Письма в ЖЭТФ, том 122, вып. 10, с. 693 – 702

Особенности нагрева при лазерном возбуждении и цитотоксичность наночастиц HfO_2–Yb_2O_3

П. А. Рябочкина[+1)], *А. С. Алексеева*[+], *А. С. Бикеев*[+], *О. А. Куликов*[+], *В. И. Шляпкина*[+], *Н. Ю. Табачкова*[*], *Т. В. Волкова*[+], *Н. В. Сидорова*[+], *В. С. Бобров*[+], *М. В. Герасимов*[+]

[+]*Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, 430005 Саранск, Россия*

[*]*Институт общей физики им. А. М. Прохорова РАН, 119991 Москва, Россия*

Поступила в редакцию 19 августа 2025 г.
После переработки 13 октября 2025 г.
Принята к публикации 21 октября 2025 г.

Исследованы морфология и фазовый состав концентрационного ряда наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 0, 5, 10, 15, 30$), полученных методом соосаждения. Выполнен сравнительный анализ характеристик теплового излучения, возникающего при возбуждения наночастиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 лазерным излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм и высокой плотностью мощности. Проведены исследования цитотоксичности наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 15, 30$). Показано, что увеличение содержания Yb_2O_3 в частицах с 15 до 30 мол. % и воздействие на них лазерным излучением с длиной волны 980 нм увеличивает цитотоксическое действие данных частиц в 2 раза в отношении клеточной линии Mh22.

DOI: 10.31857/S0370274X25110228

1. Введение. В работах [1–9] сообщается, что при возбуждении диэлектрических наночастиц с высокой концентрацией редкоземельных (РЗ) ионов лазерным излучением с высокой плотностью мощности, соответствующим полосе поглощения этих ионов, происходит сильный нагрев наночастиц, который сопровождается возникновением широкополосного "белого" излучения.

В [5, 6] предложен механизм, приводящий к значительному нагреву нанопорошков ортофосфата иттрия, легированных ионами Yb^{3+}, при возбуждении уровня $^2F_{5/2}$ этих ионов лазерным излучением с длиной волны 970 нм и высокой плотностью мощности. Он связан с нелинейным взаимодействием ионов Yb^{3+} друг с другом и с дефектами кристаллической решетки этих нанопорошков. В результате данного взаимодействия электроны переходят в зону проводимости, взаимодействуют с фононами кристаллической решетки, что приводит к значительному нагреву нанопорошков, который сопровождается возникновением широкополосного "белого" излучения.

В работе [7] выявлено, что нагрев и возникновение широкополосного "белого" излучения характерно также для диэлектрических нанопорошков (YPO_4, YVO_4), легированных ионами Er^{3+}, при их возбуждении интенсивным лазерным излучением с длинами волн 1550 и 970 нм, соответствующим полосам поглощения $^4I_{15/2} \rightarrow {}^44I_{13/2}$, $^4I_{15/2} \rightarrow {}^4I_{9/2}$ ионов Er^{3+}. В работе [8] показано, что при возбуждении интенсивным лазерным излучением наиболее ярко процесс нагрева и возникновение широкополосного "белого" излучения проявляется для нанопорошков твердых растворов диоксида циркония, легированных РЗ-ионами. В соответствии с полученными в работах [5–8] результатами, в [10] показана принципиальная возможность использования нагрева диэлектрических нанопорошков диоксида циркония с редкоземельными ионами для усиления теплового действия на биологическую ткань при воздействии на нее лазерным излучением при терапии поверхностных опухолей.

В дальнейшем в ходе экспериментов *in vivo* (на мышах) выявлено, что терапия при внутриопухолевом введении суспензии частиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 или нанесении их на поверхность опухолевой ткани с последующим воздействием лазерным излучением с длиной волны 970 нм оказывает противоопухолевое действие в отношении злокачественной опухоли меланомы B16 [11]. Наиболее эффективное терапевтическое действие достигается при внутриопухолевом введении суспензии частиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3, что проявляется в интенсивном ингибировании опухолевого роста и большей медиане выживаемости животных

1)e-mail: ryabochkina@mail.ru

с опухолью. В [11] отмечается, что у выживших животных не наблюдалось рецидивов в течение одного года после удаления опухоли.

Кристаллохимическим аналогом диоксида циркония является диоксид гафния и его твердые растворы [12]. При этом HfO2 характеризуется более высокой температурой плавления ($\sim 2780\,°$C) по сравнению с диоксидом циркония ($2680\,°$C), превосходной механической и коррозионной стойкостью. Также для него характерны высокий коэффициент поглощения нейтронов, высокая плотность (9.6 г/см^3) и низкая теплопроводность. Эти свойства позволяют использовать его в качестве защитного покрытия термопар в устройствах атомной промышленности, а также в качестве теплозащитного покрытия в двигателях и оборудовании химического производства, работающих при высоких температурах.

Кроме того, ряд исследователей и разработчиков предлагают использовать HfO_2 для биологических (биосенсорных, биотранспортных и радиосенсибилизированных) применений [13]. Отмечается, что наночастицы HfO_2 с высоким атомным номером демонстрируют большой потенциал для будущих практических применений в онкологии [14–19]. Например, компанией Nanobiotix разработан продукт NBTXR3 на основе наночастиц HfO_2 со специальным покрытием, усиливающий воздействие высокоэнергетического излучения на опухоль [15]. По мнению авторов [19], наночастицы HfO_2 можно отнести к неорганическим соносенсибилизаторам, запускающим процесс образования свободных радикалов и синглетного кислорода, обладающих цитотоксическим действием.

Значительный интерес к использованию наночастиц HfO_2 в медицине, а также результаты выполненных нами ранее исследований по использованию в терапии поверхностных опухолей наночастиц ZrO_2–Yb_2O_3 при воздействии на них лазерным излучением с длиной волны 980 нм [11] определили цель настоящей работы. Она заключалась в исследовании морфологии, фазового состава, закономерностей нагрева при возбуждении лазерным излучением с длиной волны 980 нм, а также цитотоксичности концентрационного ряда наночастиц HfO_2–Yb_2O_3, полученных методом соосаждения.

