ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «Института общей физики им. А. М. Прохорова РАН» (ИОФ РАН)

Aff

На правах рукописи

Алыкова Алида Файзрахмановна

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ И СВОЙСТВ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ МЕТОДОМ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА

1.3.19 (01.04.21) – лазерная физика

Диссертация на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук

> Научный руководитель д. ф.-м. н., Завестовская Ирина Николаевна

Научный консультант д. ф.-м. н., Тимошенко Виктор Юрьевич

Москва - 2021

оглавление

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ6
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 11 1.1. Наночастицы кремния для биомедицинских применений
1.2. Структура кремниевых наночастиц14
1.2.1. Пористый кремний16
1.2.2. Кремниевые нанонити
1.2.3. Нанокристаллы кремния, получаемые плазмохимическим синтезом 24
1.2.4. Наночастицы кремния, получаемые лазерной абляцией 25
1.3. Метод комбинационного рассеяния света для исследования наночастиц
кремния
1.3.1. Основные законы явления комбинационного рассеяния света
1.3.2. Особенности комбинационного рассеяния света для исследования НЧ Si32
1.3.3. Влияние нагрева наночастиц кремния возбуждающим излучением 35
1.4. Постановка задач исследования
ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ КРЕМНИЯ ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ МОРФОЛОГИИ
2.1.1. Синтез наночастиц кристаллического кремния nc-Si
2.1.2. Получение мезопористого кремния mPSi
2.1.3. Формирование кремниевых нанонитей SiNWs, методом металл-
стимулированного химического травления
2.1.4. Синтез наночастиц методом лазерной абляцией ABL Si
2.2. Методы исследования морфологии наночастиц кремния
2.2.1. Методика подготовки образцов нанокремния для исследования их
растворимости
2.2.2. Исследование морфологии наночастиц кремния для биодергадации 50
2.2.3. Исследование морфологии слоёв SiNWs с различными примесями методом
комбинационного рассеяния света51
2.3. Выводы по второй главе56
ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ МЕТОДОМ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА
3.1.1. Схема эксперимента59

3.1.2. Исследование водных суспензий нанонитей SiNWs	61
3.2.2. Исследование растворимости (биодеградации) водных суспензий	
наночастиц <i>m</i> PSi	63
3.2.3. Исследование водных суспензий наночастиц <i>nc</i> -Si	68
3.2.4. Исследование водных суспензий наночастиц ABL Si	71
3.2.5. Анализ полученных результатов по растворимости кремниевых	
наночастиц	73
3.3. Определение температуры нагрева наночастиц кремния методом	
комбинационного рассеяния света	75
3.3.1. Методика определения температуры наночастиц кремния с	
использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света	75
3.3.2. Определение температуры НЧ nc-Si в ацетоне при импульсном	
фотовозбуждении методом комбинационного рассеяния света	82
3.5. Выводы по третьей главе	85
ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ. 4.1. Исследование сенсибилизации наночастицами кремния гипертермии под	87
действием лазерного излучения	87
4.2.1. Подготовка материалов и оборудования	87
4.2.2. Исследование растворимости НЧ ABL Si в водных растворах с	
различным показателем рН	88
4.2.3. Измерение температуры водных суспензий в присутствии НЧ Si при	
различных режимах лазерного излучения	90
4.2.4. Исследование жизнеспособности одноклеточных организмов	
Paramecium caudatum	92
4.2. Морфофизиологические изменения неповрежденной поверхности кожи крыс	0.0
при аппликационном воздеиствии наночастиц кремния и золота	96
4.3. Выводы по четвертои главе	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ1	03
БЛАГОДАРНОСТИ1	04
СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ1	05
СПИСОК ПУБЛИКАНИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ЛИССЕРТАНИИ 1	17
	± /

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АФК активная форма кислорода
- ВЧ высокочастотное
- ВФ волновая функция
- ГПУ гексагональная плотноупакованная
- ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИК инфракрасный
- ИЛА импульсная лазерная абляция
- КРС комбинационное рассеяние света
- КРЭ квантовый размерный эффект
- МСХТ метод металл-стимулированного химического травления
- НЧ наночастицы
- ПЖК пар жидкость кристалл
- ПЭМ просвечивающий электронный микроскоп
- РЧ радиочастотное
- СДТ сонодинамическая терапия
- СЭМ сканирующий электронный микроскоп
- УЗ ультразвук
- УЗИ ультразвуковое исследование
- УФ ультрафиолет
- ФДТ фотодинамическая терапия
- ФЛ фотолюминесценция
- ФТТ фототермическая терапия
- Si кремний
- а-Si аморфный кремний
- с-Si кристаллический кремний
- SiO₂ диоксид кремния
- nc-Si нанокристаллический кремний
- µPsi микропористый кремний
- mPsi мезопористый кремний
- SiNWs кремниевые нанонити
- ABL Si лазерно-аблированный кремний
- SiO ABL Si оксид лазерно-аблированного кремния
- PSi пористый кремний
- SO синглетный кислород

5

HF – плавиковая кислота

 C_2H_5OH – этанол

in vitro – в пробирке

in vivo – в организме

CW – непрерывный режим

RWL – модель удержания фононов

QCW – импульсно-периодический режим

Актуальность темы исследования

Наночастицы (НЧ) кремния (Si) широко исследуются для применения в биомедицине, в частности для тераностики (одновременной диагностики и терапии) онкологических и других социально значимых заболеваний [1–3]. НЧ Si обладают уникальными физико-химическими свойствами, низкой токсичностью, биосовместимостью, биодеградацией и могут быть выведены из организма естественным путем [2]. Биосовместимость присуща природе кремния, который присутствует в организме человека в виде микроэлемента, участвующего в обмене веществ. Биодеградируемость обеспечивается свойством растворимости кремния в водных средах [1]. Кроме того, НЧ Si могут действовать как фотосенсибилизаторы в фотодинамической терапии [4, 5]; технологиях гипертермии под воздействием электромагнитного излучения [6, 7] или оптического излучения [5, 8], при которых нагрев НЧ Si способствуют нагреву раковых клеток и приводит к их разрушению.

Формированию и исследованию физических свойств наночастиц кремния в литературе [1, 2, 4, 8–13] уделено большое внимание, но недостачно изучениы их свойства в зависимости от их структуры и морфологии. Для перспективного применения наночастиц кремния и использования их уникальных свойств в биологии и медицине необходимо более глубокое и детальное исследование их морфологии и физических свойств в различных условиях и при воздействии внешних источников.

Одним из надёжных методов, позволяющих проводить бесконтактный экспресс-анализ структурных свойств наночастиц кремния в виде тонких слоёв на различных подложках, порошков, суспензий и растворов является метод комбинационного рассеяния света (КРС). Процессы накопления и выведения НЧ кремния в биосистемах также можно диагностировать методом КРС.

Одновременно с фотохимическими процессами происходит нагрев среды под действием оптического излучения и возникает необходимость учёта фототермических характеристик НЧ Si водных суспензий кремниевых наночастиц. Перечисленные свойства зависят от структуры и морфологии НЧ кремния и методов их получения. Одними из перспективных НЧ Si для биомедицинских применений являются: пористый PSi [4–6, 9], нанонити SiNWs [11] и получаемые из них НЧ [13], нанокристаллический *nc*-Si [10], лазерно-аблированный ABL Si [3, 12].

<u>Цель работы</u> состояла в экспериментальном исследовании методом спектроскопии комбинационного рассеяния света физико-химических свойств наночастиц кремния различной морфологии, необходимых для биомедицинских применений.

Для достижения поставленной цели в диссертационной работе решались следующие задачи:

1. Исследование растворимости (биодеградации) наночастиц кремния различной морфологии (нанокристаллический *nc*-Si, мезопористый *m*PSi, нанонити SiNWs, лазерно-аблированный ABL Si) в водных средах методом комбинационного рассеяния света в зависимости от размера, структуры и для SiNWs – от свойств среды.

2. Исследование методом комбинационного рассеяния света фотоиндуцированного нагрева наночастиц кремния при воздействии непрерывным и импульсным лазерным излучением различной мощности в зависимости от морфологии и окружающей среды.

3. Определение температуры наночастиц нанокристаллического кремния (nc-Si) и мезопористого кремния (*m*PSi) в водных суспензиях по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент комбинационного рассеяния света.

4. Исследование стабильности и растворимости лазерно-аблированных наночастиц кремния в прогнозируемых биологических условиях, моделируемых водными растворами с различной кислотностью.

5. Исследование наночастиц кремния как эффективных сенсибилизаторов нагрева для биомедицинских применений.

Для решения поставленных задач был применён комплекс различных <u>методов исследования</u>, включающий спектроскопию комбинационного рассеяния света, просвечивающую электронную микроскопию (ПЭМ), сканирующую электронную микроскопию (СЭМ). Были подготовлены объекты исследования: четыре типа НЧ Si разной структуры и морфологии – кремниевые нанонити (SiNWs) с поперечными размерами от 20 до 100 нм, мезопористый кремний (*m*PSi) с размерами 10–50 нм и два типа нанокристаллического кремния, полученных разными методами – плазмохимического синтеза (*nc*-Si) и лазерной абляции (ABL Si), с размерами (диаметр) от 5 до 100–150 нм и 10 нм, соответственно.

Достоверность полученных результатов обеспечена надёжностью применявшихся экспериментальных и теоретических методов, совпадением результатов аналитических расчётов с экспериментальными данными и подтверждается апробацией работы в научных статьях и на конференциях.

Научная новизна результатов, полученных в диссертационном исследовании:

1. Предложен и реализован метод определения температуры наночастиц кремния в водных суспензиях по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент КРС, на основе которого впервые определены температуры нагрева для нанокристаллического кремния (*nc*-Si) и мезопористого кремния (*m*PSi) в зависимости от мощности лазерного излучения.

2. Впервые проведено исследование свойств растворимости HЧ ABL Si в водных растворах с различной кислотностью (с разным уровнем pH). Установлено, что время растворения растворов HЧ ABL Si зависит от кислотности среды. В кислых средах (PH < 7) время растворения максимально. В щелочной среде (PH > 7) в разбавленных коллоидах характерное время растворения HЧ ABL Si с размерами 20–30 нм составляет 2 ч.

Практическая значимость работы

Показано, что синтезированные лазером НЧ ABL Si могут быть эффективными сенсибилизаторами локальной гипертермии при их освещении лазерным излучением длиной волны 808 нм.

Предложенная методика определения температуры наночастиц при фотодиндуцированном нагреве может быть использована в технологиях гипертермии при лечении раковых опухолей.

Анализ зависимости скорости растворения (биодеградации) НЧ Si разной морфологии и структуры позволяют дать рекомендации по их применению в различных биомедицинских технологиях. Так, кремниевые нанонити SiNWs, ввиду их стабильности, могут быть использованы как элементы биосенсоров. Наночастицы мезопористого кремния mPSi проявляют свойства быстро биодеградируемого материала, что можно использовать для экспресс-терапии различных заболеваний, например гипертермии рака. Два типа нанокристаллического кремния, *nc*-Si и ABL Si с размерами от 5 до 100–150 нм и 10 нм соответственно, могут быть использованы как агенты по доставке лекарств или сенсибилизаторы контролируемого по времени нагрева в целях терапии. Установленное время растворения HЧ в растворах с pH = 5,0, 7,0 и 8,0, является благоприятным для применения ABL Si в биоимаджинге и терапии.

<u>Личный вклад</u>. Все результаты, представленные в диссертационной работе, были получены автором лично или при его непосредственном участии. Вклад автора заключался в подготовке образцов, создании методики проведении эксперимента, получении экспериментальных данных с последующей их обработкой и интерпретацией. Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, при этом вклад диссертанта был определяющим.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Скорость растворения (биодеградации) наночастиц кремния для перспективных биологических применений – нанокристаллический кремний (*nc*-Si), мезопористый кремний (*m*PSi), кремниевые нанонити (SiNWs), лазерноаблированный кремний (ABL Si) – определяется их морфологией, структурой, размером и свойствами окружающей среды.

2. Методика определения температуры наночастиц кремния при их фотоиндуцированном нагреве лазерным излучением по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент комбинационного рассеяния света позволяет впервые определить температуру нагрева для нанокристаллического кремния (*nc*-Si) и мезопористого кремния (*m*PSi) в зависимости от мощности лазерного излучения.

3. Стабильность (время растворения) наночастиц лазерно-аблированного кремния (ABL Si) зависит от показателя кислотности среды, показывая минимальное время растворения – 2 ч для щелочных сред, что позволяет моделировать стабильность наночастиц кремния в реальных биологических условиях.

4. Наночастицы лазерно-аблированного кремния (ABL Si) являются эффективными сенсибилизаторами нагрева, позволяющими обеспечить локальный нагрев клеток под действием импульсно-периодического лазерного излучения в области ИК диапазона, что приводит к 100 % гибели при 60-минутном облучении при средней мощности 3 Вт. Результаты могут быть использованы при разработке методов технологий гипертермии с использованием наночастиц кремния.

Материалы диссертационной работы опубликованы в 18 работах, из которых 11 статей в научных журналах, включённых в действующий Перечень рецензируемых научных изданий (ВАК РФ), и индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus; 11 тезисов и статей в сборниках докладов и трудов конференций. Список публикаций приведён на с. 19 автореферата.

Апробация результатов работы

Результаты диссертационной работы доложены на 13 российских и международных конференциях:

 Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных (Ломоносов – 2018, 2019, 2020, 2021), Москва, Россия, 2018–2021;

– Международная молодёжная научная школа-конференция «Современные проблемы физики и технологий», Москва, Россия, 2018, 2019;

– International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine, Moscow, Russia, 2017–2019; Всероссийский молодёжный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике, Самара, Россия, 2018, 2020;

Международная научная конференция «Конференция по прикладной физике, информационным технологиям и инженерии – АРІТЕСН-2019», Красноярск, Россия, 2019;

 Всероссийская конференция «Необратимые процессы в природе и технике», Москва, Россия, 2021.

Работа поддержана грантами РФФИ 20-02-00861 (2020–2022 гг.), госзаданиями Министерства науки и высшего образования РФ (проекты 16.2969.2017/4.6 (2016–2018 гг.) и 16.7917.2017/8.9 (2016–2018 гг.)), а также стипендией Президента РФ 2020/21 г. (Приказ НИЯУ МИФИ от 17 июля 2020 г. № 199/4-4).

Отдельные результаты, представленные в диссертационной работе и объединённые в цикл работ «Исследование процессов растворения нанокристаллов кремния в водных растворах методом спектроскопии комбинационного рассеяния света», были удостоены молодёжной премии Н. Г. Басова в 2017 г.; часть результатов, объединённых в цикл работ «Оптические методы диагностики наночастиц кремния для применения в биомедицине», была отмечена дипломом II степени в секции «Биофотоника» на XVI Всероссийском молодёжном Самарском конкурсеконференции научных работ по оптике и лазерной физике в 2018 г.; часть результатов, объединённых в цикл работ «Кремниевые наночастицы в качестве сенсибилизаторов для лазерной фотогипертермии», была удостоена приза и отмечены дипломом победителя в номинации «Экологическая Биофизика» XXVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», 2019 г.; часть результатов, объединённых в цикл работ «Использование спектроскопии комбинационного рассеяния света для измерения температуры наночастиц кремния», была отмечена дипломом II степени в секции «Биофотоника» на XVIII Всероссийском молодёжном Самарском конкурсе-конференции научных работ по оптике и лазерной физике в 2020 г.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Наночастицы кремния для биомедицинских применений

Наночастицы (НЧ) кремния привлекают большое внимание исследователей благодаря своим уникальным физическим свойствам и широким возможностям применений в электронике, фотонике, возобновляемой энергетике и биомедицине [10, 12]. Были разработаны несколько способов получения порошков и стабильных водных суспензий НЧ Si [10, 12–18]. Пористый Si (PSi) [4–6, 9, 14, 16–18], кремниевые нанонити [11] и получаемые из них наночастицы [13], а также лазерноаблированные НЧ Si [3, 12, 18] имеют большой потенциал вследствие имеющихся уникальных физико-химических свойств, которые можно использовать не только в терапии опухолей [10, 12, 13, 16], но и в качестве контрастных агентов для визуализации клеток и тканей [16, 17], в том числе для нелинейнооптической 3D биовизуализации [13, 15, 18–20]. В последние годы интенсивно исследуются различные виды наноструктурных форм кристаллического кремния (c-Si) для биовизуализации [21], диагностики и терапии (тераностики) различных заболеваний [12, 14]. Наночастицы химически чистого кремния перспективны для тераностики злокачественных опухолей из-за биосовместимости, биоустойчивости [22] и биодеградации [23, 24]. В организме НЧ PSi преобразуются в ортокремниевую кислоту (H₂SiO₄) [1], которая обычно содержится в пище и подвержена метаболизму. НЧ на основе кристаллического и пористого Si могут использоваться для доставки лекарств [23], а также в фотодинамической [4, 25] и сонодинамической [26] терапии.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является разновидностью фототерапии злокачественных опухолей и других патологий тканей. Обычно ФДТ состоит из трёх этапов – введение лекарства (фотосенсибилизатора), накопление лекарства и активацию лекарства освещением (фотовозбуждение). Фотосенсибилизация приводит к образованию синглетного кислорода (SO) и / или других активных форм кислорода (АФК) в виде супероксида и пероксида, которые взаимодействуют (окисляют) раковые клетки и злокачественные опухоли [27–30]. Впервые генерация фотосенсибилизида SO под действием PSi наблюдалась как спектральноселективное тушение интенсивности фотолюминесцентных (ФЛ) слоёв µPSi в среде молекулярного кислорода с последующим появлением линии люминесценции SO при 0,98 эВ [31, 32]. О первом наблюдении фотосенсибилизации PSi *in vitro* было сообщено в работе [33].

НЧ PSi использовались в качестве сенсибилизаторов фототермической терапии (ФТТ) при воздействии света ближнего ИК диапазона с длиной волны 0,78–1,4 мкм [34]. Исследования *in vitro* показали сильное разрушение раковых клеток после взаимодействия с частицами PSi, возбуждёнными ближним ИК излучением [35]. Было обнаружено, что гибель клеток, индуцированная ФТТ, в основном связана с некрозом, а не апоптозом [36]. Было обнаружено, что злокачественные опухоли полностью резорбируются (рассасываются) после сенсибилизации НЧ mPSi *in vivo* [37].

Основное преимущество PSi состоит в широкой спектральной области поглощения света в PSi, которая намного привлекательнее по сравнению с золотом, серебром и другими плазмонными HЧ, обычно обсуждаемыми для приложений ФТТ. Биоразлагаемость HЧ PSi и возможность их использования в качестве наноконтейнеров для доставки лекарств также чрезвычайно важны для биомедицинских приложений.

Сонодинамическая терапия (СДТ) злокачественных опухолей – это метод лечения лёгких форм рака, который может быть реализован с использованием источников УЗИ, аналогичных диагностическим. СДТ обычно требует более простой и дешёвой установки по сравнению с другими методами, основанными на высокоинтенсивном сфокусированном ультразвуке [38, 39]. Суть СДТ заключается в усилении (соносенсибилизации) физических процессов, вызванных так называемым терапевтическим УЗИ с частотой, достигающей мегагерц, и относительно низкой интенсивностью в диапазоне 1–10 Вт/см². В качестве соносенсибилизаторов рассматриваются различные типы твёрдых и мягких НЧ [8]. Терапевтический эффект достигается за счёт: 1) дестабилизации клеточных структур, вызванной УЗИ; 2) локальной гипертермии и 3) процесса кавитации, который приводит к механическому разрушению клеток и опухоли [40].

Селективность СДТ определяется как избирательным накоплением соносенсибилизатора в опухоли, так и преимущественным влиянием УЗИ на опухоль по сравнению со здоровой тканью. Однако желаемое накопление обычно используемых соносенсибилизаторов в опухоли всё ещё затруднено из-за проблемы остаточной токсичности [41]. В этом отношении биосовместимые и биодеградируемые НЧ PSi [33, 34] являются многообещающими соносенсетизаторами для СДТ.

НЧ PSi, включённые в раковую клетку, могут быть легко активированы терапевтическим УЗИ для сенсибилизации описанных выше процессов гибели клетки. НЧ mPSi успешно использовались в качестве соносенсибилизаторов при УЗИ на 37 кГц для разрушения раковых клеток *in vitro* [27, 42]. Было обнаружено, что НЧ, активированные УЗИ с относительно низкой интенсивностью (около 0,2 Bт/см²), не разрушали непосредственно клетки, тогда как гибель клеток происходила в течение 1–2 дней из-за апоптоза [42]. Для объяснения наблюдаемого эффекта были предложены возможные механизмы гибели клеток: 1) локальный нагрев (гипертермия); 2) «наноскальпельный» эффект НЧ, механически разрушающих раковые клетки; 3) сенсибилизация кавитации, приводящая к генерации ударной волны и дополнительному рассеиванию энергии ультразвука [27].

Гипертермия – это метод терапии, основанный на локальном нагреве тканей в теле человека до температуры, достаточной для термического поражения раковых клеток [13, 19]. Методы гипертермии связаны со стабильностью НЧ Si, которые могут эффективно накапливаться в области опухоли вблизи клеточных мембран и проникать внутрь клеток [6–8]. Накопление и выведение НЧ кремния в раковых клетках впервые было продемонстрировано при помощи микрорамановской спектроскопии [13, 23].

В случае НЧ Si с размерами до 10 нм фотолюминесценция определяется излучательной рекомбинацией экситонов, фотовозбуждённых в нанокристаллах кремния [45]. Для размеров НЧ от 10 до 100 нм установлены нелинейные механизмы поглощения в материале, которые достаточно хорошо поглощают свет в видимом и ближнем ИК диапазонах спектра [34].

НЧ Si могут эффективно накапливаться в раковых клетках и, следовательно, использоваться как для люминесцентной диагностики [1, 46], так и для терапии.

Перспективной областью биомедицинского применения НЧ Si является фотогипертермия злокачественных образований [19]. Использование НЧ, способных накапливаться в опухоли и осуществлять нагрев близлежащих тканей при воздействии РЧ и высокочастотного (ВЧ) электромагнитного излучения, оптического излучения или ультразвука, предоставляет неограниченные возможности в гипертермии злокачественных образований [6]. Обзор физических механизмов нагрева наноматериалов при воздействии ВЧ электромагнитных полей для гипертермии опухолей приведён в работах [6, 8, 43, 44]. Активно исследуется использование НЧ из пористого Si в качестве агентов для фотогипертермии и контролируемого нагревом выделения лекарств при терапии онкозаболеваний [6, 47].

Однако при фотогипертермии в непрерывном режиме облучения существует риск повреждения здоровых тканей, окружающих опухоль, что ограничивает использование этого метода. Следовательно, возникает необходимость в изучении влияния нагрева НЧ Si лазерным излучением при различных режимах лазерного излучения и определении оптимального режима гипертермии в общем и фотогипертермии, в частности, т. к. они определяются желаемой локальной температурой, которую необходимо достичь для получения терапевтического эффекта в выбранной области, с одной стороны, и, не приводящей к необратимым изменениям в здоровых тканях, с другой стороны.

Явление фотолюминесценции связано с квантовыми размерными ограничениями в НЧ Si. При размерах НЧ Si менее 10 нм возникают новые свойства (прежде всего весьма яркая люминесценция в видимой области), которая не наблюдается для *c*-Si. Фотолюминесценция (ФЛ) лазерно-аблированных НЧ Si, которая объясняется излучательной рекомбинацией экситонов, фотовозбуждённых в нанокристаллах кремния с размерами 3–5 нм, была успешно применена при исследовании проникновения НЧ в живые ткани [15]. Фотолюминисценция *nc*-Si размерами около 3–4 нм успешно использовалась для подавления размножения раковых клеток [8]. Установлено, что такие НЧ могут эффективно накапливаться в раковых клетках и, следовательно, использоваться для их тераностики (диагностики и терапии) [12]. Указанные фотолюминесцентные свойства позволяют использовать НЧ Si для одновременной визуализации (диагностики) и терапии (тераностики).

Таким образом, развитие исследований по использованию НЧ Si в биомедицине связано с приобретением ими новых, не присущих макровеществу свойств [14, 22]. Это требует детального изучения физико-химических свойств наночастиц кремния различной морфологии и структуры и их свойств под действием внешнего излучения, в том числе под действием лазерного излучения.

1.2. Структура кремниевых наночастиц

Создание твёрдотельных наноструктур Si размером порядка 1–100 нм является сложной технологической задачей, имеющей как практическое, так и фундаментальное значение. Для получения различных наноформ Si (нанокремния) используются два подхода, которые условно принято называть «сверху вниз» (например электронно-лучевая литография, реактивное ионное травление, металлинициированное электрохимическое травление) и «снизу вверх» (например ПЖК (пар – жидкость – кристалл), лазерная абляция, конденсация паров кремния). Подход «сверху вниз» основан на уменьшении размеров вплоть до получения объектов нанометровых размеров. Технология «снизу вверх» заключается в том, что создаваемый нанообьект «собирается» из индивидуальных атомов и молекул. Практическая реализация технологии «снизу вверх» стала возможной с развитием техники зондовой микроскопии, позволившей не только наблюдать нанообъекты с атомным разрешением, но и манипулировать единичными атомами и молекулами. Известно, что в равновесном состоянии объёмные фазы Si имеют кристаллическую структуру типа алмаза. Аморфная фаза Si является метастабильной и переходит в кристаллическую при нагревании. На рисунке 1.1 показана энергия, приходящаяся на атом Si в структурах разного типа, рассчитанная с учётом динамики колебаний кристаллической решетки.



Рисунок 1.1 – Энергия приходящаяся на атом Si в структурах разного типа, рассчитанная с учётом динамики колебаний кристаллической решетки: энергия указана в единицах Ry (Ридберг, 1 Ry = 13,60 эB); a_0 – период элементарной ячейки; fcc – ячейка ГЦК; bcc – базоцентрированная кубическая ячейка; hcp – ячейка ГПУ; β-tin – тетрагональная ячейка типа белого олова (β-Sn); hg – ячейка типа гексагональной структуры графита; hd – ячейка типа алмаза [11]

Согласно расчётам, представленным в работе [48], порог стабильности кристаллической фазы Si находится при размере частицы порядка 3 нм. Если размер меньше этого порога, то кристаллическая фаза кремния переходит в аморфную (разупорядоченную) фазу. Данное утверждение действует и в обратном направлении, поэтому при достижении упорядоченными локальными областями диаметра 3 нм возможно формирование стабильной области с трансляционной кристаллической периодичностью.

Если размеры исследуемого образца сравнимы с длиной волны де Бройля носителей заряда (электронов и дырок) $\lambda_{e,h}$, то возникает необходимость учитывать влияние ограничения движения (конфаймента) последних на электронные и оптические свойства, в нашем случае – НЧ Si. Данный размерный эффект носит названия *квантового размерного эффекта* (КРЭ).

Для большинства твёрдых тел величина λ_e лежит в диапазоне $10^{-7}...10^{-5}$ см. В полупроводниках и полуметаллах значение λ_e минимально (~ 10^{-5} см) вследствие малой эффективной массы носителей заряда m^* . Если размеры тела составляют порядка λ_e , то из-за отражения волны де Бройля от границ наноструктуры возникает стоячая волна и, следовательно, появляется добавочная энергия. В её появлении и состоит КРЭ в узком смысле этого понятия [49].

1.2.1. Пористый кремний

Начало исследованию пористого кремния (PSi) положил А. Uhlir, получивший его в 1956 г. [50]. В настоящее время для получения PSi монокристаллическую пластину *c*-Si подвергают электрохимическому травлению в электролите, например в растворе HF и C₂H₅OH, в результате чего на поверхности пластины образуется плёнка (слой) PSi. От выбора состава электролита, наличия подсветки, типа и уровня легирования кремниевой пластины, а также кристаллографического направления зависит скорость травления. Можно отметить, что в направлении <111> скорость травления минимальна, а в направлении <100> скорость реакции в 10–15 раз выше [10].

Электрохимическое получение плёнок мезопористого кремния. Электрохимическое травление пластин монокристаллического кремния в электролитах на основе плавиковой кислоты является стандартным способом формирования пористого кремния [6, 42, 51–53].

Схема электрохимической ячейки показана на рисунке 1.2. В качестве анода выступала пластина *c*-Si, в качестве катода – платиновая проволока, погружённая в электролит. Морфологию и размер пор можно изменять, контролируя плотность тока, тип и концентрацию примеси, кристаллическую ориентацию пластины и концентрацию электролита для образования макро-, мезо- и микропор [34]. Размер пор может быть от 1 нм до нескольких микрон. Экспериментально доказано, что при положительном потенциале на кремниевом электроде (анод) протекают многоступенчатые реакции растворения и восстановления кремния. При подходящем выборе плотности электрического тока на поверхности *c*-Si происходит формирование пористого слоя. Пористые слои завершаются группами \equiv SiH, =SiH₂, -SiH₃[10].



Рисунок 1.2 – Схема электрохимической ячейки для получения пористого кремния

Меняя величину анодного потенциала в процессе травления кристаллической пластины, можно переходить из режима травления в режим полировки. Данный приём применяется для образования свободных слоёв PSi. То есть после образования пористого слоя через образец пропускается большой ток, в результате чего происходит локальная электрополировка на остриях образовавшихся пор и отсоединение пористого слоя от подложки.

На рисунке 1.3 схематично показаны основные процессы при электрохимическом травлении PSi. Обычно PSi формируется в результате электрохимического травления кристаллических пластин кремния в водном растворе, содержащем плавиковую кислоту. Ещё А. Uhlir отметил, что поверхность кристаллического кремния при анодировании в водном растворе плавиковой кислоты (HF) покрывается коричневой плёнкой. В начале 1980-х гг. было установлено, что коричневые плёнки, сформированные при анодировании кремниевых подложек всех типов, являются пористыми и имеют кристаллическую структуру, как и подложка [10].



