

## НАНОЧАСТИЦЫ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ В БИМЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМОПЛАЗМОНИКЕ

© 2023 г. О. В. Дементьева<sup>1</sup>, \*, М. Е. Карцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,  
Ленинский проспект, 31, Москва, 119071 Россия

\*e-mail: dema\_ol@mail.ru

Поступила в редакцию 19.05.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 06.06.2023 г.

Уникальные свойства наночастиц (НЧ) металлов, обусловленные наличием у них локализованного поверхностного плазмонного резонанса, привели к появлению и бурному развитию целого ряда перспективных научных направлений. К их числу относится термоплазмоника, базирующаяся на способности таких НЧ эффективно трансформировать излучение оптического диапазона в тепло. В обзоре обсуждаются оптические свойства НЧ благородных металлов, основные коллоидно-химические подходы к их получению, а также последние достижения термоплазмоники в области биомедицины. Основное внимание уделено фототермической диагностике и терапии (тераностике) различных заболеваний. При этом помимо тераностики опухолей проанализированы перспективы применения плазмонных НЧ в кардиологии, офтальмологии, при борьбе с бактериальными и вирусными инфекциями и в других областях.

DOI: 10.31857/S0023291223600384, EDN: TKJJNG

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Эффект локализованного поверхностного плазмонного резонанса (ЛППР), присущий наночастицам (НЧ) металлов, и связанные с ним широкие утилитарные возможности относятся к числу самых “горячих” тем, обсуждаемых в научно-техническом сообществе в последние 20–30 лет. Этот эффект возникает при совпадении частоты колебаний электронов проводимости в НЧ с частотой падающего излучения и проявляется в виде интенсивного пика в спектре экстинкции частиц.

В рамках теории Ми, описывающей взаимодействие НЧ металлов с электромагнитным излучением, полное сечение экстинкции индивидуальной НЧ ( $C_{\text{ext}}$ ) является суммой вкладов поверхностного плазмонного поглощения ( $C_{\text{abs}}$ ) и рассеяния ( $C_{\text{sca}}$ ) [1]. Резонансное возрастание этих величин в полосе ЛППР приводит к тому, что значения эффективностей рассеяния ( $Q_{\text{sca}}$ ) и поглощения ( $Q_{\text{abs}}$ ) частицами излучения этой резонансной длины волны, рассчитываемые как отношения  $C_{\text{sca}}$  и  $C_{\text{abs}}$  к геометрическому сечению НЧ, могут достигать 10 и более. Этот факт имеет принципиальное значение для решения самых разных практических задач [2–4]. Так, способность плазмонных НЧ к рассеянию излучения, а также к усилению электромагнитного поля в непосредственной близости от их поверхности

не только открывает возможность создания высокочувствительных сенсоров, светоизлучающих устройств, средств диагностики различных опасных заболеваний [2–4], но и позволяет управлять потоками оптического излучения на наноуровне [5]. В то же время поглощение НЧ металлов излучения с длиной волны, отвечающей ЛППР, приводит к их сильному разогреву. Эта их особенность привела к появлению термоплазмоники – нового научного направления, объединяющего использование НЧ в биомедицине, нанофлюидике, катализе и других областях науки и техники. В последнее десятилетие наблюдается активное развитие этого направления. Об этом свидетельствует резкое увеличение числа экспериментальных работ, посвященных анализу фототермической эффективности (ФтЭ) плазмонных частиц и поиску новых путей их применения, а также появление монографий и обзоров в ведущих научных журналах [6–9]. Отметим, что в этих обзорах, как правило, обсуждается применение НЧ золота, тогда как НЧ серебра уделяется заметно меньше внимания.

В данном обзоре наряду с кратким анализом данных, касающихся регулирования морфологии, оптических характеристик и фототермической эффективности НЧ на основе Au и Ag, будут обсуждены последние достижения термоплазмоники в области лечения различных опасных забо-

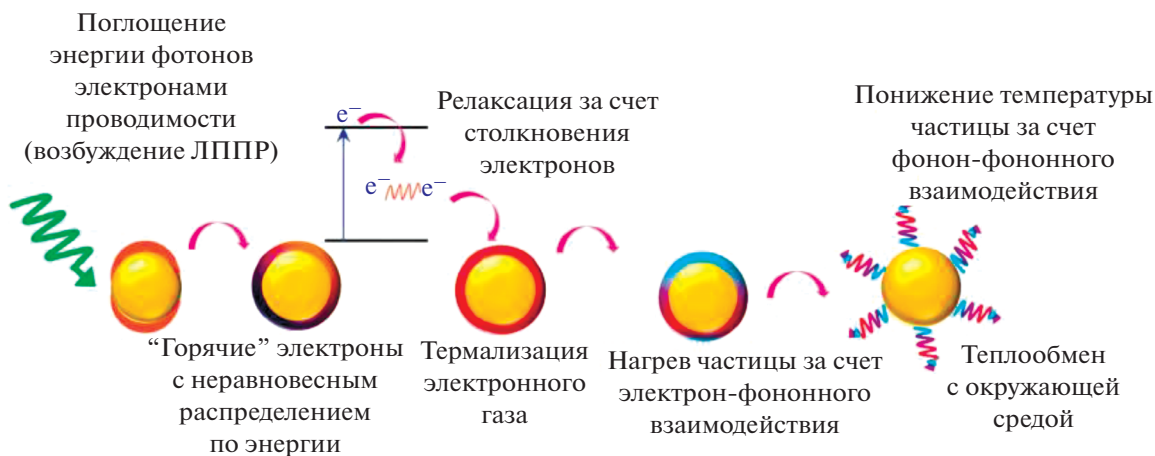


Рис. 1. Основные стадии трансформации поглощенного плазмонными НЧ излучения в тепло [10].