2. Материалы и методы. Синтез прекурсоров нанопорошков HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) осуществлялся методом обратного соосаждения. Для получения нанопорошков использовались следующие реактивы: гидроксид натрия (ЧДА), гафний хлорид безводный (ХЧ), иттербий хлорид гексагидрат (ОСЧ).

В процессе синтеза раствор оксихлорида циркония и нитрата иттербия (0.1 M) по каплям добавляли к разбавленному раствору аммиака водного 25 % (раствор аммиака брался с 20 %-м избытком) при постоянном перемешивании. После завершения процесса прикапывания раствор перемешивали на магнитной мешалке в течение 8 ч. После осаждения осадок многократно промывали дистиллированной водой методом декантации для удаления продуктов реакции и высушивали в сушильном шкафу при температуре $100\,°$C в течение 3 ч.

Для получения нанопорошков HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) порошки прекурсоров прокаливали при температуре $500\,°$C в течение 2 ч.

Для исследования особенностей морфологии наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) применялся метод просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с использованием микроскопа JEOL 2100 с рабочим напряжением 200 кВ.

Фазовый состав нанопорошков HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) исследовали методом рентгеновской дифрактометрии и спектроскопии комбинационного рассеяния света (КРС). Рентгенограммы зарегистрированы на дифрактометре Empyrean производства компании PANalitical B.V. (CuK_α-излучение, $\lambda = 1.5414$ Å) с гониометром вертикального типа и детектором PIXcel 3D. Обработка полученных рентгенограмм выполнялась с использованием программного пакета HighScore Plus (Panalytical). Для анализа фазового состава и определения параметров структуры использовался метод Ритвельда.

Спектры КРС порошков HfO_2–Yb_2O_3 зарегистрированы с использованием конфокального микроскопа-спектрографа Renishaw InVia в диапазоне волновых чисел от 50 до 1050 см$^{-1}$. В качестве источника возбуждения применялось излучение YAG:Nd лазера с длиной волны $\lambda = 532$ нм и максимальной мощностью 500 мВт. Измерения проводились при комнатной температуре. Для каждого из четырех исследуемых образцов спектры регистрировались в семи разных точках. Это позволяло учесть возможную неоднородность распределения частиц и повысить достоверность полученных данных. В каждой точке осуществлялось накопление сигнала со временем экспозиции 80 с, а также оптимизировалась мощность лазерного излучения, что позволяло избежать превышения максимально допустимого значения интенсивности и искажения спектра при сохранении высокого соотношения сигнал/шум.

Регистрация спектров излучения наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) осуществлялась с использованием спектрометра Aurora 4000. В качестве источника возбуждения использовался полупроводниковый лазерный диод с $\lambda_{em} = 980$ нм с максимальной выходной мощностью 2 Вт. Контроль мощности лазерного излучения осуществлялся с помощью измерителя мощности ThorLabs PM100D.

Излучение фокусировалось на поверхность нанопорошков с помощью собирающей линзы с фокусным расстоянием 5 см. Диаметр перетяжки пучка лазерного излучения определялся методом сканирующего ножа и составил 350 мкм.

Для исключения второго порядка излучения возбуждения при регистрации спектров излучения использовался светофильтр СЗС-5 толщиной 2 см. Все измерения проводились при комнатной температуре. Цветовая температура излучения оценивалась описанным в [20] методом спектральной пирометрии из спектров излучения, корректированных на спектральную чувствительность установки.

Исследование цитотоксичности частиц оксида гафния 15 и 30 % проводили на клеточной культуре гепатомы мыши Mh22a (ИНЦ РАН; ООО "БиолоТ"). В экспоненциальную фазу роста клетки рассеивались в 96-луночный планшет в концентрации 4 тыс. клеток/лунка и инкубировались 24 ч в стандартных условиях на среде DMEM с добавлением 10 % FBS и антибиотиков (пенициллин-стрептомицин) при 5 % CO_2 и температуре 37 °C. На клеточную культуру воздействовали лазерным излучением с длиной волны 980 нм (Skylight-980, США) при плотности мощности 1.5 Вт/см^2.

Образцы нанопорошков HfO_2–Yb_2O_3 ресуспендировали в физиологическом растворе натрия. Цитотоксическое действие определяли при концентрациях в лунке планшета: 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0.78, 0.39 мг/мл. Через 24 часа инкубации с внесенной суспензией клеточную культуру облучали лазером с длиной волны излучения 980 нм и мощностью 1.5 Вт, время экспозиции составило 2 мин. Суммарная доза составила 180 Дж/см^2.

Через 24 часа после облучения клеточную культуру обрабатывали трипсином. Открепившиеся клетки отмывали от трипсина и частиц переносили в новый 96-луночный планшет со свежей средой. После 24 часов инкубации жизнеспособность клеток оценивали методом МТТ [21]. Для этого культуральную среду в планшетах заменяли на раствор МТТ (3-(4.5-диметилтиазол-2-ил)-2.5-дифенил) и инкубировали до восстановления кристаллов формазана, образование которых контролировали при помощи инвертированного светового микроскопа. Для солюбилизации кристаллов добавляли 150 мкл ДМСО, планшет инкубировали встряхиванием при 37 °C в течение 20 мин. Измерение оптической плотности (OD) проводили с использованием ридера Varioskan Lux (Thermo Scientific, США) на длине волны 570 нм и референсной длине волны излучения 670 нм. Результаты измерений представлены как OD(образца)/OD (контроля) $\cdot$ 100 %. Жизнеспособность клеток во всех экспериментальных группах оценивали относительно контрольной серии лунок (негативный контроль), в которые не помещались образцы частиц и не производилось лазерного облучения. В качестве позитивного контроля выступали клетки, которые подвергали лазерному облучению, но без внесения суспензии из частиц.

Статистическую значимость различий в жизнеспособности клеточной культуры определяли с использованием U-критерия Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0.05$. Эксперимент повторяли трижды ($n = 3$). Данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение.