Рисунок 1.3 – Процессы при электрохимическом формировании пористого кремния травлением в растворе плавиковой кислоты [10]

Чтобы улучшить проникновение электролита в поры в водные растворы добавляют ещё спиртовые основы (например этиловый спирт, этанол, этоксиэтанол и т. д.). В процессе электрохимической реакции образуются водородные пузырьки, наличие которых приводит к неоднородности поверхности конечного PSi. Для получения PSi в ходе процесса окисления кремния дырки валентной зоны должны образовываться на границе плавиковой кислоты (HF) – Si. Поэтому травление *p*-типа кремния намного легче, чем травление *n*-типа. Анодное травление может проходить в простых и двойных электролитических ячейках. В двойных ячейках в виде контакта обратной стороны выступает электролит.

Анализ реакций, протекающих при анодной обработке кремния в электролитах на основе плавиковой кислоты, показывает, что процесс образования пористого материала определяется, главным образом, двумя факторами:

1) процессом доставки ионов фтора в зону реакции и образованием бифторида кремния (фактор, связанный с электролитом и режимом анодной обработки);

2) наличием подвижных носителей заряда положительного знака в приповерхностном слое кремниевого анода (фактор, связанный с электрофизическими свойствами кремния).

Согласно стандартам Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), PSi классифицируются на три группы: макропористый (d > 50 нм), мезопористый (2 нм < d < 50 нм) и микропористый (d < 2 нм) (рис. 1.4) [9, 54]. Чаще всего наиболее важными параметрами при определении групп PSi являются характеристики исходной подложки (например, такие как тип и уровень легирования) [57].



Рисунок 1.4 – Классификация PSi по размеру пор [54]

Охарактеризовать морфологию PSi, который имеет чрезвычайно развитую структуру в отношении изменений размера пор, формы и пространственного распределения, довольно сложно. Наиболее полно на настоящий момент описана морфология макро- и мезопористого Si (рис. 1.5). Эти типы PSi представляют собой губчатую структуру с плотно и беспорядочно разветвлёнными порами, которые не имеют чёткой ориентации. Тенденция к ветвлению увеличивается с уменьшением диаметра пор. Напротив, макропористый Si может иметь дискретные поры с гладкими стенками с короткими или дендритными разветвлениями [9].

Образование PSi зависит от уровня легирования подложки. Один и тот же тип морфологии может быть получен для разных типов исходных пластин Si. По мере увеличения концентрации легирующей примеси размеры пор и расстояние между ними возрастают, а удельная площадь поверхности уменьшается. Структура PSi становится анизотропной, имеет сквозные вертикальные поры, перпендикулярные поверхности, что наиболее ярко выражено в *p*-Si с низким уровнем легирования $\rho = 80-100$ кОм/см.



Рисунок 1.5 – Морфология макро- и мезопористого Si [9]

- (1) Orientation
 - (a) aligned to <100> and source of holes
 - (b) roughly aligned
 - to source of holes
 - (c) partially aligned to <100> and source of holes
 - (d) aligned only to <100>

(2) Branching

- (a) smooth pore wall
- (b) branches shorter than diameter
- (c) second level branches only
- (d) dendritic branches
- (c) main pores with second and third level branches
- (f) dense, random and short branches

(3) Fill of macro pores

- (a) unfilled with micro PS
- (b) partially filled
- (c) fully filled

(4) Depth variation of PS layer

- (a) single layer of micro PS
- (b) single layer of macro PS with smaller pores near the surface
- (c) a layer of micro PS on top of macro PS (Pores may be filled by micro PS)

Для подложек *n*-Si (*n*-типа) ситуация сложнее. Как правило, поры в *n*-Si намного больше, чем *p*-Si (*p*-типа), а размер пор и интервал между ними уменьшается с увеличением концентрации легирующей примеси. Подложки *n*-Si с низким уровнем легирования, анодированные в темноте, имеют низкую пористость (1–10%) с диаметром пор в диапазоне микрометров (рис. 1.6). При освещении могут быть достигнуты более высокие значения пористости, а мезопоры образуются вместе с макропорами [55].

Окончательная структура сильно зависит от условий анодирования, особенно от интенсивности освещения и плотности тока. В *n*-Si поры имеют тенденцию образовывать случайно направленную нитевидную структуру [55].



Рисунок 1.6 – Формирование пор в *n*-Si [55]

Типичное значение пористости находится в диапазоне 40–70 %, причём максимальной пористостью характеризуются образцы НЧ PSi. В литературе отмечается, что в образцах с высокой пористостью отдельные НЧ – нанокристаллы и нанонити – могут менять пространственную ориентацию в результате измельчения и фрагментации Si.

Степень пористости образца определяется гравиметрическим методом (взвешиванием):

$$\rho = \frac{\rho_{si} - \rho_{IIK}}{\rho_{si}},\tag{1.1}$$

где ρ_{si} и $\rho_{\Pi K}$ – плотности монокристаллического кремния и PSi соответственно. По сути, ρ является массовой долей вещества, удалённого во время процесса травления [57]. Определение пористости проводится в три этапа:

1) взвешивание монокристаллической кремниевой пластины;

2) вытравливание на ней пористого слоя и взвешивание получившегося образца;

3) удаление пористого слоя путём стравливания его с кремниевой подложки и повторное взвешивание образца.

Погрешность гравиметрического метода при малой толщине (до 10 мкм) пористого слоя и большой пористости (более 70 %) может достигать 15–20 %. Более того, использование такого контроля степени пористости приводит к разрушению образца, т. к. пористый слой в процессе измерений с него удаляется.

В диссертационной работе исследуются НЧ мезопористого кремния. Средний размер пор мезопористого кремния обычно составляет от 5 до 100 нм [54, 57]. Степень пористости исследуемого нами образца PSi, определённая гравиметрическим методом, порядка 50–80 %.



Рисунок 1.7 – СЭМ изображение поверхности мезопористого кремния (*p*-тип кремния) [57]

Несмотря на это, небольшие вторичные поры все равно будут присутствовать (рис. 1.7).

Эволюционная зависимость диаметра пор от уровня легирования для различных типов проводимости кремния приведена на рисунке 1.8 [57].

Если рассматривать кремний *p*-типа, то средний диаметр пор будет увеличиваться с увеличением уровня концентрации, а в случае *n*-типа кремния – уменьшаться. Такое поведение объясняется тем, что при рассмотрении электрических состояний на поверхности они становятся похожими на барьер Шоттки в обратном (*n*-тип) и прямом (*p*-тип) режимах. В этом случае кристаллографической ориентацией исходной подложки также регулируется травление. Обнаружено, что кремний травится в направлении <100> для подложек с ориентацией (100) и <113> – для подложек с ориентацией (111) [57].



Рисунок 1.8 – Эволюционная диаграмма среднего диаметра пор с концентрацией легирования (*n*- и *p*-типов) для различных плотностей тока (от 3 до 300 мА/см²) [57]

Рассматривая изменение степени пористости как функцию времени анодирования, можно наблюдать большой рост при высоких плотностях тока. Например на рисунке 1.7 для электролита 30 % vol. это явление чётко видно на высоких плотностях (58,1 и 93,02 мА/см²) и практически не заметно для значения 14,5 мА/см² [57]. В действительности же увеличение пор происходит в ограниченных режимах диффундированного HF, сопровождающего большими плотностями токов. Поэтому скорость травления мезопористых слоёв падает, когда передние точки растворения проникают глубоко в объём подложки. В случае травления n⁺ кремния пористость модулируется током анодирования. Происходящий процесс при длительности постоянного электролиза становится квазилинейными.

1.2.2. Кремниевые нанонити

Метод металл-стимулированного химического травления (MCXT) основан на избирательном химическом травлении, катализатором при травлении является металл. С помощью данного метода можно получать достаточно упорядоченный ансамбль SiNWs с высокой степенью кристалличности. Он также позволяет формировать кластеры SiNWs необходимой длины с диаметрами от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров [11, 58–61].

С помощью метода MCXT SiNWs могут быть выращены на пластинах c-Si или на тонких слоях кремния, например моно-, мульти-, нанокристаллических или даже аморфных, на подложках [58]. Это позволяет расширить область возможного применения SiNWs, так как MCXT является достаточно простым и дешёвым методом создания SiNWs с выбранным уровнем легирования. Существуют два типа этого метода – с одноступенчатой и двухступенчатой реакциями. В методе MCXT SiNWs формируются с помощью травления кремниевых подложек в водных растворах кислот, которые катализируют химическое осаждение металлических наночастиц на поверхности подложек [59–65]. Причём полупроводниковые и кристаллографические свойства получаемых SiNWs зависят от свойств исходных пластин c-Si

МСХТ обычно состоит из двух процессов:

 формирование металлических частиц на кремниевой подложке путём химического осаждения или физическим осаждением из паровой фазы (например, напылением);

2) последующее химическое травление кремния, катализируемое металлическими частицами.

Первый тип МСХТ, включающий в себя всего одноступенчатую реакцию, является сложным электрохимическим процессом с катализатором в виде металла. Процесс весьма чувствителен к концентрации ионов самого металла, к составу раствора травления, к температуре внешней среды, ко времени протекания реакции, к составу подложки исходного кремния для травления (характер легирования, кристалличность и кристаллографическая ориентация). Создание SiNWs с помощью МСХТ первого типа включает в себя одновременное осаждение металлических ионов, окисление и растворение кремния. Для процесса травления используют водный раствор плавиковой кислоты (HF) и нитрат серебра (AgNO₃). В результате осаждения Ад образует дендритный слой, который покрывает кремниевую подложку. Серебряные частицы в данном процессе обеспечивают большую анизотропию скорости роста пор, имеющих в основном вертикальное направление для пластин *c*-Si с кристаллографической ориентацией (100). Значительная роль в катализировании катодной реакции принадлежит серебряным частицам, которые существенно снижают электрохимический барьер реакции. Длина SiNWs, полученных методом МСХТ первого типа, ограничена 50 мкм при нормальных условиях (комнатная температура, давление – 1 атм.), но если использовать автоклав,

то можно получить и бо́льшую длину SiNWs [57]. В работе [63] показана возможность формирования нанонитей одноступенчатым методом в растворе HF/AgNO₃/H₂O₂.

В методе МСХТ второго типа зародышеобразование и химическое травление происходят в двух разных водных растворах [59, 60]. Зародышеобразование серебра в МСХТ второго типа происходит в водном растворе HF/AgNO₃, так же как и в МСХТ первого типа. Второй этап травления происходит в водном растворе HF/Fe(NO₃)₃. Fe³⁺ более электроотрицателен, чем кремний, что ведёт к катодной реакции с образованием Fe²⁺. Химическое травление также происходит в водном растворе HF/H₂O₂. Замена Fe³⁺/Fe²⁺ на H₂O₂ / H₂O обусловлена химическим травлением, предполагающем, что энергетический уровень системы H₂O₂ / H₂O значительно меньше уровня кремниевой валентной зоны.

Оптические свойства пленок SiNWs, как правило, сильно отличны от таковых для исходных пластин *c*-Si (см. рис. 1.9). Это можно объяснить сильным рассеянием света, а также ростом поглощения (рис. 1.9б) из-за высокой плотности электронных состояний на поверхности SiNWs. Так, например, коэффициент отражения слоёв SiNWs в УФ и видимом диапазонах спектра может быть менее 1–5 %, но возрастает для длин волн более 800 нм (рис. 1.9а) [66].



Рисунок 1.9 – Спектры отражения (а) и поглощения (б) *с*-Si и кремниевых нанонитей [66]

1.2.3. Нанокристаллы кремния, получаемые плазмохимическим синтезом

Одним из физико-химических способов синтеза нанокремния является *плазмохимический метод* [10, 67, 68]. В этом методе наночастицы могут образовываться как в газовой плазме, так и на поверхности при росте плёнки. Характерная температура подложки может быть около 50–300 °C, что применимо для низкотемпературной плазмохимической технологии изготовления приборов. Основными условиями получения высокодисперсных порошков плазмохимическим методом [10] являются протекание реакции вдали от равновесия и высокая скорость образования зародышей новой фазы при малой скорости их роста. Плазмохимический синтез получения наночастиц желательно реализовывать за счёт увеличения скорости охлаждения потока плазмы, в котором происходит конденсация из газовой фазы. Благодаря этому уменьшается размер образующихся частиц. Плазмохимический синтез обеспечивает высокие скорости образования и конденсации соединения и отличается достаточно высокой производительностью.

Плазмохимический высокотемпературный синтез включает в себя несколько этапов. На первом этапе происходит образование активных частиц в дуговых, высокочастотных и сверхвысокочастотных плазмотронах. Несмотря на то, что дуговые плазмотроны характеризуются наиболее высокой мощностью и коэффициентом полезного действия, получаемые в них материалы загрязнены продуктами разрушения электродов; безэлектродные высокочастотные и СВЧ плазмотроны не имеют этого недостатка. На следующем этапе в результате закалки происходит выделение продуктов взаимодействия.

Главные недостатки плазмохимического высокотемпературного синтеза нанокремния – широкое распределение частиц по размерам и, вследствие этого, наличие довольно крупных частиц, а также высокое содержание примесей в полученном нанокомпозите. Температура плазмы, доходящая до 10 000 К, определяет в ней наличие ионов, электронов, радикалов и нейтральных частиц, находящихся в возбужденном состоянии. Присутствие таких частиц приводит к высоким скоростям взаимодействия и быстрому (10⁻³...10⁻⁶ с) протеканию реакций. Высокая температура обеспечивает переход практически всех исходных веществ в газообразное состояние с их последующим взаимодействием и конденсацией продуктов. Данный способ характеризуется сложностью и дороговизной используемого экспериментального оборудования.

1.2.4. Наночастицы кремния, получаемые лазерной абляцией

Перспективными методами получения НЧ Si являются технологии лазерной абляции и фрагментации [3, 7, 69, 82–85]. Данный вид нанокремния имеет ряд уникальных физико-химических свойств для использования как в терапии опухолей, так и в качестве контрастных агентов при оптической биовизуализации [13].

Процесс *импульсной лазерной абляции* (ИЛА) представляет научный и прикладной интерес с точки зрения формирования структур на поверхности мишени и генерации наночастиц [70–73]. Прежде всего, он подходит для получения небольшого количества нанокристаллического кремния, необходимого для локальных (частных) фундаментальных исследований. Преимуществом ИЛА в производстве разнообразных кремниевых наноструктур состоит в том, что: а) нет необходимости в подложке; б) состав получаемых кремниевых наноструктур можно изменять в зависимости от состава лазерной мишени. К недостаткам метода прежде всего следует отнести большую энергозатратность, возможность разрушения молекул жидкости при импульсном лазерном воздействии и, как следствие, получение различных побочных веществ наряду с наночастицами [71, 72].

Лазерная абляция кристаллического кремния в воде изучалась при различных импульсах в работах [45, 74–81]. Проблематичный процесс сбора наночастиц, образующихся в процессе лазерной абляции в вакууме, при абляции в жидкости решается естественным образом: наночастицы остаются в объёме жидкости, образуя так называемый коллоидный раствор. В отличие от обычного раствора, который состоит из молекул и ионов, коллоидный раствор содержит также крупные частицы: наночастицы, кластеры, взвешенные в его толще. За счёт броуновского движения с изменением времени коллоидный раствор остаётся стабильным. Накопление наночастиц в объёме может приводить к дальнейшему их взаимодействию с лазерным излучением. Вот почему толщина слоя жидкости при ИЛА – важный параметр, который может повлиять на свойства НЧ.

Синтез НЧ ABL Si проводится следующим образом (рис. 1.10). В методе импульсной лазерной абляции (ИЛА) [83-86] на дно стеклянной кюветы помещали твёрдую мишень под тонкий слой рабочей жидкости (обычно несколько миллиметров) для дальнейшего её облучения лазером. Используется прозрачная жидкость на лазерной длине волны, т. к. при данном условии лазерное излучение будет поглощаться в материале мишени. В случае легколетучих жидкостей (ацетон, этанол и др.) кювета накрывается тонким стеклом, чтобы замедлить испарение. Могут быть использованы разные импульсные источники лазерного излучения, необходимым является только требование к их мощности – для осуществления локального плавления материала мишени она должна быть достаточно большой. При помощи подходящей оптики лазерный пучок фокусируется на поверхность мишени (рис. 1.10). Количество аблированного вещества будет соответствовать количеству импульсов и определяться размером лазерного пятна. Лазер является энергетическим источником, поэтому тогда, когда он находится вне зоны напыления, геометрия напыления может широко варьировать (возможность использования нескольких мишеней, возможность изменения расстояния и угла между мишенью и подложкой). Основным преимуществом нагрева от такого источника является отсутствие механического контакта между нагревательным элементом и подложкой, что значительно упрощает вращение подложки, если это необходимо.



Рисунок 1.10 – Схема перемещения луча лазера при абляции на модернизированной установке

В работе [86] методом ПЭМ приводится анализ морфологии наночастиц кремния, которые находятся в коллоидном растворе, сформированных методом пикосекундной лазерной абляции в дистиллированной воде. Анализ показывает наличие нескольких типов наночастиц.

С помощью метода тёмного поля ПЭМ были обнаружены кристаллические наночастицы, концентрация которых на порядок меньше концентрации аморфных частиц (рис. 1.11а, б). На рисунке 1.11а кристаллическим наночастицам соответствуют яркие светлые пятна. Такие частицы обладают небольшими размерами (от нескольких нанометров до нескольких десятков нанометров). На рисунке 1.11в видно присутствие в растворе фракции маленьких наночастиц размером порядка 20 нм.

Кроме того, из рисунка 1.11в видно, что эти частицы имеют тенденцию к объединению в небольшие нанокластеры. Помимо рассмотренных маленьких наночастиц в растворе присутствуют большие наночастицы размером около 200 нм (рис. 1.11а, б, г).



Рисунок 1.11 – Данные ПЭМ для различных кремниевых наночастиц, полученных методом пикосекундной лазерной абляции в воде: а и б – изображения кристаллических (яркие светлые области) и аморфных (тёмные области) частиц, полученные методом тёмного поля в различных областях; в – изображение ансамбля частиц диаметром порядка 20 нм; г – изображение наночастицы с размером порядка 200 нм [86]

Анализ данных ПЭМ позволяет сделать вывод, что такие структуры являются гигантскими агломератами маленьких аморфных наночастиц (рис. 1.11). Как большие, так и маленькие наночастицы обладают формой, близкой к сферической. Исходя из таких параметров, как объём кюветы, масса вышедшего в результате абляции материала мишени и средний размер частиц, можно оценить порядок концентрации наночастиц в растворе, который составил 10¹³ см⁻³.

1.3. Метод комбинационного рассеяния света для исследования наночастиц кремния

1.3.1. Основные законы явления комбинационного рассеяния света

Метод КРС основан на эффекте взаимодействия фотонов с элементарными возбуждениями (квазичастицами) твёрдого тела. В результате взаимодействия фотон или возбуждает квазичастицу, а значит, уменьшает свою энергию (стоксов процесс), либо поглощает квазичастицу, а значит, увеличивает свою энергию (антистоксов процесс) [87–90]. Энергия рассеянного фотона равна разности или сумме энергий изначального фотона и квазичастицы, на которой происходит акт рассеяния. При регистрации неупруго рассеянных фотонов определяют их частоту

28

и находят разницу между частотой изначальных фотонов и частотой зарегистрированных рассеянных фотонов, т. е. рамановский сдвиг.

Один из способов интерпретации явления КРС – это использование диаграмм Фейнмана [89]. Фотон поглощается и возбуждает виртуальную электрондырочную пару. Виртуальный электрон (либо дырка) возбуждает фонон, а потом рекомбинирует с виртуальной дыркой (либо, если это была дырка, то она рекомбинирует с виртуальным электроном), испуская вторичный фотон. Для виртуальных переходов законы сохранения импульса и энергии не выполняются, но конечные состояния должны сохранять эти фундаментальные величины. Значит, для кристаллов из-за трансляционной симметрии активны в КРС квазичастицы, которые могут удовлетворить законам сохранения энергии и квазиимпульса.

Данный метод позволяет получить информацию как о дисперсии фононов в твёрдом теле, так и дополнительную информацию о поглощении на локальных колебаниях. В отличие от рэлеевского рассеяния света, в спектрах КРС присутствуют добавочные линии – сателлиты, обусловленные переходами в спектре колебательновращательных энергетических состояний системы и несущие информацию о ней.

КРС в твёрдых телах происходит в результате неупругого рассеяния световых волн на продольных и поперечных оптических и акустических фононах, в результате которого происходит не только изменение направления распространения рассеянной волны, но и её энергии. В объёмных кристаллических полупроводниках в рассеянии света первого порядка участвуют только фононы вблизи центра зоны Бриллюэна [90]. В случае пространственного ограничения полупроводниковых структур становятся возможными энергетические переходы фононов из других точек зоны Бриллюэна, что приводит к уширению и сдвигу линий в спектрах КРС [91–96].

При падении монохроматического света с волновым вектором χ_0 и частотой $\Omega_0 = c \cdot k_0$ (c – скорость света) на кристалл, собственные колебания которого имеют частоту ω , в спектре рассеянного света помимо основной компоненты на частоте Ω_0 , соответствующей рэлеевскому рассеянию, будут присутствовать дополнительные линии – сателлиты, на частотах $\Omega = \Omega_0 \pm \omega$ – соответствующие КРС. В спектре КРС различают стоксовую и антистоксовую компоненты, соответствующие высокочастотному и низкочастотному рассеянию относительно частоты падающего света, что связано с процессами поглощения или возбуждения фонона. Изменение частоты при этом невелико, т. к. частота оптического и акустического фононов значительно меньше частоты света. Действительно, характерная энергия кванта света $\hbar \Omega_0$ равна 1 эВ, а энергия оптического фонона составляет около 50 мэВ [88].

Энергия оптических фононов в *c*-Si, *nc*-Si и *a*-Si не превышает 64 мэВ. Если в кристалле имеется несколько ветвей оптических фононов, то в спектре КРС будет наблюдаться несколько пар сателлитов.

Явление КРС заключается в том, что в процессе взаимодействия света с веществом падающий фотон может рождать фонон (так называемый стоксов процесс), а может и поглощать фонон (так называемый антистоксов процесс). Эти процессы можно проиллюстрировать соответствующими фейнмановскими диаграммами (рис. 1.12) [89].



Рисунок 1.12 – Стоксов и антистоксов процессы [89]

Законы сохранения энергии и импульса для системы падающего и рассеянного фотонов и одного фонона будут выражаться следующими соотношениями:

$$\chi_0 \pm k = \chi, \tag{1.6}$$

$$\hbar\Omega_0 \pm \hbar\omega(\mathbf{k}) = \hbar\Omega, \tag{1.7}$$

где $\hbar \Omega_0$ и χ_0 – энергия и импульс падающего фотона;

 $\hbar \Omega$ и χ – энергия и импульс рассеянного фотона;

 $\hbar \omega$ и k – энергия и импульс фонона.

Знак \pm в формуле (1.7) свидетельствует о возможности как поглощения (+), так и испускания (–) фонона при рассеянии. При стоксовом процессе энергия и импульс рассеянного фотона уменьшаются, в то время как при антистоксовом процессе они, соответственно, увеличиваются на энергию и импульс рождённого или поглощённого фонона. Частота света и колебаний решетки являются функциями соответствующих волновых векторов, поэтому, зная направление и частоту падающего и рассеянного света, а также ветвь колебаний решетки, можно однозначно определить волновой вектор колебания решетки *k* и изменение частоты рассеянного света.

Как уже говорилось, характерные энергии оптических фононов значительно меньше характерных энергий фотонов. Другими словами, частота и, соответственно, величина волнового вектора фотона при рассеянии меняются мало: $\chi_0 \approx \chi$.



Рисунок 1.13 – Векторная диаграмма

Поэтому, как видно из рисунка 1.13, величина волнового вектора фонона, участвующего в рассеянии, будет определяться формулой:

$$\vec{k} = 2 \cdot \chi_0 \cdot \sin\frac{\theta}{2}, \qquad (1.8)$$

где θ – угол рассеяния.

Максимального значения волновой вектор достигает при $\theta = \pi$, т. е. при обратном рассеянии света. Так как частоты оптических и акустических фононов вблизи и в центре зоны Бриллюэна мало различаются, то смещение стоксовой и антистоксовой линий в спектрах КРС не зависит от направления рассеяния. Таким образом, спектроскопия КРС позволяет определить только одну точку дисперсионной зависимости фононов.

Для интенсивностей стоксовой и антистоксовой составляющих в спектрах КРС интенсивность стоксовой компоненты больше, чем антистоксовой ($I_S > I_A$). Этот факт является следствием температурного распределения квазичастиц, которыми являются фононы, а так как фононы являются бозонами, то в состоянии термодинамического равновесия число фононов данного типа с частотой ω описывается распределением Бозе – Эйнштейна:

$$N = \left(\exp\left(\frac{\hbar\omega}{kT}\right) - 1\right)^{-1},\tag{1.9}$$

показывающее среднее количество фононов, находящихся в квантовом состоянии с энергией $\hbar\omega$. Отсюда для отношения интенсивностей стоксовой I_S и антистоксовой I_A линий можно получить следующее оценочное выражение [90]:

$$\frac{I_A}{I_S} \approx \frac{N}{N+1} = \exp\left(\frac{\hbar\omega}{kT}\right) > 1.$$
(1.10)

Это отношение позволяет по измеренным спектрам рассеяния оценить температуру материала. При этом интенсивности стоксовой и антистоксовой линий особенно сильно различаются при низких температурах, когда $kT < \hbar\omega$. В классическом пределе, при $kT >> \hbar\omega$, интенсивности обеих линий будут равны. Из уравнения (1.10) локальную температуру в области возбуждения можно оценить по формуле [90]:

$$T = \frac{\hbar\omega}{k\ln\left(\frac{I_s}{I_A}\right)}.$$
(1.11)

Однако соотношение (1.10) можно использовать только лишь для оценки температуры материала, а не для определения её точного значения. В общем случае значение для отношения интенсивностей стоксовой I_S и антистоксовой I_A компонент определяется следующим выражением [90]:

$$\frac{I_{S}}{I_{A}} = \left[\frac{T_{S} \cdot (\alpha_{A} + \alpha_{L}) \cdot n_{A} \cdot |\chi_{S}|^{2}}{T_{A} \cdot (\alpha_{S} + \alpha_{L}) \cdot n_{S} \cdot |\chi_{A}|^{2}}\right] \cdot \frac{\omega_{S}^{3}}{\omega_{A}^{3}} \cdot \exp\left(\frac{\hbar\omega}{kT}\right), \qquad (1.12)$$

где *Т*_{*S,A*} – коэффициенты пропускания [97];

*α*_{*S,A*} – коэффициенты поглощения [97];

*n*_{*S*,*A*} – показатели преломления;

*χ*_{*S,A*} – диэлектрические восприимчивости [98];

*ω*_{*S,A*} – частоты стоксовой и антистоксовой линий;

*а*_{*L*} – коэффициент поглощения для лазерной линии.

Пренебрежение тем, что диэлектрическая восприимчивость и коэффициент поглощения существенно изменяются при изменении температуры [99], приводит к тому, что формула (1.10) даёт заниженные значения температуры материала.

Спектроскопия КРС используется при решении самых разных исследовательских задач. Она позволяет идентифицировать материал и даёт информацию о частотах фононов, энергиях электронных уровней, электрон-фононном взаимодействии в материале, позволяет определить концентрацию носителей заряда, содержание примесей, состав, кристаллическую структуру и ориентацию, а также получить информацию о температуре и механическом напряжении в структуре. В работах [100, 101] была продемонстрирована высокая точность определения локальной температуры в образцах *c*-Si методом КРС.

1.3.2. Особенности комбинационного рассеяния света для исследования НЧ Si

Существуют причины, которые приводят к изменению спектра КРС для кремниевых наноструктур по сравнению со спектром КРС для *c*-Si при комнатной температуре, например эффект конфайнмента фононов [93/, 102–106] и нагрев [99–108].

Эффект конфайнмента фононов – пространственное ограничение движения фононов (зарядов), которые приводят к сдвигу спектра КРС и его асимметричному

уширению в область меньших волновых чисел. Для описания этого эффекта применяется модель, предложенная в работе [102] (модель RWL). Рассмотрим в модели волновую функцию (ВФ) фонона, взяв при этом произвольный квазиволновой вектор q_0 в бесконечном кристалле:

$$\Phi(\boldsymbol{q}_0,\boldsymbol{r}) = u(\boldsymbol{q}_0,\boldsymbol{r}) \exp(-i\boldsymbol{q}_0\boldsymbol{r}), \qquad (1.13)$$

где *и* – периодическая функция с периодом кристаллической решетки.

При этом в КРС в объёмном кристалле участвуют только фононы с q = 0($\Phi = \Phi(0, \mathbf{r})$). Движение фононов в нанокристалле ограничено размерами самого нанокристалла. Подразумевается, что все нанокристаллы имеют сферическую или иную заданную форму (плоскость, нить) с характерным размером *D*. Локализация фононов в малой области пространства учитывается посредством замены ВФ фонона новой функцией:

$$\Psi(q_0, r) = W(r, D) \ \Phi(q_0, r) = \Psi(q_0, r) \ u(q_0, r), \tag{1.14}$$

где W(r,D) – весовая функция.

В качестве весовой функции могут быть выбраны различные функции, но обычно используется Гауссова функция [93].

