

# Создание композитов $\text{Bi}@\text{SiO}_2$ со структурой ядро@оболочка на основе лазерно-синтезированных наночастиц $\text{Bi}$

А.В.Скрибцкая, Н.А.Короткова, П.А.Котельникова, Г.В.Тихоновский,  
А.А.Попов, С.М.Климентов, И.Н.Завестовская, А.В.Кабашин

*Разработана методика получения нанокompозитов по типу ядро@оболочка путём поверхностной модификации лазерно-синтезированных наночастиц (НЧ) висмута тетраэтоксисилоном с конечной структурной формулой  $\text{Bi}@\text{SiO}_2$ . Показано, что покрытие НЧ  $\text{Bi}$  оболочкой из  $\text{SiO}_2$  приводит к образованию сферических наночастиц с модой размерного распределения 250–300 нм. Разработанная методика, позволяющая создавать биосовместимые нанокompозиты на основе  $\text{Bi}$  для сенсбилизации мультимодальной тераностики, является новой перспективной альтернативой традиционным методам.*

**Ключевые слова:** наночастицы, висмут, модификация поверхности, нанокompозиты, лазерная абляция в жидкости.

## 1. Введение

За последнее десятилетие количество и качество фундаментальных исследований в области биомедицины вышло на новый уровень. Особое место стали занимать наноматериалы на основе  $\text{Bi}$ . Самый высокий атомный номер среди стабильных элементов ( $Z = 83$ ), а также уникальные оптические свойства обуславливают применение наночастиц (НЧ) на основе  $\text{Bi}$  для сенсбилизации компьютерной томографии и фотоакустической визуализации [1, 2], химио- и радиотерапии [3, 4], ингибирования бактериальных инфекций [5] и доставки лекарственных средств [6, 7]. Традиционно НЧ висмута синтезируются путём сложных многоступенчатых химических реакций с использованием токсичных прекурсоров, зачастую загрязняющих поверхность НЧ [8–11]. В данном контексте импульсная лазерная абляция в жидкости (ИЛАЖ) выглядит привлекательным альтернативным подходом, позволяющим получать ультрачистые и коллоидно-стабильные НЧ с контролируемыми свойствами. Высокая производительность, гибкость и простота метода обуславливают его широкое применение в биомедицине, нанопотонике и энергетике [12–14]. Клиническое применение подобных наноматериалов требует проведения поверхностной модификации НЧ биосовместимыми соединениями для снижения их токсичности и повышения накопления в целевых областях [12]. Использование диоксида кремния является одним из наиболее эффектив-

ных методов решения данной проблемы [15]. Однородность морфологических и размерных характеристик НЧ – один из ключевых факторов при синтезе соединений с оболочкой из  $\text{SiO}_2$  [16]. В подобных условиях метод ИЛАЖ, позволяющий получать НЧ со сферической морфологией и заданными размерными свойствами, является оптимальным подходом [17]. Нанокompозиты на основе лазерно-аблированных НЧ  $\text{Bi}$  с биосовместимой оболочкой из  $\text{SiO}_2$  представляют собой новую перспективную платформу для сенсбилизации мультимодальной тераностики онкологических заболеваний.

## 2. Методы и материалы

Оболочки из диоксида кремния на НЧ  $\text{Bi}$  было решено получать согласно методу Штобера [18]. Данный метод является широко распространённым золь-гель методом, позволяющим формировать  $\text{SiO}_2$ -наночастицы с контролируемыми размерами и морфологией. Для проведения реакции Штобера использовались тетраэтоксисилан (ТЭОС)  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_4\text{Si}$  (Компонент-реактив, Россия), 30%-ный гидрат аммония  $(\text{NH}_4\text{OH})$  (Химмед, Россия), 95%-ный этиловый спирт  $(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$  и деионизированная вода (18.2 МОм·см при 25 °С). Наночастицы  $\text{Bi}$  были синтезированы методом фемтосекундной импульсной лазерной абляции в жидкости, разработанным в нашей предыдущей работе [19]. Пучок диаметром 3 мм от  $\text{Yb:KGW}$ -лазера ТЕТА-10 (Авеста, Россия; длина волны 1030 нм, длительность импульса 270 фс, энергия импульса 30 мкДж, частота следования 100 кГц) фокусировался плоскопольной линзой на поверхности мишени  $\text{Bi}$  (GoodFellow, США, чистота 99.5%), погружённой в химически чистый ацетон. Морфологические, размерные и структурные свойства НЧ  $\text{Bi}$  исследовались с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (MAIA 3, Tescan, Чешская Республика) и энергодисперсионной спектроскопии (ЭДС) (X-Act, Oxford Instruments, Великобритания). Распределение гидродинамического размера было получено методом динамического рассеяния света (ДРС) (Zetasizer ZS, Malvern Instruments, Франция).