Исследование пространственной локализации частиц относительно клеток исследовали с помощью оптического микроскопа Axio Imager Z2 Vario, Carl Zeiss (Германия) с использованием метода циркулярного дифференциально-интерференционного контраста (DIC) при различном положении плоскости фокусировки микроскопа. Клетки Mh22 рассаживались в пластиковые чашки Петри (диаметр 30 мм) в количестве 2 млн/чашка и культивировались в соответствующей среде 48 ч, после чего к клеткам добавляли суспензию частиц HfO_2–Yb_2O_3 в культуральной среде для достижения концентрации 10 мг/мл. После добавления частиц часть клеток облучали лазером с длиной волны 980 нм по описанной выше схеме, остальные клетки инкубировались в условиях темноты. Через 24 часа после облучения клеток производили анализ с помощью оптического микроскопа методом DIC.

3. Морфология и структура наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3. На рисунке 1 a–e приведены ПЭМ изображения наночастиц HfO_2 и HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 0$, 5, 10, 15, 30). Из данного рисунка видно, что средний размер частиц составляет от 10 до 5 нм при увеличении концентрации Yb_2O_3. Следует заметить, что наночастицы значительно агломерированы.

Рисунки 2a–h иллюстрируют результаты фазового анализа наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30).

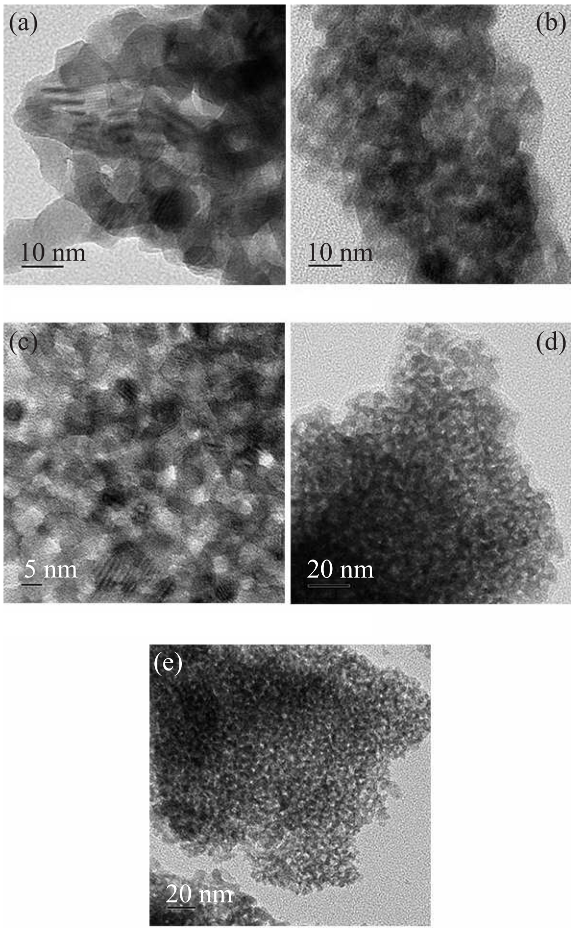

Рис. 1. ПЭМ изображения наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 0$, 5, 10, 15, 30)

На рисунке 2a, b показаны рентгенограммы нанопорошков HfO_2 и HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30). Анализ рентгенограммы нанопорошков HfO_2, выполненный с использованием метода Ритвельда, свидетельствует о том, что они представляют собой двухфазную систему, включающую моноклинную и кубическую фазы. Содержание моноклинной фазы составляет 75 %, кубической – 25 %. Из рентгенограмм HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) следует, что все нанопорошки данного концентрационного ряда характеризуются кубической структурой.

При этом необходимо заметить, что ширина линий на рентгенограммах увеличивается с ростом концентрации стабилизирующего оксида Yb_2O_3 от 5 до 30 мол. %. Данный факт свидетельствует об уменьшении области когерентного рассеяния, что, по-видимому, связано с увеличением дефектности структуры наночастиц HfO_2–Yb_2O_3 с высоким содержанием Yb_2O_3.

График зависимости параметра решетки кубической структуры от концентрации стабилизирующего оксида Yb_2O_3 для концентрационного ряда твердых растворов HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30), приведенный на рис. 2c, свидетельствует о том, что она соответствует закону Вегарда.

Спектры КРС, зарегистрированные в различных точках на поверхности концентрационного ряда нанопорошков HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 0$, 5, 10, 15, 30), приведены на рис. 2d–h. Из рисунка 2d видно, что спектр КРС нанопорошков HfO_2 соответствует моноклинной структуре [22]. Для нанопорошков HfO_2–5 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–10 мол. % Yb_2O_3 (рис. 2 e, f) в спектрах КРС, зарегистрированных в разных точках поверхности этих нанопорошков, наряду с линиями, отвечающими кубической структуре, выявлены моды колебаний, характерные для моноклинной фазы. Отсутствие рефлексов, соответствующих моноклинной фазе на рентгенограммах данных порошков, по-видимому, обусловлено невысоким процентным содержанием данной фазы в общем объеме нанопорошков.

Следует также заметить, что вид спектров КРС порошков HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 (рис. 2g) свидетельствует о наличии в них как кубической фазы, так и γ_1-структуры, детальное исследование которой проводилось в работах [23–25]. Авторы [23–25] отмечают, что существование γ_1 и γ_2-форм можно зарегистрировать только с помощью КРС спектроскопии. Проведенные в этих работах исследования методом РФА идентифицировали эти структуры как тетрагональные. Вывод об исключительной роли КРС исследований в идентификации γ_1 и γ_2-форм впоследствии был подтвержден в работе японских исследователей [26]. Для нанопорошков HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 (рис. 2h) в спектрах КРС наряду с характерными линиями кубической структуры присутствуют линии, наблюдаемые авторами [26] в спектрах составов порошков на основе диоксида гафния, характеризующиеся γ_1, γ_2-формами, а также тетрагональной структурой.