W(**r**, D) = A exp
$$\left\{-\frac{8\pi^2 r^2}{D^2}\right\}$$
. (1.15)

Функция Ψ может быть разложена в интеграл Фурье:

$$\Psi'(\mathbf{q}_0, \mathbf{r}) = \int d^3 q \mathbf{C}(\mathbf{q}_0, \mathbf{q}) \mathrm{e}^{\mathrm{i}\,\mathbf{q}\mathbf{r}}\,,\tag{1.16}$$

$$\mathbf{C}(\mathbf{q}_0,\mathbf{q}) = \frac{1}{2\pi^3} \int d^3 \mathbf{r} \Psi'(\mathbf{q}_0,\mathbf{r}) \mathrm{e}^{-\mathrm{i}\,\mathbf{q}\mathbf{r}} \,. \tag{1.17}$$

Из (1.21) видно, что $C(q_0,q) \neq 0$ не только при $q = q_0$, следовательно, Ψ и Ψ уже не могут являться функциями, отвечающими определённому значению квазиимпульса, а являются суперпозицией функций, отвечающих определённым значениям q, лежащим вблизи q_0 . Форма спектра КРС описывается формулой:

$$I(\omega) = \int d^3q \, \frac{|C(0,\mathbf{q})|^2}{(\omega - \omega(\mathbf{q}))^2 + (\Gamma_0/2)^2},\tag{1.18}$$

где $\omega(q)$ – дисперсионное соотношение для фононов в объёмном материале;

*Г*₀ – ширина пика КРС для объёмного материала.

Для сферической зоны Бриллюэна и изотропной дисперсионной кривой для фононов окончательно получим:

$$I(\omega) = A_0^1 \frac{\exp(-Q^2 D^2/4a_0^2) 4\pi Q^2 dQ}{(\omega - \omega(Q))^2 + (\Gamma_0/2)^2},$$
(1.19)

где *А* – константа;

*a*₀ – постоянная решетки объёмного материала;

 $Q = q/(2\pi/a_0)$ — модуль волнового вектора фононов, выраженный в единицах $2\pi/a_0$ (для *c*-Si $a_0 = 0,543$ нм);

 $\Gamma_0=3 \text{ см}^{-1}$ при T=300K; $\omega(Q)$ аппроксимируется зависимостью $\omega(Q)=\omega_C(1-0,18Q^2)$; $\omega_C = 520,5 \text{ см}^{-1}$ – частота оптических фононов *c*-Si в Г-точке зоны Бриллюэна [103].

Эффект конфаймента используется именно для сферических нанокристаллов. Используя три функции: I – экспоненциальную, II – синуса и III – Гаусса, – вычисляются отношения между шириной, сдвигом и размерами нанокристаллов (см. рис. 1.14). Сдвиг и ширина одинаковы для всех трёх функций [94].



Рисунок 1.14 – Вычисленные (линии) и экспериментально найденные (точки) соотношения между шириной и относительным сдвигом рамановской линии нанокристаллов кремния различной формы (сферы – I, цилиндры – II, слои – III) с использованием весовой Гауссовой функции [94]

Наблюдаемый низкочастотный сдвиг линии КРС можно интерпретировать как ослабление правила отбора для фононов в нанокристаллах: фононы с $q \neq 0$ вносят больший вклад в спектр КРС на частотах $\omega < \omega_C$, подчиняющихся дисперсионному соотношению $\omega(q)$. В *c*-Si дисперсионные кривые для оптических фононов достигают максимального значения при q = 0 и убывают при увеличении q, поэтому вклад фононов с $q \neq 0$ приведёт к сдвигу спектра КРС в область меньших волновых чисел и его асимметричному уширению.

В другой модели, описанной в работе [104], для определения формы спектра КРС используются волновые функции фононов, полученные напрямую с помощью моделирования колебаний атомов Si в нанокристалле. Моделирование колебаний атомов проводится с помощью задания силовых констант для атомов Si, что даёт достаточно точное описание колебаний кристаллической решетки. В рамках данной модели было получено соотношение, связывающее сдвиг пика спектра КРС для сферического нанокристалла с его диаметром *L*:

$$\Delta \omega = - \mathbf{A} \, (\mathbf{a}_0 / \mathbf{D})^{\gamma}, \tag{1.20}$$

где $A = 47,41 \text{ см}^{-1};$

 $\gamma = 1,44;$

ао – постоянная решетки.

Зависимость сдвига пика КРС от диаметра сферического нанокристалла для модели ВР и модели RWL с различными весовыми функциями приведена на рисунке 1.15.



Рисунок 1.15 – Сдвиг пика спектра КРС в модели ВР (точки), их аппроксимация с помощью формулы (1.14) (сплошная линия). Результаты, полученные с помощью различных весовых функций в модели RWL, отмечены пунктирными линиями [104]

1.3.3. Влияние нагрева наночастиц кремния возбуждающим излучением

Влияние нагрева на форму спектров КРС для НЧ Si – пористого, кремниевых нанонитей и кристаллического *c*-Si – различными источниками излучения было рассмотрено в работах [107–114]. В работах [107–112] нагрев НЧ осуществлялся с помощью независимого источника излучения, спектры КРС измерялись при низкой интенсивности лазера, который не вызывал дополнительного нагрева НЧ. Влияние нагрева на стоксову компоненту однофононного пика КРС около 520 см⁻¹ приводило к сдвигу этого пика в область меньших значений частот и уширении [107]. В упомянутых работах изучались кремниевые нанонити, полученные методами ПЖК и МСХТ, которые обладали, соответственно, гладкой и шероховатой поверхностями. Было показано, что величина спектрального сдвига пика КРС, связанного с нагревом НЧ, одинакова для кристаллического кремния *c*-Si и исследуемых кремниевых наночастиц: PSi [107], ПЖК-SiNWs [110;111] и MCXT-SiNWs [111]. На рисунке 1.16 приведена зависимость положения стоксова пика КРС для *c*-Si от его температуры.



Рисунок 1.16 – Спектральное положение стоксовой компоненты однофононного пика КРС в зависимости от температуры для *c*-Si [107]

Несмотря на то, что фотоиндуцированный нагрев *c*-Si может вызывать измеспектра КРС, интенсивности лазера, обычно нение его используемого в спектроскопии КРС, недостаточно для того, чтобы вызвать его сильный нагрев благодаря относительно высокой теплопроводности *c*-Si (около 150 Bt/(м·K)) при комнатной температуре) [107]. Наоборот, изучение спектров КРС для кремниевых НЧ (PSi, ПЖК- и MCXT-SiNWs) при различных интенсивностях лазера показало, что они могут существенно нагреваться под действием лазерного излучения с длиной волны в видимом диапазоне [106, 107, 111–114]. Величина фотоиндуцированного нагрева образцов может быть определена из отношения интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент [106, 108, 112–114] или из спектрального сдвига пика КРС [107, 108]. В работе [108] температура SiNWs была определена обоими методами, и результаты были близки друг к другу. Более того, величина нагрева, определённая с помощью спектроскопии КРС, был использована для того, чтобы оценить коэффициент теплопроводности пористых наночастиц кремния [107, 115]. Данные результаты свидетельствуют о том, что спектроскопия КРС является удобным бесконтактным способом определения тепловых свойств кремниевых наноструктур.
Хотя фотоиндуцированный нагрев был обнаружен как для ПЖК-SiNWs, так и для MCXT-SiNWs, он был подробно изучен только для ПЖК-SiNWs. Было обнаружено, что фотоиндуцированный нагрев ПЖК-SiNWs и сдвиг пика КРС линейно возрастают с увеличением мощности лазера [106, 108, 113–115]. Также было показано, что сдвиг спектра КРС увеличивается при изменении длины волны лазера от 785 до 514 нм, благодаря более сильному поглощению света в нанонитях [112].



Рисунок 1.17 – а – Спектры стоксовой и антистоксовой компонент КРС для SiNWs; б – температура SiNWs, рассчитанная из отношения интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент, в зависимости от мощности лазера (SiNWs длиной порядка 10 мкм были изготовлены методом термического испарения оксида кремния (SiO). Длина волны лазера равнялась 514,5 нм, диаметр лазерного пучка ~ 1 мкм) [113]

На рисунке 1.17 показаны спектры КРС для ПЖК-SiNWs при различной мощности лазера и зависимость фотоиндуцированного нагрева для ПЖК-SiNWs от мощности лазера.

1.4. Постановка задач исследования

Приведённый выше обзор литературы позволяет сделать следующие основные выводы. Формированию и исследованию физических свойств наночастиц кремния в последнее время уделяется большое внимание [1, 2, 8–13], но наблюдается недостаток изучения их свойств в зависимости от структуры и морфологии для применения в биомедицине. Все разрабатываемые варианты их использования опираются на хорошо установленные свойства наноформ кремния, такие как отсутствие специфической токсичности и биодеградируемость, т. е. полное растворение НЧ Si до нетоксичной кремниевой кислоты при взаимодействии с живыми системами и их естественному выводу из организма. Для этого необходимо точно знать количественные параметры. В настоящее время проводятся исследования по «подсадке» на НЧ Si радионуклидов, время полураспада которых составляет 17 ч, следовательно, нужно сформировать НЧ Si, не растворяющуюся ровно 17 ч [116].

Почти 20 лет назад было установлено, что НЧ пористого Si кремния могут быть использованы при лечении рака методом фотодинамической терапии, основанном на их способности при облучении оптическим излучением переводить находящиеся рядом молекулы кислорода из триплетного состояния в синглетное [15, 27–29]. В связи с тем, что одновременно с фотохимическими процессами происходит нагрев среды под действием оптического излучения, следовательно, возникает необходимость учёта фототермических характеристик водных суспензий кремниевых наночастиц. Недавние исследования учёных из Кореи выявили возможность использовать сильный нагрев мезопористого кремния (вплоть до 42 °C и выше) для фототермической терапии онкологических заболеваний, используя более низкую температуру гибели раковых клеток по сравнению с нормальными. Можно предположить, что эффект фотохимического действия пористых кремниевых наночастиц может быть усилен фототермическим действием, а также химиотерапевтическим воздействием инкорпорированных в них лекарств. Поэтому необходимо проводить исследования в направлении изучения фотоиндуцированного нагрева водных суспензий наночастиц кремния. Эксперименты говорят о том, что для биомедицинских применений необходимо знать физико-химические свойства в зависимости и под действием внешних факторов.

Одним из надёжных методов, позволяющих проводить бесконтактный экспресс-анализ структурных свойств НЧ Si в виде тонких слоёв на различных подложках, порошков, суспензий и растворов является метод комбинационного рассеяния света (КРС).

На основе приведённого анализа литературных данных в настоящей работе были поставлены следующие задачи:

1. Исследование растворимости (биодеградации) наночастиц кремния различной морфологии (нанокристаллический *nc*-Si, мезопористый *m*PSi, нанонитей SiNWs, лазерно-аблированный ABL Si) в водных средах методом KPC в зависимости от размера, структуры и для SiNWs – от свойств окружающей среды.

2. Исследование методом КРС фотоиндуцированного нагрева наночастиц кремния при воздействии непрерывным и импульсным лазерным излучением различной интенсивности в зависимости от морфологии НЧ Si и окружающей среды.

3. Определение температуры НЧ нанокристаллического кремния (*nc*-Si) и мезопористого кремния (*m*PSi) в водных суспензиях по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент комбинационного рассеяния света.

4. Исследование стабильности и растворимости лазерно-аблированных наночастиц кремния (ABL Si), в прогнозируемых биологических условиях, моделируемых водными растворами с различной кислотностью.

5. Исследование наночастиц кремния как эффективных сенсибилизаторов нагрева для биомедицинских применений.

ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ КРЕМНИЯ ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ МОРФОЛОГИИ

Эксперименты проводились с образцами нанокристаллического кремния (*nc*-Si), полученными плазмохимическим синтезом, наночастицами мезопористого кремния (*m*PSi), полученными стандартным методом электрохимического травления, НЧ аблированного кремния (ABL Si), получаемого с помощью метода лазерной абляции и кристаллических нанонитей кремния (SiNWs), сформированных методом металл-стимулированного химического травления (MCXT).

2.1. Получение наночастиц кремния

2.1.1. Синтез наночастиц кристаллического кремния nc-Si

Порошки *nc*-Si были получены методом плазмохимического синтеза с использованием плазмотрона и чистого (99,9 %) микрокристаллического Si (рис. 2.1) [10, 70]. Метод плазмо-химического синтеза подробно описан в п. 1.2.3. В этом методе наночастицы могут образовываться в газовой плазме и на поверхности при росте плёнки. Характерная температура подложки составляла порядка 50–300 °C, что применимо для низкотемпературной плазмохимической технологии изготовления приборов. Основными условиями получения высокодисперсных порошков плазмохимическим методом [10] являются протекание реакции вдали от равновесия и высокая скорость образования зародышей новой фазы при малой скорости их роста.

Водная суспензия нанокристаллического кремния получена добавлением *nc*-Si в деионизированную воду до достижения концентрации 1 г/л. Концентрация кремния в суспензии невысока, и вещество распределено равномерно по объёму суспензии. Следовательно, в фокус объектива экспериментальной установки попадает малое количество вещества, которого может оказаться недостаточным для измерения качественных спектров. Поэтому для повышения концентрации наночастиц кристаллического кремния в исследуемой области была применена следующая методика.

На металлическую подложку с помощью пипетки высаживали каплю суспензии и дожидались её почти полного высыхания. В нашей работе использовалась деионизированная вода. Вода испаряется медленно, и процесс испарения одной капли может затянуться до получаса, поэтому рекомендуется использовать нагревательную плитку (либо сухожар).



Рисунок 2.1 – Образец порошка nc-Si

Необходимо внимательно следить за тем, чтобы образец не перегревался, т. к. это может привести к изменению его свойств и осыпанию с подложки. Оптимальная температура испарения для воды составляет 70 °C, т. к. при такой температуре не происходит кипения и разбрызгивания капли, а испарение длиться примерно 1 минуту. Если для получения суспензии применяются быстроиспаряющиеся жидкости (например ацетон), то не нужно применять нагревательную плитку или другие вспомогательные приборы. Действия повторялись до тех пор, пока на подложке не образовывался плотный визуально заметный слой с характерной серой или коричневой окраской.

Для эксперимента по исследованию растворимости (биодеградации) НЧ в нашей работе использовалась капля 50–100 мкл, высаженная на металлическую подложку и высушенная. Для проведения исследований НЧ пс-Si методом КРС фотоиндуцированного нагрева при воздействии непрерывным и импульсным лазерным излучением различной интенсивности использовался кварцевый капилляр диаметром 5 мм и объёмом порядка 0,5 мл.

НЧ кремния имеют сферическую форму и широкое распределение по размерам в диапазоне от 10 до 150 нм. Распределение размеров обладает основными максимумами при 50–120 нм. Для проведения экспериментов по исследованию растворимости (биодеградации) НЧ *nc*-Si в водных средах методом КРС в качестве источника возбуждающего излучения использовался аргоновый лазер с $\lambda_{ex} = 514,5$ нм и максимальной мощностью 0,2 Вт. Лазерный пучок был сфокусирован на образце *nc*-Si, диаметр которого составляет порядка 3 мкм. При исследовании НЧ *nc*-Si методом КРС фотоиндуцированного нагрева при воздействии непрерывным и импульсным лазерным излучением различной интенсивности использовался источник возбуждающего излучения лазер с $\lambda_{ex} = 532$ нм и средней мощностью 50–70 мВт. Импульсное возбуждение лазера осуществлялось импульсами длительностью 20 нс с частотой повторения 4,5 кГц. Размер лазерного луча составлял около 0,2 мм на входе в кварцевую трубку с суспензией *nc*-Si.

2.1.2. Получение мезопористого кремния mPSi

Для получения пористых кремниевых наночастиц в нашем исследовании был выбран метод электрохимического травления пластин *c*-Si в спиртовом растворе плавиковой кислоты (HF (50 %): $C_2H_5OH = 1 : 1$) с последующим измельчением получаемых мезопористых слоёв в шаровой планетарной мельнице. В результате данного процесса получается пористый кремний, структура которого представляет случайно расположенные поры и стенки (подробнее см. п. 1.2.1). Данный метод формирования пористого кремния является самым распространённым вследствие своей простоты.



Рисунок 2.2 – Кремниевая пластина: а – исходная подготовленная к травлению; б – с осаждённой пленкой пористого кремния, время травления которой 60 мин.; в – 40 мин.

в

б

а

Этот метод заключается в формировании на поверхности пластин (рис. 2.2а) кристаллического кремния (*c*-Si) дырочного типа проводимости (*p*-типа) с ориентацией поверхности (100) и удельным сопротивлением 10–50 мОм см плёнок мезопористого кремния толщиной 50–100 мкм, пористостью 50–80 % и размером пор 2–5 нм. Формирование мезопористых плёнок проводилось методом электрохимического травления в электролите на основе плавиковой кислоты с концентрацией 40–50 % и этилового спирта в объёмном соотношении 1 : 1 в течение 40–60 мин. при плотности тока от 50–60 мА/см². После этого полученные плёнки мезопористого кремния отделяли

от подложки кратковременным воздействием электрического тока с плотностью тока до 500–600 мА/см². Отслоенные плёнки пористого кремния промывали в дистиллированной воде в течение 5 мин. для удаления остатков плавиковой кислоты, затем высушивали на воздухе при комнатной температуре. Пористость плёнок рассчитывалась гравиметрическим методом. Толщины полученных плёнок в зависимости от времени травления равны соответственно 100,5 и 143 нм соответственно (рис. 2.26, в).



Рисунок 2.3 – Образцы mPSi: а – исходная водная суспензия наночастиц с концентрацией 1 г/л; б – образец высушенной суспензии на металлической подложке

Для получения водной суспензии (рис. 2.3а) полученные мезопористые пленки *m*PSi подвергались ручному механического измельчению и смешивались с дистиллированной водой в соотношении от 1 : 2 до 1 : 3 по массе. Водные суспензии наночастиц были получены в результате механического измельчения пленок mPSi в планетарной шаровой мельнице Fritsch "Pulverisette 7" (рис. 2.4) в течение 9 мин. при скорости 800 об./мин. и диаметре использованных шаров из оксида циркония 5 мм. Для уменьшения среднего размера НЧ полученные водные суспензии подвергались дополнительному измельчению (фрагментации) НЧ при помощи воздействия интенсивного ультразвука (УЗ) от источника типа УЗ гомогенизатора с частотой 20 Гц и мощностью 100 Вт.

Приведённые методы изготовления позволили получить водные суспензии пористых кремниевых наночастиц с размерами от 10 до 150 нм и концентрации до 10 мг/мл. Для измерения спектра КРС несколько капель образца водной суспензии высушивались на металлической подложке по методике, описанной в п. 2.1.1.

В данной работе в качестве основного типа исследуемых НЧ для биомедицинских применений нами была выбрана фракция со средними размерами 10– 50 нм. Размеры НЧ контролировались методами электронной микроскопии. Из данных ПЭМ видно (рис. 2.11б), что НЧ *m*PSi, имеют характерные размеры от 10–50 нм, обладают пористой структурой и проявляют тенденцию к агломерации.



Рисунок 2.4 – Внешний вид планетарной шаровой мельницы Fritsch "Pulverisette 7"

Пористая структура полученных НЧ сохраняет размеры пор аналогичными размерам пор исходных пористых плёнок. Приготовленные концентрированные суспензии могут храниться в темноте при комнатной температуре в течение не менее одного месяца. Такие НЧ в виде суспензий могут быть введены в культуры клеток и биологические системы.

2.1.3. Формирование кремниевых нанонитей SiNWs, методом металл-стимулированного химического травления

Образцы SiNWs были сформированы методом металл-стимулированного химического травления (MCXT) монокристаллических пластин кремния (*c*-Si) *p*-типа проводимости с удельным сопротивлением 1–10 Ом см и ориентацией поверхности (100). Использовался двухступенчатый вариант метода (см. п. 1.2.2). На рисунке 2.5 показаны фотографии полученных образцов.



Рисунок 2.5 – Образец кремниевых нанонитей (SiNWs), полученный при металлстимулированном химическом травлении (MCXT) кристаллического кремния (*c*-Si)

После формирования SiNWs остаточное серебро удалялось травлением в концентрированной азотной кислоте. Слои SiNWs толщиной (средней длиной нанонитей) 10–15 мкм на подложках *c*-Si помещались в водные растворы в кюветах объёмом 10 мл с деонизированной водой, а также в кюветы с физиологическим раствором (0,9%-м водным раствором NaCl), а затем высушивались для измерений спектров комбинационного рассеяния света. Размеры образцов составляли 1 см \times 1 см. Все эксперименты проводились при комнатной температуре.

2.1.4. Синтез наночастиц методом лазерной абляцией ABL Si

В работе исследовались два типа фракций НЧ аблированного кремния (ABL Si). Фракция 1 с размерами 5–150 нм для исследования скорости растворения (биодеградации). Фракция 2 с размерами 20–30 нм для задач по нагреву биологических объектов (гипертермия).

Фракция 1 ABL Si была предоставлена группой коллег из лаборатории «Лазеры, плазма и фотонные процессы (LP3, UMR 7341)» Национального центра научных исследований Университета Экса – Марселя. На рисунке 2.6 представлена установка в лаборатории LP3.

В качестве источника лазерного излучения на данной установке использовался YbEr фемтосекундный лазер с длиной волны генерации $\lambda = 1025$ нм, режим генерации (повторения) установлен на 10кГц с объективом 75 мм, $\tau = 480$ фс, скорость сканирования на образце – 2,5 мм/с.



Рисунок 2.6 – Установка для получения наночастиц ABL Si методом лазерной абляции

Для проведения импульсной лазерной абляции использовалось 7 мл деонизированной воды, размер пятна на поверхности мишени составлял 5 мкм × 5 мкм. Энергия импульса – порядка 100 мкДж. Фокусное расстояние используется для фокусировки пучка лазера (3 мм) на поверхности кремниевых пластин. Эксперимент проводили в течение 1 ч при комнатной температуре. Водные суспензии синтезированных лазером НЧ Si с начальной концентрацией 0,1 мг/мл центрифугировали (12 000 г, 20 мин.) до достижения концентрации 4 мг/мл. Образец мишени *c*-Si после абляции показан на рисунке 2.7.



Рисунок 2.7 – Образец мишени с-Si после абляции с помощью фемтосекундного лазера

Для экспериментов по гипертермии НЧ ABL Si (фракция 2) были предоставлены группой коллег из лаборатории «Бионанофотоника» Инженерно-физического института Национального исследовательского университета МИФИ. На рисунке 2.8 представлена используемая установка, модернизированная с учётом получения количества НЧ кремния, достаточного для проведения большой серии биологических исследований, в том числе на живых лабораторных объектах. НЧ были получены методом фемтосекундной лазерной абляции в воде с последующим многостадийным центрифугированием полученных коллоидных растворов наночастиц.

Использовались пластины кристаллического кремния (*c*-Si) с удельным сопротивлением 10–20 Ом см и кристаллографической ориентацией поверхности (100). Пластины обрабатывали водным раствором фтороводорода HF (48 %) в течение 1–2 с для удаления с поверхности природного оксида кремния. Для лазерной абляции использовался линейно поляризованный пучок от системы диодной накачки "Teta 10" («Авеста», Россия), работающий на длине волны 1 030 нм. Импульсы длительностью 300 фс с энергией около 400 мкДж на импульс следовали с частотой 25 кГц. Излучение фокусировалось в пучок диаметром 3 мм с нормальным падением на поверхность мишени, которая погружалась в 10 мл деионизированной воды. Облучение проводили в течение 1 ч при комнатной температуре.



Рисунок 2.8 – Установка для получения наночастиц методом лазерной абляции



Рисунок 2.9 – Внешний вид центрифуги "Eppendorf 5427R"

Полученные водные суспензии НЧ Si с начальной концентрацией около 1 мг/мл концентрировали центрифугированием. Центрифугирование выполнялось с использованием центрифуги "Eppendorf 5427R" с ротором FA-45-30-11 (рис. 2.9). Процесс проводился с ускорением 12 000 g в течение 20 мин. до концентрации 10 мг/мл. Концентрированные водные суспензии НЧ Si собирали и анализировали. Размер НЧ ABL Si составлял 40 нм.

2.2. Методы исследования морфологии наночастиц кремния

2.2.1. Методика подготовки образцов нанокремния для исследования их растворимости

Растворение НЧ Si изучалось с использованием процесса диализа.

Диализ – очистка коллоидных растворов и субстанций высокомолекулярных веществ от растворённых в них низкомолекулярных соединений при помощи полупроницаемой мембраны. При диализе молекулы растворённого низкомолекулярного вещества проходят через мембрану, а не способные диализировать (проходить через мембрану) коллоидные частицы остаются за ней. Простейший диализатор представляет собой мешочек из коллодия (полупроницаемого материала), в котором находится диализируемая жидкость. Мешочек погружают в растворитель (например в воду). Постепенно концентрация диализирующего вещества в диализируемой жидкости и в растворителе становится одинаковой. Для подготовки полученных образцов НЧ к исследованию их растворимости (биодеградации) в водных растворах применялась следующая методика. Водные суспензии *m*PSi, *nc*-Si и ABL Si с концентрацией порядка 1 г/л в объёме 10 мл помещались в диализные мешки с размерами пор 6–10 кДа (см. рис. 2.10а) и выдерживались от 1 до 24 ч в большом объёме (5 л) деионизированной воды при комнатной температуре. Далее с интервалом 1, 2, 3, 6, 12 и 24 ч некоторую часть суспензии отбирали, высаживали на подложку из нержавеющей стали (рис. 2.10б), высушивали на воздухе в течение 10–15 мин. и исследовали.



Рисунок 2.10 – Общий вид образцов в диализном пакете (а) и в сухом виде после диализа (б)

Образцы SiNWs помещались в кюветы объёмом 10 мм, заполненные деионизированной водой или физиологическим раствором (0,9 % NaCl в H₂O), и выдерживались определенное количество дней. В качестве исходного материала использовался образец с латеральными размерами образцов порядка 1 см × 1 см. Все эксперименты проводились при комнатной температуре.

Оптические свойства НЧ в виде водных суспензий, жидкостей, образцов, высушенных на металлической подложке по методике, приведённой в п. 2.1.1, и пористых плёнок исследовались методом КРС в видимом и ближнем ИК диапазоне (спектрометр ДФС-52, «ЛОМО», Россия; микрорамановский спектрометр "MicroRaman Confotec MR350", "SOL Instruments", Беларусь; "MicroRaman LabRAM HR Visible", "Horiba Jobin Yvon", Япония).

Спектральные измерения для *nc*-Si, SiNWs проводились с каплями, высаженными на металлическую подложку и с последующим высушиванием, с плёнками пористого кремния PSi, жидкостями в кварцевых кюветах в диапазоне 400–1 100 см⁻¹. Результаты оптической спектроскопии анализировались и переводились в графический формат с помощью пакета программ "Origin".

2.2.2. Исследование морфологии наночастиц кремния для биодергадации

Морфология полученных наночастиц была изучена с помощью изображений просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ, "JEM-2100F"; МГУ, оператор – С. С. Абрамчук; ПЭМ, "LEO 912 AB OMEGA", "Carl Zeiss SMT AG Oberckochen", Germany). Для ПЭМ визуализации каплю суспензии НЧ высушивали при комнатной температуре на поверхности медной сеточки, которую потом вставляли в держатель электронного микроскопа.



Рисунок 2.11 – Изображения ПЭМ исходных образцов *nc*-Si (a), *m*PSi (б), SiNWs (в) и ABL Si (г)

Исследования методом ПЭМ (рис. 2.11а) показали, что образцы *nc*-Si состоят из практически сферических нанокристаллов кремния с размерами в диапазоне от 5 до 150 нм, причём в крупных нанокристаллах наблюдались двойники и разориентированные кристаллиты. НЧ *m*PSi, имеют характерные размеры от 10–50 нм,

обладают пористой структурой и проявляют тенденцию к агломерации (рис. 2.11б). SiNWs имеют поперечные размеры от 20 до 100 нм (рис. 2.11в).

Лазерно-аблированные образцы (фракция 1) включали в себя сферические частицы размером 50–150 нм, а также содержали высокую концентрацию более мелких частиц (фрагментов) размером менее 10 нм (рис. 2.11г).

Полученные образцы ABL Si (фракция 2) исследовали с помощью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ, "LEO 912 AB OMEGA", "Carl Zeiss SMT AG Oberckochen", Germany). Типичное ПЭМ изображение высушенных НЧ Si показано на рисунке 2.12. Данные ПЭМ указывают на сферическую форму и размеры НЧ около 20–30 нм, но также содержат отдельные более мелкие частицы (фрагменты) с размерами менее 10 нм (рис. 2.11в).



Рисунок 2.12 – Изображения ПЭМ ABL Si (фракция 2)

Скорость деградации разбавленных растворов НЧ Si в средах с различным показателем pH исследовали методом оптической экстинкционной спектроскопии (УФ-Вид-спектрометра "Cary 60", "Agilent Technologies", США).

Распределение НЧ по размерам определялось методом ПЭМ ("JEM-2100F", "JEOL Ltd", Япония) с помощью центрифуги "Eppendorf 5427R" с ротором FA-45-30-11 ("Eppendorf", Беларусь) и планетарной шаровой мельницы Fritsch "Pulverisette 7" ("Fritsch", Германия).

2.2.3. Исследование морфологии слоёв SiNWs с различными примесями методом комбинационного рассеяния света

Исследовано влияние времени формирования SiNWs в процессе MCXT, а также последующего дополнительного легирования электрически активными примесями на сигнал комбинационного (рамановского) рассеяния света. Исследуемые образцы представляли собой ансамбли SiNWs, выращенных методом MCXT на подложках *c*-Si *p*-типа с ориентацией поверхности (100) во временном интервале от 10 мин. до 20 ч. Часть образцов была подвергнута термодиффузионному легированию бором или фосфором посредством пропитки стандартным в микроэлектронике боро- или фосфоросодержащим раствором с последующим отжигом в течение 30 мин. в муфельной печи в атмосфере аргона при температуре 950 °C. Структурные свойства полученных образцов были исследованы с помощью сканирующего электронного микроскопа "SUPRA 40-30-87".