А.В.Скрибцкая, Г.В.Тихоновский, А.А.Попов, С.М.Климентов. Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, 115409 Москва, Каширское ш., 31; e-mail: sav1998@list.ru  
Н.А.Короткова, П.А.Котельникова. Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп.1  
И.Н.Завестовская. Физический институт им. П.Н.Лебедева РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 53  
А.В.Кабашин. LP3, Aix Marseille University, CNRS, 13288 Marseille, France

Поступила в редакцию 14 июля 2023 г., после доработки – 15 августа 2023 г.

После синтеза в ацетоне НЧ  $\text{Bi}$  были переведены в этанол центрифугированием и заменой растворителя. Далее 140 мкг НЧ  $\text{Bi}$  было растворено в 9 мл этанола. Затем в коллоид добавлялось 600 мкл деионизированной воды и 500 мкл гидрата аммиака. При постоянном перемешивании в полученный раствор с НЧ капельно вводился 1 мл 45 мМ тетраэтоксилана. Итоговый коллоид помещался в лабораторный ротатор на 16 ч при комнатной температуре, после чего нанокompозиты были отмыты в этаноле путём трехкратного центрифугирования в течение 15 мин при 5000g.

### 3. Результаты и их обсуждение

Анализ данных СЭМ чётко указывает на формирование НЧ  $\text{Bi}$  и нанокompозитов  $\text{Bi@SiO}_2$  с морфологией, близкой к сферической, что является типичным для ИЛАЖ (рис.1). Также на СЭМ-изображениях нанокompозитов  $\text{Bi@SiO}_2$  очевидно прослеживается структура ядро@оболочка НЧ, где яркие центры соответствуют ядрам из наночастиц  $\text{Bi}$ , а менее контрастный поверхностный слой – оболочке из  $\text{SiO}_2$  (рис.1,б).

Результаты характеризации размерных свойств лазерно-аблированных НЧ  $\text{Bi}$  и нанокompозитов  $\text{Bi@SiO}_2$  представлены на рис.2,а и б соответственно. Размерные распределения полученных наноматериалов подчиняются логнормальному закону. Мода размерного распределения исходных НЧ висмута находится в диапазоне 30–40 нм, в то время как мода распределения нанокompозитов лежит в диапазоне 250–300 нм. Различия в распределениях диаметра Ферета и гидродинамического диаметра обуславливаются спецификой проведения измерений методом ДРС. Данный метод не способен отделить присутствие малых НЧ на фоне более крупных, что сказывается на уширении размерного распределения, а также на сдвиге моды в сторону больших размеров.

Кроме того, в ходе реакции Штобера были образованы как композиты с ядром из НЧ  $\text{Bi}$  и  $\text{SiO}_2$ -оболочкой, так и чистые НЧ  $\text{SiO}_2$ . Данные наноформуляции невозможно полностью отделить от  $\text{Bi@SiO}_2$ -нанокompозитов. Однако отдельные наночастицы  $\text{SiO}_2$  легко идентифици-

