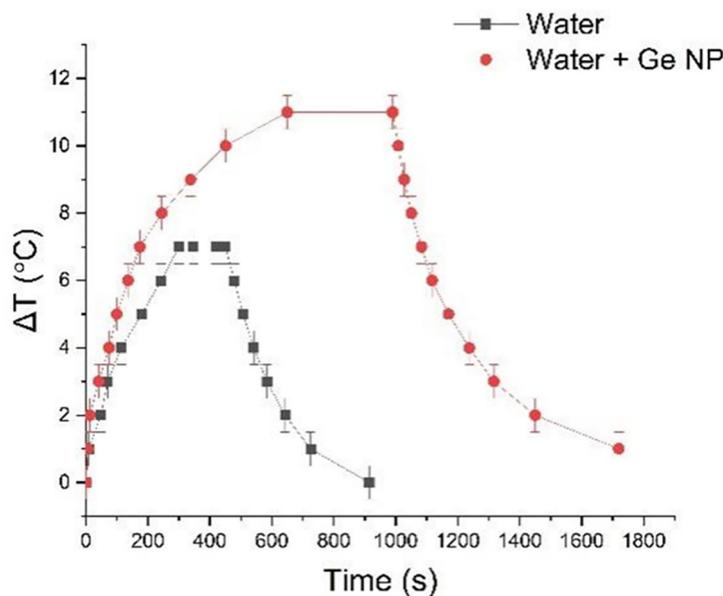


Рис. 4: График нагрева и естественного остывания дистиллированной воды и суспензии наночастиц германия в дистиллированной воде при мощности излучения 1.81 Вт.

Заключение. Исследована динамика растворения наночастиц германия, синтезированных методом наносекундной лазерной абляции в жидкости. Показано, что в дистиллированной воде размеры наночастиц германия изменяются с сотен до единиц нанометров в течение первых суток, что свидетельствует о хорошей растворимости наночастиц германия в дистиллированной воде, обусловленного взаимодействием с гидроксильными группами. Эксперименты по нагреву суспензии наночастиц германия лазерным излучением на длине волны 938 нм показали, что добавление наночастиц германия позволяет увеличить максимальную температуру нагрева при тех же условиях нагрева, что обусловлено поглощением лазерного излучения наночастицами германия, и уменьшением теплоёмкости суспензии. Полученные результаты могут быть использованы в технологиях фотогипертермии.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения № 075-15-2021-1347.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] Piotr Ga, PRZEGLAD ELEKTROTECHNICZNY 87(12b), 37 (2011). ISSN 0033-2097. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1710.00652>.

- [2] M. Mallory, E. Gogineni, G. C. Jones, et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **97**, 56 (2016). DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.08.003.
- [3] Fang Jonathan, Yu-Chie Chen, *Current Pharmaceutical Design* **19**(37), 6622 (2013). DOI: 10.2174/1381612811319370006.
- [4] I. Roy, S. Krishnan, A.V. Kabashin, et al., *ACS Nano* **16**(4), 5036 (2022). DOI: 10.1021/acsnano.1c10550.
- [5] Meireles IBDCJ, Cipreste MF, Gastelois PL, et al., *Nanotechnology* **32**(50), (2021). DOI: 10.1088/1361-6528/ac28db.
- [6] V. A. Oleshchenko, A. Y. Kharin, A. F. Alykova, et al., *Applied Surface Science* **2020**(516), 1456614 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2020.145661>.
- [7] A. A. Bubnov, A. V. Syui, A. A. Popov, et al., *Phys. Atom. Nuclei.* **86**, 2743 (2023). <https://doi.org/10.1134/S1063778823110078>.
- [8] I. B. Belyaev, I. V. Zelepukin, P. A. Kotelnikova, et al., *Adv. Sci.* **11**, 2307060 (2024). <https://doi.org/10.1002/advs.202307060>.
- [9] Я. Б. Беляев, И. В. Зелепукин, А. И. Пастухов и др., *Краткие сообщения по физике ФИАН* **49**(6), 55 (2022). <https://doi.org/10.3103/S1068335622060021>.
- [10] S.-K. Kang, G. Park, K. Kim, et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces* **7**, 9297 (2015). DOI: 10.1021/acsmi.5b02526.
- [11] В. Н. Замараев, Автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. техн. наук: (05.16.02). Урал. политехн. ин-т им. С. М. Кирова, Свердловск: [б. и.], 1978, 26 с.
- [12] C. Kim, U. Hwang, S. Lee, Y.-K. Han, *Nanomaterials* **13**, 2868 (2023). <https://doi.org/10.3390/nano13212868>.
- [13] Ayman Elshkaki, T. E. Graedel, *Applied Energy* **158**, 167 (2015). ISSN 0306-2619. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2015.08.066>.
- [14] X. Luo, J. Sun, D. Kong, et al., *J. Transl. Med.* **21**, 795 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04643-0>.
- [15] M. F. Ehman, K. Vedam, W. B. White, et al., *J. Mater. Sci.* **6**, 969 (1971). <https://doi.org/10.1007/BF00549947>.
- [16] J. Fan, P. K. Chu, *Group IV Nanoparticles: Synthesis, Properties, and Biological Applications. Small.* **6**(19), 2080 (2010). <https://doi.org/10.1002/sml.201000543>.
- [17] R. Li, L. Wang, L. Yin, *Materials* **11**(11), 2108 (2018). DOI: 10.3390/ma11112108.
- [18] A. S. Almuslem, A. N. Hanna, T. Yapici, et al., *Appl. Phys. Lett.* **110**(7) 074103 (2017). <https://doi.org/10.1063/1.4976311>.

- [19] A. A. Fronya, S. V. Antonenko, N. V. Karpov, et al., *Materials* **15**(15), 5308 (2022).
<https://doi.org/10.3390/ma15155308>.
- [20] О. К. Курпешев, Автореферат дис. доктора медицинских наук: 03.00.01; 14.00.19 / АМН СССР. НИИ мед. радиологии. – Обнинск, 1989, 34 с.
- [21] K. Ahmed, Y. Tabuchi, T. Kondo, *Apoptosis* **20**, 1411 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1168-3>.
- [22] K. Tamarov, L. Osminkina, S. Zinovyev, et al., *Sci. Rep.* **4**, 7034 (2014).
<https://doi.org/10.1038/srep07034>.

Поступила в редакцию 14 сентября 2024 г.

После доработки 20 октября 2024 г.

Принята к публикации 22 октября 2024 г.