Результаты СЭМ исследования образцов SiNWs, сформированных МСХТ в течение 30 мин., приведены на рисунке 2.13. Как видно из рисунка, получаемые SiNWs имеют для данного времени травления длину 2,0–2,5 мк и поперечные размеры порядка 200 нм. Кроме того, видно, что легирование образцов бором не изменяет его структурных свойств. Аналогичный вывод был получен для образцов, легированных фосфором.



Рисунок 2.13 – СЭМ изображения образцов SiNWs до (a, b, c) и после (d, e, f) легирования бором

Спектры КРС исследуемых образцов НЧ SiNWs измерялись на спектрометре ДФС-52.

Внешний вид установки приведён на рисунке 2.14. Приёмником служил работающий в режиме счёта фотонов охлаждаемый фотоэлектронный умножитель ФЭУ-79. В качестве источника возбуждающего излучения использовался аргоновый лазер с длиной волны 488 нм.



Рисунок 2.14 – Внешний вид экспериментальной установки на базе ДФС-52

На рисунке 2.15 показаны типичные спектры КРС образцов SiNWs, полученных при разном времени травления. Из рисунка видно, что интенсивность КРС от нанонитей значительно превышает интенсивность для исходной подложки c-Si. Также несколько отличается форма линии КРС и положение максимума спектра SiNWs и c-Si. Для SiNWs характерно усиление интенсивности КРС в низкочастотной области спектра, что может быть вызвано как вкладом нанометровых шероховатостей поверхности SiNWs, так и фотоиндуцированным нагревом, который, как показали наши предыдущие исследования, оказывается значительно более сильным для SiNWs, чем для c-Si, ввиду низкого коэффициента теплопроводности первых [117].



Рисунок 2.15 – Спектры КРС подложки *c*-Si и образцов SiNWs, полученных при /различной длительности процесса MCXT (от 1 до 13 ч)

На рисунке 2.16 представлены зависимости интенсивности КРС образцов от времени травления. Виден резкий рост интенсивности примерно в 50 раз

по сравнению с подложкой *c*-Si и очень плавное уменьшение при длительном травлении. Наибольшей интенсивностью КРС характеризуются SiNWs, полученные при длительности процесса MCXT от 1 до 3 ч.



Рисунок 2.16 – Зависимости интенсивности КРС (а) и рамановского сдвига (б) от времени МСХТ для образцов SiNWs

Значительный рост интенсивности КРС можно объяснить эффектом частичной локализации возбуждающего света вследствие многократного рассеяния от кремниевых наноструктур, что приводит к росту эффективности взаимодействия света с веществом [118]. Снижение интенсивности КРС для SiNWs при длительном травлении связано с появлением более мелких наноструктур на поверхности и верхушках SiNWs [11], из-за чего снижается эффективность рассеяния и сдвигается частота рассеяния в область низких частот.

Из спектров КРС образцов (рис. 2.17) можно видеть, что при легировании SiNWs интенсивность их КРС в максимуме линии снижается, а линия становится ассиметричной, что свидетельствует об эффекте Фано [119], обусловленном влиянием свободных носителей заряда в образцах, легированных как бором, так и фосфором. Для образцов, легированных бором, наблюдалось смещение максимума линии в высокочастотную область и её значительное уширение. В то же время для образцов, легированных фосфором, наблюдалось незначительный сдвиг линии КРС в низкочастотную область.



Рисунок 2.17 - Спектры КРС для исходных и легированных образцов SiNWs

С целью определения концентрации свободных носителей заряда в SiNWs нами были подробно исследованы образцы с высоким (NW_1) и умеренным (NW_2) уровнем легирования бором, который определялся количеством введённой примеси. Помимо слоёв SiNWs на подложке c-Si также исследовались нанонити SiNWs с умеренным уровнем легирования бором, механически отделённые от подложки (NW_2). Спектры КРС данных образцов показаны на рисунке 2.18.



Рисунок 2.18 – Спектры КРС для легированных SiNWs p-типа и подложки c-Si

Анализ формы линий в легированных образцах SiNWs по формулам для эффекта Фано в кремнии *p*-типа [120] позволяет рассчитать концентрации дырок (табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Определённые по данным КРС концентрации свободных дырок в образцах SiNWs, спектры которых показаны на рисунке 2.18.

Образец	Концентрация дырок (10 ¹⁹ см ⁻³)
Слои сильно легированных бором SiNWs (NW_1)	28 ± 3
Слои умеренно легированных бором SiNWs (NW_2)	$7,8\pm0,9$
Порошок умеренно легированных бором SiNWs (NW_2)	$1,6 \pm 0,2$

Дополнительное легирование позволяет достигать концентраций дырок в SiNWs порядка 10¹⁹...10²⁰ см⁻³. Различие концентраций дырок для SiNWs на подложке и их порошка, по-видимому, связано с неоднородностью легирования по толщине слоя SiNWs, в котором поверхностный слой оказывается более сильно легирован, чем области на границе раздела с подложкой.

Таким образом, методом спектроскопии КРС можно диагностировать как изменение морфологии кремниевых наноструктур в процессе их формирования, так и появление в них свободных носителей заряда в результате дополнительного легирования.

2.3. Выводы по второй главе

Во второй главе представлены методы получения НЧ Si, перспективных для биомедицинских применений, такие как: металл-стимулированное химическое травленияе – *кремниевые нанонити SiNWs*, электрохимическое травление – *мезопористый кремний mPSi*, реализованные во время выполнения работы лично автором.

Для экспериментов по исследованию растворимости (биодеградации) НЧ Si были использованы чтыре типа НЧ:

1) кремниевые нанонити (SiNWs) с поперечными размерами от 20 до 100 нм (см. рис. 2.11а), окружающая среда – вода и физиологический раствор;

2) мезопористый кремний (*m*PSi), размеры НЧ от 10–50 нм (рис. 2.11б);

3) нанокристаллический кремний (*nc*-Si): сферические нанокристаллы кремния в коллоидном растворе и сферические нанокристаллы в порошке с размерами от 5 до 150 нм (рис. 2.11в);

4) НЧ кремния, полученные методом лазерной абляции (ABL Si), с размерами порядка 10 нм (рис. 2.11г). Первые два типа HЧ Si – SiNWs и *m*Psi – были синтезированы автором лично. Образцы в виде порошка nc-Si были предоставлены профессором А. А. Ищенко (МИТХТ), из которых автором для исследования была приготовлена суспензия *nc*-Si. НЧ ABL Si были изготовлены методом лазерной абляции и предоставлены Лабораторией LP3 Университета Экс-Марсель А. А. Поповым совместно с автором (фракция 1). Фракция 2 предоставлена Лабораторией «Бионанофотоника» НИЯУ МИФИ.

Также установлены следующие морфологические характеристики, важные для биомедицинских применений: образцы nc-Si состоят из практически сферических нанокристаллов кремния с размерами в диапазоне от 5 до 100–150 нм, причём в крупных нанокристаллах наблюдались двойники и разориентированные кристаллиты; НЧ mPSi, имеют характерные размеры от 10–50 нм, обладают пористой структурой и проявляют тенденцию к агломерации; SiNWs имеют поперечные размеры от 20 до 100 нм; лазерно-аблированные образцы включают в себя сферические частицы размером 50–100 нм, а также содержат высокую концентрацию более мелких частиц (фрагментов) размером менее 10 нм.

Для проведения серии экспериментов по биодеградации водные суспензии ABL Si были фрагментированы до достижения концентрации 0,2 мг/мл. Для проведения экспериментов на биообъектах предоставленные водные суспензии ABL Si с размерами HЧ 100 нм и начальной концентрацией 0,1 мг/мл были центрифугированы до концентрации 4 мг/мл.

Данные ПЭМ НЧ ABL Si, результат исследования которых представлен в главе 2, указывают на сферическую форму и размеры НЧ около 20–30 нм, но также содержат отдельные более мелкие частицы (фрагменты) с размерами менее 10 нм.

Методами КРС и СЭМ исследована морфология SiNWs, полученных методом металл-стимулированного химического травления до и после легирования бором. Исследовано влияние времени получения SiNWs, их дополнительного легирования бором и фосфором на сигнал комбинационного рассеяния. Рассчитана концентрации свободных носителей зарядов (дырок) для образцов, легированных бором, которая составила 10¹⁹...10²⁰ см³ [А9].

57

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ МЕТОДОМ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА

Третья глава посвящена изучению физических свойств НЧ Si, важных для биомедицинских применений, таких как растворимость и нагрев, в зависимости от их морфологии. Физическое свойство – растворимость – является основой биодеградируемости и одним из самых привлекательных свойств для применения в биомедицине.

Для исследования этих свойств в данной работе спектры КРС исследуемых образцов измерялись на спектрометре ДФС-52 («ЛОМО», Россия) с возбуждением на длинах волн 488, 514,5 нм, микрорамановском спектрометре "Micro Raman Confotec MR350" ("SOL instruments", Беларусь) с возбуждением на длине волны 632,8 нм. Для измерения спектров КРС с возбуждением на длине волны 632,8 нм также использовался микрорамановский спектрометр "Horiba Jobin Yvon LabRAM HR Visible" ("Horiba", Япония), оснащённый микроскопом с латеральным разрешением 1 мкм, TV камерой и охлаждаемым ССD детектором, с возбуждением He-Ne лазером с $\lambda = 632,8$ нм и максимальной мощностью 20 мВт, с разрешением спектрографа менее 1 см⁻¹.

Спектрометр ДФС-52 был выбран не случайно: он предоставляет возможность снимать спектры в антистоксовой области, которая в совокупности со стоксовой компонентой позволяет рассчитывать температуру нагрева НЧ. Мощность лазерного излучения регулируется фильтрами с различной пропускной способностью, фильтры устанавливаются на держатели, что позволяет их менять в зависимости от целей эксперимента, а комплектацию фильтров значительно расширить за счёт приобретаемых. Часть исследований выполнили на установке "MicroRaman LabRAM HR Visible".

Микрорамановский спектрометр "Micro Raman Confotec MR350" оборудован встроенными фильтрами, позволяющими непрерывно менять мощность возбуждающего излучения в диапазоне от 0,045 до 34,2 мВт. Лазер с длиной волны 632,8 нм, используемый на микрорамановском спектрометре "Micro Raman Confotec MR350", не возбуждает нежелательную люминесценцию.

3.1. Исследование кинетики растворения кремниевых наночастиц

В работе исследовались четыре типа НЧ Si на растворимость, методы получения которых и их морфологические свойства подробно описаны в главе 2. В качестве референсного образца была использована нелегированная пластина кристаллического кремния *c*-Si.

3.1.1. Схема эксперимента

Спектры КРС исследуемых образцов НЧ (SiNWs, *nc*-Si, ABL Si) измерялись на спектрометре ДФС-52 (внешний вид установки – см. рис. 2.14). В качестве источника возбуждающего излучения использовался аргоновый лазер с длиной волн 488, 514,5 нм и максимальной интенсивностью на образце не более 100 Вт/см².

На рисунке 3.1 изображена схема эксперимента по определению растворимости НЧ Si различной морфологии и размеров с использованием спектрометра ДФС-52.

Лазерный луч направлялся через объектив 15 на исследуемый образец (рис. 3.1). Рассеянное излучение от исследуемого образца с помощью объектива 16 фокусируется на входную щель 9 монохроматора спектрометра ДФС-52. Дифракционной решёткой 1, которая находится внутри монохроматора, падающий луч света раскладывается в спектр, затем с помощью зеркала 4 перемещается на внутреннюю щель прибора 11. Щель 11 дополнительно ограничивает спектральный диапазон идущего к ФЭУ излучения. Далее с помощью зеркала 5 прошедший свет подаётся на вторую дифракционную решетку, на которой падающий сигнал претерпевает вторую стадию спектрального разложения. Потом с помощью системы зеркал 6 и 8 сигнал отправляется на входную щель 10 фотоэлектронного умножителя. Получается, что при фиксированном положении решеток из сигнала КРС вырезается узкий участок спектра. Спектральная ширина этого участка зависит от диспергирующих свойств решётки (числа штрихов на 1 мм), ширины входной и выходной щелей.



Рисунок 3.1 – Схема экспериментальной установки на базе ДФС-52: 1, 2 – дифракционные решётки; 3–6 – сферические зеркала монохроматора; 7, 8 – поворотные зеркала монохроматора; 9–11 – щели монохроматора; 12 – фильтр; 13 – фильтр лазерного излучения; 13, 14 – поляризатор и анализатор излучения; 15, 16 – объективы

В данном монохроматоре использовались две решётки с 1 800 штрихами на 1 мм. Если повернуть дифракционные решётки (в данной системе они расположены на одной оси и поворачиваются одновременно), то сигнал КРС можно измерить по частоте. Проходящий через монохроматор луч регистрировался ФЭУ-79, который работает в режиме счёта фотонов (т. е. регистрирует отдельные кванты света). Электрический сигнал от ФЭУ поступал в систему счета импульсов, затем в компьютер.

Программа сканирования спектра и обработки сигналов ДФС-52 работает следующим образом. Сначала исследователю необходимо задать начальную и конечную длины волн регистрируемой спектральной области, число накоплений в спектральной точке, расстояние между экспериментальными точками (шаг по спектру) и число сканирований, компьютерная программа устанавливала решётки монохроматора ДФС-52 и используемый лазер (например Ar) на требуемую длину волны. Далее идёт накопление заданного числа импульсов в точке при одновременной проверке их на достоверность (попадание в линейный интервал), после чего подаётся команда на синхронный разворот решёток ДФС. Вся результативная информация – регистрируемый спектр, текущая длина волны, интенсивности сигналов рассеяния и накачки – выводится на экран дисплея. Полученные спектры помещались в базу данных для хранения и последующей обработки.

Управление работой прибора и накопление экспериментальных данных осуществлялась персональным компьютером. Прибор представляет собой контролируемый компьютером двойной 1 м монохроматор. ДФС-52 имеет следующие характеристики: спектральное разрешение – 0,03 см⁻¹ в спектральной области 400–900 нм; возбуждение: Аг ионный лазер – 457, 488, 514,5 нм, регистрация охлаждаемым ФЭУ в режиме счёта фотонов.

Мезопористый кремний исследовался на установке "MicroRaman LabRAM HR Visible" ("Horiba Jobin Yvon", Япония) (рис. 3.2) в Центре коллективного пользования (ЦКП) физического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова.



Рис. 3.2. Общий вид микрорамановского спектрометра

В качестве источника возбуждения использовалось сфокусированное излучение He-Ne лазера с длиной волны 632,8 нм (дифракционная решётка – 1 800 штр./мм). Регистрация сигнала осуществлялась в геометрии обратного рассеяния при нормальном падении. В качестве детектора использовалась цифровая камера с кремниевой ПЗС-матрицей. Учёт вклада подложки в спектры КРС осуществлялся путём дополнительного измерения сигнала КРС от подложки с последующим его вычитанием. Измерения выполнялись при комнатной температуре. Отсутствие заметного нагрева образцов контролировалось по неизменности соотношения интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент спектров КРС. Полученные данные были обработаны в пакете программ Origin.

3.1.2. Исследование водных суспензий нанонитей SiNWs

С образцами SiNWs исследования проводились в двух средах – воде (H₂O) и физиологическом растворе (0,9%-й водный раствор NaCl). Слои SiNWs толщиной (средней длиной нанонитей) 10–15 мкм на подложках *c*-Si помещались в водные растворы в кюветах объёмом 10 мл с дистиллированной водой, а также в кюветы с физиологическим раствором, а затем высушивались для измерений спектров комбинационного рассеяния света (см. гл. 2, рис. 2.11б). Размеры образцов составляли 1 см \times 1 см. Все эксперименты проводились при комнатной температуре. Исследования методом ПЭМ показали, что SiNWs имели поперечные размеры от 20 до 100 нм (см. гл. 2, рис. 2.11а).

В данной серии экспериментов исследовались нанонити SiNWs в различных средах. Спектры КРС представлены на рисунке 3.3. В спектре присутствует линия

на 520,5 см⁻¹ с шириной на половине высоты около 4 см⁻¹, соответствующая рассеянию на оптических фононах кристаллической решетки *c*-Si. Высокая интенсивность линии по сравнению с линией интенсивности, которую показывали монокристаллы *c*-Si, свидетельствовала о проникновении возбуждающего излучения в слой SiNWs с последующим многократным рассеянием. Формы линии КРС обоих образцов *c*-Si и SiNWs хорошо описываются функцией Лоренца:

$$I_{c}(\omega) = \frac{C}{(\omega - \omega_{c})^{2} + (\frac{1}{2}\Delta\omega_{c})^{2}},$$
(3.1)

где $\omega_c = 520,5 \text{ см}^{-1}$ – частота комбинационного фонона *c*-Si;

 $\Delta \omega_c = 3 \text{ см}^{-1}$ – ширина линии КРС *c*-Si при комнатной температуре;

С-константа.

Видно, что выдержка наночастиц SiNWs в воде (пунктирная красная линия) и физиологическом растворе (короткая пунктирная зелёная линия) в течение двух недель не приводила к существенному изменению формы линии КРС (толстая сплошная чёрная линия), измеренной до выдержки в воде (см. рис. 3.3). Это указывает на неизменность размеров наночастиц SiNWs, т. е. на устойчивость нанонитей к растворению. Причиной этого является значительный размер их поперечного сечения, а также достаточно качественное оксидное покрытие, возникающее на конечном этапе получения [10]. Для сравнения приводится линия КРС, измеренная для *с*-Si подложки (тонкая сплошная чёрная линия).



Рисунок 3.3 – Спектры комбинационного рассеяния SiNWs до (толстая сплошная чёрная линия) и после хранения в воде (пунктирная красная линия) и физрастворе (короткая пунктирная зелёная линия) в течение двух недель, а также (для сравнения) для *c*-Si подложки (тонкая сплошная чёрная линия)

Анализ полученных результатов исследования позволил сформировать зависимость интенсивности сигнала КРС образцов SiNWs от времени выдержки в воде (красные квадраты) и в физиологическом растворе (синие кружки), эта зависимость графически представлена на рисунке 3.4.



Рисунок 3.4 – Зависимость интенсивности КРС для образцов SiNWs после выдержки в воде (красные квадраты) и физрастворе (синие кружки)

Согласно данным, представленным на рисунке 3.4, можно сделать заключение о том, что сигнал КРС слабо зависит от времени выдержки, что подтверждает вышеприведённый вывод о том, что SiNWs устойчивы к процессам растворения в течение, как минимум, 14 суток. Полученная погрешность находится в пределах погрешности эксперимента.

3.2.2. Исследование растворимости (биодеградации) водных суспензий наночастиц *m*PSi

Исследовались водные суспензии *m*PSi, получение которых и морфологические характеристики подробно описаны в главе 2

Полученные НЧ исследовались на растворимость (биодеградацию). Для последующего снятия спектров КРС проводился диализ и высушивание образцов.

Диализ водной суспензии НЧ *m*PSi осуществлялся по следующей методике. Водную суспензию *m*PSi с концентрацией 1 г/л в объёме 10 мл помещали в диализные мешки с размерами пор 6–10 кДа, обеспечивающие свободный обмен продуктами их растворения с окружающим объёмом жидкости (см. рис. 2.10а) и выдерживали от 1 до 24 ч в большом объёме (5 л) деионизированной воды при комнатной температуре. Далее с интервалом 1, 2, 3, 6, 12 и 24 ч часть суспензии отбирали, высаживали на подложку из нержавеющей стали (рис. 2.10б), высушивали на воздухе и исследовали (см. гл. 2).

Высушивание образцов осуществлялось по следующей методике. На металлическую подложку с помощью пипетки высаживали одну каплю суспензии и дожидались полного высыхания. Действия повторяли до тех пор, пока на подложке не образовывался плотный визуально заметный слой с характерной коричневой окраской. В ходе пробоподготовки на испарение было использовано 100 мкл суспензии.

Проведена серия экспериментов по исследованию растворения HЧ *m*PSi на основе определения размеров HЧ методом КРС. Были сняты спектры КРС, представленные на рисунке 3.5, с размерами нанокристаллов порядка 10 нм.



Рисунок 3.5 – Спектры КРС для исходного образца *m*PSi (1) и после диализа в воде в течение 24 ч (2)

На рисунке приведены спектры КРС НЧ *m*PSi до (синяя линия) и после нахождения в деионизированной воде в режиме диализа (красная линия). Максимум спектральной линии НЧ *m*PSi до выдержки в режиме диализа приходится на 519,5 см⁻¹, ширина линии 9 см⁻¹. После выдержки в режиме диализа в течение 24 ч максимум линии сдвинулся на 520 см⁻¹ и уменьшился почти в три раза. Исследование растворимости НЧ показали, что при нахождении образцов в деионизированной воде в течение уже одних суток демонстрируют многократное уменьшение интенсивности КРС, сдвиг полосы и увеличение вклада аморфной фазы кремния, что свидетельствует об эффективном растворении (рис. 3.5). Анализируя измеренные спектры КРС, можно сделать заключение о том, что после выдержки образцов в воде уменьшается амплитуда рассеяния на фононах кристаллической решётки кремния, но сохраняется полоса аморфного кремния. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении доли кристаллической фазы в процессе выдержки нанокристаллов в воде, что указывает на их растворение. Увеличение относительного вклада аморфной фазы можно объяснить тем, что для нанокристаллов с малыми размерами растёт степень разупорядочения кристаллической решётки в результате взаимодействия поверхностных атомов кремния с молекулами воды и кислорода [13].

Результаты данной серии экспериментов была сопоставлены с теоретическими расчётами КРС для *m*PSi по формулам, приведённым в работе [121]. На рисунке 3.6 показаны: спектры НЧ *m*PSi до (чёрные окружности) и после нахождения в деионизированной воде в режиме диализа (синие круги). Теоретически рассчитанные линии в предположении, что КРС от исследуемого образца состоит из вкладов всех фракций: I_{NC} – сплошные тонкие линии красного цвета для составляющей малых частиц Si с фононным удержанием; I_A – пунктирные линии голубого цвета для аморфной фракции (*a*-Si) составляющей; I_C – точечные пунктирные линии зелёного цвета для составляющей с размерами частиц более 10 нм без фононного удержания (*c*-Siподобная фракция); I_{Sum} – толстые сплошные линии голубого цвета суммарные доли всех фракций. f_{NC} , f_A , f_C – объёмная доля каждой фазы соответственно.



Рисунок 3.6 – Спектры КРС для образцов *m*PSi до и после выдержки в воде в течение одного дня и усредненная линия, соответствующая спектрам, используемым в (3.1–3.4)

Интенсивность КРС данных образцов была весьма низкой относительно сигнала от нелегированных пластин *c*-Si, что можно объяснить эффектом Фано из-за присутствия в нанокристаллах кремния значительного числа равновесных носителей заряда (дырок) в *m*PSi [122]. Действительно, в спектре КРС присутствует широкая полоса с максимумом на частотах $480-490 \text{ см}^{-1}$, которая обычно связывается с фазой аморфного кремния [18]. Согласно данным рисунка 3.8, для исходных образцов доминирует полоса на частоте 520 см⁻¹ с шириной около 5 см⁻¹, имеющая асимметрию с увеличенным плечом в низкочастотной части спектра. Такие форма и положение полосы КРС указывают на то, что в образцах нанокристаллов кремния с размерами менее 10 нм, проявляется эффект пространственного ограничения (конфаймента) фононов [123]. Как видно из рисунка 3.6, после выдержки образцов в деонизированной воде уменьшается амплитуда рассеяния на фононах кристаллической решётки кремния, но сохраняется полоса аморфного кремния.

НЧ *m*PSi перед помещением в воду обладают асимметричной линией с максимумом на 518 см⁻¹, ширина на половине высоты максимума примерно на 8–9 см⁻¹ и плечо в низкочастотной части спектра. Такая форма спектра КРС указывает на эффект удержания фонона в Si I_{NC} размером около 5 нм [95]. Рядом с линией I_{NC} спектр состоит из широкой полосы с максимумом 480 см⁻¹, что характерно для аморфного кремния (*a*-Si) [122]. Действительно, определенная часть mPSi может быть аморфной *a*-Si за счёт процедуры механического шлифования в воде, которая использовалась для подготовки HЧ.

В соответствии со спектроскопией комбинационного рассеяния света для *m*PSi мы используем модель КРС, предложенную в [121] для нанокристаллического *nc*-Si. В этой модели предполагается, что нанокристаллы Si имеют сферическую форму, а их размерной дисперсией можно пренебречь. В этом случае спектр комбинационного рассеяния, соответствующий вкладу НЧ Si, можно описать формулой [102, 121]:

$$I_{NC}(\omega) = \int_{0}^{1} \frac{B \cdot \exp\left(-\frac{1}{4}q^{2}L^{2}\right) \cdot q^{2}}{\left(\omega - \omega_{c}(q)\right)^{2} + \left(\frac{1}{2}\Delta\omega_{c}\right)^{2}} dq, \qquad (3.2)$$

где $\omega_c = 520,5 \text{ см}^{-1}$ – частота комбинационного фонона в *c*-Si;

параметр $L = d/a_0$;

d – диаметр НЧ;

 $a_0 = 0,543$ нм – постоянная решетки кристаллического Si;

q – волновой вектор фонона, выражается в единицах $2\pi/a_0$;

 $\omega_{c}(q) = \omega_{c}(1 - 0.18q^{2})$ – отношение дисперсии фонона в *c*-Si [102];

В – константа.

Формула (3.2) описывает эффект конфаймента в сферических наночастицах Si с размерами 1–10 нм [122], в то время как для КРС с наночастицами больших размеров можно использовать формулу (3.1). Вклад аморфной *a*-Si фракции в спектр КРС для формы линии с максимумом при 480 см⁻¹ описывается следующим соотношением [102]:

$$I_{A}(\omega) = A \cdot \exp\left(-\frac{(\omega - \omega_{a})^{2}}{2\delta^{2}}\right), \qquad (3.3)$$

где *А* – константа;

 $\omega_a = 480 \text{ см}^{-1}$ и $\delta = \Gamma (2\sqrt{2 \ln 2})^{-1}$, $\Gamma = 70 \text{ см}^{-1} -$ положение максимума и ширина полувысоты соответственно.

При условии, что КРС исследуемого образца состоит из учёта всех фракций (фаз) (*c*-Si, *nc*-Si, *a*-Si), мы можем записать следующее выражение:

$$I_{Sum}(\omega) = I_C(\omega) + I_{NC}(\omega) + I_A(\omega).$$
(3.4)

Объёмная доля каждой фазы может быть рассчитана как отношение соответствующей интегральной интенсивности к общему спектру КРС:

$$f_{NC} = \int I_{NC}(\omega) d\omega / \int I_{Sum}(\omega) d\omega.$$

Сравнение экспериментально измеренных спектров комбинационного рассеяния *m*PSi и теоретически рассчитанных линий по уравнениям (3.1-3.4) с учётом всех фракций показывает, что средний размер НЧ Si равен 5 нм, и он остаётся почти неизменным, пока подготовленные НЧ не поместили в водный раствор. С течением времени в водном растворе доля кристаллических фракций Si становится меньше, а доля *a*-Si увеличивается (см. рис. 3.6) [13].

По полученным данным рассчитана зависимость интенсивности КРС для образцов *m*PSi от времени выдержки. Результат графически изображён на рисунке 3.7: чёрными точками указана зависимость интенсивности КРС от времени выдержки в воде НЧ *m*PSi, красной линией их аппроксимация экспоненциально спадающей функцией с $\tau_0 = 14$ ч. Видно, что за 12 ч происходит падение интенсивности КРС для полосы 520 см⁻¹ в 3,5 раза, при дальнейшем хранении в течение 24 ч её интенсивность менялась незначительно. Однако в области частот аморфного кремния при длительном хранении происходит дополнительное уменьшение сигнала, что указывает на продолжение процессов растворения кремния. Исходя из экспоненциальной аппроксимации временной зависимости интенсивности КРС нанокристаллической фазы, можно оценить время жизни относительно крупных нанокристаллов с размерами порядка 10 нм как 14 ч. Следовательно, оценка скорости растворения даёт значение порядка 1 нм/ч.



Рисунок 3.7 – Зависимость интенсивности КРС от времени выдержки в воде для образцов *m*PSi в режиме диализа (точки) и их аппроксимация экспоненциально спадающей функцией с $\tau_0 = 14$ ч

Исследование спектров KPC *m*PSi с использованием формул (3.1-3.4) установило, что средний размер HЧ *m*PSi равен 5 нм, и он остается почти таким же до того момента, когда подготовленные HЧ *m*PSi помещаются в водный раствор, в то время как вклад HЧ *c*-Si становится меньше, а доля *a*-Si увеличивается (см. рис. 3.6). Последнее свидетельствует о дополнительном разупорядочении кристаллической решётки HЧ Si за счёт их частичного растворения в воде в соответствии с [13].

3.2.3. Исследование водных суспензий наночастиц nc-Si

Исследовались порошки *nc*-Si, получение которых и их свойства описаны в главе 2. Было установлено, что образцы *nc*-Si состоят из практически сферических нанокристаллов кремния с размерами в диапазоне от 5 до 100–150 нм, причём в крупных нанокристаллах наблюдались двойники и разориентированные кристаллиты.

Исследовалась растворимость в воде НЧ *nc*-Si. Спектры полученных результатов КРС образцов *nc*-Si до выдержки в водном растворе в режиме диализа и после приведены на рисунке 3.8.

На рисунке 3.8 приняты следующие обозначения: спектры комбинационного рассеяния света образцов *nc*-Si до выдержки в водном растворе в режиме диализа – окружности зелёного цвета, после (в течение 12 ч) – звезды зелёного цвета, в течение 24 ч – треугольники зелёного цвета. Теоретически рассчитанные спектры по уравнениям (3.1–3.4): сумма всех составляющих фракций (*Isum*) – толстые

сплошные линии чёрного цвета; доли фаз Si: нанокристаллическая (I_{NC}) – тонкие сплошные линии красного цвета, аморфная (I_A) – пунктирные линии чёрного цвета, кристаллическая (I_C) – пунктирные точечные линии синего цвета. f_{NC} , f_A , f_C – объёмная доля каждой фазы соответственно. Кривые переведены в вертикальное направление для лучшего представления.



