20

Структура, оптическая спектроскопия и цитотоксичность диэлектрических наночастиц на основе диоксида циркония для применения в биофотонике

© С.А. Хрущалина[1], П.А. Рябочкина[1], В.И. Шляпкина[1], И.А. Гололобова[1], В.С. Бобров[1], В.М. Кяшкин[1], Н.Ю. Табачкова[2], А.С. Алексеева[1], А.С. Бикеев[1]

[1] Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Россия
[2] Университет науки и технологий МИСИС, Москва, Россия

e-mail: anabel-2005@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.12.2024 г.
В окончательной редакции 13.02.2025 г.
Принята к публикации 07.04.2025 г.

Представлены результаты исследования наночастиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ разных размеров, которые могут быть использованы для лечения поверхностных опухолей. При возбуждении лазерным излучением с $\lambda = 980\,nm$ и плотностью мощности от $J = 0.9\,kW/cm^2$ наблюдался разогрев всех образцов. Исследования цитотоксичности на клеточной культуре гепатомы мыши Mh22a, а также на сфероидах, сформированных из данной клеточной культуры, показали, что частицы с размером области когерентного рассеяния 99 nm характеризуются наибольшей цитотоксичностью в концентрациях 50 и 25 mg/ml при воздействии лазерного излучения 980 nm.

Ключевые слова: наночастицы, редкоземельные ионы, цитотоксичность.

DOI: 10.61011/OS.2025.05.60793.30-25

Введение

Возбуждение интенсивным лазерным излучением диэлектрических частиц с высоким содержанием редкоземельных (РЗ) ионов может приводить к значительному повышению их температуры вплоть до возникновения „белого“ излучения [1–3]. Этот эффект может использоваться для усиления нагрева биологической ткани под действием лазерного излучения [4]. В работе [4] нами показано, что предварительное нанесение иттербийсодержащих частиц на поверхность кожи крыс приводит к гораздо более выраженным термическим повреждениям при действии лазерного излучения с длиной волны 980 nm, чем без частиц. Последующие эксперименты *in vitro* и *in vivo* с частицами различного состава и излучением с различными длинами волн выявили, что эффект усиления наиболее ярко выражен для соединений на основе диоксида циркония с иттербием в сочетании с излучением с $\lambda = 980\,nm$ [5,6]. Например, воздействие лазерного излучения указанной длины волны с плотностью мощности $865\,W/cm^2$ (мощность 1 W) приводило к нагреву биоткани (поверхности кожи куриной грудки) до 33 °C, а при использовании наночастиц $ZrO_2 - x\,mol.\%\,Yb_2O_3$ ($x = 30,\ 50$) — до 180–200 °C. При этом нагрев до 100 °C происходил в среднем за 2 s. Кроме того, в работе [6] в ходе экспериментов *in vivo* на мышах мы продемонстрировали возможность использования частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ (накожное или внутриопухолевое расположение) и указанного излучения для лечения меланомы. При этом более интенсивное ингибирование опухолевого роста и большая медиана выживаемости животных наблюдались при внутриопухолевом введении суспензии данных частиц. Наряду с термическим влиянием на опухолевые клетки может иметь место цитотоксическое действие самих частиц. Целью настоящей работы являлось исследование влияния размеров частиц соединений $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ на их спектры излучения и цитотоксичность.

Материалы и методы

Частицы $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ были получены методом соосаждения. В качестве исходных реагентов использовали $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (Неваторг, 99.99 %) и $YbCl_3 \cdot 6H_2O$ (Неваторг, 99.99 %). Для синтеза в 30 ml. 0.1 mol.% водного раствора смеси солей циркония и иттербия (содержание хлорида иттербия составляло 30 mol.%) прикапывали при перемешивании к 50 ml 25 mass% раствора аммиака (раствор аммиака брался с 20 % избытком). Полученный осадок старили в течение одного часа, затем промывали и высушивали в сушильном шкафу при 80 °C. Образовавшийся продукт размалывали в ступке и делили на три части, которые подвергали отжигу при различных температурах — 500, 800 и 1150 °C в течение 6 h.

Фазовый состав образцов исследовался методом рентгеновской дифрактометрии с использованием дифрактометра Empyrean (Malvern Panalytical, Великобритания) с

гониометром вертикального типа и детектором PIXcel 3*D*; излучение CuKα, $\lambda = 1.5414$ Å. Морфология и размеры полученных частиц изучались методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с использованием микроскопа JEOL 2100 (Япония) при рабочем напряжении 200 kV. Размеры частиц оценивались также методом динамического рассеяния света с помощью анализатора размеров наночастиц NANOflex (Microtrac, Япония).

При спектроскопических исследованиях образцов в качестве источника возбуждения использовался полупроводниковый лазерный диод с $\lambda = 980$ nm (максимальная выходная мощность 2 W, непрерывный режим работы). Контроль мощности лазерного излучения осуществлялся с помощью измерителя мощности Standa 11 PMK-30H-H5 PowerDetector (Литва). Излучение фокусировалось на поверхность образца с помощью линзы. Диаметр перетяжки пучка определялся методом сканирующего ножа [7] и составил 350 μm. В качестве приемника излучения использовался спектрометр Aurora 4000. Светофильтр СЗС-5 толщиной 2.1 mm использовался для отсечения возбуждающего излучения. Все измерения проводились при комнатной температуре. Цветовая температура излучения оценивалась методом спектральной пирометрии, описанным в [8], из спектров излучения, скорректированных на спектральную чувствительность установки. В качестве излучения серого тела при этом использовалось излучение вольфрамовой лампы с цветовой температурой 2796 K (Thorlabs), зарегистрированное также с использованием светофильтра СЗС-5. Изображения, отображающие динамику цвета излучения образцов, были получены путем извлечения кадров из видео (30 кадров в секунду), зарегистрированного при помощи цифровой камеры SonyNex F3k.