Возбуждение нанопорошков HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) излучением с длиной волны $\lambda = 980$ нм и значениями плотности мощности в интервале 1.3–2.1 кВт/см^2 приводило к возникновению широкополосного “белого” излучения в видимой области спектра. Соответствующие спектры излучения при возбуждении нанопорошков излучением с $\lambda = 980$ нм и плотностью мощности $J = 2.1$ кВт/см^2 приведены на рис. 3. На вставке к рис. 3 показаны спектры излучения концентрационного ряда нанопорошков HfO_2–Yb_2O_3 и спектр излучения вольфрамовой лампы с цветовой температурой 2796 K без учета корректировки на спектральную чувствитель-

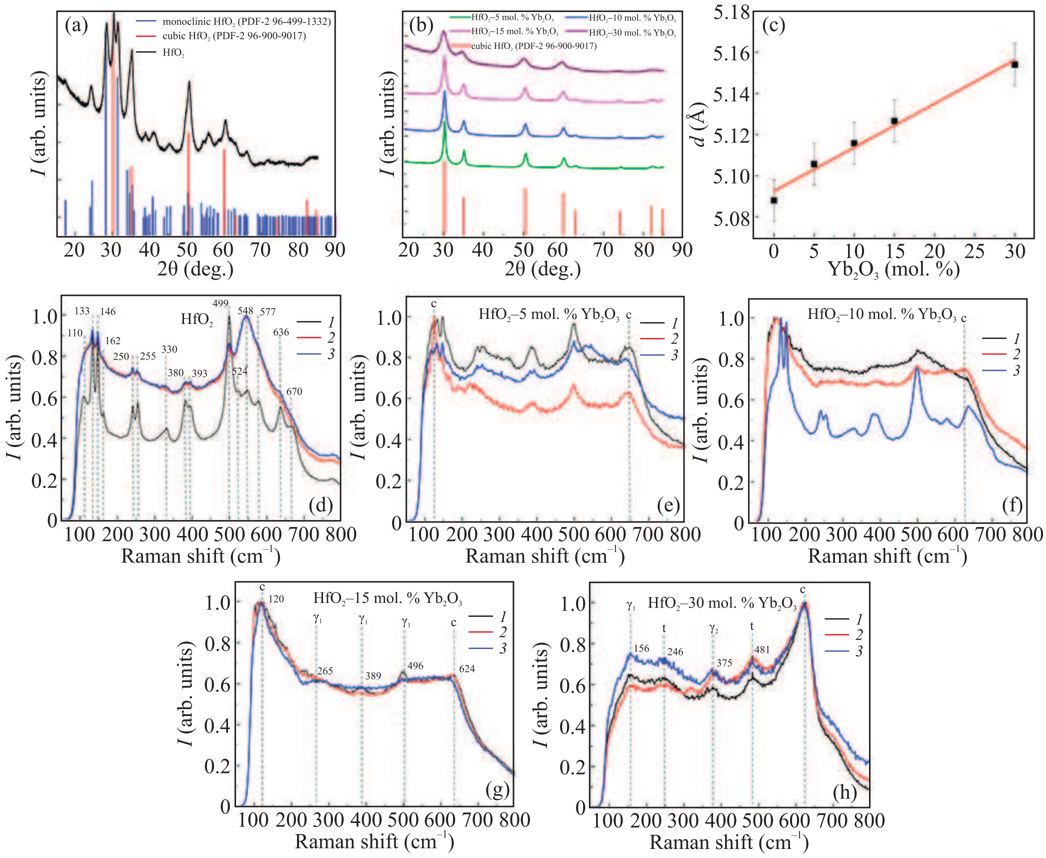

Рис. 2. (Цветной онлайн) Дифрактограммы нанопорошков: HfO_2 (a), HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) (b). Зависимость параметра решетки кубической структуры твердых растворов HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 0$, 5, 10, 15, 30) от концентрации стабилизирующего оксида Yb_2O_3 (c). Спектры КРС нанопорошков: HfO_2 (d), HfO_2–5 мол. % Yb_2O_3 (e), HfO_2–10 мол. % Yb_2O_3 (f), HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 (g), HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 (h)

ность установки. С учетом результатов работ [5–8], а также сравнительного анализа спектров излучения наночастиц HfO_2–Yb_2O_3 со спектром излучения вольфрамовой лампы сделан вывод о том, что они имеют тепловую природу.

Выше отмечалось, что при проведении экспериментов *in vivo* на мышах показано, что терапия с введением внутрь опухоли суспензии частиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и последующем воздействии лазерным излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм оказывает противоопухолевое действие в отношении злокачественной опухоли меланомы B16 [11]. В соответствии с этим, в настоящей работе представлялось интересным выполнить сравнительный анализ характеристик широкополосного "белого" излучения для нанопорошков HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3, возникающего при воздействии на них лазерным излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм и высокой плотностью мощности.

Следует заметить, что визуальное наблюдение "белого" свечения нанопорошков HfO_2–Yb_2O_3 и ZrO_2–Yb_2O_3 при их возбуждении лазерным излучением с длиной волны $\lambda_{exc} = 980$ нм и одинаковой плотностью мощности излучения выявило, что в случае нанопорошков HfO_2-Yb_2O_3 оно является менее ярким. В качестве примера на рис. 4a показано изображение, иллюстрирующее "белое" свечение нанопорошков ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 при их возбуждении излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм и плотностью мощности $J = 2.1$ кВт/см^2.

Оценка цветовой температуры методом спектральной пирометрии [20] из спектров излучения, приведенных на рисунке 4, показывает, что соответствующее значение для HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 равно 2517 K. Это значение ниже цветовой температуры, определенной из спектра широкополосного излучения нанопорошков ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3, которая является близкой к цветовой температуре лампы равной 2796 K.