Рисунок 3.8 – Спектры комбинационного рассеяния света образцов *nc*-Si до (открытые круги) и после хранения в воде в течение 12 ч (звёзды) и 24 ч (треугольники вверх). Спектры подтверждены уравнениями (3.1–3.4) (толстые сплошные линии), а доли NCs (INC), аморфной и кристаллической фаз Si нанесены тонкими сплошными и двумя пунктирными линиями соответственно. Кривые смещены в вертикальном направлении для лучшего представления

Таким образом, анализ полученных данных позволяет сформулировать следующие выводы. Для исходных образцов спектр представляет ассиметричную линию с максимумом на частоте 520 см⁻¹ и шириной 8 см⁻¹ (рис. 3.8) и с максимумом на частоте 520 см⁻¹ и шириной 9 см⁻¹ (рис. 3.9), что указывает на наличие нанокристаллов кремния с широким распределением по размерам, в том числе с размерами как менее, так и более 10 нм, что хорошо согласуется с данными ПЭМ (рис. 2.11в). При выдержке образцов в деионизированной воде в течение уже 1 ч (рис. 3.9) наблюдалось значительное уменьшение интенсивности и изменение спектра КРС (ширина уменьшилась до 2 см⁻¹), что объясняется растворением части нанокристаллов и изменением их распределения по размерам. После выдержки образцов в воде в течение 12 ч наблюдалось дальнейшее снижение интенсивности КРС (рис. 3.8).



Рисунок 3.11 – Спектры КРС образцов *nc*-Si до (1) и после выдержки в воде в течение 1 ч (2) и 24 ч (3)

После выдержки образцов в деионизированной воде в течение 24 ч наблюдалось дальнейшее снижение интенсивности КРС, а положение ($520,5 \text{ см}^{-1}$) и ширина линии ($\approx 3 \text{ см}^{-1}$) становились схожими на таковые для нелегированных подложек *c*-Si (рис 3.8, 3.9). Это указывает на практически полное растворение нанокристаллов с размерами менее 10 нм, в то время как нанокристаллы с большими размерами всё ещё сохраняются в течение 1 суток диализа. Действительно, на изображениях ПЭМ исходных образцов *nc*-Si присутствуют нанокристаллы с размерами порядка 100 нм (рис. 2.11в), которые, по-видимому, не успевают заметно изменить свои размеры при однодневной выдержке в воде. С одной стороны, последний факт похож на стабильность SiNWs (см. рис. 2.11а). С другой стороны, дефекты кристаллической решётки и / или увеличение удельной поверхности, характерные для малых пористых наночастиц, являются возможными причинами для их быстрого растворения в воде, как было отмечено при измерении спектров КРС (см. рис. 3.8).

Исследование зависимости интенсивности КРС образцов *nc*-Si от времени диализа приведена на рисунке 3.10. На рисунке приняты следующие обозначения: зависимость интенсивности КРС от времени выдержки в водной среде *nc*-Si обозначена чёрными точками, а их аппроксимация – красной линией. Анализ данных позволил сделать вывод, что уже за 1 ч происходит падение интенсивности КРС для полосы 520 см⁻¹ почти в четыре раза, при дальнейшем хранении в воде в течение 24 ч её интенсивность меняется незначительно. Исходя из экспоненциальной аппроксимации временной зависимости интенсивности КРС нанокристаллической фазы, можно оценить время жизни нанокристаллов с размерами порядка 10 нм как 2 ч, что даёт оценку скорости растворения 5 нм/ч.



Рисунок 3.10 – Зависимость интенсивности КРС от времени выдержки в водной среде для образцов *nc*-Si в режиме диализа (точки) и их аппроксимация экспоненциально спадающей функцией с $\tau_0 = 2$ ч

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, хотя растворение *nc*-Si происходит в несколько раз быстрее, чем *m*PSi, в результате остаётся определённая доля наночастиц кремния. Действительно, в спектрах ПЭМ исходных образцов *nc*-Si присутствуют нанокристаллы с размерами порядка 100 нм (рис. 2.11в), которые, по-видимому, не успевают заметно изменить свои размеры при однодневной выдержке в воде. Причиной быстрого растворения нанокристаллов с размерами порядка 10 нм могут являться дефекты кристаллической структуры, возникающие в процессе плазмохимического формирования [10].

3.2.4. Исследование водных суспензий наночастиц ABL Si

Исследовались НЧ ABL Si (с размерами ~10 нм) в водных средах (фракция 1, см. гл. 2). Изначально были измерены спектры КРС водной суспензии ABL Si и исходной подложки *c*-Si. Полученные результаты представлены на рисунке 3.11. Спектр КРС водной суспензии ABL Si изображён красной линией, спектр исходной подложки *c*-Si – чёрной.

Приведён типичный спектр КРС образца водной суспензии аблированного кремния с концентрацией порядка 0,07 г/л, измеренный в капилляре. В спектре

присутствуют полосы с максимумом 515–517 и 480 см⁻¹, которые характерны для нанокристаллов кремния с размерами 5–6 нм и фазой аморфного кремния.



Рисунок 3.11 – Спектры КРС водной суспензии ABL Si и исходной подложки c-Si

Была исследована растворимость HЧ ABL Si в водной среде в режиме диализа в зависимости от времени выдержки [A2]. На рисунке 3.12 приведены спектры КРС высушенных образцов аблированного кремния до (чёрная линия) и после выдержки в деионизированной воде в режиме диализа (красная линия).



Рисунок 3.12 – Спектры КРС образцов ABL Si до и после выдержки в воде в режиме диализа

Спектр исходного образца имеет практически симметричную форму с максимумом на 519,5 см⁻¹ и шириной 4 см⁻¹. Отличие спектров для наночастиц в водной суспензии и в высушенном виде объясняется тем, что в последнем случае измеряется
интегральный сигнал от всех нанокристаллов, включая самые крупные. В то же время для суспензии в воде более подвижные мелкие НЧ чаще взаимодействуют с лазерным излучением, а более крупные НЧ могут концентрироваться в нижней части капилляра и не участвовать в КРС. Измеренные спектры КРС образцов после семи дней выдержки в режиме диализа показывают падение интенсивности нанокристаллической полосы примерно в два раза, низкочастотный сдвиг полосы на 0,7 см⁻¹ и увеличение её ширины до 7 см⁻¹. Это указывает на уменьшение средних размеров нанокристаллов с 10 до 8 нм. Оценка скорости растворения нанокристаллов даёт значение 0,3 нм/сут.



Рисунок 3.13 – Зависимость интенсивности КРС для высушенных образцов ABL Si от времени нахождения в воде в режиме диализа

Данные зависимости интенсивности КРС для образцов ABL Si от времени нахождения в деионизированной воде в режиме диализа (рис. 3.13) дали также весьма низкие скорости растворения – порядка 0,1 нм/сут. Столь низкие скорости растворения можно объяснить более высокой степенью кристалличности кремниевых НЧ, формируемых в процессе лазерной абляции.

3.2.5. Анализ полученных результатов по растворимости кремниевых наночастиц

Полученные результаты позволяют оценить скорость растворения различных видов нанокремния, что важно при его использовании в биомедицине. Так, кремниевые нанонити SiNWs, ввиду их стабильности, могут быть использованы как элементы биосенсоров. Наночастицы мезопористого кремния *m*PSi проявляют свойства быстро биодеградируемого материала, что можно использовать для целей экспресс-терапии различных заболеваний, например гипертермии рака. Наночастицы, получаемые плазмохимическим методом *nc*-Si или лазерной абляцией ABL Si в жидкости, могут быть использованы как агенты для кратковременного и пролонгированного действия в целях диагностики и терапии (тераностики).

Данные, полученные из анализа изменения интенсивности спектров КРС, что позволили определить скорость растворения (биодеградации) четырёх типов НЧ кремния (табл. 3.1).

Таблица 3.1 – Анализ полученных данных по скорости растворения исследованных методом КРС четырёх типов НЧ различных размеров и морфологии

N⁰	НЧ кремния	Размеры (исходные и полученные в результате растворимости)	Время	Скорость растворения
1	SiNWs	20–100 нм	14 суток	0 нм/сут.
2	mPSi	10–50 нм→8–10 нм	24 часа	1 нм/ч
3	nc-Si	5–150 нм→10 нм	24 часа	5 нм/ч
4	ABL Si	10 нм→8 нм	24 часа	0,1-0,3 нм/сут.

На рисунке 3.14 приведены примеры использования четырёх типов НЧ кремния в различных отраслях.



Рисунок 3.14 – Перспективное применение четырёх НЧ кремния в биомедицине

3.3. Определение температуры нагрева наночастиц кремния методом комбинационного рассеяния света

3.3.1. Методика определения температуры наночастиц кремния с использованием спектроскопии комбинационного рассеяния света

Фотоиндуцированный нагрев

Разработка методик фотогипертермии с использованием НЧ кремния в качестве сенсибилизаторов выдвигает проблему определения температуры нагрева. Существует два основных способа измерения температуры – контактный и бесконтактный. Контактные способы основаны на достижении состояния теплового равновесия измерительного преобразователя температуры (датчиков температур, термопар) с изучаемым объектом при их непосредственном контакте. Недостатками контактного способа являются: искажение температуры измеряемого объекта при введении в него термоизмерителя (датчика температуры); температура преобразователя всегда отличается от истинной температуры измеряемого объекта; диапазон измерения температуры ограничен свойствами материалов, из которых изготовлены температурные датчики. Кроме того, задача измерения температуры в нанообъектах – наночастицах кремния – не может быть решена контактным способом. Бесконтактные измерения температуры осуществляются пирометрами, а также тепловизорами. Существующие бесконтактные тепловизионные термометры основаны на измерении интенсивности инфракрасного излучения в области, непрозрачной для живых организмов [44; А10].

В настоящей работе определение температуры нагрева НЧ кремния – *nc*-Si и *m*PSi – было проведено методом спектроскопии комбинационного рассеяния света (КРС). Как известно, интенсивность стоксовой и антистоксовой компонент КРС зависит от температуры вследствие статистики Бозе – Эйнштейна для фонона [124]. Кроме того, ввиду ангармонизма колебаний решётки частота линий КРС изменяется с температурой, что, в частности, реализуется при достаточно интенсивносивном фотовозбуждении, вызывающем нагрев образца [102, 125].

Фотоиндуцированный нагрев образца в процессе измерения спектра КРС приводит к сдвигу максимума в сторону меньших волновых чисел и уширению линии. Для учёта нагрева производится серия измерений одного и того же образца с возбуждением различной мощности. Как правило, это реализуется с помощью фильтров, ослабляющих лазерный луч. С уменьшением интенсивности луча сдвиг, обусловленный нагревом, уменьшается, и следует подобрать оптимальную мощность, такую, при которой не происходит значительный нагрев, а сигнал КРС имеет достаточную интенсивность.

Концентрация водной суспензии *nc*-Si с использованием деионизированной воды составляла 1 г/л. Для эксперимента использовалась капля (50–100 мкл), высаженная на металлическую подложку и высушенная. НЧ *nc*-Si имеют сферическую форму и широкое распределение по размерам в диапазоне от 10 до 150 нм [127] (см. гл. 2, п. 2.1.1).

Спектры КРС образцов *nc*-Si измерялись на спектрометре ДФС-52 и обрабатывались с помощью программы Origin. В качестве источника возбуждающего излучения были использованы непрерывный ($\lambda_{ex} = 514,5$ нм, $\lambda_{ex} = 532$ нм) и импульсный ($\lambda_{ex} = 532$ нм) полупроводниковые лазеры со средней мощностью 50 и 70 мВт соответственно. Длительность импульсов – 20 нс, частота следования – 4,5 кГц. В качестве источника возбуждающего излучения в данном эксперименте использовался аргоновый лазер с $\lambda_{ex} = 514,5$ нм и максимальной мощностью 0,2 Вт. Диаметр лазерного пучка, сфокусированного на образце *nc*-Si, порядка 3 мкм.

Для измерения спектров КРС плёнок *m*PSi с пористостью 50–80 % и размерами пор 2–5 нм использовался микрорамановский спектрометр "MicroRaman Confotec MR350" (рис. 3.15). Спектрометр "Confotec MR-350" оборудован оптическим микроскопом, что позволяло получать спектры КРС с пространственным разрешением порядка 1 мкм и спектральным разрешением 1 см⁻¹. Источником возбуждения являлось сфокусированное излучение He-Ne лазера с длиной волны 632,8 нм с максимальной мощностью 70 мВт. Регистрация сигнала осуществлялась в геометрии обратного рассеяния при нормальном падении. Основным отличием данной установки является отсутствие возможности проводить измерения в антистоксовой области.



Рисунок 3.15 – Внешний вид экспериментальной установки на базе спектрометра "MicroRaman Confotec MR350"

Методика исследования на спектрометре заключается в том, что на поверхности образца фокусируется лазерное излучение с определённой длиной волны, которое рассеивается образцом. Рассеянное излучение собирается с помощью объектива микроскопа и пропускается через светофильтр, который отделяет излучение с длиной волны отличной от длины волны возбуждающего излучения. Рассеянное излучение направлялось на детектор, который регистрировал длину волны излучения.

Определение температуры

Для разработки методики определения температуры нагрева была проведена серия экспериментов. Изменение температуры образцов достигалось изменением интенсивности возбуждающего лазерного излучения.

Первоначально было исследовано влияние температуры нагрева на изменение формы спектров КРС образцов *nc*-Si в стоксовой и антистоксовой областях, измеренные при различных интенсивностях возбуждения. Сдвиг и уширение спектров КРС НЧ нанокристаллического кремния (*nc*-Si) с размерами менее 10 нм могут быть связаны с квантово-размерным эффектом фононов [21]. Кроме того, КРС можно использовать для определения абсолютной температуры кристаллического Si через соотношение стоксовых и антистоксовых интенсивностей [24, 117]. Недавно было показано, что фотонагрев Si НЧ является эффективным инструментом для локализованной в пространстве гипертермии при лечении рака [5, 25]. Кремниевые НЧ действуют как нанонагреватели из-за значительного поглощения света по сравнению с окружающей жидкой средой и биотканью при возбуждении в видимом и инфракрасном спектральных диапазонах.

Полученные результаты приведены на рисунке 3.16 – в области стоксового (рис. 3.16а) и антистоксового (рис. 3.16б) рассеяния. Синие линии измерены при мощности возбуждения 0,02 Вт, красные – при мощности возбуждения 0,05 Вт, чёрные – при мощности возбуждения 0,1 Вт. При увеличении уровня возбуждения наблюдался сдвиг спектров в область меньших частот, что вызвано повышением температуры образца при фотоиндуцированном нагреве [107]. Одновременно с повышением мощности возбуждения наблюдалось изменение отношения между интенсивностями стоксовой и антистоксовой компонент рассеяния.

Комбинационное рассеяние будет происходить в центре зоны Бриллюэна, т. е. при значении волнового вектора для фононов равного нулю (см. гл. 1). В этом случае частоты продольный (LO) и поперечных (TO) мод оптических фононов для Si равны $\omega = 64$ мэB = 520 см⁻¹.

77



Рисунок 3.16 – Спектры КРС образцов *nc*-Si в области стоксового (а) и антистоксового (б) рассеяния при возбуждении с $\lambda_{ex} = 514,5$ нм

Соотношение интенсивностей стоксовых и антистоксовых компонент определяется [126] на основе статистики Бозе – Эйнштейна для фононов:

$$\frac{I_{S}}{I_{A}} = \frac{\alpha_{I} + \alpha_{AS}}{\alpha_{I} + \alpha_{S}} \left(\frac{\omega_{S}}{\omega_{A}}\right)^{3} \frac{S(\omega_{I}, \omega_{S})}{S(\omega_{I}, \omega_{AS})} \exp\left(\frac{\hbar\omega}{kT}\right), \qquad (3.5)$$

где *I*_S и *I*_A – интенсивности стоксовой и антистоксовой линий;

 $\omega_I, \omega_S, \omega_{AS}$ – частоты возбуждающих фотонов стоксовой и антистоксовой фононных компонент соответственно;

 α_I , α_S , α_{AS} – коэффициенты поглощения на частотах ω_I , ω_S , ω_{AS} соответственно;

 $S(\omega_I, \omega_S)$ и $S(\omega_I, \omega_{AS})$ – соответствующие сечения КРС;

 $\hbar\omega$ – энергия оптического фонона;

 $\hbar = 1,05 \cdot 10^{-34} (Дж \cdot c) - постоянная Планка;$

 $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К – постоянная Больцмана;

Т-абсолютная температура.

В пренебрежении различием абсолютных значений частот и коэффициентов поглощения компонент КРС [126] отношение интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент может быть представлено в следующем виде [93, 109, 126]:

$$\frac{I_s}{I_A} \approx \exp\left(\frac{\hbar\omega}{kT}\right) \tag{3.6}$$

Рассчитанные результаты зависимости величины *I_S/I_A* от интенсивности лазерного излучения графически представлены на рисунке 3.17.

Рассчитанные величины изображены точками, прямая аппроксимации чёрной сплошной линией. Полученная зависимость имеет практически линейный

характер. Уменьшение значения Is/IA с ростом интенсивности возбуждения объясняется фотоиндуцированным нагревом nc-Si.



Рисунок 3.17 – Зависимость отношения интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент КРС образца nc-Si от интенсивности возбуждения лазерным излучением с $\lambda_{ex} = 514,5$ нм

Исходя из уравнения (3.6), температуру nc-Si в области возбуждения можно оценить по формуле (1.11; гл. 1).

Рассчитанные по экспериментальным данным спектров КРС значения температуры (с учётом погрешностей эксперимента) nc-Si и по формуле (3.6) графически изображены на рисунке 3.18.





Рисунок 3.18 – Зависимость температуры Рисунок 3.19 – Рамановский сдвиг линии образца *nc*-Si от отношения I_S/I_A при $\lambda_{ex} =$ 514,5 нм. Точками обозначены экспериментальные значения

КРС образца *nc*-Si в зависимости от его температуры при $\lambda_{ex} = 514,5$ нм

Значения температуры изображены точками, а расчёты по формуле (1.11) – сплошной линией. Видно, что погрешность эксперимента максимальна в области малых значений температур, что соответствует очень слабому фотоиндуцированному нагреву *nc*-Si, при этом погрешность уменьшалась при повышении температуры. Это связано с ростом абсолютных интенсивностей сигналов КРС и уменьшением погрешности измерения отношения I_S/I_A . Отметим, что при увеличении времени накопления сигнала погрешность измерения последней величины можно уменьшить до 1 %, что даёт точность определения температуры порядка 10–15 % в температурном интервале 310–320 К.

Проанализировав данные спектров КРС nc-Si, приведённых на рисунке 3.16, получили зависимость сдвига линии КРС от температуры фотоиндуцированного нагрева (рис. 3.20). Температурный сдвиг линии КРС в область меньших значений частот хорошо согласуется с литературными данными для кристаллического и нанокристаллического кремния [107, 125]. Данная зависимость была выбрана как калибровочная для эксперимента с плёнками mPSi. Наблюдаемая линейная температурная зависимость удобна для анализа фотоиндуцированного нагрева кремниевых НЧ.



Рисунок 3.20 — Спектры стоксовой компоненты КРС образцов *m*PSi при возбуждении с $\lambda_{ex} = 632,8$ нм

Спектры КРС пленок *m*PSi при различных интенсивностях возбуждения сняты в стоксовой области. Полученные результаты приведены на рисунке 3.20: синяя линия при мощности 5 мВт, красная линия – 12 мВт, чёрная – 34 мВт.

Проанализировав данные спектров КРС *m*PSi, приведённых на рисунке 3.20, и используя калибровочные данные (рис. 3.19), получили зависимость сдвига стоксовой компоненты линии КРС от температуры при фотовозбуждении образца плёнок *m*PSi (рис. 3.21, зелёные ромбы), кроме того добавлены результаты для стоксовой компоненты образца *nc*-Si (рис. 3.21, чёрные квадраты) и проведена аппроксимирующая прямая (синяя линия). Эта линия изображена сплошной в области измеряемых температур и пунктирной – в неизмеряемых областях температур. На этом же рисунке 3.21 приведены данные для *c*-Si, полученные в работе [125], – красные квадраты – и аппроксимирующая их линия красного цвета.



Рисунок 3.21 – Зависимость положения пика КРС от температуры при фотовозбуждении образцов *nc*-Si (чёрные квадраты) и *m*PSi (зелёные ромбы) и аппроксимирующая их прямая (синяя сплошная и пунктирная линии). Синие квадраты и аппроксимирующая их линия соответствует *c*-Si [127]

Полученные экспериментальные данные для наночастиц nc-Si и mPSi подтверждают теоретическую модель определения температуры по отношению стоксовой и антистоксовой компонент спектра комбинационного рассеяния света, развитую для монокристаллов в [107]. Измерения отношения интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент позволяют определять температуру с минимальной погрешностью в диапазоне, превышающем 350-400 К. Отметим, что абсолютные положения частот пиков КРС для *nc*-Si и *m*PSi меньше на 0,5–0,7 см⁻¹ аналогичных значений для образца c-Si, известных из литературы. Это может быть связано как с точностью определения KPC, так и с размерным эффектом частоты лля фононов в нанокристаллах кремния [107]. Установлено, что с ростом температуры при фотовозбуждении частота линии КРС уменьшается линейно, что позволяет использовать данную зависимость для точного определения температуры даже при малых нагревах.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что независимо от морфологии НЧ Si, их размеров и способа получения, наблюдается практически линейная зависимость положения пика КРС от температуры. Следовательно, данную методику можно признать универсальной и применять для определения температуры нагрева НЧ кремния, погрешность составляет 1 см⁻¹ ~ 10–20 К.

3.3.2. Определение температуры НЧ *nc*-Si в ацетоне при импульсном фотовозбуждении методом комбинационного рассеяния света

В данном разделе приведены результаты определения температуры суспензий НЧ *nc*-Si и жидкости в присутствии НЧ *nc*-Si при непрерывном и импульсном лазерном излучении.

В качестве жидкости использовался ацетон. Ацетон исследовался как модельная биологическая среда, температура кипения которого максимально близка к температуре кипения крови человека. НЧ *nc*-Si имели сферическую форму и размеры порядка 30 нм. Концентрация НЧ *nc*-Si в суспензиях составляла 0,5 г/л. Суспензией, содержащей ацетон и НЧ *nc*-Si, заполняли кварцевую ампулу диаметром 5 мм и объёмом около 0,5 мл. Для измерений спектров КРС использовался спектрометр ДФС-52 (см. гл. 3, п. 3.1). В качестве источника возбуждающего излучения использовались непрерывный и импульсный полупроводниковые лазеры с длиной волны $\lambda = 532$ нм, средней мощностью 50 и 70 мВт соответственно. Длительность импульсов – 20 нс, частота следования – 4,5 кГц. Размер лазерного пучка на входе в кварцевый капилляр с суспензией *nc*-Si составлял около 0,2 мм.

Для определения локальной температуры исследуемых образцов *nc*-Si запишем формулу (1.10, гл. 1) в виде:

$$\frac{I_s}{I_A} = A \exp\left(\frac{\hbar\omega}{kT}\right),\tag{3.8}$$

где A – коэффициент, полученный экспериментальным путем. Значения коэффициента A можно рассчитать по результатам измерений спектров КРС суспензии *nc*-Si при непрерывном лазерном облучении. Для комнатной температуры T = 300 K, $kT \approx 26$ мэВ. Следовательно, для кремния соотношение интенсивностей из формулы (1.10, гл. 1) даёт:

$$\frac{I_s}{I_A} = A \exp(2,5) = 12.$$

В проведённом эксперименте слабый нагрев суспензии *nc*-Si был подтверждён данными, полученными с тепловизора.

Исследовали жидкость (ацетон) в присутствии суспензии НЧ *nc*-Si при непрерывном лазерном излучении методом КРС. Полученные результаты в стоксовой (чёрная линия) и антистоксовой (красная линия) областях приведены на рисунке 3.22. Пики спектров состоят из линий *nc*-Si (520 см⁻¹) и ацетона (788 см⁻¹) в стоксовой и антистоксовой областях. Отношения стоксовой и антистоксовой компонент (*I_S/I_A*) спектра КРС составляют примерно 11 и 26 для *nc*-Si и ацетона соответственно.



Рисунок 3.22 – Спектр КРС суспензии *nc*-Si в ацетоне в области стоксового (чёрная линия) и антистоксового (красная линия) рассеяния при возбуждении непрерывным лазерным излучением с $\lambda_{ex} = 532$ нм

Приняв температуру образцов, равную 300 К, с помощью уравнения (3.8) рассчитаем значения коэффициента *А*. Расчёты показали значения коэффициента *А* около 0,85 и 0,56 для *nc*-Si и ацетона соответственно.

Исследовали жидкость (ацетон) без присутствия *nc*-Si методом комбинационного рассеяния света. Полученные результаты приведены на рисунке 3.23. Спектры измерены при различных мощностях лазера: 70, 40, 20 мВ (при мощности 70 мВ – чёрная линия, 40 мВ – синяя линия, 20 мВ – красная линия на рис. 3.23). Для изменения (ослабления) мощности лазера на оптическом пути лазерного пучка устанавливались оптические фильтры. Из соотношений I_S/I_A с учётом ранее полученного значения коэффициента *A* рассчитали температуру ацетона в зоне воздействия лазера (рис. 3.23).

Исследовали жидкость (ацетон) в присутствии НЧ *nc*-Si методом комбинационного рассеяния света. Полученные результаты представлены на рисунке 3.24. Спектры КРС кремниевых НЧ *nc*-Si в ацетоне измеряли при значениях мощности импульсного лазерного излучения 70, 40, 20 мВ (при мощности 70 мВ – красная линия, 40 мВ – синяя линия, 20 мВ – чёрная линия на рис. 3.24).



Рисунок 3.23 – Спектры КРС ацетона в области стоксового и антистоксового рассеяния при различных мощностях возбуждения импульсным лазерным излучением с $\lambda_{ex} = 532$ нм: мощность 70 мВ – чёрная линия, 40 мВ – синяя линия, 20 мВ – красная линия



Рисунок 3.24 – Спектры КРС НЧ *nc*-Si в ацетоне в области стоксового и антистоксового рассеяния при возбуждении импульсным лазерным излучением с $\lambda_{ex} = 532$ нм: мощность 70 мВ – красная линия, 40 мВ – синяя линия, 20 мВ – чёрная линия

Из полученных соотношений I_S/I_A с учётом значений коэффициента A были рассчитаны значения температуры для НЧ *nc*-Si и чистого ацетона в зоне фотоиндуцированного нагрева. Температурные данные занесены в таблицу 3.2.

Отметим, что температура чистого ацетона при мощности 40 и 70 мВт превышала известные табличные значения температуры кипения ацетона (329 К, или 56 °C). Данный вывод подтверждался визуальным наблюдением локального закипания ацетона в зоне воздействия лазерным излучением.

Мощность лазерного	Температура	Температура ацетона	Температура
излучения, мВт	ацетона без НЧ <i>nc</i> -Si, К	в суспензии НЧ <i>nc</i> -Si, К	НЧ <i>nc</i> -Si, К
70	330 ± 30	370 ± 30	380 ± 30
40	325 ± 10	310 ± 10	330 ± 10
20	300 ± 15	300 ± 20	300 ± 20

Таблица 3.2 – Температуры образцов, рассчитанные по данным КРС для различных интенсивностей возбуждения

Таким образом, методом спектроскопии комбинационного рассеяния света был исследован фотоиндуцированный нагрев суспензии наночастиц nc-Si в ацетоне при импульсном возбуждении. Установлено, что компоненты суспензии нагреваются приблизительно в равной степени. Однако при максимальной интенсивности фотовозбуждения в суспензии НЧ nc-Si наблюдался существенный разогрев жидкости, приводящий к её локальному закипанию. Значение температуры ацетона в присутствии nc-Si при фотовозбуждении составила 370 ± 30 K, что указывает на заметный перегрев вследствие передачи тепла от НЧ nc-Si ацетону. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших исследованиях НЧ nc-Si для применения в качестве нанонагревателей в фототермической терапии онкологических заболеваний.

3.5. Выводы по третьей главе

Таким образом, были исследованы физические свойства растворимости (биодеградация) четырёх типов (SiNWs, *m*PSi, *nc*-Si, ABL Si) нанокристаллического кремния различных размеров и морфологии (табл. 3.1) [A1, A2] и фотонагрева (гипертермии) для *m*PSi и *nc*-Si методом спектроскопии комбинационного (рамановского) рассеяния света.

Установлено, что скорость растворения (биодеградации) наночастиц кремния различной морфологии существенно зависит от размера наночастиц и наличия на их поверхности структурных дефектов и оксидных плёнок и составляет для ABL Si (10 нм) 0,1–0,3 нм/ч, *m*PSi (50 нм) – 1 нм/ч, *nc*Si (150 нм) – 5 нм/ч. SiNWs (размер в поперечном сечении – 100 нм, длина – 10 мкм) – 0 нм/ч в течение двух недель не по-казали растворимость независимо от окружающей среды (вода и физиологический раствор), что связано с наличием оксидного слоя на поверхности наночастиц [A7].

Для определения температуры наночастиц кремния при фотоиндуцированном нагреве лазерным излучением в водных суспензиях по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент КРС впервые была использована методика, позволившая экспериментально определить температуру нагрева наночастиц нанокристаллического кремния (*nc*-Si) и мезопористого кремния (*m*PSi) в зависимости от интенсивности лазерного излучения.