Исследование цитотоксичности частиц ZrO_2-30 mol.% Yb_2O_3 производили на клеточной культуре гепатомы мыши Mh22a (ИНЦ РАН; ООО „БиолоТ“). В экспоненциальную фазу роста клетки рассеивались в 96-луночный планшет в концентрации 5000 клеток/лунка и инкубировались 24 h в стандартных условиях на среде DMEM с добавлением 10 % FBS и антибиотиков (пенициллин-стрептомицин) при 5 % CO_2 и температуре 37 °C.

Образцы частиц $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3, подвергнутых отжигу при 500 (группа 2), 800 (группа 3) и 1150 (группа 1) °C, переводили в суспензию в изотоническом растворе натрия хлорида. Перед внесением суспензии в лунки планшета была произведена обработка частиц ультразвуком при мощности 50 W (Сапфир УЗВ-1.3 ТТНz, Россия). Цитотоксическое действие определяли при концентрациях частиц в лунке планшета: 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/ml. Через 24 h после внесения суспензии клетки подвергались лазерному облучению при плотности мощности 1.5 W/cm^2 (фокусирующая линза при этом не использовалась и, таким образом, воздействию подвергалась вся площадь лунки) и до достижения дозы 180 J/cm^2, что соответствовало 2 min экспозиции в каждой лунке. В качестве положительного контроля выступали клетки, которые облучали тем же лазером с вышеуказанным режимом экспозиции, но без внесения частиц.

Через 24 h после облучения клетки трипсинизировали. Открепившиеся клетки отмывали от частиц и переносили в другой 96-луночный планшет со средой. Через 24 h инкубации оценивали жизнеспособность клеток с помощью МТТ-теста [9]. Для этого среду в планшетах заменяли на 5 % раствор МТТ (3-(4.5-диметилтиазол-2-ил)-2.5-дифенил). МТТ восстанавливался до кристаллов формазана, что оценивалось с помощью инвертированного светового микроскопа. Затем среду удаляли, добавляли 150 μl ДМСО и встряхивали в течение 20 min при 37 °C. Оптическую плотность измеряли на приборе Varioskan Lux (Thermo Scientific, США) при длине волны 570 nm, используя оптическую плотность на 650 nm в качестве референсной.

Жизнеспособность клеток во всех экспериментальных группах оценивали относительно контрольной серии лунок (негативный контроль), в которые не помещались образцы частиц и не производилось лазерного облучения.

Различия жизнеспособности клеточной культуры оценивали при числе повторов эксперимента $n = 3$. Уровень значимости различий определяли с помощью U-test Mann-Witny при критическом уровне значимости $p < 0.05$). Значения жизнеспособности выражали, как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Оценку цитотоксичности частиц на 3D-модели опухолевого роста проводили на клеточной культуре гепатомы мыши Mh22a (ИНЦ РАН), из которых были сформированы сфероиды. Клетки культивировали в течение 24 h на среде DMEM. Клетки снимали с флакона с помощью раствора трипсина, подсчитывали с помощью каунтера RWD C-100 (Китай) и рассаживали в планшет для формирования сфероидов SPL3D, SPL Lifescience (Корея) в концентрации 10000 в лунку. Формирование сфероидов наблюдали в инвертированный микроскоп Микромед (Россия). Через 5 дней формирования сфероиды переносили в 96-луночный планшет. После формирования сфероиды были разделены на три группы. Концентрация $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3 в лунке планшета для сфероидов составила 12.5, 25, 50 mg/ml. Сфероиды инкубировались с внесенными частицами 24 h. Через 24 h после внесения суспензии клетки подвергались лазерному облучению при плотности мощности 1.5 W/cm^2 до достижения дозы 180 J/cm^2, что соответствовало 2 min экспозиции в каждой лунке. В качестве позитивного контроля выступали сфероиды, которые облучали тем же лазером с вышеуказанным режимом экспозиции, но без внесения частиц.

Оценку жизнеспособности сфероидов проводили спустя 24 h инкубации после лазерного воздействия. Сфероиды отмывались от частиц путем многократной смены среды. Среда с частицами удалялась. К сфероидам добавляли PBS с флуоресцентными красителями этидиум

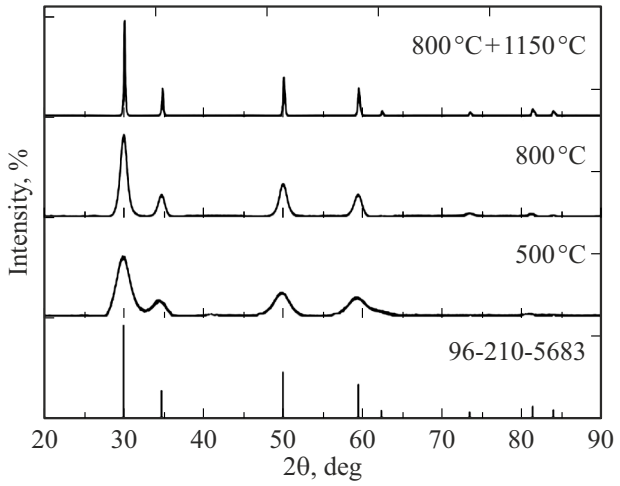

Рис. 1. Дифрактограммы твердых растворов $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$, подвергнутых отжигу при различных температурах. PDF-96-210-5683 — кубическая фаза [11].