Зависимости интенсивности излучения от мощности возбуждающего излучения в логарифмиче-

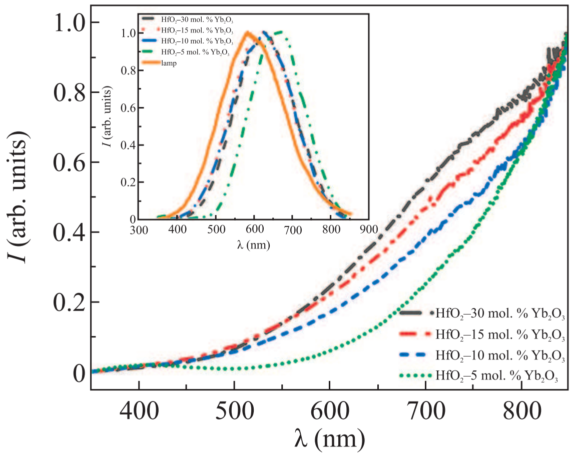

Рис. 3. (Цветной онлайн) Спектры излучения частиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) при возбуждении наночастиц лазерным излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм и плотностью мощности $J = 2.1$ кВт/см^2 (на вставке: спектры излучения наночастиц и вольфрамовой лампы с цветовой температурой 2796 K без корректировки на спектральную чувствительность установки)

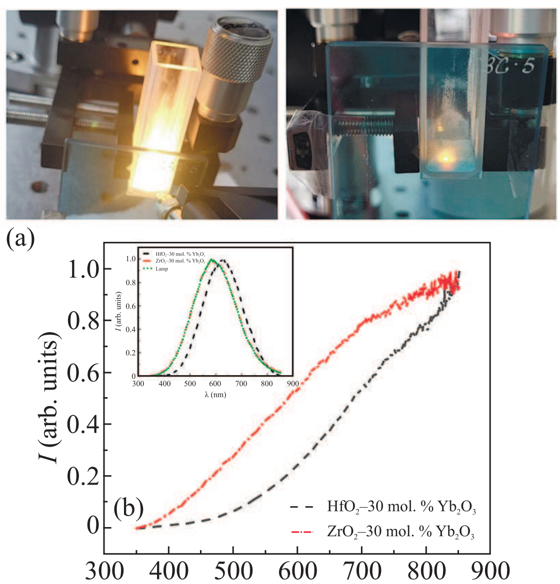

Рис. 4. (Цветной онлайн) Изображение, иллюстрирующее “белое” свечение (a), спектры излучения частиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 при возбуждении излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм, $J = 2.1$ кВт/см^2 (b) (на вставке к рисунку показаны спектры излучения нанопорошков и вольфрамовой лампы с цветовой температурой 2796 K без учета корректировки на спектральную чувствительность установки)

ских координатах $I(P)$ для ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 приведены на рис. 5. Из рисунка 5 следует, что процессы возникновения широ-

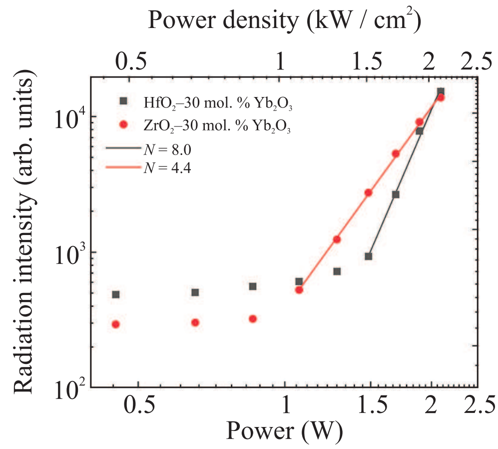

Рис. 5. (Цветной онлайн) Зависимости интенсивности излучения от мощности излучения возбуждения $I \sim PN$ в логарифмических координатах для ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3. Для ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3–$\lambda_{exc} = 980$ нм, $\lambda_{det} =$ $= 590$ нм, для HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 – $\lambda_{exc} = 980$ нм, $\lambda_{det} = 624$ нм

кополосного “белого” излучения, возникающего при возбуждении нанопорошков ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 излучением с длиной волны 980 нм с высокой плотностью, мощности являются нелинейными. Однако, значение тангенса угла наклона, определенное на линейном участке зависимости, для нанопорошков HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 в два раза выше по отношению к аналогичному значению для нанопорошков ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3. Из рисунка 5 также следует, что для нанопорошков HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 характерно более высокое пороговое значение плотности мощности лазерного излучения с длиной волны 980 нм при котором возникает тепловое излучение.

Представленные выше отличия характеристик широкополосного “белого” излучения нанопорошков HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3, возникающего при их возбуждении лазерным излучением с длиной волны 980 нм и высокой плотностью мощности, по отношению к нанопорошкам ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 не связаны с особенностям их морфологии. Об этом свидетельствуют изображения ПЭМ наночастиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3, показанные на рис. 6a, b.

В соответствии с этим, причина различных характеристик широкополосного “белого” излучения наночастиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 может быть связана с различными значениями их теплопроводности, которая влияет на процесс нагрева при их возбуждении

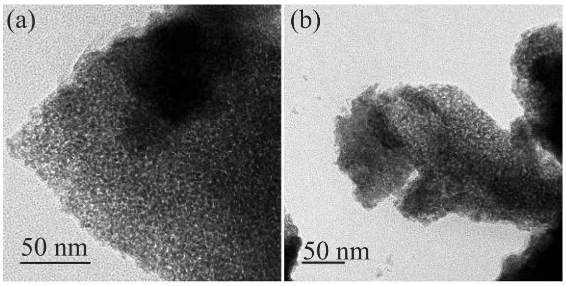

Рис. 6. ПЭМ изображения наночастиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 (a) и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 (b)

лазерным излучением. Другая причина может быть связана с особенностями формирования дефектов структуры, связанных с кислородными вакансиями в наночастицах ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3. Наличие таких дефектов, как отмечалось выше, значительным образом влияет на переход электронов в зону проводимости при воздействии на наночастицы с высокой концентрацией РЗ ионов лазерного излучения с высокой плотностью мощности и значением длины волны, соответствующей полосе поглощения данного иона.