Установлено, что при фотоиндуцированном нагреве суспензии наночастиц нанокристаллического кремния (*nc*-Si) компоненты суспензии нагреваются в равной степени. Получен существенный разогрев жидкости (ацетона), приводящий к локальному закипанию при 56 °C.

Полученные результаты могут быть использованы для определения оптимальных режимов фотогипертермии при сенсибилизации кремниевыми нанокристаллами при лечении онкологических заболеваний [A11]. В целом оптимальный режим фотогипертермии определяется желаемой локальной температурой, которую необходимо достичь для получения терапевтического эффекта в выбранной области, с одной стороны, и не приводящей к необратимым изменениям в здоровых тканях, с другой стороны.

ГЛАВА 4. НАНОЧАСТИЦЫ КРЕМНИЯ – КАК СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

4.1. Исследование сенсибилизации наночастицами кремния гипертермии под действием лазерного излучения

Одним из перспективных направлений является применение HЧ Si в качестве сенсибилизаторов терапии, в том числе в технологиях фотогипертермии. Для исследования этих механизмов нужно изучить растворимость HЧ ABL Si в зависимости от показателя среды pH, определить время растворения, найти зависимость температуры водных суспензий HЧ ABL Si от режима лазерного излучения, проверить жизнеспособность клеток под действием лазерного излучения.

4.2.1. Подготовка материалов и оборудования

Суспензии НЧ Si (1 мл с концентрацией 1,2 мг/мл), полученные методом лазерной абляции, необходимые для исследования, были предоставлены с. н. с. лаборатории «Бионанофотоники» Инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ, PhD A. А. Поповым.

Разведённые суспензии ABL Si были исследовали автором методом ПЭМ с использованием системы "LEO 912 AB OMEGA". Микрофотографии ПЭМ высушенных образцов ABL Si показаны на рисунке 2.12а (см. гл. 2). Анализ ПЭМ изображений показал, что сформированные НЧ имели идеальную сферическую форму, а их средний размер составлял около 20–30 нм. Структурные свойства и свойство биодеградации ABL Si изучались в работах [3, 12, 20, A6, 126–130, A7]. Цифровое изображение пластиковой кюветы с водной суспензией ABL Si приведено на рисунке 4.1.

В качестве биологического объекта (модели) для анализа токсичности ABL Si и оценки эффектов непрерывного и импульсно-периодического режимов лазерного излучения использовались суспензии живых клеток *Paramecium caudatum*. Инфузории *Paramecium caudatum*, несмотря на простоту организации, сочетают в себе признаки отдельной клетки и целостного организма [128]. В аналитическом аспекте они интересны тем, что могут рассматриваться как простые рецепторно-эффекторные системы, обладающие способностью реагировать на химическое воздействие целым комплексом биологических, физиологических и биохимических изменений [129, 130]. Например скорость движения клеток *Paramecium caudatum* резко возрастает при повышении температуры от 25 до 30 °C, в то время как дальнейшее повышение температуры выше 40 °C обычно приводит к гибели клеток [130, 131]. Последний умеренный уровень близок к хорошо известному порогу гипертермии для раковых клеток [132].



Рисунок 4.1 – Цифровое изображение пластиковой кюветы с водной суспензией ABL Si

Время растворения разбавленных растворов ABL Si в средах с различным показателем pH исследовали методом оптической экстинкционной спектроскопии с использованием УФ излучения на спектрометре "Cary 60".

В качестве источника лазерного излучения использовался лазерный диод, обеспечивающий излучение 808 нм со средней мощностью 3 Вт в непрерывном (CW) или импульсно-периодическом (QCW) режимах [A10]. Режим QCW обеспечивался периодическими импульсами длительностью 0,3 с при мощности 10 Вт с паузой 0,7 с.

4.2.2. Исследование растворимости НЧ ABL Si в водных растворах с различным показателем рН

НЧ ABL Si могут полностью растворяться в биологической среде. Было установлено [43, 134], что время растворения зависит от того, проводилась ли лазерная абляция в нормальной, насыщенной кислородом воде (богатые кислородом условия) или в воде, дезоксигенированной накачкой благородными газами (Ag или He) до и во время эксперимента (бескислородные условия). В работе [134] более окисленные НЧ ABL Si, полученные в богатых кислородом условиях, демонстрировали значительно более быструю кинетику растворения (4–7 дней по сравнению с 3– 4 неделями), что объяснялось относительной рыхлостью ядра наночастиц, богатых кислородными дефектами.

В диссертационной работе была поставлена задача проверить стабильность HЧ ABL Si в прогнозируемых биологических условиях. Впервые провели исследование свойств растворимости HЧ ABL Si в водных растворах с различной кислотностью, т. е. с разным уровнем pH, методом экстинкции. Анализ полученных результатов представлен на рисунке 4.2. На рисунке 4.2а приведена зависимость экстинкции HЧ ABL Si с размерами 20–30 нм от времени хранения в водных средах с различными показателями pH: красная кривая с точкой соответствует pH 5, зелёная кривая с треугольником – pH 7, сиреневая кривая с треугольником – pH 8.

На вставке рисунка 4.26 показаны спектры экстинкции приготовленной водной суспензии ABL Si с концентрацией 0,1 г/л (чёрная кривая) и из того же образца после 10 дней хранения в водном растворе с показателем pH 7 (красная кривая). Как показано на рисунке, интенсивность пика экстинкции после выдержки в водной суспензии ABL Si в растворе с pH 7 в течение 10 дней снизилась в 10 раз, что свидетельствует о процессе растворения ABL Si, т. е. биодеградации.



Рисунок 4.2 – а) Зависимости экстинкции ABL Si с размерами 20–30 нм от времени хранения в водных средах с различными показателями pH (красная кривая с точкой соответствует pH 5, зелёная кривая с треугольником – pH 7, сиреневая кривая с треугольником – pH 8), отмеченные вблизи соответствующих кривых; б) вставка: спектры экстинкции приготовленной водной суспензии ABL Si с концентрацией 0,1 г/л (чёрная кривая) и из того же образца после 10 дней хранения в водном растворе с показателем pH7 (красная кривая)

По данным спектров экстинкции было определено время растворения HЧ в растворах с pH = 5,0, 7,0 и 8,0 (рис. 4.2а). Как показано на рисунке, время растворения зависит от показателя кислотности pH, причём большее время наблюдалось для растворов с более высоким показателем pH, тогда как характерные времена растворения для всех образцов находились в диапазоне нескольких дней. Следует отметить, что время растворения было значительно больше прогнозируемого времени воздействия лазерным излучением (десятки минут) и больше типичного времени накопления PSi *in vivo*, согласно работе [127]. Такое время растворения выглядит благоприятным для применения HЧ ABL Si в биоимаджинге и терапии.

4.2.3. Измерение температуры водных суспензий в присутствии НЧ Si при различных режимах лазерного излучения

С целью изучения влияния длинноволнового когерентного излучения на биологический объект (одноклеточный организм *Paramecium caudatum*) в присутствии кремниевых наночастиц была разработана схема экспериментальная установка, схема которой приведена на рисунке 4.3.

Применялась следующая методика проведения эксперимента: лазерным излучением воздействовали с нижней стороны прозрачной пластиковой кюветы размером поперечного сечения $10 \times 10 \text{ мм}^2$ и высотой 40 мм (рис. 4.1). Площадь поперечного сечения пучка лазерного излучения на дне кюветы составляла около 0,02 мм². Полученные данные фиксировались камерой, подключённой к оптическому микроскопу, и передавались на монитор сопряжённого с экспериментальной установкой компьютера. Были проведены измерения температуры водных суспензий. Температуру водной суспензии при лазерном облучении измеряли цифровым медицинским термометром ТМЦП-1 (МИРЭА, Россия) с датчиком температуры фирмы "Exacon Scientific" (Дания). Термометр имел диапазон измерений от +5 до +50 °C, точность измерения – 0,01 °C, частоту дискретизации – 15 Гц. Датчик температуры диаметром 1 мм располагался на расстоянии 15 мм от дна ячейки, в одном из её углов, чтобы избежать прямого лазерного облучения.

Водная суспензия HЧ ABL Si с концентрацией 0,4 мг/ мл в объёме 1 мл добавлялась в пластиковую кювету к 2 мл суспензии клеток, инкубировалась 30 мин., после чего подвергалась воздействию лазерного излучения в течение 3 мин. Плотность клеток в каждой пробе в начале опыта составляла 10 особей в 1 мл.

На рисунке 4.4а приведены временные зависимости температуры водных суспензий, содержащих только инфузории *Paramecium caudatum* (чёрная кривая), и водных суспензий, содержащих инфузории *Paramecium caudatum* в присутствии HЧ ABL Si (синяя кривая), при лазерном облучении, при непрерывном режиме (CW). На рисунке 4.4б приведены временные зависимости температуры с аналогичной средней интенсивностью в импульсно-периодическом режиме лазерного облучения (QCW) (длительность импульса – $\tau = 0,3$ с, период – T = 1 с). Для водных суспензий инфузорий *Paramecium caudatum* (чёрная кривая) и водных суспензий с инфузориями *Paramecium caudatum* в присутствии НЧ ABL Si (красная кривая).



Рисунок 4.3 – Макет экспериментальной установки для изучения влияния длинноволнового когерентного излучения на биологический объект (одноклеточный организм *Paramecium caudatum*) в присутствии кремниевых наночастиц



Рисунок 4.4 – а – Изменение температуры водных суспензий, содержащих инфузории *Paramecium caudatum* (чёрная кривая), и водных суспензий с инфузориями *Paramecium caudatum* в присутствии НЧ ABL Si (синяя кривая) при непрерывном режиме лазерного облучения; б – изменение температуры для водных суспензий инфузорий *Paramecium caudatum* (чёрная кривая) и водных суспензий с инфузориями *Paramecium caudatum* в присутствии НЧ ABL Si (красная кривая) при импульсно-периодическом режиме лазерного облучения QCW (длительность импульса – $\tau = 0,3$ с, период – T = 1 с). Вставка на панели (б) показывает части этих переходных процессов, расширенные во временной интервал 0,2–0,24 с

Как показано на рисунке, повышение температуры водной суспензии, содержащей инфузории *Paramecium caudatum* в присутствии HЧ ABL Si, значительно выше по сравнению с суспензиями, содержащими инфузориями *Paramecium caudatum* без присутствия HЧ ABL Si. Вставка на рисунке 4.4б показывает части этих переходных процессов, расширенные во временной интервал 0,2–0,24 с.

В то же время следует отметить, что средний рост температуры для режимов облучения CW и QCW был аналогичен. Этот факт указывает на то, что HЧ ABL Si эффективно поглощали лазерное излучение ближнего инфракрасного диапазона. Прямое измерение поглощённой мощности выявило коэффициент экстинкции около k = 0,21 см⁻¹ для суспензии 0,4 мг/мл HЧ ABL Si. Следует отметить, что максимальная температура, достигаемая на пике лазерного импульса в импульсно-периодическом режиме QCW, значительно превышала свою среднюю температуру (вставка на рис. 4.4б).

4.2.4. Исследование жизнеспособности одноклеточных организмов *Paramecium caudatum*

С целью оценки эффективности технологий локальной фотогипертермии с использованием НЧ ABL Si в качестве сенсибилизаторов была проведена серия исследований о выживаемости одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* под действием лазерного излучения. Были приготовлены три кюветы, в каждой из которых находилась суспензия с 10 особями одноклеточных организмов *Paramecium caudatum*, в кюветы были добавлены суспензии НЧ ABL Si. Далее суспензии во второй и третьей кюветах подвергались воздействию лазерного излучения в режимах CW и QCW и проверяли выживаемость биологических объектов. Время воздействия лазерным излучением составило 3 мин. Начальная температура – 22,5 °C. Выживаемость клеток определяли количественно с помощью оптического микроскопа через 60, 90 и 120 мин.

На рисунке 4.5 приведена зависимость относительного количества живых одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* после введения HY ABL Si от времени (чёрные квадраты). После облучения в режиме CW (красные круги) и после облучения в режиме QCW (синие треугольники). Длина волны лазерного излучения – $\lambda = 808$ нм, средняя мощность – 3 Вт.



Рисунок 4.5 – Относительное количество живых одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* в зависимости от времени после введения HЧ ABL Si (чёрные квадраты) с последующим облучением в непрерывном CW (красные круги) и импульсном QCW (синие треугольники) режимах ($\lambda = 808$ нм, средняя мощность 3 Вт)

Анализ результатов исследований выявил значительную разницу в показателях их выживаемости при непрерывном и импульсно-периодическом режимах облучения. Воздействие лазерным излучением при импульсно-периодическом режиме в течение 1 ч приводило к полному разрушению одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* в присутствии ABL Si, в то же время 50 % одноклеточных организмов при аналогичном воздействии лазерным излучением при непрерывном режиме оставались живыми (рис. 4.5).

Анализ видеофиксации процессов облучения в режимах СW и QCW позволил установить следующее. До воздействия лазерным излучением одноклеточные организмы *Paramecium caudatum* свободно перемещались в жидкой среде со скоростью 2 мм/с (рис. 4.6а – это изображение было сделано быстрым снимком движущегося объекта, рис. 4.3 – верхний круг). После воздействия лазерным излучением в импульсно-периодическом режиме (импульсы – 0,3 с, пиковая плотность мощности – 100 Вт/см²) при подаче первого же импульса наблюдалось изменение характера движения: скорость движения увеличивалась. *Paramecium caudatum* резко передвигалась от стенки к стенке кюветы (рис. 4.6б, рис. 4.3 – средний круг). После третьего импульса были обнаружены только медленные движения по круговой траектории. Затем, после 6–7 импульсов, движение почти прекратилось. (рис. 4.6в, г, рис. 4.3 – нижний круг). Стоп-кадрами получили цифровые изображения одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* в водной суспензии ABL Si, которые приведены на рисунке 4.6: а – до воздействия лазерным лучом; б – через 1 мин. после лазерного облучения; в и г – через 3 мин. после лазерного облучения. Стрелки на рисунках б и в указывают на пузырьки вблизи перфорированной мембраны.



Рисунок 4.6 – Цифровые изображения одноклеточных организмов *Paramecium caudatum* в водной суспензии ABL Si: а – до воздействия лазерным лучом; б – через 1 мин. после лазерного облучения; в и г – через 3 мин. после лазерного облучения. Стрелки на рисунках б и в указывают на пузырьки вблизи перфорированной мембраны. Лазерное облучение проводили при $\lambda = 808$ нм в импульсно-периодическом режиме QCW. Начальная температура составляла 22,5 °C

Сравнивая фрагменты а и б рисунка 4.6, можно заметить изменения формы микроорганизмов и их внутренней структуры. До лазерного облучения форма была

вытянутой, внутренняя структура имела чёткие очертания. После облучения удлинение становилось бесформенным, а внутренняя структура нарушалась (внутриклеточный контраст органелл оставался высоким из-за накопления НЧ внутри клеток). Разрушение клеток проиллюстрировано снимками (рис. 4.6 б–г), сделанными через 60 и 180 с интервалами после экспозиции. В течение 3 мин. наблюдения после экспозиции пищеварительные вакуоли внутри клеток увеличивались в размерах, в то время как объём клеток уменьшался, вероятно, из-за частичного разрушения мембраны, т. к. контраст клеточной мембраны значительно уменьшался.

Термолиз клеточной мембраны и её внутренностей был наиболее вероятной причиной гибели клеток в условиях гипертермии. В наших экспериментах пороговая плотность мощности для гибели клеток была ниже 100 Вт/см² даже при относительно низких концентрациях НЧ ABL Si (< 0,08 г/л). Для сравнения были проведены испытания на облучение клеток при отсутствии НЧ ABL Si. Увеличивая плотность мощности лазера, было оценено пороговое значение интенсивности лазерного излучения, которая обеспечивает гибель одноклеточных организмов в воде без НЧ ABL Si. Это значение пороговой интенсивности лазерного излучения составило 150 Вт/см², что было значительно выше, чем в случае присутствия НЧ Si. После обработки одним лазерным импульсом такой интенсивности микроорганизмы оставались живыми, проявляя очень медленное движение в течение 30-50 мин., в то время как применение нескольких импульсов приводило к постепенному снижению способности к движению и последующей гибели одноклеточных организмов. Анализ показал, что при отсутствии НЧ ABL Si лазерная обработка повреждает наиболее поглощающие, контрастирующие клеточные органеллы, такие как макронуклеус, микроядро и пищеварительные вакуоли. В целом сенсибилизирующий эффект HY ABL Si был выражен, что делало возможным разрушение одноклеточных организмов при значительно более низких интенсивностях излучения.

Таким образом, показано, что синтезированные лазером HЧ ABL Si могут быть эффективными сенсибилизаторами локального перегрева при их освещении лазерным излучением в области относительной прозрачности тканей (808 нм). Как следует из испытаний на клеточной модели *Paramecium caudatum*, импульснопериодический режим QCW оказался более эффективным для достижения более высоких температур при высокой пространственной локализации тепловыделения и элиминации клеток с их гибелью, достигающей 100 % гибели клеток при 60минутном облучении при средней мощности лазерного излучения 3 Вт. Более высокую эффективность импульсно-периодического режима QCW по сравнению с непрерывным можно объяснить очень высокой пиковой мощностью на максимумах лазерных импульсов (10 Вт), что привело к серьёзному повреждению одноклеточных организмов. Предложенная фотоиндуцированная гипертермия, сенсибилизированная наночастицами ABL Si, может быть также использована в сочетании с другими подходами, базирующимися на уникальных физико-химических свойствах наноструктур на основе Si.

Анализ экспериментально полученных данных подтвердил, что режим QCW действительно более эффективен для инициирования гипертермии, приводящей к 100%-й гибели клеток даже при относительно низких концентрациях HЧ ABL Si.

4.2. Морфофизиологические изменения неповрежденной поверхности кожи крыс при аппликационном воздействии наночастиц кремния и золота

Применение наночастиц в биологии и медицине возрастает, что связано с их способностью повышать чувствительность и специфичность диагностических средств, а также способностью к адресной доставке лекарств. При лечении онкологических заболеваний наночастицы позволяют уменьшить дозу активного фармакологического агента без уменьшения терапевтического эффекта. Исследование наиболее общих закономерностей проявления биологических и токсических эффектов наночастиц представляет собой наиболее актуальную задачу [135, 136].

В данном исследовании были изучены особенности структурных изменений в эпидермисе и дерме кожи крыс при аппликационном воздействии на её неповреждённую поверхность суспензиями наночастиц золота и кремния, определён уровень свободно радикального окисления липидов и каталазную активность в гомогенатах кожи.

В эксперименте использовались 20 самок белых беспородных крыс средней массой 210 г. Возраст животных составлял шесть месяцев. Самки крыс были разделены на три группы:

I группа (контроль) – животные, на кожу которых наносили физиологический раствор;

II группа – животные, на кожу которых наносили суспензию НЧ кремния *m*PSi в водной среде;

Ш группа – животные, на кожу которых наносили частицы нанозолота в водной взвеси.

Образцы *m*PSi формировались с помощью стандартного метода электрохимического травления (см. гл. 2). Водные суспензии НЧ аблированного золота (ABL Au) со средними размерами 30–50 нм (рис. 4.7) получали с помощью лазерной абляции мишеней из золота в деионизированной воде [83]. Водные суспензии ABL Au, синтезированные лазером с начальной концентрацией 0,1 мг/мл, центрифугировали (12 000 g, 10 мин.) до достижения концентрации 2 мг/мл.



Рисунок 4.7 – Микрофотография ПЭМ ABL Au

Суспензию наночастиц кремния и золота в 0,9%-м водном растворе хлорида натрия в концентрации 0,2 мг/мл наносили 1 раз в день в виде тонкого слоя на выбритый участок кожи животных (межлопаточная область) и оставляли до полного высыхания. Аппликации производили ежедневно в течение 10 дней [137].

Все животные содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. При проведении всех экспериментов учитывали требования Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), Приказу Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г. Фрагмент кожи (0,5 см × 0,5 см) для морфологического исследования забирали непосредственно после декапитации. Животных декапитировали после предварительной наркотизации диэтиловым эфиром. Образцы кожи фиксировали в 10%-м растворе формалина на фосфатном буфере. Материал заливали в парафин. Срезы толщиной 4-5 мкм делали на ротационном микротоме "LaboCut 4055" ("Slee", Германия). Для микроскопии срезы окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в канадский бальзам. Оценивали структурно-функциональные изменения кожи. Микрофотосъёмку гистологических препаратов проводили на микроскопе "AxioScop 40" ("Carl Zeiss", Германия) и "AxioStar" ("Carl Zeiss", Германия) со встроенным TV-адаптером и цифровой видеокамерой "Carl Zeiss Imager", A1,

окуляр W-PI $10\times/23$, объективы: "Achroplan" $20\times/0,45$, $40\times/0,60$, $63\times/0,80$ и $100\times/1,25$ oil. Морфометрический анализ проводили с использованием программы "ImageJ". На микрофотографиях (окраска гематоксилином-эозином) поперечных срезов кожи животных контрольной и опытных групп (по 5 срезов с каждого животного) определяли толщину эпидермиса (мкм), толщину рогового слоя эпидермиса (мкм), толщину зернистого и базального слоёв эпидермиса (мкм), определяли объём базальных кератиноцитов (мкм³). Статистический анализ полученных результатов осуществляли с использованием программы "Statistica 6.0".

Из образца кожи готовили гомогенат, в котором определяли уровень свободнорадикального окисления липидов и каталазную активность [138]. Уровень свободнорадикального окисления определяли по скорости спонтанного перекисного окисления липидов (спПОЛ) и исходному содержанию малонового диальдегида (МДА) в гомогенате кожи по методу И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили в модификации Е. А. Строева и В. Г. Макаровой [139]. Каталазную активность в гомогенате кожи определяли по методу М. А. Королюк и др. [138]. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

Результаты морфологических исследований показали, что нанесение растворов наночастиц золота и кремния на неповреждённую поверхность кожи крыс приводят к ряду характерных изменений в структуре всех слоёв эпидермиса и дермы (табл. 4.1, рис. 4.7–4.10).

Морфометрические	Тип воздействия					
показатели, мкм	Контроль	Наночастицы mPSi	Наночастицы ABL Au			
Толщина эпидермиса	65,3 ± 6,81	69,8±7,82	84,2 ± 7,78			
Толщина рогового слоя эпидермиса	$24,2 \pm 2,2$	$37,6 \pm 3,58^{\theta}$	18,7 ± 1,32*			
Толщина зернистого слоя эпидермиса	8,6±0,33	$12,7 \pm 0,57$	$21,8\pm0,89^{*\Delta}$			
Толщина базального слоя эпидермиса	13,6 ± 1,56	$14,2 \pm 1,25$	$32,9 \pm 1,77^{*\Delta}$			
Объем базальных кератиноцитов	$152,3 \pm 12,25$	$161,7 \pm 14,28$	$176,2 \pm 11,23*$			

Таблица 4.1 – Результаты морфометрического анализа кожи крыс

Примечание: *достоверность различий экспериментальных групп по сравнению с контролем; ^Δдостоверность различий по сравнению с наночастицами mPSi; ^θдостоверность различий экспериментальных групп по сравнению с наночастицами ABL Au.



Рисунок 4.7 – Микроструктура кожи крыс (контрольная группа). Окраска гематоксилином-эозином

Толщина рогового слоя эпидермиса при воздействии наночастиц *m*PSi значительно увеличивалась, в то время как аппликационное воздействие суспензией наночастиц ABL Au, напротив, приводило к уменьшению толщины и истончению рогового слоя эпидермиса. Толщина зернистого и базального слоёв эпидермиса, а также объём базальных кератиноцитов существенно увеличивались при воздействии наночастицами золота.



Рисунок 4.8 – Микроструктура кожи крыс (группа кремниевых наночастиц). Окраска гематоксилином-эозином



Рисунок 4.9 – Микроструктура кожи крыс (группа наночастиц золота). Окраска гематоксилином-эозином

Микроструктура препаратов кожи при действии наночастиц ABL Au изменялась следующим образом: роговой слой эпидермиса истончался, по сравнению с контрольными препаратами чешуйки менее плотно прилегали к зернистому слою, зернистый и базальный слои эпидермиса имели гипертрофированный вид. Коллагеновые волокна в дерме не повреждены, имеют правильную ориентацию.



Рисунок 4.10 – Микроструктура кожи крыс (группа наночастиц золота)

При воздействии суспензии наночастиц *m*PSi происходило существенное утолщение и уплотнение рогового слоя. В зернистом слое присутствовали клетки, напоминающие базальные кератиноциты. Наблюдалась гетероморфность базального слоя эпидермиса. Рисунок коллагеновых волокон в дерме отличается от такового в контроле. Обнаружена некоторая дезориентация волокон.

В целом изменения в эпидермисе и дерме указывают на отсутствие барьерных свойств кожи при действии наночастиц *m*PSi и ABL Au. Можно сделать вывод об активации процессов кератинизации под воздействием наночастиц ABL Au. При воздействии наночастицами mPSi роговой слой эпидермиса уплотнялся, слущивание чешуек с его поверхности было затруднено.

Уровень свободнорадикального окисления в коже изменялся следующим образом (табл. 4.2). Уровень исходного содержания МДА в экспериментальных группах незначительно возрастал в сравнении с аналогичным показателем в контроле, тогда как скорость спПОЛ достоверно возрастала в группах животных, которым наносили аппликации суспензиями *m*PSi и ABL Au в H₂O : NaCl (0,9 %).

Таблица 4.2 – Влияние наночастиц mPSi и ABL Au на уровень свободнорадикального окисления и каталазную активность кожи самок крыс

	Группы животных			
Исследуемые показатели	Контроль	Наночастицы	Наночастицы	
		mPSi	ABL Au	
Исходное содержание МДА в ткани ко-	2.92 ± 0.362	430 ± 0.760	332 ± 0108	
жи (нмольМДА / 500 мг ткани)	$2,72 \pm 0,502$	4,50 ± 0,700	$5,52 \pm 0,100$	
Скорость спонтанного ПОЛ (нмольМДА	8.70 ± 0.880	12 97 + 1 821 *	$21.40 \pm 5.742*$	
на 500 мг ткани за 1 ч инкубации)	0,70 ± 0,000	$12,77 \pm 1,021$	$21,40 \pm 5,742$	
Каталазная активность (мкат/л)	$89,9 \pm 10,00$	$77,7\pm8,00$	$78,0\pm14,94$	

Примечание: *достоверность различий экспериментальных групп по сравнению с контролем.

При этом при нанесении наночастиц mPSi данный показатель вырос в 1,47 раза, тогда как наночастицы ABL Au приводили к повышению скорости спонтанного ПОЛ в 1,13 раза относительно контрольных животных ($p \le 0,05$). Уровень каталазной активности практически не изменялся в сравнении с аналогичным показателем у контрольных самок крыс (табл. 4.2). Установлено, что исследуемые наночастицы *m*PSi и ABL Au не изменяли исходное содержание МДА и каталазную активность в ткани кожи, но способствовали увеличению скорости спонтанного ПОЛ. При этом не было выявлено изменений токсического или дистрофического характера в эпидермисе. На морфологическом и биохимическом уровнях обнаружены процессы активации метаболизма кератиноцитов при воздействии наночастиц ABL Au.

4.3. Выводы по четвертой главе

В главе приведены результаты по исследованию процесса гипертермии в присутствии НЧ Si при лазерном фотонагреве [A3–A5, A10] и свойства биосовместимости НЧ пористого кремния и золота [A9]. Эффективность фототерапии на основе гипертермии была проиллюстрирована на модели одноклеточных организмов *Paramecium caudatum*.

Показано, что синтезированные лазером НЧ ABL Si могут быть эффективными сенсибилизаторами локальной гипертермии при их освещении лазерным излучением в области относительной прозрачности тканей (808 нм).

Установлено, что время растворения наночастиц лазерно-аблированного кремния (ABL Si) зависит от кислотности среды. В кислых средах (PH < 7) время растворения максимально. В щелочной среде (PH > 7) в разбавленных коллоидах характерное время растворения НЧ ABL Si составляет 2 ч.

Показано, что наночастицы лазерно-аблированного кремния (ABL Si) являются сенсибилизаторами локального нагрева клеток (*Paramecium caudatum*) в области ближнего ИК диапазона (808 нм). Установлено, что оптимальным является импульсно-периодический режим лазерного излучения, который обеспечивает элиминацию клеток с их гибелью, достигающей 100 % при 60-минутном облучении при средней мощности 3 Вт.

Установленное время растворения НЧ в растворах с pH = 5,0, 7,0 и 8,0, является благоприятным для применения ABL Si в биоимаджинге и терапии.

Установлено, что наночастицы мезопористого кремния (*m*PSi) и лазерноаблированного золота (ABL Au) обладают свойствами эффективной биосовместимости (отсутствием токсичности и деструктивных изменений). [A8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе исследования были получены следующие результаты:

1. Установлено, что скорость растворения (биодеградации) наночастиц кремния различной морфологии существенно зависит от размера наночастиц и наличия на их поверхности структурных дефектов и оксидных плёнок и составляет для ABL Si (10 нм) 0,1–0,3 нм/ч, *m*PSi (50 нм) – 1 нм/ч, *nc*Si (150 нм) – 5 нм/ч. SiNWs (100 нм размер в поперечном сечении, длина – 10 мкм) – 0 нм/ч в течение двух недель не показали растворимость, независимо от окружающей среды (вода и физиологический раствор), что связано с наличием оксидного слоя на поверхности наночастиц.

2. Для определения температуры наночастиц кремния при фотоиндуцированном нагреве лазерным излучением в водных суспензиях по соотношению интенсивностей стоксовой и антистоксовой компонент КРС впервые была использована методика, позволившая экспериментально определить температуру нагрева наночастиц нанокристаллического кремния (*nc*-Si) и мезопористого кремния (*m*PSi) в зависимости от интенсивности лазерного излучения.