руются с помощью СЭМ. Это обстоятельство позволило не учитывать НЧ  $\text{SiO}_2$  при построении размерного распределения нанокompозитов по изображениям СЭМ, но повлияло на результаты измерения методом ДРС. Для подтверждения формирования оболочки из  $\text{SiO}_2$  на поверхности лазерно-аблированных НЧ  $\text{Bi}$  дополнительно был проведен анализ химического состава нанокompозитов методом энергодисперсионной спектроскопии. Результаты ЭДС-анализа НЧ  $\text{Bi}$  и нанокompозитов  $\text{Bi@SiO}_2$  представлены на рис.3. Полученные данные нормировались на сигнал от  $\text{Bi}$ . Исследование составных характеристик синтезированных НЧ достоверно подтвердило наличие  $\text{Bi}$  в обоих типах наноматериалов. Также было установлено присутствие  $\text{Si}$  и  $\text{O}$  в составе нанокompозитов, являющихся основными элементами оболочки. Присутствие кислорода в составе исходных НЧ  $\text{Bi}$  обусловлено слабой оксидацией поверхности НЧ в процессе лазерной абляции, в то время как присутствие углерода для обоих типов НЧ может быть связано с органическим загрязнением вакуумной камеры СЭМ.

ЭДС-анализ в совокупности с полученными СЭМ-изображениями подтверждают факт формирования нанокompозитов по типу ядро@оболочка на основе ядра из лазерно-синтезированных НЧ  $\text{Bi}$  и оболочки из  $\text{SiO}_2$ .

### 4. Заключение

Нанокompозиты по типу ядро@оболочка были получены химической модификацией поверхности лазерно-синтезированных наночастиц  $\text{Bi}$  с помощью тетраэтоксилана. Применение метода ИЛАЖ позволило получить НЧ  $\text{Bi}$  с относительно однородными морфологическими и размерными характеристиками, с модой размерного распределения в диапазоне 30–40 нм. Синтезированные НЧ выступили в роли центров нуклеации биосовместимых оболочек из  $\text{SiO}_2$  при проведении реакции Штобера. При помощи методов СЭМ и ЭДС достоверно продемонстрировано формирование нанокompозитных структур  $\text{Bi@SiO}_2$ , обладающих морфологией, близкой к сферической, и модой размерного распределения в диапазоне 250–300 нм. Использование биосовместимой обо-

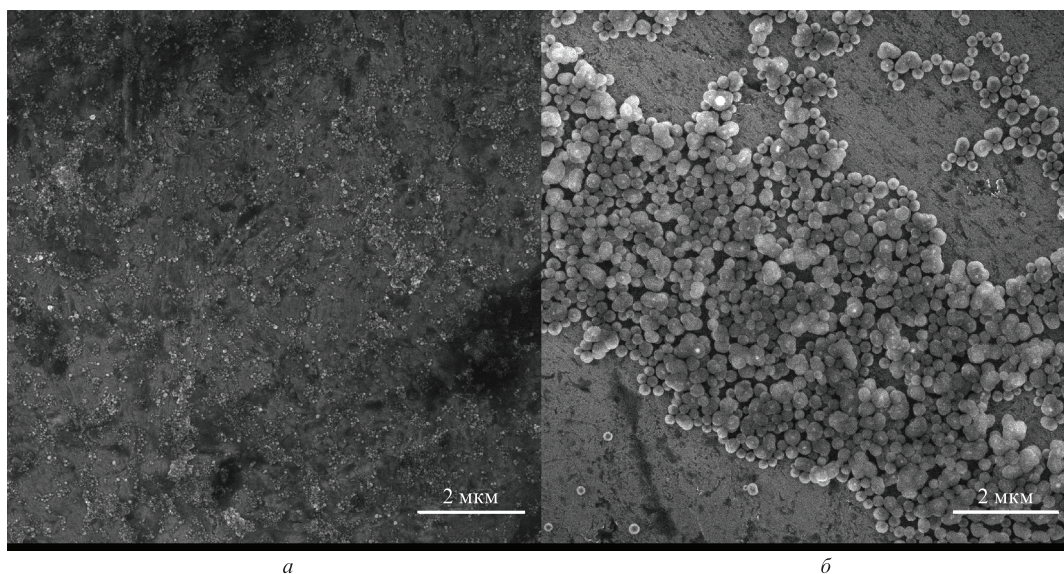


Рис.1. СЭМ-изображения наночастиц  $\text{Bi}$ , синтезированных методом ИЛАЖ (а), и нанокompозитов со структурой ядро@оболочка  $\text{Bi@SiO}_2$  на их основе (б).