бромид (ЭБ, окрашивает ядра мертвых клеток в красный цвет) и акридиновый оранжевый (АО, окрашивает ядра живых клеток в зеленый цвет, клеток в апоптозе — в желтый или оранжевый цвет) для визуализации жизнеспособных сфероидов (в отсутствие флуоресценции этидиума бромида). Время окрашивания составило 30 min. Оценку флуоресценции сфероидов проводили с помощью инвертированного люминесцентного микроскопа BM35FXT, ICOE при длине волны возбуждения 460–480 nm для АО и 520–530 nm для ЭБ. Оценку жизнеспособности сфероидов производили по интенсивности флуоресценции ЭБ с помощью программного обеспечения для анализа изображений Image J [10].

Для калибровки метода использовали 2.5 % раствор твина-80, который проявляет высокую цитотоксичность в отношении клеток Mh22a и вызывает интенсивное свечение клеток при окрашивании этидиумом бромидом. В качестве негативного контроля использовали сфероиды, к которым добавляли среду DMEM без частиц.

Результаты и обсуждение

Рентгенофазовый анализ частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ подтвердил, что все они являются однофазными и представляют собой твердые растворы с кубической структурой (ПГ $Fm3m$) [11] (рис. 1). Размеры областей когерентного рассеяния (ОКР) увеличивались с повышением температуры отжига и составляли 5, 10 и 99 nm для 500, 800 и 1150 °C соответственно. Схожая тенденция отмечалась авторами работы [12] для диоксида циркония, стабилизированного оксидом эрбия.

Размеры кристаллитов, оцененные из ПЭМ-изображений (рис. 2, a–c), соответствуют размерам ОКР. При этом размеры частиц варьируются в пределах 100–400 nm и также возрастают с увеличением температуры отжига. Результаты измерений методом динамического рассеяния света согласуются с данными ПЭМ (рис. 2, d–f).

Исследование спектрально-люминесцентных характеристик частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ выявило следующее. При их возбуждении непрерывным лазерным излучением с $\lambda = 980$ nm и различными значениями плотности мощности наблюдалось широкополосное „белое“ излучение в диапазоне 400–900 nm. В качестве примера на рис. 3, a приведены спектры излучения при плотности мощности $J = 1.3\,kW/cm^2$. Форма контура описанного излучения аналогична контуру спектров излучения наночастиц $ZrO_2 - x\,mol.\%\,Yb_2O_3$ ($x = 5 - 50$) [4], а также частиц $Y_{0.95(1-x)}Yb_{0.95x}Er_{0.05}PO_4$, $YbPO_4$ [3] и спектру излучения нагретого серого тела (вольфрамовой лампы с цветовой температурой 2796 K). На основании этого сходства можно сделать вывод, что излучение частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ тоже является тепловым. Изменение температуры отжига частиц и соответственно их размеров не повлияло значительным образом на форму контура их спектров излучения. Так, при $J = 1.3\,kW/cm^2$ цветовая температура излучения убывает от 2651 до 2312 K с увеличением размеров ОКР.

Зависимость интенсивности I широкополосного излучения от мощности возбуждения P была измерена на длине волны 590 nm (рис. 3, b). Данная длина волны приходится на область максимальной чувствительности детектора и соответствует региону спектра излучения частиц, в котором отсутствует полоса люминесценции иттербия. Тангенс угла наклона зависимости $I(P)$ для исследуемых образцов различался незначительно и в среднем составил $N = 4.4$, что свидетельствует о нелинейном характере зависимости $I(P)$. Пороговое значение плотности мощности возбуждения для всех образцов также было одинаковым и равным $J = 0.9\,kW/cm^2$. Значения N и J отличаются от полученных нами ранее $N = 11$ и $J = 0.52\,kW/cm^2$ [4] для частиц $ZrO_2 - x\,mol.\%\,Yb_2O_3$ ($x = 5 - 30$), что может быть связано с различными размерами частиц. При плотности мощности возбуждающего излучения ниже $J = 0.5\,kW/cm^2$ какое-либо излучение в образцах отсутствовало.

Исследование временной динамики цвета излучения частиц показало характерную для него тенденцию сокращения времени разгорания при повышении плотности мощности возбуждающего излучения. Так, для частиц, подвергнутых отжигу при 500 °C, время разгорания при J от $1.3\,kW/cm^2$ составляло порядка 0.3 s, увеличение J до $2.1\,kW/cm^2$ приводило к сокращению времени разгорания в два раза (рис. 4). При возбуждении образцов, подвергнутых отжигу при различных температурах, излучением с одинаковой плотностью мощности в образцах с наименьшим размером частиц (500 °C) тепловое излучение разгоралось быстрее, чем в остальных (рис. 4). Так, при $J = 2.1\,kW/cm^2$ эта величина составила 0.15 s (500 °C) и 0.3 s (800 и 1150 °C).