леваний и определены наиболее перспективные ее приложения с использованием частиц этих двух металлов.

Для получения достаточно полной картины, прежде всего, обратимся к классическим представлениям о закономерностях поведения плазмонных НЧ при поглощении ими лазерного излучения и об основных факторах, определяющих ФтЭ частиц.

## 2. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПОВЕДЕНИИ ПЛАЗМОННЫХ НАНОЧАСТИЦ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Следует подчеркнуть, что большинство работ, посвященных исследованию разогрева плазмонных НЧ под действием лазерного излучения, выполнены с использованием в качестве моделей НЧ золота. В значительной мере это связано с тем, что такие частицы активно изучаются в качестве термосенсibilizаторов при лазерной гипертермии злокачественных новообразований (см, например, [7–10]). Естественно, что все закономерности, установленные для НЧ золота, в равной степени применимы и к НЧ других металлов.

При воздействии на плазмонные НЧ лазерного излучения, длина волны генерации которого совпадает с резонансной, часть энергии фотонов поглощается электронами проводимости (рис. 1), что приводит к резкому увеличению их кинетической энергии [8, 9, 11, 12]. Эти высокоэнергетические “горячие” электроны, имеющие изначально неравновесное распределение по энергии, релаксируют за счет столкновения с “холодными” электронами зоны проводимости; характерное время релаксации составляет от 10 до 100 фс [9, 12]. На этой стадии практически нет обмена энергией между свободными электронами и ионным остовом (“решеткой”). Как следствие, температура электронно-

го газа ( $T_e$ ) в зависимости от условий лазерного воздействия может составлять от нескольких сотен до нескольких тысяч градусов Кельвина, тогда как температура ионного остова ( $T_p$ ) не изменяется.

В дальнейшем происходит разогрев самой частицы за счет взаимодействия электронов с ионами кристаллической решетки. Скорость этого процесса практически не зависит от размера НЧ (за исключением частиц, диаметр которых меньше 5 нм) и в зависимости от первоначального значения  $T_e$  время их разогрева составляет от 2 до 50 пс [13, 14]. На этой стадии внутри НЧ достигается равновесная температура ( $T_e = T_p$ ), тогда как температура окружающей среды остается неизменной и равной ее исходному значению.

На заключительной стадии имеет место охлаждение НЧ за счет теплообмена с окружающей средой. Характерное время установления равновесия на границе частицы с окружающей средой зависит от размера НЧ, природы окружающей среды и условий лазерного воздействия. В частности, в водных дисперсиях оно может варьироваться от 100 пс до 1 нс [13]. Увеличение температуры в непосредственной близости от НЧ может составлять от нескольких десятков до нескольких сотен градусов Кельвина и сопровождаться протеканием тех или иных процессов в окружающей среде [15–17].

Так, результаты выполненного в работе [17] моделирования временной эволюции температуры внутри золотой НЧ (диаметром  $d = 55$  нм) и в окружающей ее водной среде при поглощении импульса фемтосекундного лазера с длиной волны генерации 400 нм свидетельствуют, что при таком воздействии температура электронов достигает примерно 8000 К, а температура ионного остова — примерно 3000 К. Водная среда в непосредственной близости от НЧ нагревается до  $\approx 550$  К, что приводит к ее мгновенному (“взрывному”) испарению с образованием пузырьков пара. Рост или кол-

лапс этих пузырьков может приводить к формированию в окружающей среде акустических (а в ряде случаев и ударных) волн [15]. (Отметим, что механизм взрывного испарения воды активно обсуждается применительно к использованию плазмонных НЧ для фототермической терапии злокачественных новообразований [15, 18, 19].)

Лазерный нагрев НЧ и ее охлаждение за счет теплообмена с окружающей средой, естественно, являются конкурирующими процессами. Если скорость нагрева существенно превосходит скорость охлаждения, то накапливающийся в НЧ избыток тепла обуславливает ее плавление, а также протекание других процессов, таких как испарение НЧ, генерация плазмы и фрагментация (“кулоновский взрыв”), которые могут сопровождаться возникновением в окружающей среде ударных волн. Закономерности протекания этих процессов подробно рассмотрены в обзорах [11, 15, 18, 20].

В заключение этого раздела подчеркнем, что существуют два возможных режима лазерного нагрева НЧ. Первый из них реализуется под действием непрерывного излучения, когда время воздействия много больше времени теплопередачи, а второй — в результате импульсного облучения, когда эти времена соизмеримы. Оба варианта активно применяются как в лабораторных экспериментах, так и в практических приложениях. Однако, механизмы, обуславливающие протекание того или иного процесса, и, как следствие, эффективность НЧ могут значительно различаться.