Исследования цитотоксичности *in vitro* на клеточной культуре наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 15$, 30) выявили следующее. В группах негативного и позитивного контроля не было зафиксировано достоверных различий жизнеспособности клеточной культуры. В группе клеток с воздействием лазерным излучением жизнеспособность была выше, чем у интактных клеток через 24 ч (100.2 ± 3.2 %).

Во всех экспериментальных группах для обеих концентраций стабилизирующего оксида иттербия была отмечена собственная цитотоксичность при высоких концентрациях (50–3.125 мг/мл) по сравнению с негативным и позитивным контролем. Воздействие лазерного излучения с длиной волны 980 нм вызывает повышение токсичности, что может быть связано как с нагревом частиц и клеток, так и культуральной среды.

Для частиц HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 концентрация в 3.125 мг/мл являлась пороговой для развития темновой и фотоиндуцированной токсичности спустя 24 ч от момента облучения.

При концентрации частиц 50 мг/мл воздействие лазера достоверно снижало жизнеспособность клеток с 35.0 ± 1.2 до 9.1 ± 1.0 %. При концентрации 25 мг/мл воздействие лазера снижало жизнеспособность клеточной культуры с 44.8 ± 2.2 до 8.5 ± 0.4 %. При концентрации 12.5, 6.25 и 3.125 мг/мл выживаемость клеток без воздействия излучением лазера составила 23.5 ± 1.7 %, 40.8 ± 2.5 %, 54.2 ± 1.7 % соответственно. При тех же концентрациях частиц в культуральной среде, но после воздействия лазерным излучением выживаемость клеток была достоверно ниже: 13.2 ± 2.0 %, 30.3 ± 0.6 %, 34.8 ± 2.6 % соответственно (рис. 7a).

Исследование цитотоксичности частиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 выявило следующее. Пороговая концентрация суспензии для развития темновой токсичности была аналогична HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 – 3.125 мг/мл, однако фотоиндуцированная токсичность достоверно определялась при больших разведениях суспензии. До значения концентрации частиц 0.78 мг/мл в среде лазерное излучение достоверно ингибировало рост клеток относительно негативного и позитивного контроля ($p < 0.05$). При этом по отношению к клеткам, инкубированным 24 ч в темноте, воздействие лазерного излучения было более ингибирующим до концентрации 1.56 мг/мл (рис. 7b). При концентрации 0.78 мг/мл клетки группы частиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 не различались по степени жизнеспособности в зависимости от фоторежима.

При концентрации HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 50 мг/мл воздействие лазерного излучения достоверно снижало жизнеспособность клеток с 13.8 ± 1.0 до 4.9 ± 1.0 %. В отсутствии лазерного излучения выживаемость клеток для концентраций 25–1.56 мг/мл составила 28.1 ± 1.0, 21.9 ± 1.5, 41.9 ± 1.5, 47.4 ± 4.4 и 89.3 ± 4.4 % соответственно. При тех же концентрациях суспензии в культуральной среде, но с воздействием лазерным излучением жизнеспособность культуры достоверно снижалась до 3.8 ± 1.0 %, 5.0 ± 1.7 %, 4.8 ± 1.0 %, 8.5 ± 1.1 %, 47.1 ± 7.3 % соответственно (рис. 7b).

Анализ изображений клеток Mh22 и наночастиц HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3, полученных методом оптической микроскопии с использованием циркулярного дифференциально-интерференционного контраста (рис. 7c, d), выявил расположение агломератов наночастиц на поверхности клеточного монослоя. При совмещении плоскости фокусировки микроскопа с дном чашки Петри (рис. 7c) наблюдаются резкие изображения агломератов наночастиц за пределами клеток. При смещении плоскости фокусировки микроскопа на 2.5 мкм выше дна чашки Петри (рис. 7d) наблюдаются резкие изображения текстуры поверхности клеточного монослоя и агломератов наночастиц на ней.

Так как в соответствии с результатами ПЭМ наночастицы HfO_2–Yb_2O_3 значительно агломерированы, то доля мелких частиц, которые могут