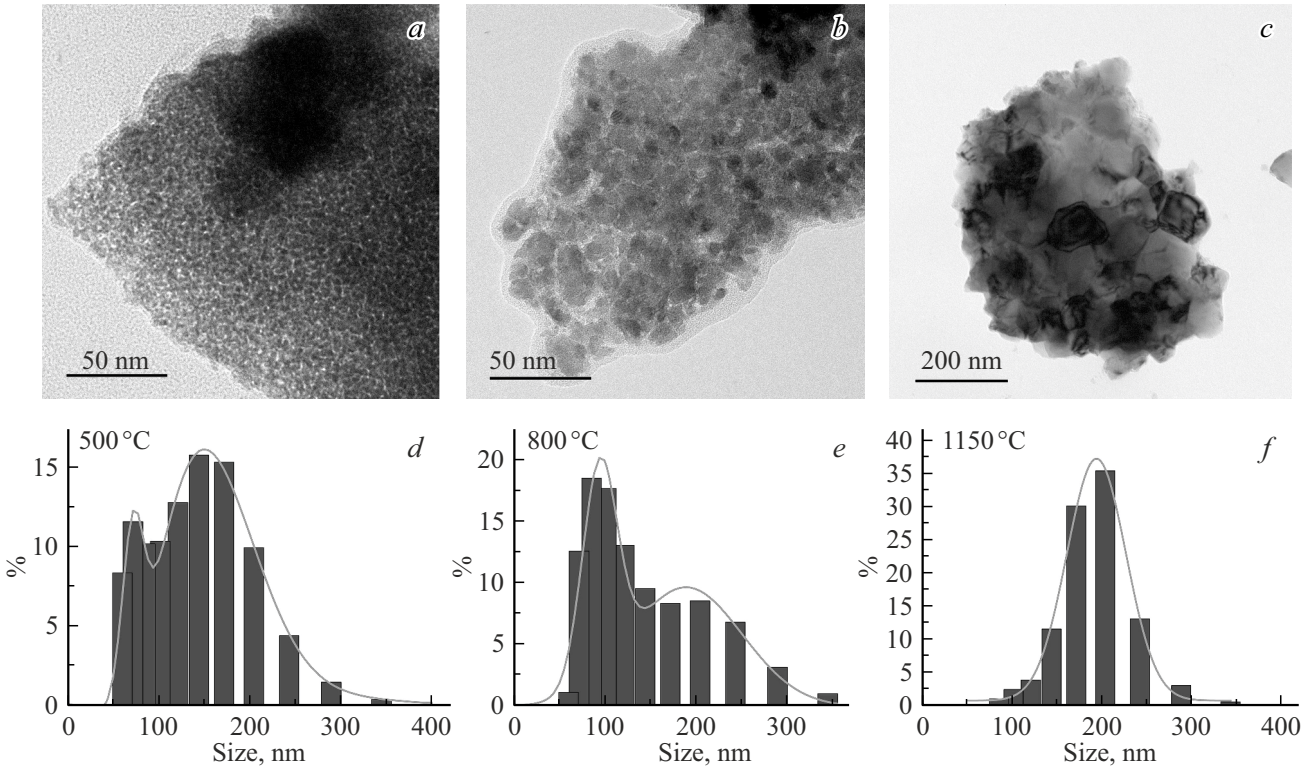

Рис. 2. ПЭМ-изображения твердых растворов $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$, подвергнутых отжигу при 500 °C (*a*), 800 °C (*b*) и 1150 °C (*c*). Кривые распределения по размеру частиц, полученные методом динамического рассеяния света, для твердых растворов $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$, подвергнутых отжигу при температурах 500 °C (*d*), 800 °C (*e*) и 1150 °C (*f*).