### 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОЛОГИИ, ПЛАЗМОННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ФОТОТЕРМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ

Фототермическая эффективность НЧ, т.е. их способность трансформировать лазерное излучение в тепло зависит от их материала, размера и структуры [21–33]. Согласно теоретическим оценкам одним из наиболее перспективных материалов в этой связи является серебро [22–25]. На это указывают его существенно более высокие (по сравнению с золотом) значения  $Q_{\text{abs}}$  и числа Джоули, характеризующего способность НЧ к генерации тепла под действием излучения с длиной волны, отвечающей максимуму ЛППР [22, 34]. Следует, однако, учитывать, что из-за высокой реакционной способности этого металла может иметь место окисление поверхности НЧ и, как следствие, снижение их ФТЭ.

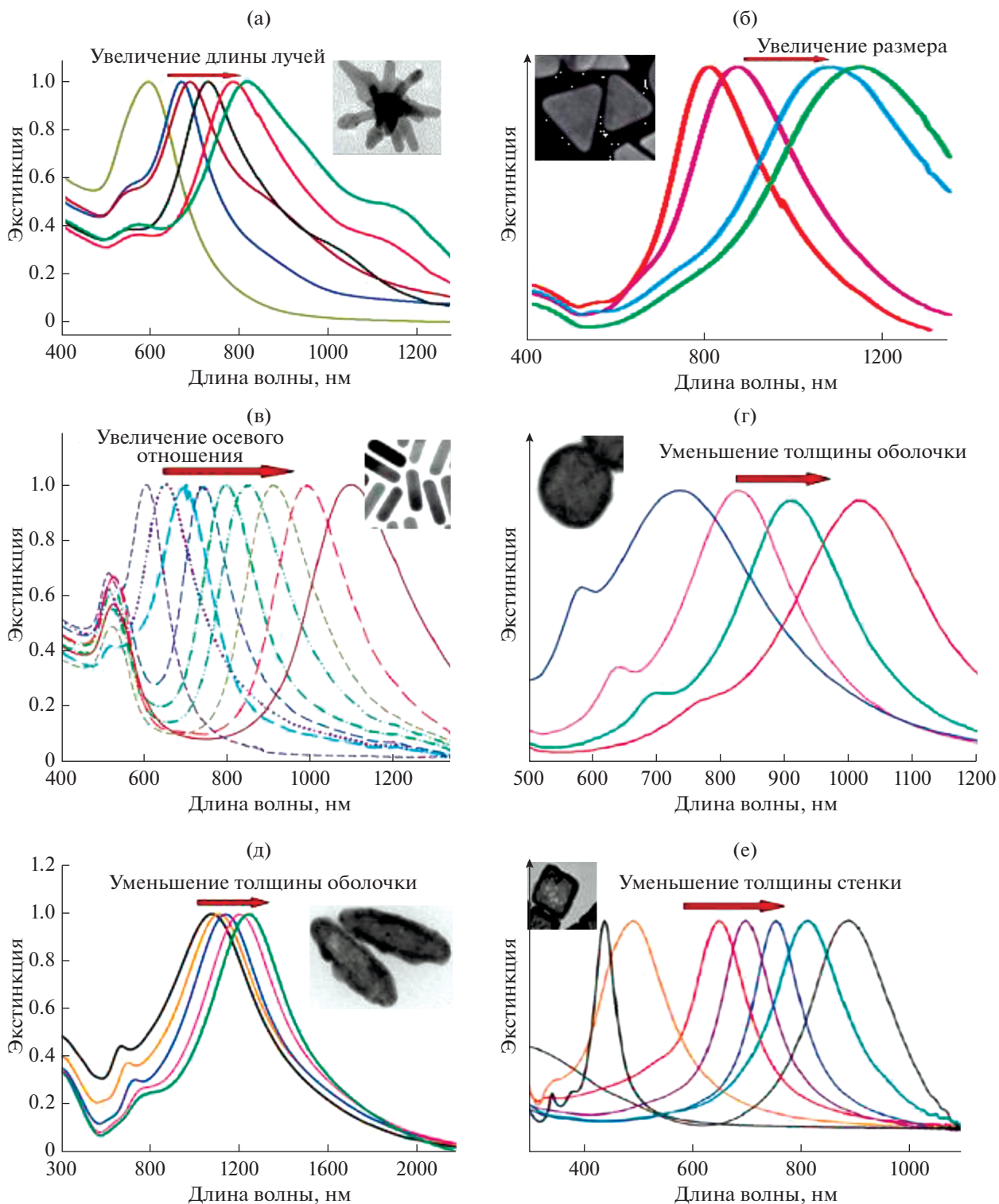
Варьирование размера, формы и структуры НЧ позволяет регулировать не только положение плазмонного пика, настраивая его на требуемую длину волны, но и соотношение вкладов рассеяния и поглощения в спектр экстинкции частиц.

#### 3.1. Влияние природы и морфологии НЧ на их плазмонные характеристики

Увеличение размера сферических НЧ приводит к батохромному сдвигу положения ЛППР [26, 27], однако величина этого сдвига не превышает 150–200 нм. Так, плазмонный пик золотых НЧ смещается примерно от 520 до 700–750 нм при увеличении их диаметра примерно от 10 до 180 нм [26]. Сдвиг ЛППР сопровождается постепенным уширением плазмонного пика, а затем и его расщеплением, обусловленным возбуждением в частицах, размер которых больше длины свободного пробега электрона, резонансов более высоких порядков, например, квадрупольного, максимум которого находится вблизи 550 нм. Аналогичная картина наблюдается и для сферических частиц серебра [27]: с ростом их размера ЛППР смещается от 400 до  $\approx 600$  нм. С увеличением размера НЧ их способность поглощать и рассеивать падающее излучение возрастает [11], однако одновременно существенно возрастает и вклад рассеяния в спектр экстинкции, что приводит к снижению ФТЭ частиц (см. ниже).