3. Установлено, что при фотоиндуцированном нагреве суспензии наночастиц нанокристаллического кремния (*nc*-Si) компоненты суспензии нагреваются в равной степени. Получен существенный разогрев жидкости (ацетона), приводящий к локальному закипанию при 56 °C.

4. Установлено, что время растворения наночастиц лазерно-аблированного кремния (ABL Si) зависит от кислотности среды. В кислых средах (PH < 7) время растворения максимально. В щелочной среде (PH > 7) в разбавленных коллоидах характерное время растворения HU ABL Si составляет 2 ч.

5. Показано, что наночастицы лазерно-аблированного кремния (ABL Si) являются сенсибилизаторами локального нагрева клеток (*Paramecium caudatum*) в области ближнего ИК диапазона (808 нм). Установлено, что оптимальным является импульсно-периодический режим лазерного излучения, который обеспечивает элиминацию клеток с их гибелью, достигающей 100 % при 60-минутном облучении при средней мощности 3 Вт.

6. Установлено, что наночастицы мезопористого кремния (*m*PSi) и лазерноаблированного золота (ABL Au) обладают свойствами эффективной биосовместимости (отсутствием токсичности и деструктивных изменений).

БЛАГОДАРНОСТИ

В заключение я хотела бы выразить искреннюю благодарность и глубокую признательность моему научному руководителю Ирине Николаевне Завестовской за всестороннюю помощь в научной работе, терпение, внимание и доброе отношение ко мне.

Выражаю благодарность научному консультанту Виктору Юрьевичу Тимошенко – за постоянное внимание к работе, поддержку и помощь в организации и проведении исследований; А. В. Кабашину – за приём и помощь в работе в лаборатории LP-3 AIX-Marseille University; А. Ю. Харину – за полезные обсуждения, помощь в подготовке экспериментов; В. Г. Якунину (физический факультет МГУ) – за помощь в наладке оборудования и проведении серии экспериментов по спектроскопии комбинационного рассеяния света; А. А. Ищенко (МИТХТ) – за предоставленные образцы нанокристаллического кремния; А. А. Павликову (физический факультет МГУ) – за помощь в измерении спектров КРС на микрорамановском спектрометре; Г. И. Целикову и Н. В. Карпову – за предоставленные образцы, полученные методом лазерной абляции; С. С. Абрамчуку и А. А. Попову за измерения в просвечивающем и сканирующем электронных микроскопах.

Я благодарна моим соавторам и коллегам за плодотворное научное сотрудничество. Хотелось бы выразить благодарность А. А. Фроне за помощь в организационных вопросах и постоянную поддержку. Отдельное спасибо студентам, магистрантам и аспирантам лаборатории «Нанотераностика» за поддержку и помощь в проводимых исследованиях.

СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Park, J. H. Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for in vivo applications / J. H. Park, L. Gu, G. V. Maltzahn, E. Ruoslahti, S. N. Bhatia, M. J. Sailor // Nat. Mater. – 2009. – № 8. – P. 331–336. – DOI: <u>10.1038 / nmat2398</u>.

2. Qiu, M. Biocompatible and biodegradable inorganic nanostructures for nanomedicine: silicon and black phosphorus / M. Qiu, A. Singh, D. Wang, J. Qu, M. Swihart, H. Zhang, P. N. Pra-sad // Nano Today. – 2019. – Vol. 25. – P. 135–155. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/j.nantod.</u> 2019.02.012.

3. Kabashin, A. V. Laser Processed Nanosilicon: A Multifunctional Nanomaterial for Energy and Health Care / A. V. Kabashin, A. Singh, M. T. Swihart, I. N. Zavestovskaya, P. N. Prasad // ACS Nano. – 2019. – Vol. 13, № 9. – P. 9841–9847. – URL: https://doi.org/10.1021/acsnano.9b04610.

4. Chirvony, V. Fluorescence and O–1(2) generation properties of porphyrin molecules immobilized in oxidized nano-porous silicon matrix / V. Chirvony, V. Bolotin, E. Matveeva, V. Parkhutik // J. Photochem. Photobiol. A–Chem. – 2006. – Vol. 181. – P. 106–113. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.11.008</u>.

5. Lee, C. The properties of porous silicon as a therapeutic agent via the new photodynamic therapy / C. Lee, H. Kim, Y. J. Cho, W. I. Lee // J. Mater. Chem. – 2007. – Vol. 17. – P. 2648–2653. – URL: <u>https://doi.org/10.1039/B700892A</u>.

6. Tamarov, K. Temperature responsive porous silicon nanoparticles for cancer therapy – spatiotemporal triggering through infrared and radiofrequency electromagnetic heating / K. Tamarov, W. Xu, L. Osminkina, S. Zinovyev, P. Soininen, A. Kudryavtsev, M. Gongalsky, A. Gaydarova, A. Närvänen, V. Timoshenko, V.-P. Lehto // J. Control. Release. – 2016. – № 241. – P. 220–228. – DOI: 10.1016 / j.jconrel.2016.09.028.

7. Tamarov, K. P. Modeling of heat release in aqueous suspensions of solid-state nanoparticles under electromagnetic radio-frequency irradiation / K. P. Tamarov, V. Yu. Timoshenko, A. P. Kabashin, I. N. Zavestovskaya // Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering. – Bellingham, WA : SPIE, 2016. – Vol. 9737. – P. 973706-1–973706-5. – URL: https://doi.org/10.1117/12.2222813.

8. Hong, Ch. In vitro cell tests of pancreatic malignant tumor cells by photothermotherapy based on DMSO porous silicon colloids / Ch. Hong, Ch. Lee // Lasers Med Sci. – London, 2013. – Vol. 29. – P. 221–223. – URL: https://doi.org/10.1007/s10103-013-1316-3.

9. Zhang, X. G. Morphology and formation mechanisms of porous silicon / X. G. Zhang // J. Electrochem. Soc. – 2004. – Vol. 151. – P. C69–C80. – URL: <u>https://doi.org/10.1149/1.1632477</u>.

10. Ischenko, A. A. Nanosilicon: Properties, Synthesis, Applications, Methods of Analysis and Control / A. A. Ischenko, G. V. Fetisov, L. A. Aslanov. – London, New York : CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2015. – URL: https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1781355#213.

11. Han, H. Metal-assisted chemical etching of silicon and nanotechnology applica-tions
/ H. Han, Zh. Huang, W. Lee // Nano Today. – 2014. – Vol. 9. – P. 271–304. – URL: <u>http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2014.04.013</u>.

12. Kabashin, A. V. What theranostic applications could ultrapure laser-synthesized Si nanoparticles have in cancer? / A. V. Kabashin, V. Yu. Timoshenko // Nanomedicine. – 2016. – Vol. 11 (17). – P. 2247–2250. – DOI: 10.2217/nnm-2016-0228.

13. Tolstik, E. Studies of silicon nanoparticles uptake and biodegradation in cancer cells by Raman spectroscopy / E. Tolstik, L. A. Osminkina, C. Matthäus, M. Burkhardt, K. E. Tsurikov, U. A. Natashina, V. Yu. Timoshenko, R. Heintzmann, J. Popp, V. Sivakov // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology & Medicine. – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 1931–1940. – DOI: 10.1016/j.nano.2016.04.004.

Osminkina, L. A. Porous Silicon as a Sensitizer for Biomedical Applications: Minireview / L. A. Osminkina, V. Yu. Timoshenko // Mesoporous Biomater. – 2016. – Vol. 3. – P. 39–48. – DOI: <u>10.1515 / mesbi-2016-0005</u>.

Gongalsky, M. B. Laser-synthesized oxide-passivated bright Si quantum dots for bioimaging / M. B. Gongalsky, A. Pereira, A. A. Manankov, A. A. Fedorenko, A.N. Vasiliev, V. V. Soloviev, A. A. Kudryavtsev, M. Sentis, A. V. Kabashin, V. Yu. Timoshenko // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 24732. – URL: <u>https://doi.org/10.1038/srep24732</u>.

16. Осьминкина, Л. А. Кремниевые наночастицы как усилители ультразвукового воздействия для сонодинамической терапии / Л. А. Осьминкина, А. А. Кудрявцев, С. В. Зиновьев, А. П. Свиридов, Ю. В. Каргина, К. П. Тамаров, В. Н. Никифоров, А. В. Иванов, А. Н. Васильев, В. Ю. Тимошенко // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 261–265.

17. Sviridov, A. P. Lowering of the cavitation threshold in aqueous suspensions of porous silicon nanoparticles for sonodynamic therapy applications / A. P. Sviridov, L. A. Osminkina, A. L. Nikolaev, A. A. Kudryavtsev, A. N. Vasiliev, V. Yu. Timoshenko // Appl. Phys. Lett. – 2015. – Vol. 107. – P. 123107. – URL: https://doi.org/10.1063/1.4931728.

18. Gongalsky, M. B. Porous silicon nanoparticles as biocompatible contrast agents for magnetic resonance imaging / M. B. Gongalsky, Yu. V. Kargina, L. A. Osminkina, A. M. Perepukhov, M. V. Gulyaev, A. N. Vasiliev, Yu. A. Pirogov, A. V. Maximychev, V. Yu. Timoshenko // Applied Physics Letters. – 2015. – Vol. 107. – P. 233702. DOI: <u>10.1063/1.4937731</u>

19. Osminkina, L. A. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer / L. A. Osminkina, A. L. Nikolaev, A. P. Sviridov, N. V. Andronova, K. P. Tamarov, M. B. Gongalsky, A. A. Kudryavtsev, H. M. Treshalina, V. Yu. Timoshenko // Microporous & Mesoporous Materials. – 2015. – Vol. 210. – P. 169–175. – DOI: <u>10.1016/j.micromeso.2015.02.037</u>.

20. Kharin, A. Y. Bi-Modal Nonlinear Optical Contrast from Si Nanoparticles for Cancer Theranostics / A. Y. Kharin, V. V. Lysenko, A. Rogov, Y. V. Ryabchikov, A. Geloen, I. Tishchenko, O. Marty, P. G. Sennikov, R. A. Kornev, I. N. Zavestovskaya, A. V. Kabashin, V. Y. Timoshenko // Advanced Optical Materials. – 2019. – P. 1801728. – DOI: 10.1002/adom.201801728.

21. Erogbogbo, F. Biocompatible luminescent silicon quantum dots for imaging of cancer cells / F. Erogbogbo, K. T. Yong, I. Roy, G. X. Xu, P. N. Prasad, M. T. Swihart // ACS Nano. – 2008. – Vol. 2. – P. 873–878. – URL: <u>https://doi.org/10.1021/nn700319z</u>.

22. Alvarez, S. D. Biomaterials The compatibility of hepatocytes with chemically modified porous silicon with reference to in vitro biosensors / S. D. Alvarez, A. M. Derfus, M. P. Schwartz, S. N. Bhatia et al. // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30. – P. 26–34. – URL: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.09.005.

23. Salonen, J. Mesoporous Silicon in Drug Delivery Applications / J. Salonen, A. M. Kaukonen, J. Hirvonen, V.-P. Lehto // J. of Pharmaceutical Sciences. – 2008. – Vol. 97, №. 2. – P. 632–653. – URL: https://doi.org/10.1002/jps.20999.

24. Chiappini, C. Biodegradable Porous Silicon Barcode Nanowires with Defined Geometry / C. Chiappini, X. Liu, J. R. Fakhoury, M. Ferrari // Advanced Functional Materials. – 2010. – Vol. 20. – P. 2231–2239. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/adfm.201000360</u>.

25. Timoshenko, V. Yu. Porous Silicon in Photodynamic and Photothermal Therapy / V. Yu. Timoshenko // Handbook of Porous Silicon / ed. L. Canham. – Springer Publ., 2014. – URL: <u>https://doi.org/10.1007%2F978-3-319-05744-6_93</u>.

26. Kharin, A. Carbon fluoroxide nanoparticles as fluorescent labels and sonosensitizers for theranostic applications / A. Kharin, O. Syshchyk, A. Geloen, S. Alekseev, A. Rogov, V. Lysenko, V. Timoshenko // Sci. Technol. Adv. Mater. – 2015. – Vol. 16. – P. 044601. – DOI: <u>10.1088 / 1468-6996 / 16/4/044601</u>.

27. Osminkina, L. A. Silicon nanocrystals as photo- and sono-sensitizers for biomedical applications / L. A. Osminkina, M. B. Gongalsky, A. V. Motuzuk, V. Yu. Timoshenko, A. A. Kudryavtsev // Appl. Phys. B: Lasers & Optics. – 2011. – Vol. 105 (3). – P. 665. – URL: https://doi.org/10.1007/s00340-011-4562-8.

28. Low, S. P. Generation of reactive oxygen species from porous silicon microparticles in cell culture medium / S. P. Low, K. A. Williams, L. T. Canham, N. H. Voelcker // J. Biomed. Mater. Res. – 2010, Part A 93. – P. 1124. – DOI: <u>10.1002 / jbm.a.32610</u>.

29. Xiao, L. Porous silicon nanoparticles photosensitizers for singlet oxygen and their phototoxicity against cancer cells / L. Xiao, L. Gu, S. B. Howell, M. J. Sailor // ACS Nano. – 2011. – Vol. 5 (5). – P. 3651. – URL: <u>https://doi.org/10.1021/nn1035262</u>.

30. Sewid, F. A. Singlet oxygen generation by hybrid structures based on CdSe/ZnS quantum dots and tetraphenylporphyrin in organic medium / F. A. Sewid, I. D. Skurlov, D. A. Kurshanov, A. O. Orlova // Chemical Physics Letters. – 2021. – Vol. 765. – P. 138303. – DOI: 10.1016/j.cplett.2020.138303.

31. Kovalev, D. Resonant electronic energy transfer from excitons confined in 110 silicon nanocrystals to oxygen molecules / D. Kovalev, E. Gross, N. Künzner, F. Koch, V. Yu. Timoshenko, M. Fujii // Phys. Rev. Lett. – 2002. – Vol. 89, № 13. – P. 137401. – URL: https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.137401.

32. Gross, E. Spectrally resolved electronic energy transfer from silicon nanocrystals to molecular oxygen mediated by direct electron 115 exchange / E. Gross, D. Kovalev, N. Künzner, F. Koch, V. Vu. Timoshenko, M. Fujii // Phys. Rev. – 2003. – Vol. 68, № 11. – P. 115405. – URL: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevB.68.115405</u>.

33. Low, S. P. Biocompatibility of Porous Silicon / S. P. Low, N. H. Voelcker // Handbook of Porous Silicon / ed. L. T. Canham. – Switzerland : Springer Int. Publ., 2014. – P. 381– 394. – DOI 10.1007/978-3-319-04508-5_38-1

34. Canham, L. Porous Silicon in Brachytherapy / L. Canham, D. Ferguson // Handbook of Porous Silicon / ed. L. T. Canham. – Switzerland : Springer Int. Publ., 2014. – P. 901–908. – DOI: 10.1007/978-3-319-05744-6_90.

35. Lee, C. Porous silicon as an agent for cancer thermotherapy based on near-infrared light irradiation / C. Lee, H. Kim, C. Hong, M. Kim, S. S. Hong, D. H. Lee, W. I. Lee // J. Mater. Chem. – 2008. – Vol. 18. – P. 4790–4795V. – DOI: <u>https://doi.org/10.1039/B808500E</u>.

36. Lee, Ch. Comparison of ox-idized porous silicon with bare porous silicon as a photother-mal agent for cancer cell destruction based on in vitro cell test results / Ch. Lee, Ch. Hong, J. Lee, M. Son, S.-S. Hong // Las. Med. Sci. – 2012. – Vol. 27. – P. 1001. – DOI: 10.1007/s10103-011-1032-9.

37. Hong, C. Porous silicon nanoparticles for cancer photothermotherapy / C. Hong, J. Lee, H. Zheng, S.-S. Hong, C. Lee // Nanoscale Res. Lett. – 2011. – Vol. 6. – P. 321. – DOI: <u>10.1186 / 1556-276X-6-321</u>.

38. Umemura, S. Mechanism of Cell Damage by Ultrasound in Combination with Hematopor-phyrin / S. Umemura, N. Yumita, R. Nishigaki, K. Umemura // Jpn. J. Cancer Res. – 1990. – Vol. 81. – P. 962. – DOI: 10.1111/j.1349-7006.1990.tb02674.x.

39. Yumita, N. Sonodynamic therapy on chemically induced mammary tumor: pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamically induced antitumor effect of galliumporphyrin complex ATX-70 / N. Yumita, N. Okuyama, K. Sasaki, S. Umemura // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2007. – Vol. 60. – P. 891. – URL: <u>https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2004.tb03259.x</u>.

40. Serpe, L. Nanosonotechnology: The next challenge in cancer sonodynamic therapy / L. Serpe, F. Foglietta, R. Canapar // Nanotechnol. Rev. – 2012. – Vol. 1. – P. 173. – DOI: <u>10.1515 / ntrev-2011-0009</u>.

41. Yildirimer, L. Toxicology and clinical potential of nanoparticles / L. Yildirimer, N. T. K. Thanh, M. Loizidou, A. M. Seifalian // Nano Today. 2011. – Vol. 6. – P. 585. – URL: https://doi.org/10.1016/j.nantod.2011.10.001.

42. Osminkina, L. A. Effects of Nanos tructurized Silicon on Proliferation of Stem and Cancer Cell. / L. A. Osminkina, E. N. Luckyanova, M. B. Gongalsky, A. A. Kudryavtsev, A. Kh. Gaydarova, R. A. Poltavtseva, P. K. Kashkarov, V. Yu. Timoshenko, G. T. Sukhikh //
Bull. Exper. Biol. & Med.: Nanotehnol. – 2011. – Vol. 151. – P. 79. – DOI: 10.1007 / s10517-011-1264-5.

43. Tamarov, K. P. Radio frequency radiation-induced hyperthermia using Si nanoparticle-based sensitizers for mild cancer therapy / K. P. Tamarov, L. A. Osminkina, S. V. Zinovyev, K. A. Maximova, J. V. Kargina, M. B. Gongalsky, Yu. Ryabchikov, A. Al-Kattan, A. P. Sviridov, M. Sentis, A. V. Ivanov, V. N. Nikiforov, A. V. Kabashin, V. Yu. Timoshenko // Scientific Reports. – 2014. – Vol. 4, art. 7034. – P. 1–4. – DOI: <u>10.1038 / srep07034</u>.

44. Kabashin, A. V. Si nanoparticles as sensitizers for radio frequency-induced cancer hyperthermia / A. V. Kabashin, K. P. Tamarov, Yu. V. Ryabchikov, L. A. Osminkina, S. V. Zinovyev, J. V. Kargina, M. B. Gongalsky, A. Al-Kattan, V. G. Yakunin, M. Sentis, A. V. Ivanov, V. N. Nikiforov, A. P. Kanavin, I. N. Zavestovskaya, V. Yu. Timoshenko // Proceedings of SPIE. – 2016. – Iss. 9737, id. 97370A. – DOI: <u>10.1117/12.2222814</u>.

45. Morozov, M. O. Photoluminescence properties of silicon nanocrystals grown by nanosecond laser ablation of solid-state targets in an inert gas atmosphere / M. O. Morozov, A. V. Kabashin, V. Timoshenko, I. N. Zavestovskaya // Bulletin of LPI. – 2017. – Vol. 44 (12). – P. 353–356. – URL: https://doi.org/10.3103/S106833561712003X.

46. Orlova, A. O. A method of determining the components of a mixture from the twodimensional luminescence spectra / A. O. Orlova, V. G. Maslov // Journal of Optical Technology. – 2001. Vol. 68 (1). – P. 18. – DOI: 10.1364/jot.68.000018.

47. Xia, B. Co-loading of photothermal agents and anticancer drugs into porous silicon nanoparticles with enhanced chemo-photothermal therapeutic efficacy to kill multidrug-resistant cancer cells / Xia B., Zhang Q., Shi J., Li J., Chen Z., Wang B. // Coll. Surf. B: Biointerf. – 2018. – Vol. 164. – P. 291–298. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.059</u>.

48. Haug, F.-J. Stoichiometry dependence of hardness, elastic properties, and oxidation resistance in TiN/SiN_x nanocomposites deposited by a hybrid process / F.-J. Haug, P. Schwaller, J. Wloka, J. Patscheider, A. Karimi, M. Tobler // J. of Vacuum Sci. and Tech. A: Vacuum, Surfaces, and Films. -2004. - Vol. 22, iss. 4. - P. 1229–1234. - URL: https://www.dora.lib4ri.ch/empa/islandora/object/empa:4176.

49. Кашкаров, П. К. Оптика твёрдого тела и систем пониженной размерности / П. К. Кашкаров, В. Ю. Тимошенко. – Москва : Пульс, 2008.

50. Uhlir, A. Electrolytic Shaping of Germanium and Silicon / A. Uhlir // Bell Syst. Tech. J. – 1956. – Vol. 35, N_{2} 2 – P. 333–347. <u>https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1956.tb02385.x</u>.

51. Osminkina, L. A., Porous silicon nanoparticles as scavengers of hazardous viruses / L. A. Osminkina, V. Yu. Timoshenko, I. P. Shilovsky, G. V. Kornilaeva, S. N. Shevchenko, M. B. Gongalsky, K. P. Tamarov, S. S. Abramchuk, V. N. Nikiforov, M. R. Khaitov, E. V. Karamov // J. Nanopart. Res. – 2014. – Vol. 16. – P. 2430. – URL: https://doi.org/10.1007/s11051-014-2430-2.

52. Anglin, E. Porous silicon in drug delivery devices and materials / E. Anglin, L. Cheng, W. Freeman, M. Sailor // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2008. – Vol. 60 (11). – P. 1266–1277. – DOI: 10.1016/j.addr.2008.03.017.

53. Liu, X. Environmental Science Black silicon: fabrication methods, properties and solar energy applications / X. Liu, P.R. Coxon, M. Peters, B. Hoex et al. // Energy & Environmental Science. – 2014. – Vol. 7. – P. 3223–3263. – URL: <u>https://doi.org/10.1039/C4EE01152J</u>.

54. Korotcenkov, G. Porous Silicon: From Formation to Application: Formation and Properties / G. Korotcenkov. – Boca Raton, Florida : CRC Press, 2015. – Vol. 1. – 423 p. – URL: <u>doi.org/10.1201/b19342</u>.

55. Ressine, A. Porous silicon protein microarray technology and ultra-/superhydrophobic states for improved bioanalytical readout / A. Ressine, G. Marko-Varga, T. Laurell // Biotechnology Annual Review. – 2007. – Vol. 13. – P. 149–199. – DOI: 10.1016/S1387-2656 (07) 13007-6.

56. Gautier, G. Porous silicon for electrical isolation in radio frequency devices: A review / G. Gautier, P. Leduc // Applied Physics Reviews. – 2014. – Vol. 1. – URL: <u>http://dx.doi.org/10.1063/1.4833575</u>.

57. Chazalviel, J. Quantitative analysis of the morphology of macropores on low-doped p-Si / J. Chazalviel, F. Ozanam, N. Gabouze, N. Fellah, R. Weherspohn // J. Electrochem. Soc. – 2002. – Vol. 149. – P. C511–C520. – DOI: 10.1149/1.1507594.

58. Sivakov, V. Silicon nanowire based solar cells on glass: synthesis, optical properties, and cell parameters / V. Sivakov, G. Andrä, A. Gawlik, A. Berger, J. Plentz, F. Falk, S. H. Christiansen // Nano Letters. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 1549–1554. – DOI: <u>10.1021 / nl803641f</u>.

59. Peng, K.-Q. Synthesis of large-area silicon nanowire arrays via self-assembling nanoelectrochemistry / K.-Q. Peng, Y.-J. Yan, S.-P. Gao, J. Zhu // Adv. Mater. – 2002. – Vol. 14, N° 16. – P. 1164–1167. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/1521-4095(20020816)14:16<1164::AID-ADMA1164>3.0.CO;2-E.</u>

60. Peng, K.-Q. Fabrication of single crystalline silicon nanowires by scratching a silicon surface with catalytic metal particles / K.-Q. Peng, J. J. Hu, Y. J. Yan, H. Fang, Y. Xu, S. T. Lee, J. Zhu // Adv. Funct. Mater. – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 387–394. – URL: https://doi.org/10.1002/adfm.200500392.

61. Peng, K.-Q. Uniform, Axial-orientation alignment of one- dimensional single-crystal silicon nanostructure arrays / K.-Q. Peng, Y. Wu, H. Fang, X. Zhong, Y. Xu, J. Zhu // Angew. Chem. Int. Edn. – 2005. – Vol. 44, № 18. – P. 2797–2802. – URL: https://doi.org/10.1002/ange.200462995.

62. Hochbaum, A. I. Single crystalline mesoporous silicon nanowires / A. I. Hochbaum, D. Gargas, Y. J. Hwang, P. Yang // Nano Letters. – 2009. – Vol. 9, № 10. – P. 3550–3554. – DOI: <u>10.1021 / nl9017594</u>.

63. Hochbaum, A. I. Enhanced thermoelectric performance of rough silicon nanowires / A. I. Hochbaum, R. Chen, R. Diaz Delgado, W. Liang, E. C. Garnett, M. Najarian, A. Majumdar, P. Yang // Nature. – 2008. – Vol. 451. – P. 163–167. – DOI: <u>10.1038 / nature06381</u>.

64. Nassiopoulou, A. G. Si nanowires by a single-step metal-assisted chemical etching process on lithographically defined areas: formation kinetics / A. G. Nassiopoulou, V. Gianneta, C. Katsogridakis // Nanoscale Research Lett. – 2011. – Vol. 6. – P. 597. – URL: https://doi.org/10.1186/1556-276X-6-597.

65. Bai, F. Template-free fabrication of silicon micropillar/nanowire composite structure by one-step etching / F. Bai, M. Li, D. Song, R. Huang, B. Jiang, Y. Li // Nanoscale Research Lett. – 2012. – Vol. 7. – P. 557. – URL: <u>https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-557</u>.

66. Tsakalakos, L. Strong broadband optical absorption in silicon nanowire films / L. Tsakalakos, J. Balch, J. Fronheiser, M. Shih, S. F. LeBoeuf, M. Pietrzykowski, P. J. Codella, B. A. Korevaar, O. V. Sulima, J. Rand, A. Davuluru, U. Rapol // Journal of Nanophotonics. – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 1–10. – DOI: <u>10.1117 / 1.2768999</u>.

67. Гусев, А. И. Нанокристаллические материалы / А. И. Гусев, А. А. Ремпель. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2001. – 224 с.

68. Гусев, А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – Москва : ФИЗМАТЛИТ, 2005. – 416 с.

69. Miller, J. C. A brief history of laser ablation / J. C. Miller // Laser ablation: mechanisms and applications – II. – AIP Publishing, 1993. – Vol. 288, № 1. – P. 619–622. – URL: <u>https://doi.org/10.1063/1.44865</u>.

70. Kabashin, A. V. Nanofabrication with Pulsed lasers / A. V. Kabashin, Ph. Delaporte,
A. Pereira, D. Grojo, R. Torres, Th. Sarnet, M. Sentis // Nanoscale Res. Lett. – 2010. – Vol. 5. –
P. 454–463. – DOI: <u>10.1007 / s11671-010-9543-z</u>.

71. Barcikowski, S. Properties of nanoparticles generated during femtosecond laser machining in air and water / S. Barcikowski, A. Hahn, A. V. Kabashin, B. N. Chichkov // Applied Phys. A. – 2007. – Vol. 87. – P. 47–55. – DOI: 10.1007/s00339-006-3852-1.

72. Zavestovskaya, I. N. Analysis of the nonlinear absorption mechanisms in ablation of transparent materials by high-intensity and ultrashort laser pulses / I. N. Zavestovskaya, P. G. Eliseev, O. N. Krokhin, N. A. Men'kova // Applied Physics A. – 2008. – Vol. 92 (4). – P. 903–906. – DOI: 10.1007/s00339-008-4609-9.

73. Dolgaev, S. I. Nanoparticles produced by laser ablation of solids in liquid environment / S. I. Dolgaev, A. V. Simakin, V. V. Voronov, G. A. Shafeev, F. Bozon-Verduraz // Appl. Surf. Sci. – 2002. – Vol. 186. – P. 546. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/S0169-4332(01)00634-1</u>.

74. Umezu, I. Surface hydrogenation of silicon nanocrystallites during pulsed laser ablation of silicon target in hydrogen background gas / I. Umezu, M. Takata, A. Sugimura // J. Appl. Phys. – 2008. – Vol. 103. – P. 114309. – URL: <u>https://doi.org/10.1063/1.2938051</u>.

75. Rioux, D. Silicon nanoparticles produced by femtosecond laser ablation in water as novel contamination-free photosensitizers / D. Rioux, M. Laferriere, A. Douplik, D. Shah,

L. Lilge, A. V. **Kabashin** M. M. Meunier // J. of Biomedical Optics. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 021010. – DOI: <u>10.1117 / 1.3086608</u>.

76. Umezu, I. Synthesis of photoluminescent colloidal silicon nanoparticles by pulsed laser ablation in liquids / I. Umezu, H. Minami, H. Senoo, A. Sugimura / I. Umezu, H. Minami, H. Senoo, A. Sugimura // Journal of Physics: Conference Series. – 2007. – Vol. 59. – P. 392–395. – DOI: <u>10.1088 / 1742-6596 / 59/1/083</u>

77. Wolkin, M. V. Electronic States and Luminescence in Porous Silicon Quantum Dots: The Role of Oxygen / M. V. Wolkin, J. Jorne, P. M. Fauchet, G. Allan, C. Delerue // Phys. Rev. Lett. – 1999. – Vol. 82. – P. 197–200. – DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.82.197</u>.

78. Yang, S. Size and Structure Control of Si Nanoparticles by Laser Ablation in Different Liquid Media and Further Centrifugation Classification / S. Yang, W. Cai, H. Zhang, X. Xu, H. Zeng // J. Phys. Chem. C. – 2009. – Vol. 113. – P. 19091–19095. – URL: https://doi.org/10.1021/jp907285f.