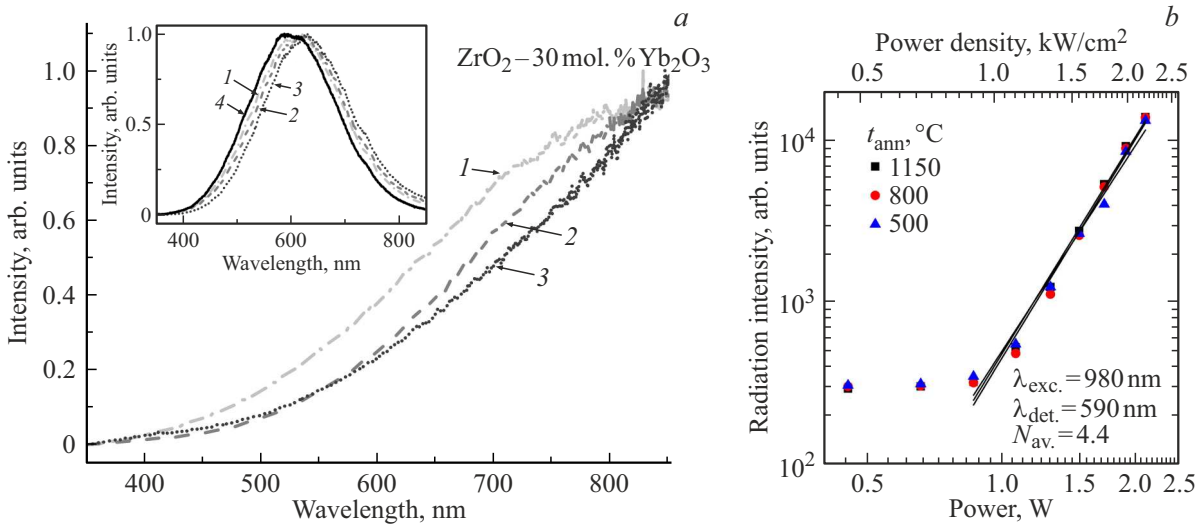

Рис. 3. (*a*) Спектры излучения частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ с различной температурой отжига ($\lambda = 980\,nm$, $J = 1.3\,kW/cm^2$): 500 °C (*1*), 800 °C (*2*), 800 + 1150 °C (*3*) с учетом корректировки на спектральную чувствительность установки (на вставке: некорректированные спектры излучения частиц и вольфрамовой лампы с цветовой температурой 2796 K (*4*). (*b*) Зависимость интенсивности I широкополосного излучения частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ от мощности P возбуждающего излучения, N — тангенс угла наклона зависимости $I(P)$.

Таким образом, проведенные исследования спектрально-люминесцентных свойств показали, что твердые растворы $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ с разными размерами частиц схожим образом способны нагреваться при возбуждении лазерным излучением с $\lambda = 980\,nm$. Следовательно, все они могут быть пригодны для усиления теплового действия этого излучения на биологическую ткань. Исследования

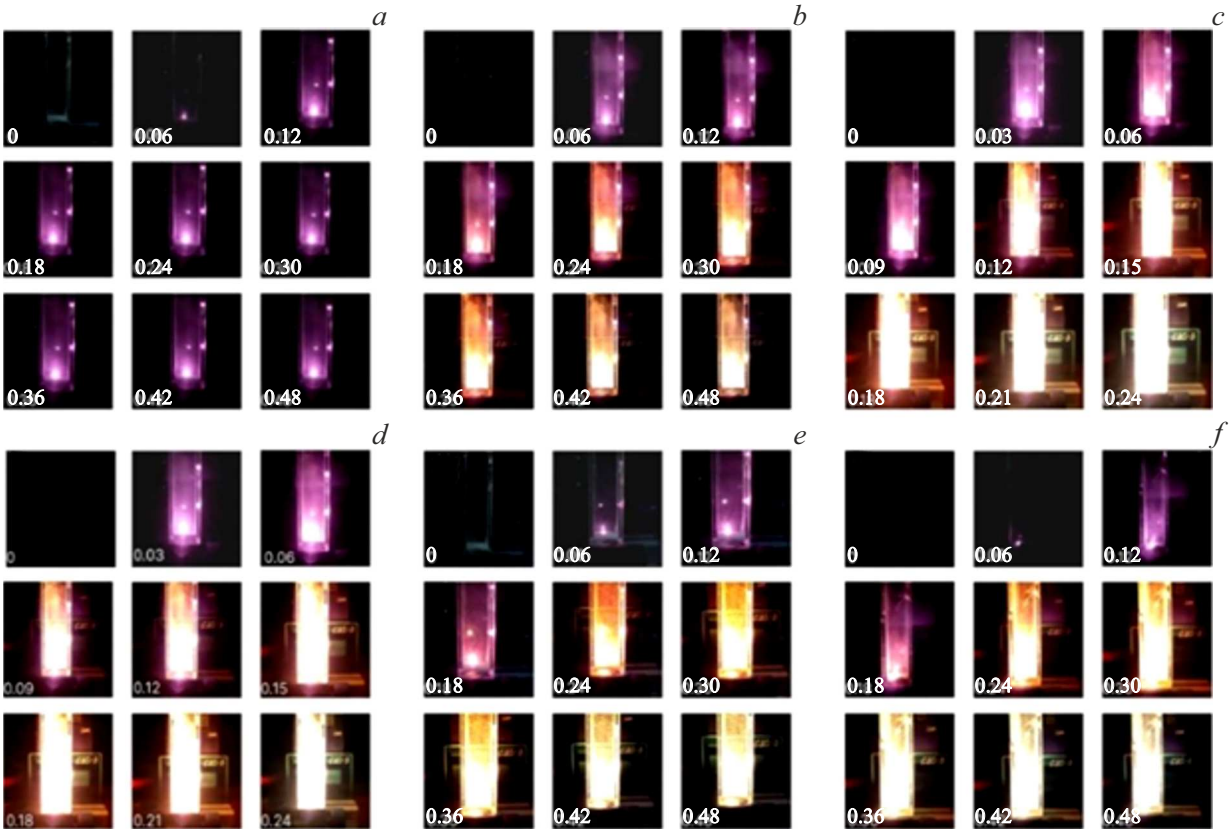

Рис. 4. Изменение со временем (указано в секундах) цвета излучения образца $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ с температурой отжига 500 °C при возбуждении непрерывным лазерным излучением с $\lambda = 980\,nm$, $J = 0.5\,kW/cm_2$ (*a*), $1.3\,kW/cm^2$ (*b*), $2.1\,kW/cm^2$ (*c*) и образцов, отожжённых при температурах 500 °C (*d*), 800 °C (*e*) и 1150 °C (*f*) при возбуждении непрерывным лазерным излучением с $\lambda = 980\,nm$, $J = 2.1\,kW/cm^2$.

цитотоксичности *in vitro* частиц $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ показали следующее. В группе негативного контроля не было отмечено снижения жизнеспособности. Воздействие лазерного излучения без частиц также не вызвало достоверного снижения процента жизнеспособности клеток.