Для частиц более сложной структуры и/или формы наблюдается значительное батохромное смещение ЛППР относительно характерного для сфер положения. В качестве примера на рис. 2 представлены спектры водных дисперсий основных типов НЧ золота, характеризующихся варьируемым в широком диапазоне ЛППР, а также их микрофотографии, полученные методами просвечивающей или сканирующей электронной микроскопии. В ряде случаев в спектрах отчетливо регистрируются несколько пиков. В частности, для золотых наностержней (ЗНС) наблюдаются два резонансных пика (рис. 2в). Первый из них с  $\lambda_{\text{max}}$  вблизи 500 нм отвечает колебаниям электронов поперек наностержня, а второй, в области больших  $\lambda$  — вдоль него. Положение этого продольного резонанса сильно зависит от осевого отношения наностержней (т.е. от отношения длины ЗНС к их диаметру), смещаясь в красную область по мере увеличения этого отношения (рис. 3). Отметим, что для НЧ звездчатой и призматической форм величина батохромного сдвига ЛППР также возрастает по мере увеличения степени анизотропии частиц (рис. 2а и 2б).

В то же время, в случае металлических наноболочек (как полых, так и сформированных на ядрах той или иной природы) причина сдвига ЛППР иная. Оптические свойства таких НЧ наиболее корректно описываются с помощью теории гибридизации плазмонов, являющейся своеобразным аналогом теории молекулярных орбиталей [31, 35–37]. В рамках этой теории резонансные свойства металлической наноболочки могут быть рассмотрены как результат взаимодействия (“гибридизации”) плазмонов на ее внешней и внутренней границах. В случае сферических частиц



**Рис. 2.** Спектры экстинкции коллоидных растворов золотых нанозвезд (а) [10], нанопризм (б) [28], наностержней (в) [29], структур с диэлектрическим ядром и Au-оболочкой (г, д) [31, 32] и золотых наноклеток (е) [33]. На вставках показаны типичные микрофотографии таких частиц.

такая гибридизация приводит к возникновению двух плазмонных резонансов. Первый из них — симметричный, или “связывающий” (по анало-

гии со связывающей молекулярной орбиталью), характеризуется меньшей энергией, большим дипольным моментом и сильно взаимодействует с

падающим излучением. Именно он отвечает за появление интенсивной полосы поглощения в длинноволновой области спектра. Второй резонанс – антисимметричный (“несвязывающий”) обладает большей энергией, однако довольно слабо взаимодействует с падающим излучением. Как следствие, присущий этому резонансу коротковолновый пик очень слабо выражен в спектре наноболочек (в случае золотых оболочек он полностью скрыт областью межзонных переходов). Степень гибридизации плазмонов зависит от их энергий на внешней и внутренней поверхностях оболочки и ее толщины [35, 36]. Эта теория может быть применена и для описания резонансов наноболочек другой формы, однако в этом случае картина гибридизации становится более сложной [7, 31, 36, 37]. Так, ЛППР веретенообразной наноболочки представляется как результат гибридизации плазмонов сплошного металлического эллипсоида и полости такого же размера, что и “ядро”, в объеме блочного металла. Для таких структур характерно наличие двух резонансов – поперечного и продольного, положение которых зависит от отношения длины эллипсоида к его максимальному диаметру [31, 36].

Настройка ЛППР наноболочек на заданную длину волны осуществляется за счет изменения отношения характерного размера “ядра” (или внутренней полости) к толщине оболочки. Чем больше это отношение, тем больше bathochromный сдвиг ЛППР относительно положения, присущего сферам (рис. 2г–2е). В свою очередь добротность ЛППР и соотношение сечений рассеяния и поглощения таких частиц сильно зависят не только от упомянутого отношения, но и от их размера в целом [38–40]. Увеличение размера приводит к увеличению вклада рассеяния и уширению плазмонного пика. Последний эффект обусловлен появлением резонансов более высокого порядка и фазовым сдвигом, возникающим, когда размер частиц становится сопоставим с длиной волны падающего излучения [41].

Систематический анализ плазмонных свойств ЗНСт и сферических частиц SiO<sub>2</sub>-ядро/Au-оболочка в сравнении со свойствами наносфер Au был выполнен в работе [39]. При этом в случае ЗНСт авторы использовали понятие эффективного радиуса НЧ ( $R_{\text{eff}}$ ), равного радиусу ( $R$ ) сферической НЧ того же объема, что и наностержень, и рассчитываемого по формуле

$$R_{\text{eff}} = (3V/4\pi)^{1/3},$$

где  $V$  – объем частицы. Это позволяло сопоставлять эффективность рассеяния и поглощения излучения частицами разной формы.