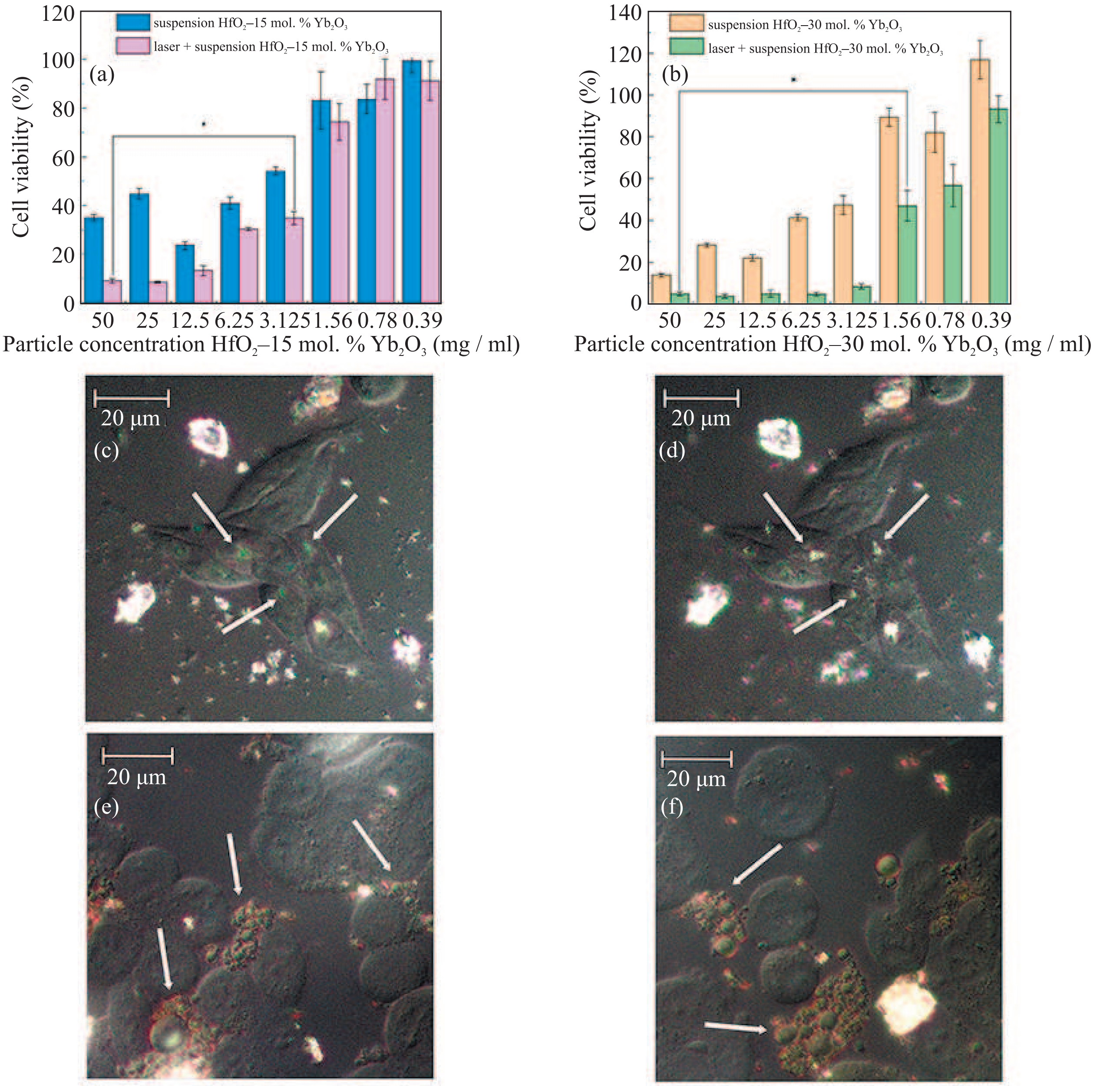

Рис. 7. (Цветной онлайн) Зависимости цитотоксичности наночастиц HfO_2–Yb_2O_3 от концентрации суспензии в культуральной среде Mh22 без воздействия и после воздействия лазерным излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм и изображения клеток Mh22 с наночастицами HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3, полученные методом оптической микроскопии с использованием циркулярного дифференциально-интерференционного контраста. Цитотоксичность наночастиц HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 (a) и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 (b). Изображения клеток Mh22 и наночастиц HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 без воздействия (c), (d) и после воздействия (e), (f) лазерным излучением с $\lambda_{exc} = 980$ нм. Плоскость фокусировки микроскопа совмещена с дном (c) и смещена на 2.5 мкм выше дна чашки Петри (d). Изображения двух областей поверхности клеточного монослоя через 24 ч после воздействия ИК-лазера (e), (f). Стрелками указаны отдельные частицы при различном положении плоскости фокусировки микроскопа (c), (d) и участки с погибшими/поврежденными клетками (e), (f). Значение достоверно отличается от группы с внесенными наночастицами без воздействия лазерного излучения

проникнуть в клетки и не могут быть выявлены на оптических изображениях, очень незначительна. Тот факт, что агломераты наночастиц расположены на поверхности клеток, позволяет предположить, что их собственная цитотоксичность (без воздействия лазерного излучения) связана с нарушением обменных процессов клеток с окружающей средой.

После воздействия на клетки с частицами на их поверхности лазерного излучения с длиной волны 980 нм происходит изменение их формы на округлую, что приводит к откреплению клеток от пластика и косвенно свидетельствует об апоптозе (рис. 7e, f). Также на данных рисунках можно наблюдать области, по внешнему виду похожие на "вспенивание", которые, по-видимому, представляют собой части клеток, разрушенные в результате локального нагрева в области воздействия лазерным излучением.

Значение IC50 для частиц HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 составило 7.8 мг/мл без воздействия лазерным излучением. Воздействие лазером привело к снижению IC 50 в 2.4 раза, что составило 3.2 мг/мл.

Для наночастиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 значение IC50 клеток без воздействия лазером составило 5.75 мг/мл, а в случае воздействия лазерным излучением – 1.2 мг/мл. Данная величина в 4.8 раза ниже по сравнению с аналогичной величиной, полученной в отсутствии воздействия лазерным излучением.

Результаты, полученные в настоящей работе, в дальнейшем планируется использовать при проведении экспериментов *in vivo* (на мышах) для изучения противоопухолевой активности частиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 в совокупности с воздействием лазерным излучением с длиной волны 980 нм при терапии поверхностных опухолей.

4. Заключение. В работе методом соосаждения синтезированы наночастицы концентрационного ряда HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 0$, 5, 10, 15, 30).

При исследовании фазового состава данных частиц методом РФА выявлено, что наночастицы HfO_2 являются двухфазными и представляют собой смесь моноклинной и кубической фаз. Согласно результатам РФА, нанопорошки HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) характеризуются кубической структурой. Однако, методом спектроскопии КРС в нанопорошках HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10) выявлено наличие моноклинной фазы, а для нанопорошков HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 наличие тетрагональных γ_1 и γ_2-форм соответственно.

При возбуждении наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 5$, 10, 15, 30) лазерным излучением с длиной волны 980 нм и высокой плотностью мощности выявлено наличие широкополосного "белого" излучения, имеющего тепловую природу.

Сравнительный анализ характеристик теплового излучения, возникающего при возбуждении наночастиц ZrO_2–30 мол. % Yb_2O_3 и HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 с $\lambda_{exc} = 980$ нм и высокой плотностью мощности, выявил различия. Пороговое значение плотности мощности возникновения теплового излучения наночастиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3, а также цветовая температура этого излучения ниже по сравнению с аналогичными величинами теплового излучения наночастиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3.

Проведен анализ цитотоксичности наночастиц HfO_2–x мол. % Yb_2O_3 ($x = 15$, 30) без воздействия и при воздействии лазерным излучением с длиной волны 980 нм. Значение IC50 для частиц HfO_2–15 мол. % Yb_2O_3 составило 7.8 мг/мл без воздействия лазерным излучением. Воздействие лазером привело к снижению IC 50 в 2.4 раза, что для этих наночастиц составило 3.2 мг/мл.