В группе №1 ($ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$, 1150 °C) было отмечено достоверное ингибирование до $51.9 \pm 1.9\,\%$ и $48.5 \pm 5.6\,\%$ ($p < 0.05$) для концентраций 50 и 25 mg/ml (рис. 5, *a*). При больших разведениях в данной группе отмечалось отсутствие цитотоксического эффекта. По результатам световой микроскопии большая часть клеток была сохранна, адгезирована к поверхности пластика, клетки имели четкие контуры. В группе с воздействием лазерного излучения при тех же концентрациях частиц процент жизнеспособных клеток был достоверно ниже, чем в группе негативного контроля, и составлял $16.1 \pm 5.4\,\%$ и $20.1 \pm 8.3\,\%$ соответственно (рис. 5, *a*). Из рис. 5, *a* можно видеть, что с понижением концентрации частиц в среде жизнеспособность клеток повышается до уровня, зафиксированного в контроле при концентрации 12.5 mg/ml, а при концентрации 3.125 mg/ml отмечалось стимулирование роста культуры.

По результатам световой микроскопии была отмечена гибель большей части клеток, содержащих в цитоплазме частицы $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ (клетки флотировали, имели округлую форму, органеллы не определялись).

Для частиц группы №2 ($ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$, 500 °C) отмечалась собственная токсичность во всех тестируемых концентрациях (рис. 5, *b*). Жизнеспособность клеточной культуры не превышала 50 % вне зависимости от наличия или отсутствия лазерного воздействия. В группе с воздействием лазерным излучением было зафиксировано достоверное ингибирование до $16.5 \pm 4.8\,\%$, $23.4 \pm 5.3\,\%$, $45.3 \pm 6.6\,\%$ в диапазоне концентраций 50 ± 12.5 mg/ml. В группе без воздействия лазера при данных концентрациях процент жизнеспособности культуры был схож ($17.7 \pm 3.7\,\%$, $25.9 \pm 5.1\,\%$, $45.7 \pm 4.3\,\%$ соответственно). IC_{50} данного образца в обоих режимах проведения эксперимента составила 2.8 mg/ml (при воздействии лазером) и 4 mg/ml (без воздействия на клеточную культуру).

Частицы $ZrO_2 - 30\,mol.\%\,Yb_2O_3$ (800 °C, группа №3) показали еще большую цитотоксичность в отличие от предыдущих образцов (рис. 5, *c*). Воздействие лазерным излучением не внесло ингибирующего эффекта на обнаруженную собственную цитотоксичность частиц.