Основное внимание в работе [39] уделено плазмонным НЧ, максимум ЛППР которых находится в ближней инфракрасной области ( $\lambda_{\text{max}} = 800–1100$  нм). Именно этот диапазон, отвечаю-

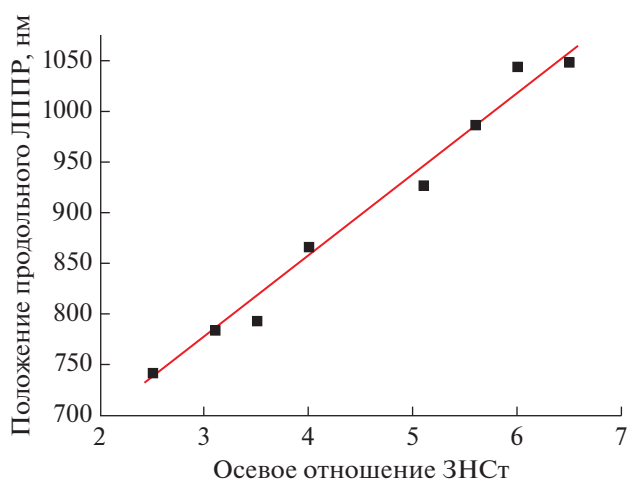


Рис. 3. Типичная зависимость положения продольного ЛППР золотых наностержней от их осевого отношения [30].

щий максимальному пропусканию биологических тканей, представляет наибольший интерес применительно к биомедицинскому использованию НЧ. Как показали расчеты, значения  $Q_{\text{ext}}$ ,  $Q_{\text{abs}}$  и  $Q_{\text{sca}}$  наностержней в максимуме ЛППР оказываются значительно более высокими, чем для сферических НЧ и частиц ядро/оболочка. С увеличением  $R_{\text{eff}}$  способность ЗНСт рассеивать и поглощать падающее излучение, а также относительный вклад рассеяния в спектр экстинкции возрастают<sup>1</sup>. Величина этого вклада зависит как от объема ЗНСт, так и от их диаметра при постоянном объеме [39]. Как будет показано ниже, изменение соотношения  $Q_{\text{abs}}$  и  $Q_{\text{sca}}$  существенно сказывается на ФтЭ частиц.

### 3.2. Синтез НЧ с заданным положением ЛППР

Для получения НЧ с требуемой морфологией используют коллоидно-химические методы, основанные на восстановлении ионов соответствующего металла в жидкой (чаще всего, водной) среде [26, 27, 42–59]. Как правило, в реакционную систему дополнительно вводят органические соединения, выполняющие роль стабилизаторов образующихся НЧ. Эти стабилизаторы могут не только обеспечивать требуемый размер НЧ, но и задавать их форму за счет преимущественной адсорбции на тех или иных кристаллографических гранях растущих НЧ.

Наиболее простой задачей является синтез сферических НЧ золота [26, 42]. Основным способом их получения является так называемый “цитратный” синтез, подразумевающий использование цитрата натрия в качестве восстановите-

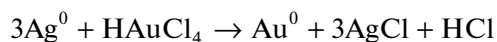
<sup>1</sup> Эта тенденция характерна для частиц всех типов.

ля ионов Au(3+). Показано (см. обзор [42] и приведенные в нем ссылки), что, варьируя соотношение прекурсор/восстановитель, можно получать практически монодисперсные НЧ диаметром от  $\approx 10$  до  $\approx 100$  нм. Кроме того, введение в систему дополнительных порций прекурсора и восстановителя позволяет увеличить размер НЧ до 200–300 нм [26].

Что касается получения НЧ с настраиваемым в широком диапазоне положением ЛППР, то в полной мере эту задачу можно считать решенной только применительно к НЧ золота (в значительной мере это связано с его высокой химической инертностью). На сегодняшний день разработано достаточное количество воспроизводимых и масштабируемых методов получения не только НЧ разных размера и формы, но и композитных структур с диэлектрическим ядром и золотой оболочкой. Подробный анализ этих методов проведен в появившихся относительно недавно обзорах [42, 45, 47].

В первом приближении их можно разделить на две группы. Одна из них включает методы, основанные на доразращении (укрупнении) ультрамалых сферических НЧ золота (так называемых затравочных НЧ) в водном или неводном растворе, содержащем ионы этого металла, слабый восстановитель, а в ряде случаев и добавки, способствующие анизотропному росту частиц. Эти методы активно используются как для синтеза анизотропных НЧ различной формы (звездообразной, призматической, стержневидной), так и для формирования золотых нанооболочек на поверхности сферических или анизотропных НЧ-ядер (например, из кремнезема или оксида железа<sup>2</sup>) [31, 32, 42–45]. Их общим серьезным недостатком является высокая чувствительность процесса к качеству затравочных частиц [42, 45–47]. Именно поэтому в последнее время появились и начали завоевывать популярность так называемые беззатравочные (или одностадийные) методы синтеза звездообразных и стержневидных НЧ Au [30, 42, 48]. Помимо простоты исполнения эти методы позволяют получать частицы малого размера, характеризующиеся более высокой ФтЭ.

Вторая из упомянутых групп включает методы, основанные на гальваническом замещении менее благородного металла (например, серебра) более благородным — золотом, и дает возможность формировать полые нанооболочки сферической, кубической и другой формы [42, 49–52]). Для этого к коллоидному раствору, содержащему НЧ Ag той или иной формы, добавляют раствор золотохлористоводородной кислоты. Процесс описывается следующей реакцией:



<sup>2</sup> Отметим, что аналогичным образом могут быть получены и серебряные нанооболочки на частицах-ядрах разной природы [53, 55].