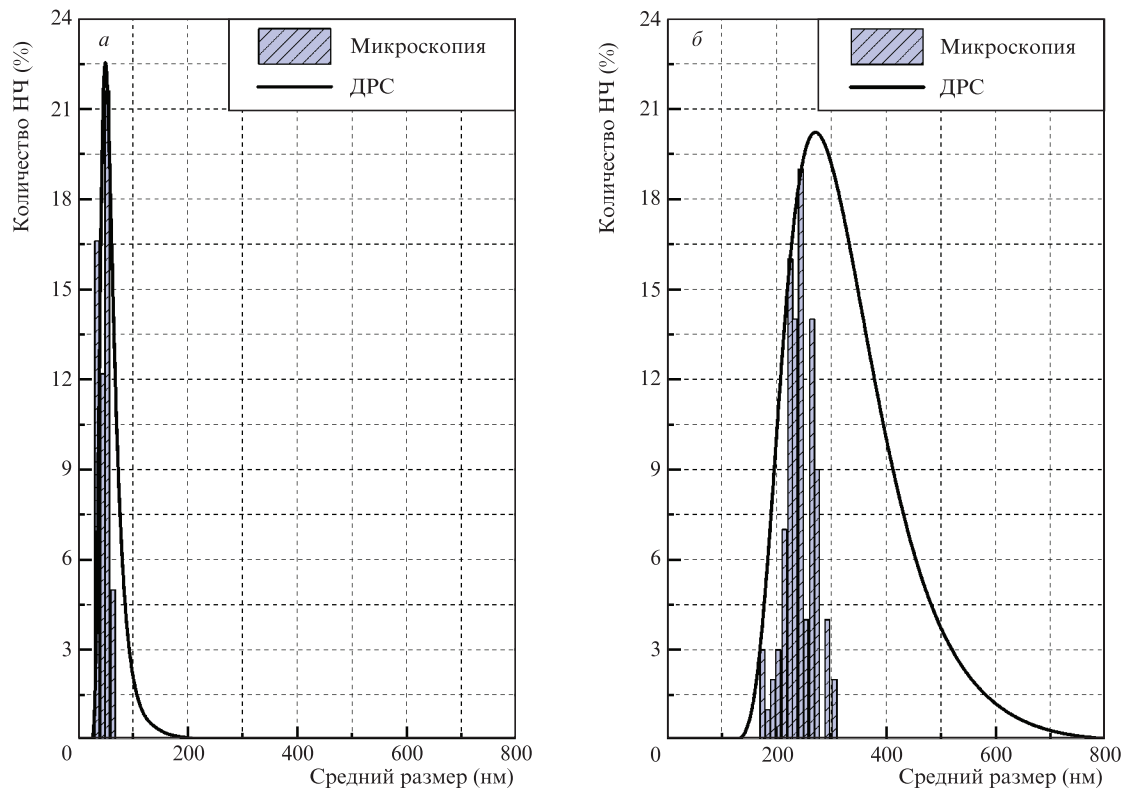


Рис.2. Распределения по размерам лазерно-аблированных наночастиц Bi (а) и нанокompозитов Bi@SiO<sub>2</sub> на их основе (б).

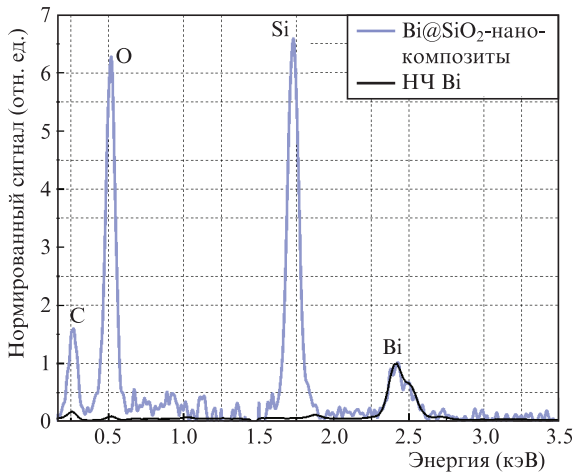


Рис.3. Результаты ЭДС-анализа лазерно-аблированных наночастиц Bi и нанокompозитов Bi@SiO<sub>2</sub>.