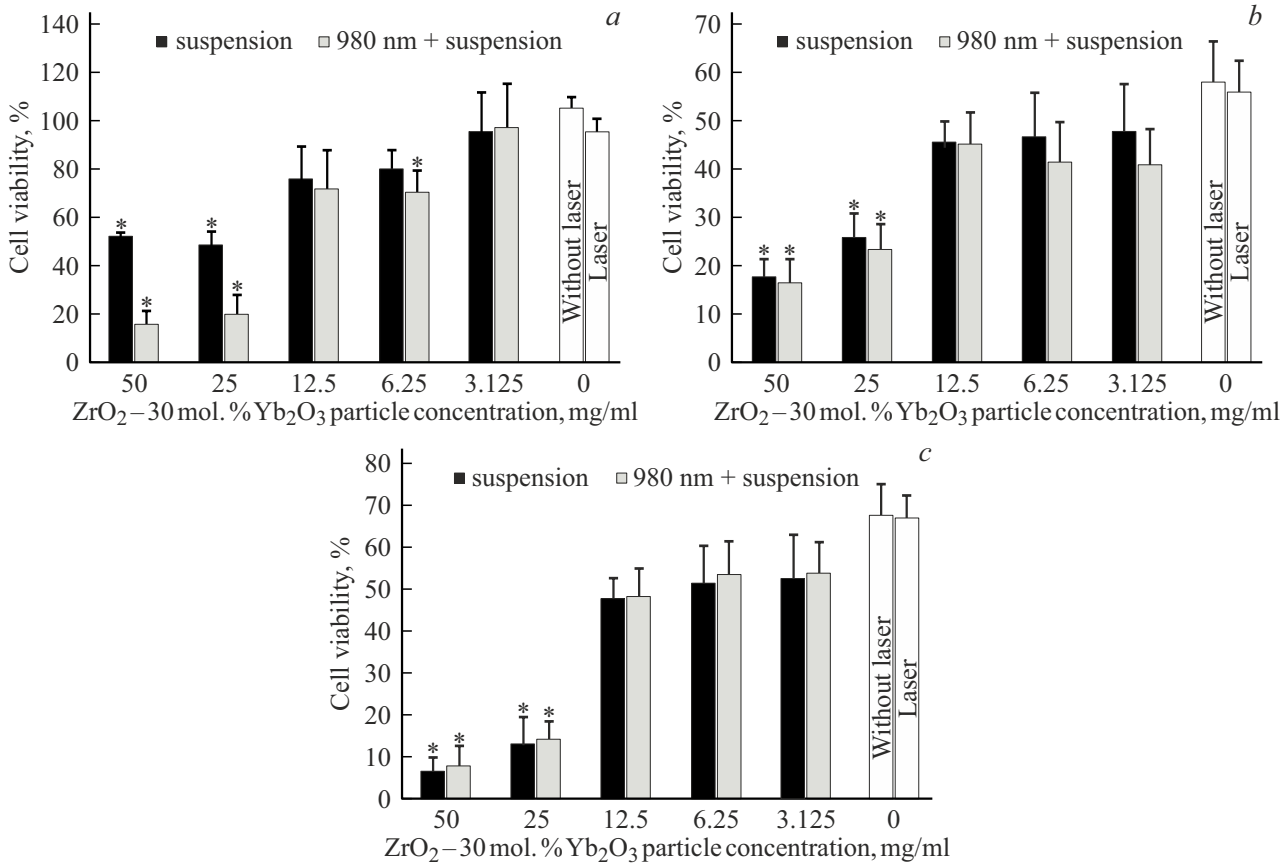

Рис. 5. Цитотоксичность различных концентраций частиц (*a*) группы №1 — ZrO_2 – 30 mol.% Yb_2O_3 (1150 °C), (*b*) группы №2 — ZrO2 – 30 mol% Yb_2O_3 (500 °C), (*c*) группы №3 — ZrO_2 – 30 mol% Yb_2O_3 (800 °C) в отношении клеток Mh22a. Значение, отмеченное знаком $*$, сильно отличается от контрольной группы без воздействия излучения.

Достоверно высокая токсичность была зафиксирована на минимальных разведениях (концентрации 50–25 mg/ml, $p < 0.05$) для клеточной культуры без воздействия лазера $6.4 \pm 3.7\%$ и $12.9 \pm 6.7\%$ соответственно и для клеточной культуры с воздействием 980 nm воздействия $7.8 \pm 4.8\%$ и $14.0 \pm 4.5\%$ соответственно. IC_{50} для данного состава с воздействием лазера с $\lambda = 980$ nm и без воздействия на клеточную культуру была примерно одинаковой — соответственно 4.9 и 5.1 mg/ml.

По результатам световой микроскопии для образцов №2 и 3 была отмечена схожая картина при двух моделях эксперимента — большая гибель клеточной культуры с характерными признаками (клетки имели округлую форму без четко выраженных органелл).

Таким образом, образец частиц ZrO_2–30 mol.% Yb_2O_3 (1150 °C) был выбран для дальнейшего изучения токсичности на сфероидах. В концентрациях 50 и 25 mg/ml при воздействии лазерного излучения с $\lambda = 980$ nm он показал ингибирование пролиферации опухолевых клеток, которое не наблюдалось в эксперименте без воздействия лазера. При выбранном режиме экспозиции отмечается также высокая токсичность частиц по отношению к клеточной культуре. IC_{50} для данного состава показала концентрацию 14.9 mg/ml при воздействии лазера с $\lambda = 980$ nm, в отсутствие лазерного влияния IC_{50} составила 41 mg/ml.

Далее было проведено исследование цитотоксичности частиц диоксида циркония, стабилизированного оксидом иттербия, на 3D-моделях опухолевого роста. Выбранные флуоресцентные красители показывают, как в структуре сфероида распределяются клетки в состоянии апоптоза (оранжевая флуоресценция) и мертвые клетки (красная флуоресценция) (рис. 6). Зеленая флуоресценция свидетельствует о наличии ядер живых клеток. Во всех исследуемых концентрациях с воздействием лазера с $\lambda = 980$ nm в выбранном режиме экспозиции в структуре сфероидов в фиолетовом светофильтре отмечались апоптотические клетки, которые располагались равномерно по всему объему, в зеленом светофильтре значительное количество клеток обладали красной флуоресценцией, что может свидетельствовать о масштабной гибели клеток (рис. 6). Достоверные значения были отмечены на концентрациях 25 и 12.5 mg/ml (рис. 7), что коррелирует с IC_{50} для данной клеточной культуре по исследованию цитотоксичности.

Без воздействия лазерного излучения в исследуемых концентрациях не отмечались различия с контрольной группой. В структуре сфероида отмечались равномерно

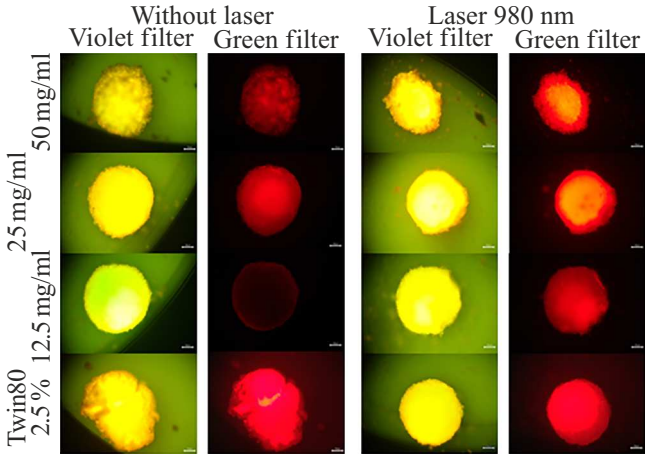

Рис. 6. Флуоресценция сфероидов клеточной линии Mh22a через 24 h после внесения в среду частиц $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3 (1150 °C). Люминесцентная микроскопия при длине волны возбуждения 460–480 nm для акридинового оранжевого (АО) и 520–530 nm для этидиума бромида (ЭБ). Зелёная флуоресценция — ядра жизнеспособных клеток, оранжевая — ядра клеток в состоянии апоптоза, красная — ядра мертвых клеток.