Она протекает и в отсутствие восстановителя, однако, согласно данным некоторых авторов (см., например, [51]), его введение позволяет лучше контролировать скорость восстановления ионов золота и получать более однородные полые НЧ. Как было показано в работе [52] на примере синтеза золотых наноклеток, к аналогичному эффекту приводит и введение в реакционную систему хлорида цетилтриметиламмония.

Следует подчеркнуть, что варьирование размера, формы и структуры (т.е. положения ЛППР) НЧ Ag — значительно более сложная задача. Как свидетельствует анализ литературных данных [53–59], практически все предложенные методики синтеза несферических НЧ Ag не только плохо масштабируются, но и очень чувствительны к чистоте используемых реагентов.

Наиболее распространенным способом получения анизотропных частиц серебра является так называемый полиольный синтез, основанный на восстановлении ионов металла в среде многоатомных спиртов в присутствии поливинилпирролидона, выступающего в качестве стабилизатора (см., например, обзор [58] и приведенные в нем ссылки). Следует, однако, учитывать, что размер формирующихся при этом частиц, как правило, достаточно велик. Это приводит к значительному преобладанию  $Q_{\text{sca}}$  над  $Q_{\text{abs}}$  и делает малоэффективным применение таких частиц в термоплазмонике. Практически единственным исключением являются серебряные нанокубы. Так, в частности, в работах [56, 60] была продемонстрирована возможность получения монодисперсных серебряных нанокубов с размером грани от 30 до 60 нм, которые затем служили “жертвенными” (т.е. растворяющимися) темплатами при синтезе золотых наноклеток. В дальнейшем было показано, что такие кубические НЧ серебра могут быть получены и в водной среде [52]. В этом случае стабилизатором образующихся частиц служил хлорид цетилтриметиламмония.

### 3.3. Фототермическая эффективность плазмонных НЧ разной морфологии

Несмотря на то, что для частиц разных типов ЛППР находится практически в одном и том же спектральном диапазоне, значения добротности их резонансных пиков существенно различаются. То же самое можно сказать и о вкладах поглощения и рассеяния в спектр экстинкции НЧ, а также об эффективности трансформации ими энергии лазерного излучения в тепловую. (Отметим, что при использовании непрерывного излучения эта эффективность определяется удельным поглощением коллоида.)

На сегодняшний день существует достаточно большое количество работ, посвященных теоретической и экспериментальной оценке ФтЭ плаз-

**Таблица 1.** Эффективность фототермической конверсии для некоторых типов плазмонных НЧ при воздействии на них излучения непрерывного лазера с длиной волны  $\approx 800$  нм

Тип НЧ	Размеры, нм	Эффективность фототермической конверсии, %
Золотые наностержни	$d \times l = 10 \times 38$	92 [21], 95 [61]
	$d \times l = 13 \times 44$	55 [62]
	$d \times l = 17 \times 56$	22 [63]
	$d \times l = 16 \times 60$	83 [21]
	$d \times l = 20 \times 70$	79 [21]
Золотые нанокубы	Длина грани 45 нм, толщина стенки 5 нм	63.6 [63]
Золотые нанобипирамиды	$49 \times 127$	60 [21]
	$61 \times 154$	45 [21]
Золотые нанозвезды	$d = 85$	38 [64]
Золотые наноцветы	$d \approx 150$ нм	74 [65]
SiO <sub>2</sub> -ядро/Au-оболочка	$d \approx 120, h \approx 12-14$	39 [66], 25 [67]
Наноматрешки Au/SiO <sub>2</sub> /Au	$d_{Au} = 42, h_{SiO_2} = 10, h_{Au} = 13$	63 [66]
Стержневидные частицы со структурой Au-ядро/SiO <sub>2</sub> -оболочка	$d \times l = 8 \times 32, h = 13$	18.56 [68]
Серебряные нанопризмы	Длина грани 44 нм, толщина стенки 3 нм	30.4 [69]

монных НЧ (см., например, [21–33, 61–69]), однако проводить количественное сопоставление полученных в них результатов крайне сложно из-за различия в условиях экспериментов, методах измерения и подходах, использованных авторами при обработке данных. Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство этих работ выполнено с использованием НЧ золота разных размера и формы. В значительной мере это связано со сложностью получения НЧ Ag, с положением ЛППР, настраиваемым в ближней ИК-области, представляющей наибольший интерес с точки зрения биомедицины.

В табл. 1 приведены данные о ФтЭ нескольких основных типов плазмонных НЧ при воздействии на них лазерного излучения с  $\lambda_{max} \approx 800$  нм. Видно, что способность трансформировать падающее излучение в тепловую энергию у металлических НЧ, в целом, заметно выше, чем у композитных частиц со структурой ядро/оболочка. Некоторым исключением являются так называемые наноматрешки – сферические частицы с золотым ядром и чередующимися концентрическими оболочками из кремнезема и золота. Вследствие сильной гибридизации плазмонов ядра и золотой оболочки такие частицы очень эффективно поглощают падающее излучение [66].