79. Taheri, M. Optical and structural characteristics of silicon nanoparticles thin film prepared by laser ablation / M. Taheri, F. Hajiesmaeilbaigi, A. Motamedi // Thin Solid Films. – 2011. – Vol. 519. – P. 7785–7788. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/j.tsf.2011.06.028</u>.

80. Intartaglia, R. Influence of organic solvent on optical and structural properties of ultra-small silicon dots synthesized by UV laser ablation in liquid / R. Intartaglia, K. Bagga, A. Genovese, A. Athanassiou, R. Cingolani, A. Diasproa, F. Brandia // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2012. – Vol. 14. – P. 15406–15411. – URL: <u>https://doi.org/10.1039/C2CP42195J</u>.

81. Vendamani, V. S. Synthesis of ultra-small silicon nanoparticles by femtosecond laser ablation of porous silicon / V. S. Vendamani, Hamad Syed, V. Saikiran, A.P. Pathak, Rao S. Venugopal, V. V. Ravi Kanth Kumar, S. V. S. Nageswara Rao // J. Mater. Sci. – 2015. – Vol. 50. – P. 1666–1672. – DOI: <u>10.1007/s10853-014-8727-9</u>.

82. Kabashin, A. V. Laser Ablation-Based Synthesis of Nanomaterials / A. V. Kabashin,
M. Meunier // Recent Advances in Laser Processing of Materials. – Amsterdam : Elsevier,
2006. – Ch. 1. – P. 1–35. – DOI: <u>10.1016/j.jphotochem.2006.06.008</u>.

83. Al-Kattan A. Recent advances in laser-ablative synthesis of bare Au and Si nanoparticles and assessment of their prospects for tissue engineering applications / A. Al-Kattan, V. P. Nirwan, A. Popov, Y. V. Ryabchikov, G. Tselikov, M. Sentis, A. Fahmi, A. V. Kabashin // Int. J. of Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, № 6. – Q1. – URL: https://doi.org/10.3390/ijms19061563.

84. Kharin, A. Yu. Effect of silicon target porosity on laser ablation threshold: molecular dynamics simulation / A. Yu. Kharin, M. S. Grigoryeva, I. N. Zavestovskaya, V. Yu. Timoshen-ko // Laser Phys. Lett. – 2021. – Vol. 18, № 7. P. 1–5. – DOI: <u>https://doi.org/10.1088/1612-202X/ac0914</u>.

85. Al-Kattan, A. Laser ablation-assisted synthesis of plasmonic Si@Au core-satellite nanocomposites for biomedical applications // A. Al-Kattan, V. P. Nirwan, A. Popov, Yu. V. Ryabchikov, G. Tselikov, M. Sentis, A. Fahmi, A. V. Kabashin // Nanomaterials. – 2021. – Vol. 11, № 3. – Q1. – P. 1–13. – URL: <u>https://doi.org/10.3390/nano11030592</u>.

86. Ерошова, О. И. Структурные свойства кремниевых наночастиц, изготовленных методом импульсной лазерной абляции в жидких средах / О. И. Ерошова, П. А. Перминов, С. В. Заботнов, М. Б. Гонгальский, А. А. Ежов, Л. А. Головань, П. К. Кашкаров // Кристаллография. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 942–947.

87. Кардона, М. Рассеяние света в твердых телах / М. Кардона. – Москва : Мир, 1979. – С. 379.

88. Кардона, М. Основы физики полупроводников / М. Кардона. – Москва : Физматлит, 2002. – С. 560.

89. Compaan, A. Phonon population by nanosecond-pulsed Raman scattering in Si / A. Compaan, M. C. Lee and G. J. Trott // Phys. Rev B. – 1985. – Vol. 32. – P. 6731–6741. – DOI: 10.1103/physrevb.32.6731.

90. Stolz, H. J. Raman spectroscopy as a surface sensitive technique on semiconductors /
H. J. Stolz, G. Abstreiter // J. Vac. Sci. Tech. – 1981. – Vol. 19, iss. 3. – P. 415–418. – DOI: 10.1116/1.571067.

91. Головань, Л. А. Исследование пористого кремния методами комбинационного рассеяния света и генерации второй гармоники / Л. А. Головань, А. В. Зотеев, П. К. Каш-каров, В. Ю. Тимошенко // Письма в ЖТФ. – 1994. – Т. 20, вып. 8. – С. 37–41.

92. Jian, Zi Raman shifts in nanocrystals / Jian Zi et al. // Appl. Phys. Lett. – 1996. – Vol. 69, iss. 2. – P. 200–202. – URL: <u>https://doi.org/10.1063/1.117371</u>.

93. Campbell, H. The effect of microcrystal size and shape on the one phonon raman spectra of crystalline semiconductors / H. Campbell, P. M. Fauchet // Solid State Comm. – 1986. – Vol. 58, № 10. – P. 739–743. – DOI: <u>10.1016/0038-1098 (86) 90513-2</u>.

94. Fauchet, P. M. Raman spectroscopy of low-dimensional semiconductors / P. M. Fauchet and I. H. Campbell // Crit. Rev. Solid State Mater. Sci. – 1988. – Vol. 14. – P. S79–S101. – URL: doi.org/10.1080/10408438808244783.

95. Ахманов, С. А. Физическая оптика : учебник / С. А. Ахманов, С. Ю. Никитин. – 2-е изд. – Москва : Московский гос. ун-т ; Наука, 2004. – 656 с.

96. Зи, С. Физика полупроводниковых приборов / С. Зи. – Москва : Мир, 1984. – С. 455.

97. Compaan, A. Resonance Raman scattering in Si at elevated temperatures / A. Compaan, H. J. Trodahl // Phys. Rev. B. – 1984. – Vol. 29. – P. 793–801. – DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevB.29.793.

98. Jellison Jr., G. E. Optical functions of silicon between 1.7 and 4.7 eV at elevated temperatures / G. E. Jellison, Jr., F. A. Modine // Phys. Rev. B. – 1983. – Vol. 27. – P. 7466–7472. – URL: <u>https://doi.org/10.1063/1.357378</u>.

99. Wolf, Ingrid De. Raman spectroscopy: about chips and stress / Ingrid De Wolf // J. Spectroscopy Europe. – 2003. – Vol. 15, iss. 2. – P. 6–13. – URL: https://www.spectroscopyeurope.com/article/raman-spectroscopy-about-chips-and-stress.

100. Hart, R. Temperature dependence of Raman scattering in silicon / T. R. Hart, R. L. Aggarwal, B. Lax // Phys. Rev. B. -1970. - Vol. 1, No 2. -P. 638. - DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevB.1.638.

101. Landolt-Bornstein: Numerical Data in Science and Technology. Group 3. – 1982. – Vol. 17, subvol. A. – P. 43–48.

102. Richter, H. The one phonon Raman spectrum in microcrystalline silicon / H. Richter, Z. P. Wang, L. Ley // Solid State Communications. – 1981. – Vol. 39. – P. 625–629. – URL: https://doi.org/10.1016/0038-1098(81)90337-9.

103. Маслова, Н. Е. Исследование нанокристаллов кремния в слоях субоксида кремния методом комбинационного рассеяния света / Н. Е. Маслова, А. А. Антоновский, Д. М. Жигунов, В. Ю. Тимошенко, В. Н. Глебов, В. Н. Семиногов // ФТП. – 2010. – Т. 44, вып. 8. – С. 1074.

104. Gupta, S. K. Modified phonon confinement model for size dependent Raman shift and linewidth of silicon nanocrystals / S. K. Gupta, P. K. Jha // Solid State Commun. – 2009. – Vol. 149, iss. 45–46. – P. 1989–1992. – URL: https://doi.org/10.1016/j.ssc.2009.08.036.

105. Zi, J. Comparison of models for Raman spectra of Si nanocrystals / J. Zi, K. Zhang, X. Xie // Phys. Rev. B. – 1997. – Vol. 55. – P. 9263. DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevB.55.9263.

106. Papadimitriou, D. Porous Silicon of Variable Porosity under High Hydrostatic Pressure: Raman and Photoluminescence Studies / D. Papadimitriou, Y. S. Raptis, A. G. Nassio-poulou, G. Kaltsas // Phys. Stat. Sol. A. – 1998. – Vol. 165. – P. 43. – DOI: 10.1002/(SICI)1521-396X(199801)165:1<43::AID-PSSA43>3.0.CO;2-K.

107. Perichon, S. Measurement of porous silicon thermal conductivity by micro-Raman scattering / S. Perichon, V. Lysenko, B. Remaki, and D. Barbier // J. Appl. Phys. – 1999. – Vol. 86. – P. 4700. – URL: <u>https://doi.org/10.1063/1.371424</u>.

108. Gupta, R. Laser-Induced Fano Resonance Scattering in Silicon Nanowires / R. Gupta, Q. Xiong, C. K. Adu, U. J. Kim, P. C. Eklund // NanoLett. – 2003. – Vol. 3, iss. 5. – P. 627–631. – URL: https://doi.org/10.1021/nl0341133.

109. Mamichev, D. A. Enhanced Raman scattering in grooved silicon matrix / D. A. Mamichev, V. Y. Timoshenko, A. V. Zoteyev, L. A. Golovan, E. Y. Krutkova, A. V. Laktyunkin, T. S. Perova // Physica Status Solidi (b). – 2009. – Vol. 246 (1). – P. 173–176. – DOI: 10.1002/pssb.200844163.

110. Su, Z. Temperature-Dependent Raman Scattering of Silicon Nanowires / Z. Su, J. Sha, G. Pan, J. Liu, D. Yang, C. Dickinson, W. Zhou // J. Phys. Chem. – 2006. – Vol. 110. – P. 1229. – URL: https://doi.org/10.1021/jp0558690.

111. Doerk, G. S. Temperature dependence of Raman spectra for individual silicon nanowires / G. S. Doerk, C. Carraro, R. Maboudian // Phys. Rev. B. – 2009. – Vol. 80. – P. 073306. – URL: https://journals.aps.org/prb/abstract/10.1103/PhysRevB.80.073306. 112. Piscanec, S. Raman spectroscopy of silicon nanowires / S. Piscanec, M. Cantoro,
A.C. Ferrari, J.A. Zapien, Y. Lifshitz, S.T. Lee, S. Hofmann, J. Robertson // Phys. Rev. B. –
2003. – Vol. 68. – P. 241312. – DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevB.68.241312</u>.

113. Niu, J. Temperature dependence of the first-order Raman scattering in silicon nanowires / J. Niu, J. Sha, D. Yang // Scr. Mater. – 2006. – Vol. 55. – P. 183. – URL: https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2006.03.060.

114. Scheel, H. Raman scattering on silicon nanowires: The thermal conductivity of the environment determines the optical phonon frequency / H. Scheel, S. Reich, A.C. Ferrari, M. Cantoro, A. Colli, C. Thomsen // Appl. Phys. Lett. – 2006. – Vol. 88. – P. 233114. – URL: https://doi.org/10.1063/1.2210292.

115. Newby, P. J. Amorphization and reduction of thermal conductivity in porous silicon by irradiation with swift heavy ions / P. J. Newby, B. Canut, J.-M. Bluet, S. Gomes, M. Isaiev, R. Burbelo, K. Termentzidis, P. Chantrenne, L. G. Frechette, V. Lysenko // J. Appl. Phys. – 2013. – Vol. 114. – P. 014903. – URL: <u>https://doi.org/10.1063/1.4812280</u>.

116. Petriev, V. M. Nuclear nanomedicine using Si nanoparticles as safe and effective carriers of 188Re radionuclide for cancer therapy. V. M. Petriev, V. K. Tischenko, A. A. Mikhailovskaya, A. A. Popov, G. Tselikov, I. Zelepukin, S. M. Deyev, A. D. Kaprin, S. Ivanov, V. Yu. Timoshenko, P. N. Prasad, I. N. Zavestovskaya & A. V. Kabashin // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9. – URL: <u>https://doi.org/10.1038/s41598-018-38474-7</u>.

117. Rodichkina, S. P. Raman diagnostics of photoinduced heating of silicon nanowires prepared by metal-assisted chemical etching / S. P. Rodichkina, L. A. Osminkina, M. Isaiev, A. V. Pavlikov, A. V. Zoteev, V. A. Georgobiani, K. A. Gonchar, A. N. Vasiliev, V. Yu. Timoshenko // Appl. Phys. B: Lasers and Optics. – 2015. – Vol. 121 (3). – P. 337–344. – DOI: <u>10.1007/s00340-015-6233-7</u>.

118. Osminkina, L. A. Optical properties of silicon nanowire arrays formed by metalassisted chemical etching: Evidences for light localization effect / L. A. Osminkina, K. A. Gonchar, V. S. Marshov, K. V. Bunkov, D. V. Petrov, L. A. Golovan, F. Talkenberg, V. A. Sivakov, V. Yu. Timoshenko // *Nanoscale Res. Lett.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1–6. – URL: https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-524.

119. Rodichkina, S. P. Probing of Free Charge Carriers in Nanostructured Silicon Layers by Attenuated Total Reflectance Technique / S. P. Rodichkina, T. Nychyporuk, A. Pastushenko, V. Yu. Timoshenko // Physica status solidi – Rapid Research Letters. – 2018. – Vol. 12 (9). – P. 1800224. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/pssr.201800224</u>.

120. Fjeldly, T. A. Effects of free carrierson zone-center vibrational modes in heavily doped p-type Si II Optical Modes / T. A. Fjeldly, F. Cerdeira, M. Cardona // Phys. Rev. B. – 1973. – Vol. 8 (10). – P. 4723–4733. – DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevB.8.4734</u>.

121. Maslova, N. E. Raman studies of silicon eanocrystals embedded in silicon suboxide layers / N. E. Maslova, A. A. Antonovsky, D. M. Zhigunov, V. Yu. Timoshenko, V. N. Glebov,

V. N. Seminogov // Semiconductors. – 2010. – Vol. 44. – P. 1040–1043. – DOI: 10.1134/S1063782610080154.

122. Gaisler, S. V. Analysis of Raman spectra of amorphous-nanocrystalline silicon films / S. V. Gaisler, O. I. Semenova, R. G. Sharafutdinov, B. A. Kolesov // Phys. Solid State. – 2004. – Vol. 46. – P. 1528–1532. – URL: <u>https://doi.org/10.1134/1.1788789</u>.

123. Schmidt, V. Silicon nanowires: a review on aspects of their growth and their electrical properties / V. Schmidt, J. V. Wittemann, S. Senz, U. Gösele // Adv. Mater. – 2009. – Vol. 21. – P. 2681–2702. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/adma.200803754</u>.

124. Balkanski, M. Anharmonic effects in light scattering due to optical phonons in silicon / M. Balkanski, R. F. Wallis, E. Haro // American Physical Rev. B. – 1983. – Vol. 28, № 4. –
P. 1928–1934. – DOI: <u>https://doi.org/10.1103/PhysRevB.28.1928</u>.

125. Konstantinovic, M. J. Raman scattering in cluster-deposited nanogranular silicon films / M. J. Konstantinovic, S. Bersier, X. Wang, M. Hayne, P. Lievens, R. E. Silverans, V. V. Moshchalkov // Phys. Rev. B. – 2002. – Vol. 66. – P. 161311(R). – DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevB.66.161311.

126. Kargina, Yu. V. Silicon Nanoparticles prepared by plasma-assisted ablative synthesis: physical roperties and potential biomedical applications / Yu. V. Kargina, A. M. Perepukhov, A. Yu. Kharin, E. A. Zvereva, A. V. Koshelev, S. V. Zinovyev, A. V. Maximychev, A. F. Alykova, N. V. Sharonova, V. P. Zubov, M. V. Gulyaev, Y. A. Pirogov, A. N. Vasiliev, A. A. Ischenko, V. Yu. Timoshenko // Phys. Status Solidi A. – 2019. – Vol. 216. – P. 1800897. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/pssa.201800897</u>.

127. Gu, L. In vivo time-gated fluorescence imaging with biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles / L. Gu, D. J. Hall, Z. Qin, E. Anglin, J. Joo, D. J. Mooney, S. B. Howell, M. J. Sailor // Nat. Commun. – 2013. – Vol. 4. – P. 2326. – URL: https://doi.org/10.1038/ncomms3326.

128. Baati, T. Ultrapure laser-synthesized Si-based nanomaterials for biomedical applications: In vivo assessment of safety and biodistribution / T. Baati, A. Al-Kattan, M. A. Esteve, L. Njim, Yu. Ryabchikov, F. Chaspoul, M. Hammami, M. Sentis, A. V. Kabashin, D. Braguer // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 25400. – URL: <u>https://doi.org/10.1038/srep25400</u>.

129. Plattner, H. My favorite cell – Paramecium / H. Plattner // BioEssays. – 2002. – Vol. 24. P. 649–658. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/bies.10112</u>.

130. Fujishima, M. Paramecium caudatum acquires heat-shock resistance in ciliary movement by infection with the endonuclear symbiotic bacterium Holospora obtuse/ M. Fujishima, M. Kawai, R. Yamamoto // FEMS Microbiol. Lett. – 2005. – Vol. 1. – P. 101–105. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.11.053</u>.

131. Krenek, S. Thermal performance curves of Paramecium caudatum: A model selection approach / S. Krenek, T. U. Berendonk, T. Petzoldt // Eur. J. Protistol. – 2011. – Vol. 2. – P. 124–137. – URL: <u>https://doi.org/10.1016/j.ejop.2010.12.001</u>.

132. Pace, D. M. The effect of temperature on respiration in Paramecium aurelia and Paramecium caudatum / D. M. Pace, K. K. Kimura // J. Cell. Comp. Physiol. – 1944. – Vol. 24. – P. 173–183. – URL: <u>https://doi.org/10.1002/jcp.1030240303</u>.

133. Baronzio, G. A brief overview of hyperthermia in cancer treatment / G. Baronzio, G. Parmar, M. Ballerini, A. Szasz // J. Integr. Oncol. – 2014. – Vol. 3. – P. 1–10. – URL: https://doi.org/10.4172/2329-6771.1000115.

134. Blandin, P. Femtosecond laser fragmentation from waterdispersed microcolloids: Toward fast controllable growth of ultrapure Si-based nanomaterials for biological applications / P. Blandin, K. A. Maximova, M. B. Gongalsky, J. F. Sanchez-Royo, V. S. Chirvony, M. Sentis, V. Yu. Timoshenko, A. V. Kabashin // J. Mater. Chem. B. – 2013. – Vol. 1. – P. 2489–2495. – URL: <u>https://doi.org/10.1039/C3TB20285B</u>.

135. Al-Kattan, A. Ultrapure laser-synthesized Si nanoparticles with variable oxidation states for biomedical applications / A. Al-Kattan, Y. V. Ryabchikov, T. Baati, V. Chirvony, J. F. Sánchez-Royo, M. Sentis, D. Braguer, V. Yu. Timoshenko, M. A. Estève, A. V. Kabashin // J. Mater. Chem. B. – 2016. – Vol. 4. – P. 7852–7858. – URL: <u>https://doi.org/10.1039/c6tb02623k</u>.

136. Durnev, A. D. Toxicology of nanoparticles / A. D. Durnev // Bull. of Exp. Biol. and Med. – 2008. – Vol. 145 (1). – P. 78–80. – DOI:10.1007/s10517-008-0005-x

137. Durnev, A. D. Evaluation of Genotoxicity and Reproductive Toxicity of Silicon Nanocrystals / A. D. Durnev, A. S. Solomina, N. O. Daugel-Dauge, A. K. Zhanataev, E. D. Schroeder, E. P. Nemova, O. V. Schroeder, V. A. Veligura, L. A. Osminkina, V. Yu. Timoshenko, S. B. Seredenin // Bull. of Exp. Biol. and Med. – 2010. – Vol. 149 (4). – P. 445–449. – URL: <u>https://doi.org/10.1007/s10517-010-0967-3</u>.

138. Kasimova, S. K. The effect of sulphide-silt therapeutic mud on free-radical skin homeostasis / S. K. Kasimova, E. I. Kondratenko, A. V. Stepanova // Natural Sciences. – 2012. – Vol. 4. – P. 73–77.

139. Korolyuk, M. A. Method for the determination of catalase activity / M. A. Korolyuk, L.
I. Ivanova, I. G. Mayorov, V. E. Tokarev // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ Статьи в журналах, индексируемых в Web of Science, Scopus и рецензируемых ВАК РФ

А1. Алыкова, А. Ф. Оптические методы диагностики наночастиц кремния для применения в биомедицине / А. Ф. Алыкова, И. Н. Завестовская, В. Ю. Тимошенко // Физическое образование в вузах. – 2018. – Т. 24, № 1С. – С. 128–131.

A2. Alykova, A. F. Raman diagnostics of silicon nanocrystals dissolution in aqueous medium / A. F. Alykova, I. N. Zavestovskaya, V. G. Yakunin, V. Yu. Timoshenko // J. of Phys.: Conference Series. – 2018. – Vol. 945. – P. 012002. – URL: <u>doi.org/10.1088/1742-6596/945/1/012002</u>.

A3. Alykova, A. F. Effect of long-wavelength coherent radiation on a biological object (unicellular organism Paramecium Caudatum) in presence of silicon nanoparticles / A. F. Alykova,

N. V. Karpov V. A., Oleshenko, O. V. Karpukhina, O. M. Alykova, V. V. Bezotosniy,
S. M. Klimentov, V. Yu. Timoshenko, I. N. Zavestovskaya // J. of Phys.: Conference Series. –
2019. – Vol. 1189. – P. 012035. – DOI: 10.1088/1742-6596/1189/1/012035.

А4. Алыкова, А. Ф. Изучение возможности использования кремниевых наночастиц в качестве сенсибилизаторов для лазерной фотогипертермии / А. Ф. Алыкова, В. А. Олещенко, О. В. Карпухина, В. В. Безотосный, В. Ю. Тимошенко, И. Н. Завестовская // Физическое образование в вузах. – 2019. – Т. 25, № 2С. – С. 181–183.

А5. Рогачев, М. В. Система автоматического управления воздействием импульсного лазера на одноклеточный организм Paramecium Caudatum / М. В. Рогачев, А. Ф. Алыкова, О. М. Алыкова, В. В. Смирнов // Физическое образование в вузах. – 2019. – Т. 25, № 2С. – С. 271–273.

A6. Kargina, Yu. V. Silicon Nanoparticles Prepared by Plasma-Assisted Ablative Synthesis: Physical Properties and Potential Biomedical Applications // Yu. V. Kargina, A. M. Perepukhov, A. Yu. Kharin, E. A. Zvereva, A. V. Koshelev, S. V. Zinovyev, A. V. Maximychev, A. F. Alykova, N. V. Sharonova, V. P. Zubov, M. V. Gulyaev, Yu. A. Pirogov, A. N. Vasiliev, A. A. Ischenko, V. Yu. Timoshenko // Physica Status Solidi A. – 2019. – Vol. 216, iss. 14. – DOI: 10.1002/pssa.201800897.

A7. Alykova, A. F. Optical methods of silicon nanoparticle diagnostics for applications in biomedicine / A. F. Alykova, V. G. Yakunin, V. Yu. Timoshenko, I. N. Zavestovskaya // J. of Biomed. Photonics & Engineering. – № 020304. – DOI: <u>10.18287/JBPE19.05.020304</u>.

A8. Kondratenko, E. I. Morphophysiological changes in the intact surface of rat skin under the application of silicon and gold nanoparticles / E. I. Kondratenko, N. A. Lomteva, V. Yu. Timoshenko, A. F. Alykova, S. K. Kasimova, I. N. Zavestovskaya, L. A. Yakovenkova // J. of Phys.: Conference Series. – 2019. – Vol. 1399. – P. 022039. – DOI: <u>10.1088/1742-6596/1399/2/022039</u>.

A9. Yakunin, V. G. Raman spectroscopy of silicon nanowires formed by metal-assisted chemical etching / V. G. Yakunin, R. B. Asilbaeva, S. P. Rodichkina, A. F. Alykova, A. Zh. Turmukhambetov, V. Yu. Timoshenko // J. of Phys.: Conference Series. – 2019. – Vol. 1348, № 1. – P. 012025. – DOI: <u>10.1088/1742-6596/1348/1/012025</u>.

A10. Oleshchenko, V. A. Localized infrared radiation-induced hyperthermia sensitized by laser-ablated silicon nanoparticles for phototherapy applications / V. A. Oleshchenko, A. Yu. Kharin, A. F. Alykova, O. V. Karpukhina, N. V. Karpov, A. A. Popov, V. V. Bezotosnyia, S. M. Klimentov, I. N. Zavestovskay, A. V. Kabashin, V. Yu. Timoshenko // J. Pre-proofs: Applied Surface Science. – 2020. – DOI: <u>10.1016/j.apsusc.2020.145661</u>.

A11. Alykova, A. F. Measurement of Silicon Nanoparticles Temperature by Raman Spectroscopy / A. F. Alykova, M. S. Grigoryeva, I. N. Zavestovskaya, V. Yu. Timoshenko // J. of Biomed. Photonics & Engineering. – 2021. – DOI: <u>10.18287/JBPE21.07.010303</u>.

Публикации в сборников трудов международных и всероссийских конференций:

C1. Bazylenko, T. Yu. Optical diagnostics of silicon nanoparticles for cancer theranostic applications / T. Yu. Bazylenko, A. Yu. Kharin, A. F. Alykova, K. R. Umbetalieva, Yu. A. Aleshenko, V. Lysenko, V. Yu. Timoshenko, I. N. Zavestovskaya, S. I. Derzhavin, S. M. Klimentov, A. V. Kabashin // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine : Book of Abstracts of the 2nd International Symposium, October 10–14, 2017. – Moscow : MEPhI, 2017. – P. 130–132.

C2. Alykova, A. F. Comparative study of silicon and silicon carbide nanoparticles laser ablated in water / A. F. Alykova, G. I. Tselikov, A. A. Popov, A. V. Danilov, A. Yu. Kharin, V. V. Bezotosnyi, V. A. Oleshechenko, N. V. Karpov, I. N. Zavestovskaya, A. V. Kabashin, V. Yu. Timoshenko // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine : Book of Abstracts of the 2nd International Symposium, October 10–14, 2017. – Moscow : MEPhI, 2017. – P. 141.

С3. Алыкова, А. Ф. Диагностика методом КР-спектроскопии растворения нанокристаллов кремния в водных растворах / А. Ф. Алыкова, И. Н. Завестовская, В. Ю. Тимошенко // Ломоносов – 2018 : мат-лы Междунар. молодёжного науч. форума / отв. ред. И. А. Алеш-ковский, А. В. Андриянов, Е. А. Антипов. – Москва : МАКС Пресс, 2018. – ISBN 978-5-317-05800-5.

С4. Алыкова, А. Ф. Изучение процессов биодеградации наночастиц кремния в водных растворах методом рамановской спектроскопии для применения в биомедицине / А. Ф. Алыкова, И. Н. Завестовская, В. Ю. Тимошенко // Современные проблемы физики и технологий : тез. докл.в VII-я Междунар. молодёжной науч. школы-конференции, 16–21 апреля 2018 г. – Москва : НИЯУ МИФИ, 2018. – Ч. 2. – С. 43–45.

C5. Alykova, A. F. Influence of nanoparticles of porous silicon and gold on free-radical homeostasis of the skin of rats / A. F. Alykova, N. A. Lomteva, E. I. Kondratenko, V. Yu. Timoshenko, S. K. Kasimova, O. M. Alykova, I. N. Zavestovskaya // The 3rd International Symposium Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. October 15–17, 2018 : Book of Abstracts. – Moscow : MEPhI, 2018. – C. 72–75.

С6. Алыкова, А. Ф. Оптические методы диагностики наночастиц кремния для применения в биомедицине / А. Ф. Алыкова // XVI Всероссийский молодёжный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике : сб. тр. (Самара, 13–17 ноября 2018 г.). – Москва : Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН, 2018. – С. 41–48.

С7. Алыкова, А. Ф. Кремниевые наночастицы в качестве сенсибилизаторов для лазерной фотогипертермии / А. Ф. Алыкова, И. Н. Завестовская // Ломоносов – 2019 : мат-лы Междунар. молодёжного научного форума / отв. ред. И. А. Алешковский, А. В. Андриянов, Е. А. Антипов. – Москва : МАКС Пресс, 2019. – ISBN 978-5-317-06100-5.

С8. Алыкова, А. Ф. Исследование возможности использования кремниевых наночастиц в качестве фотосенсибилизаторов для лазерной фотогипертермии // А. Ф. Алыкова, О. М. Алыкова, В. В. Безотосный, И. Н. Завестовская, Н. В. Карпов, О. В. Карпухина, С. М. Климентов, В. А. Олещенко, В. Ю. Тимошенко // Современные проблемы физики и технологий : тез. докл. VIII-й Междунар. молодёжной науч. школы-конференции, 15–20 апреля 2019 г. – Москва : НИЯУ МИФИ, 2019. – Ч. 1. – С. 55–57.

С9. Алыкова, А. Ф. Использование спектроскопии комбинационного рассеяния света для контроля температуры наночастиц кремния / А. Ф. Алыкова, И. Н. Завестовская, В. Ю. Тимошенко // XVIII Всероссийский молодёжный Самарский конкурс-конференция научных работ по оптике и лазерной физике : сб. тр. (Самара, 10–14 ноября 2020 г.). – Москва : Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН, 2020. – С. 35–42.

С10. Алыкова, А. Ф. Исследование фотогипертермии в присутствии кремниевых наночастиц методом комбинационного рассеяния света / А. Ф. Алыкова, В. Г. Якунин, И. Н. Завестовская, В. Ю. Тимошенко // Необратимые процессы в природе и технике : тр. одиннадцатой Всерос. конференции : в 2 ч. / Мин-во науки и высшего образования РФ, Московский гос. тех. ун-т им. Н. Э. Баумана. – Москва : МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2021. – С. 100–103.