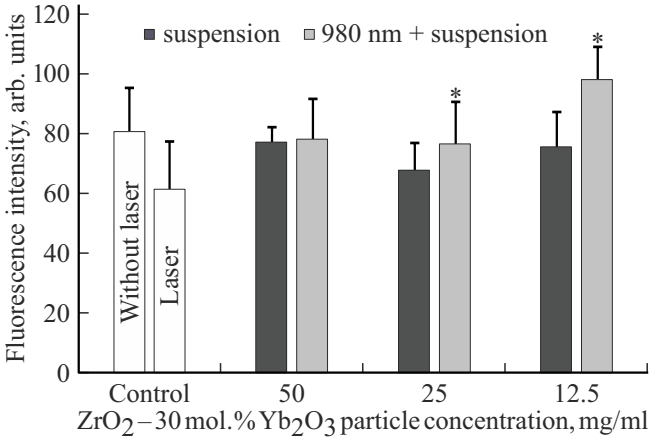

Рис. 7. Количественная оценка изменения интенсивности флуоресценции сфероидов при воздействии суспензии частиц состава $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3 (1150 °C).

окрашенные участки, обладающие как зеленой, так и желтой флуоресценцией, что может свидетельствовать о начальной стадии апоптоза. Однако, интенсивность красной флуоресценции не позволяет сделать однозначный вывод о массовой гибели клеток.

Таким образом, проведенные исследования показали, что частицы $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3, подвергнутые отжигу при 1150 °C, могут быть использованы для дальнейшего проведения экспериментов *in vivo*.

Выводы

Были синтезированы частицы $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3 с различными размерами ОКР (5, 10 и 99 nm), подвергнутые отжигу при температурах 500, 800 и 1150 °C соответственно. Возбуждение указанных частиц непрерывным лазерным излучением с $\lambda = 980$ nm и плотностью мощности от $J = 0.9$ kW/cm^2 приводит к возникновению в них теплового излучения. При этом размер частиц в исследуемом диапазоне размеров не оказывает значительного влияния на характеристики теплового излучения (форма контура, тангенс угла наклона зависимости интенсивности широкополосного излучения от мощности возбуждения, время разгорания). Были проведены исследования цитотоксичности частиц $ZrO_2 - 30$ mol.% Yb_2O_3 на культуре клеток. Наибольшей цитотоксичностью в концентрации 50 и 25 mg/ml при воздействии лазерным излучением с $\lambda = 980$ nm обладают частицы, подвергнутые отжигу при 1150 °C. Исследования цитотоксичности частиц на сфероидах также показало усиление их токсического эффекта при действии лазерного излучения с $\lambda = 980$ nm.

Финансирование работы

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-72-01099, https://rscf.ru/project/23-72-01099/

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] S.M. Redmond, S.C. Rand, S.L. Oliveira. Appl. Phys. Lett., **85**, 5517 (2004). DOI: 10.1063/1.1825068
[2] S. Tabanli, H. Cinkay Yilmaz, G. Bilir, M. Erdem, G. Eryurek, B. Di Bartolo, J. Collinse. ECS J. Solid State Sci. Technol., **7**, 3199 (2018). DOI: 10.1149/2.0261801jss
[3] S.A. Khrushchalina, P.A. Ryabochkina, V.M. Kyashkin, A.S. Vanetsev, O.M. Gaitko, N.Yu. Tabachkova. JETP Lett., **103**, 302 (2016). DOI: 10.1134/S0021364016050064
[4] P.A. Ryabochkina, S.A. Khrushchalina, A.N. Belyaev, O.S. Bushukina, I.A. Yurlov, S.V. Kostin. Quant. El., **51**, 1038 (2021). DOI: 10.1070/QEL17646
[5] S.A. Khrushchalina, I.A. Yurlov, P.A. Ryabochkina, V.P. Ageev, O.N. Kulikov, V.I. Shlyapkina, M.N. Tremasov, M.N. Zharkov, A.N. Belyaev, O.S. Bushukina. In *2022 International Conference Laser Optics (ICLO) Proceedings* (Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2022), p. 1. DOI: 10.1109/ICLO54117.2022.9840157
[6] P.A. Ryabochkina, S.A. Khrushchalina, O.N. Kulikov, V.I. Shlyapkina, V.P. Ageev, N.Yu. Tabachkova, V.O. Veselova, T.V. Volkova. Bull. Lebedev Phys. Inst., **51**, S581 (2024). DOI: 0.3103/S1068335624601730
[7] G. Brost, P. Horn, A. Abtahi. Appl. Opt., **24**, 38 (1985). DOI: 10.1364/ao.24.000038
[8] A.N. Magunov. Instrum. Exp. Tech., **52**, 451 (2009). DOI: 10.1134/S0020441209040010
[9] Y. Mazur, G. Lavie. Patent US № 6229048, 2001.

[10] A. Walzl, C. Unger, N. Kramer, D. Unterleuthner, M. Scherzer, M. Hengstschläger, D. Schwanzer-Pfeiffer, H. Dolznig. J. Biomol. Screen, **19**, 1047 (2014). DOI: 10.1177/1087057114532352
[11] N. Ishizawa, Y. Matsushima, M. Hayashi, M. Ueki. Acta Crystallogr. B, **55**, 726 (1999). DOI: 10.1107/S0108768199005108
[12] V.O. Veselova, A.V. Egorysheva, I.A. Yurlov, P.A. Ryabochkina, O.V. Belova, T.D. Dudkina. Russ. J. Inorg. Chem., **65**, 1298 (2020). DOI: 10.1134/S0036023620090211