Для наночастиц HfO_2–30 мол. % Yb_2O_3 значение IC50 клеток без воздействия лазером составило 5.75 мг/мл, а в случае воздействия лазерным излучением – 1.2 мг/мл. Таким образом, увеличение содержания Yb_2O_3 в частицах с 15 до 30 % увеличивает фототоксическое действие данных частиц в 2 раза в отношении клеточной линии Mh22.

Результаты, полученные в настоящей работе, в дальнейшем планируется использовать при проведении экспериментов *in vivo* (на мышах) для изучения противоопухолевой активности частиц HfO_2–Yb_2O_3 при воздействии на них лазерным излучением с длиной волны 980 нм при терапии опухолевого штамма карциномы легкого Льюис.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (грант # 25-22-00281).

Соблюдение этических стандартов. В данной работе отсутствуют исследования на человеке и животных.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

1. S. M. Redmond, S. C. Rand, and S. L. Oliveira, Appl. Phys. Lett. **85**, 5517 (2004).
2. S. Redmond, S. C. Rand, X. L. Ruan, and M. Kaviany, J. Appl. Phys. **95**, 4069 (2004).
3. J.-F. Bisson, D. Kouznetsov, K.-I. Ueda, S. T. Fredrich-Thornton, K. Petermann, and G. Huber, Appl. Phys. Lett. **90**, 201901 (2007).
4. G. Bilir and B. Di Bartolo, Opt. Mater. **36**(8), 1357 (2014).
5. S. A. Khrushalina, P. A. Ryabochkina, V. M. Kyashkin, A. S. Vanetsev, O. M. Gaitko, N. Yu. Tabachkova, JETP Lett. **103**(5), 342 (2016).
6. P. A. Ryabochkina, S. A. Khrushalina, V. M. Kyashkin, A. S. Vanetsev, O. M. Gaitko, and N. Yu. Tabachkova, JETP Lett. **103**(12), 836 (2016).
7. S. A. Khrushchalina, P. A. Ryabochkina, M. N. Zharkov, V. M. Kyashkin, N. Yu. Tabachkova, and I. A. Yurlov, J. Lumin. **205**, 560 (2019).

8. P. A. Ryabochkina, S. A. Khrushchalina, I. A. Yurlov, A. V. Egorysheva, A. V. Atanova, V. O. Veselova, and V. M. Kyashkin, RSC Adv. **10**, 26288 (2020).
9. D. Li, H. Cui, G. Qin, and W. Qin, Commun. Physics **6**, 120 (2023).
10. P. A. Ryabochkina, S. A. Khrushchalina, A. N. Belyaev, O. S. Bushukina, I. A. Yurlov, and S. V. Kostin, Quantum Electron. **51**(11), 1038 (2021).
11. P. A. Ryabochkina, S. A. Khrushchalina, O. A. Kulikov, V. I. Shlyapkina, V. P. Ageev, N. Yu. Tabachkova, V. O. Veselova, and T. V. Volkova, Quantum Electron. **54**(3), 162 (2024).
12. Yu. K. Voron'ko, M. A. Zufarov, V. V. Osiko, and A. A. Sobol, Inorganic Materials **23**(6), 958 (1987).
13. N. M. Fahrenkopf, P. Z. Rice, M. Bergkvist, and A. Vedda, ACS Appl. Mater. Interfaces **4**, 5369 (2012).
14. L. Maggiorella, G. Barouch, C. Devaux, A. Pottier, E. Deutsch, J. Bourhis, E. Borghi. and L. Levy, Future Oncol. **8**, 5360 (202).
15. https://globenewswire.com/newsrelease/2016/07/06/854063/10163947/en/Nanobiotix-reports-successful-results-from-Phase-I-II-Trial-of-NBTXR3-in HeadNeck-Cancer.html?parent=743430, (2016) (08/06/2017).
16. S. Ding, L. Chen, J. Liao, Q. Huo, Q. Wang, G. Tian, and W. Yin, Small **19**, 1 (2023).
17. T. L. McGinnity, V. Sokolova, O. Prymak, P. D. Nallathamby, M. Epple, and R. K. Roeder, J. Biomed. Mater. Res. **109**, 1407 (2021).
18. N. Kumar, B. P. A. George, H. Abrahamse, V. Parashar, S. S. Ray, and J. C. Ngila, Sci. Rep. **7**, 1 (2017).
19. P. Y. Siboro, A. K. Sharma, P.-J. Lai, J. Jayakumar, F.-L. Mi, H.-L. Chen, Y. Chang, and H.-W. Sung, ACS Nano **18**, 2485 (2024).
20. A. N. Magunov, Instrum. Exp. Tech. **52**, 451 (2009).
21. Y. Mazur and G. Lavie, Heliantrone derivatives as anticancer agents. Patent US 6229048 B1 (2001).
22. P. E. Quintard, P. Barberis, A. P. Mirgorodsky, and T. Merle-Mejean, J. Am. Ceram. Soc. **85**(7), 1745 (2002).
23. Yu. K. Voronko, A. A. Sobol, and L. I. Tsymbal, Inorganic Materials **34**, 1306 (1998).
24. Yu. K. Voronko, A. A. Sobol, and L. I. Tsymbal, Inorganic Materials **34**, 101 (1997).
25. Yu. K. Voronko, A. A. Sobol, and V. M. Tatarintzev, *Fourth Euro Ceramics*, v. 2, Basic Science – Developments in Processing of Advanced Ceramics. Part II, ed. by C. Gallassi, C.N.R.-IRTEC, Faenza, Italy (1995).
26. M. Yashima, H. Takahashij, K. Ohtake, T. Hirose, M. Kakihana, H. Arashi, Y. Ikuma, Y. Suzuki, and M. Yoshimura, J. Phys. Chem. Solids **57**(3), 289 (1996).