лочки из SiO<sub>2</sub> позволит не только снизить токсичность ядра из Bi, но и сохранить все исходные мультимодальные тераностические свойства.

Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за финансирование данного исследования в рамках соглашения № 075-15-2021-1347, а также за поддержку в рамках гранта FSWU-2023-0070.

1. Yu X., Li A., Zhao C., Yang K., Chen X., Li W. *ACS nano*, **11**, 3990 (2017).
2. Zelepukin I.V., Ivanov I.N., Mirkasymov A.B., Shevchenko K.G., Popov A.A., Prasad P.N., Kabashin A.V., Deyev S.M. *J. Controlled Release*, **349**, 475 (2022).
3. Kowalik M., Masternak J., Barszcz B. *Curr. Med. Chem.*, **26**, 729 (2019).

4. Alqathami M., Blencowe A., Geso M., Ibbott G. *J. Biomed. Nanotechnol.*, **12**, 464 (2016).
5. Salari S.S., Gholipour A., Qubais S.B., Al-Naqeeb B.Z.T., Abdullah AL-Tameemi N.M., Nassar M.F., Amini P., Yasamineh S., Gholizadeh O. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, **39**, 190 (2023).
6. Wei X., Shang Y., Zhu Y., Gu Z., Zhang D. *Smart Medicine*, **2**, e20220009 (2023).
7. Szostak K., Ostaszewski P., Pulit-Prociak J., Banach M. *Pharm. Chem. J.*, **53**, 48 (2019).
8. Yang Y., Ouyang R., Xu L., Guo N., Li W., Feng K., Ouyang L., Yang Z., Zhou S., Miao Y. *J. Coord. Chem.*, **68**, 379 (2015).
9. Yang C., Guo C., Guo W., Zhao X., Liu S., Han X. *ACS Appl. Nano Mater.*, **1**, 820 (2018).
10. Ibrahim S., Ntomprougkidis V., Goutte M., Monier G., Traikia M., Andanson J.M., Bonnet P., Bousquet A. *Nanoscale*, **15**, 5499 (2023).
11. Vazquez-Munoz R., Arellano-Jimenez M.J., Lopez-Ribot J.L. *Methods X*, **7**, 100894 (2020).
12. Zelepukin I.V., Popov A.A., Shipunova V.O., Tikhonowski G.V., Mirkasymov A.B., Popova-Kuznetsova E.A., Klimentov S.M., Kabashin A.V., Deyev S.M. *Mater. Sci. Eng., C*, **120**, 111717 (2021).
13. Tselikov G.I., Ermolaev G.A., Popov A.A., Tikhonowski G.V., Panova D.A., Taradin A.S., Vyshevyi A.A., Syuy A.V., Klimentov S.M., Novikov S.M., Evlyukhin A.V., Kabashin A.V., Arsenin A.V., Novoselov K.S., Volkov V.S. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **119**, 2208830119 (2022).
14. Farooq S., Vital C.V., Tikhonowski G., Popov A.A., Klimentov S.M., Malagon L.A., de Araujo R.E., Kabashin A.V., Rativa D. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells*, **252**, 112203 (2023).
15. Li Z., Fan X., Liu J., Hu Y., Yang Y., Li Z., Sun Y., Chen C., Yu M. *Nanomedicine*, **13**, 2283 (2018).
16. Lai B.H., Chen D.H. *Acta Biomater.*, **9** (7), 7556 (2013).
17. Тихоновский Г.В., Попов А.А., Куринная А.А., Гармаш А.А., Громушкина Е.В., Завестовская И.Н., Климентов С.М., Кабаши́н А.В. *Кр. сообщ. физ. ФИАН*, **49**, 180 (2022).
18. Stober W., Fink A., Bohn E. *J. Colloid Interface Sci.*, **26**, 62 (1968).
19. Bulmahn J.C., Tikhonowski G.V., Popov A.A., Kuzmin A., Klimentov S.M., Kabashin A.V., Prasad P.N. *Nanomaterials*, **10**, 1463 (2020).