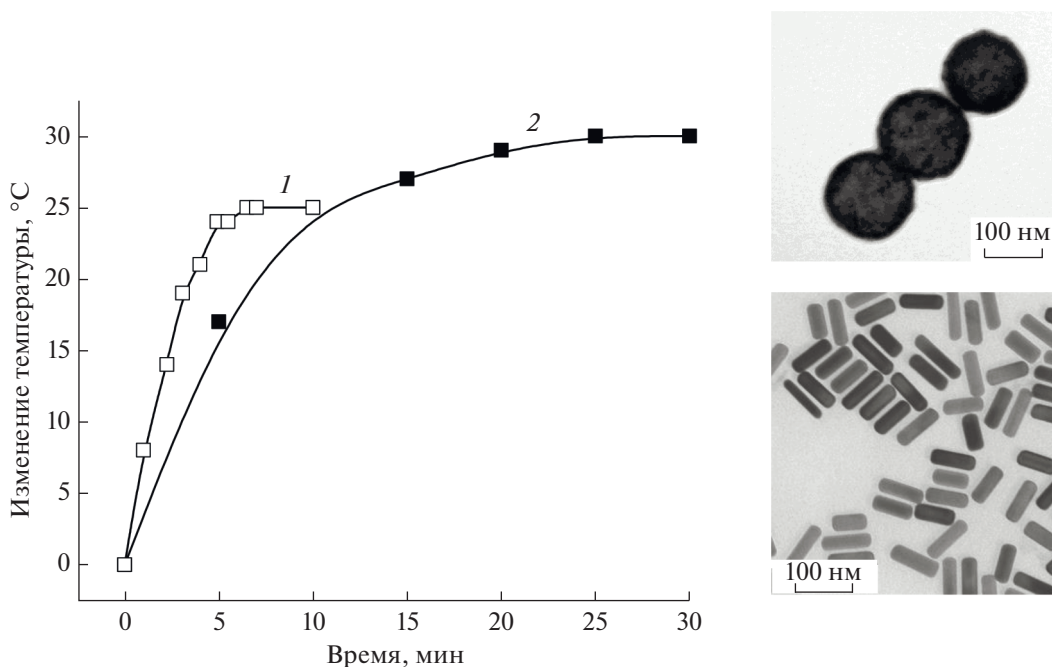
Наибольшей эффективностью среди перечисленных в табл. 1 частиц характеризуются ЗНСт минимального размера, что вполне ожидаемо с учетом выполненных в [39] оценок. Увеличение размера ЗНСт (т.е.  $R_{eff}$ ) приводит к уменьшению их способности трансформировать падающее излучение в тепло из-за возрастания относительно вклада рассеяния в спектр экстинкции (как

уже отмечалось, такая тенденция характерна для частиц всех типов).

Более высокие значения  $Q_{abs}$  серебра по сравнению с золотом должны способствовать достаточно высокой ФтЭ частиц на основе этого металла. Согласно нашим данным, для структур SiO<sub>2</sub>-ядро/Ag-оболочка она оказывается несколько выше регистрируемой для ЗНСт. Видно (рис. 4), что нагрев дисперсии ЗНСт под действием лазера ближнего ИК-диапазона происходит с большей скоростью, чем дисперсии частиц SiO<sub>2</sub>/Ag, однако достигаемая при этом температура примерно на 5°C ниже<sup>3</sup>.

Возвращаясь к фототермической эффективности ЗНСт, подчеркнем, что она существенно зависит от ориентации частиц в электромагнитном поле падающей волны, возрастая в случае их ориентации вдоль поля [13, 62]. Следует учитывать, что ЗНСт достаточно легко изменяют свою форму под действием лазерного излучения; аналогичная ситуация наблюдается и для золотых нанозвезд и нанокубов. В основе этого процесса, особенности которого подробно обсуждаются в обзорах [7, 8, 11], лежит плавление (а в ряде случаев и фрагментация частиц) под действием высокоэнергетического лазерного импульса. Это приводит к уменьшению осевого отношения НЧ и сильному гипсохромному сдвигу их ЛППР (вплоть до 520–530 нм), что значительно снижает эффективность поглощения излучения ближнего ИК-диапазона. Создание на поверхности НЧ оболочки из полупроводника или диэлектрика затрудняет

<sup>3</sup> Концентрация Au и Ag в исследуемых дисперсиях составляла  $\approx 0.4$  и  $\approx 0.15$  мМ соответственно. Как следствие, в расчете на единицу массы металла различие ФтЭ частиц двух указанных типов будет еще более существенным.



**Рис. 4.** Изменение температуры дисперсий, содержащих ЗНСт ( $d \times l = 11 \times 30$  нм) (1) и частицы SiO<sub>2</sub>-ядро/Ag-оболочка ( $d \approx 120$  нм,  $h \approx 5$  нм) (2), под действием излучения непрерывного лазера с длиной волны генерации 808 нм (наши неопубликованные данные). На вставке приведены микрофотографии частиц обоих типов.

такую их трансформацию [70, 71]. Тем не менее, с увеличением продолжительности и/или энергии лазерного воздействия имеет место постепенное разрушение как ядра, так и оболочки, причем, как было показано относительно недавно, последний процесс может достаточно интенсивно протекать даже под действием излучения непрерывного лазера малой мощности [72].

Отметим, что в ряде случаев оболочка способствует повышению ФТЭ частиц [61, 73]. Так, согласно [61], наличие на поверхности сферических НЧ золота полупроводниковых оболочек из сульфидов цинка или серебра приводит к сильному (от 500 до примерно 800 нм) батохромному сдвигу их ЛППР, обусловленному изменением диэлектрической проницаемости вблизи поверхности частиц. Как следствие, температура нагрева соответствующих дисперсий под действием лазера с длиной волны 808 нм повышается в несколько раз. Аналогичный эффект повышения ФТЭ наблюдается и для НЧ золота, покрытых оксидом графена, сульфидом меди или слоем красителя индоцианинового зеленого [73].

В то же время для частиц с диэлектрической оболочкой из кремнезема результаты достаточно противоречивы. Так, по оценкам авторов [68] ФТЭ наностержней, покрытых такой оболочкой, составляет 18.56%, что заметно ниже регистрируемой для “голых” ЗНСт близкого размера (табл. 1). Однако результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что наличие на поверхности ЗНСт оболочки из органокремнезема практиче-

ски не влияет на кинетику нагрева соответствующей дисперсии и максимальную достигаемую температуру [74].

#### 4. НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА И СЕРЕБРА В ТЕРМОПЛАЗМОНИКЕ

Наночастицы благородных металлов относятся к числу самых востребованных объектов термоплазмоники и применяются для решения широкого круга задач, включая фототермический катализ [8, 75–77], солнечную энергетику [8, 78–80], лазерное инициирование энергетических материалов [81–85], различные биомедицинские приложения и др. [6–9].

Как уже отмечалось, главной целью данного обзора является анализ современного состояния исследований в области биомедицинских приложений термоплазмоники и, в первую очередь, ее применения для лечения различных заболеваний.

##### 4.1. Фототермическая терапия опухолей

Возможность деструкции опухоли за счет локального разогрева введенных в нее композитных плазмонных частиц SiO<sub>2</sub>-ядро/Au-оболочка под действием лазерного излучения<sup>4</sup> была впервые продемонстрирована проф. Н. Халас с соавт. в 2003 г. [86].

<sup>4</sup> ЛППР частиц совпадал с длиной волны генерации лазера и находился в ближнем ИК-диапазоне, отвечающем наибольшей проницаемости (“окну прозрачности”) биологических тканей.



Успех этих экспериментов обусловил появление и быстрое развитие одного из самых актуальных направлений термоплазмоники – фототермической тераностики, включающей как саму фототермическую терапию (ФТТ) злокачественных новообразований (в данном обзоре речь пойдет именно о ней), так и методы их диагностики, основанные на взаимодействии плазмонных НЧ с лазерным излучением [45, 87]. Достаточно подробный анализ этих методов (в первую очередь, оптической когерентной и фотоакустической томографии) проведен сразу в нескольких обзорах, появившихся в последнее время (см., например, [7, 45, 54, 87]).

Помимо способности трансформировать энергию поглощенного излучения в тепло, обеспечивая гибель опухолевых клеток вследствие некроза или апоптоза, плазмонные НЧ могут селективно накапливаться в опухоли при их внутривенном введении по механизмам “пассивной” или “активной” адресной доставки.

В основе первого из них лежит эффект повышенной проницаемости и удержания обусловленный повышенной васкуляризацией и проницаемостью эндотелия кровеносных сосудов и капилляров в опухоли по сравнению с их эндотелием в здоровых тканях, а также дефектность лимфатической системы опухоли [38, 88]. В свою очередь, активный транспорт НЧ обеспечивается за счет их функционализации с помощью биологически активных молекул (антител, аптамеров, фолиевой кислоты и др.), способных тем или иным образом распознавать опухолевые клетки, или элементов клеточных мембран, а также за счет использования для доставки частиц некоторых типов клеток (макрофагов, лейкоцитов, эритроцитов и др.) [88]. Показано, в частности [89], что загрузка НЧ золота в мезенхимальные стволовые клетки приводит к очень существенному (в 37 раз) увеличению содержания частиц в опухоли и, как следствие, к более выраженному терапевтическому эффекту.

На сегодняшний день в области ФТТ опухолей накоплен огромный объем экспериментальных данных [42, 45, 87–102], свидетельствующих о перспективности этого подхода, а также о возможности его сочетания с химио-, фотодинамической, лучевой и другими видами терапии<sup>5</sup>. Наибольший интерес вызывает использование ФТТ для подавления метастазирования опухолей [91]. Одними из первых возможность такого подавления продемонстрировали М. Эль-Сайед с соавт. в ходе ФТТ рака молочной железы у кошек и собак [92]. Механизм наблюдаемого эффекта до сих пор неясен, однако, по мнению авторов, одной из его причин может быть ремоделирование цитоскеле-

та раковых клеток и уменьшение их подвижности [91, 93].

Сочетание ФТТ с иммунотерапией также позволяет ингибировать образование метастазов [42, 91, 94]. Так, показано, что ФТТ с использованием золотых нанозвезд в сочетании с последующим введением антител PD-L1 способствует не только значительному повышению эффективности лечения глиобластомы, но и препятствует повторному появлению этой опухоли [94].

Подавляющее большинство работ по ФТТ опухолей выполнено с использованием НЧ золота<sup>6</sup> и, в первую очередь, ЗНСт (см., например, [87–99]), тогда как частицы серебра применяются сравнительно редко [69, 100–103]. Это связано как со сложностью получения серебряных НЧ с настраиваемым в ближней ИК-области положением ЛППР, так и с общепринятым мнением о значительно более высокой токсичности этого металла<sup>7</sup>. Одной из ее основных причин считается индуцирование образования активных форм кислорода [104].

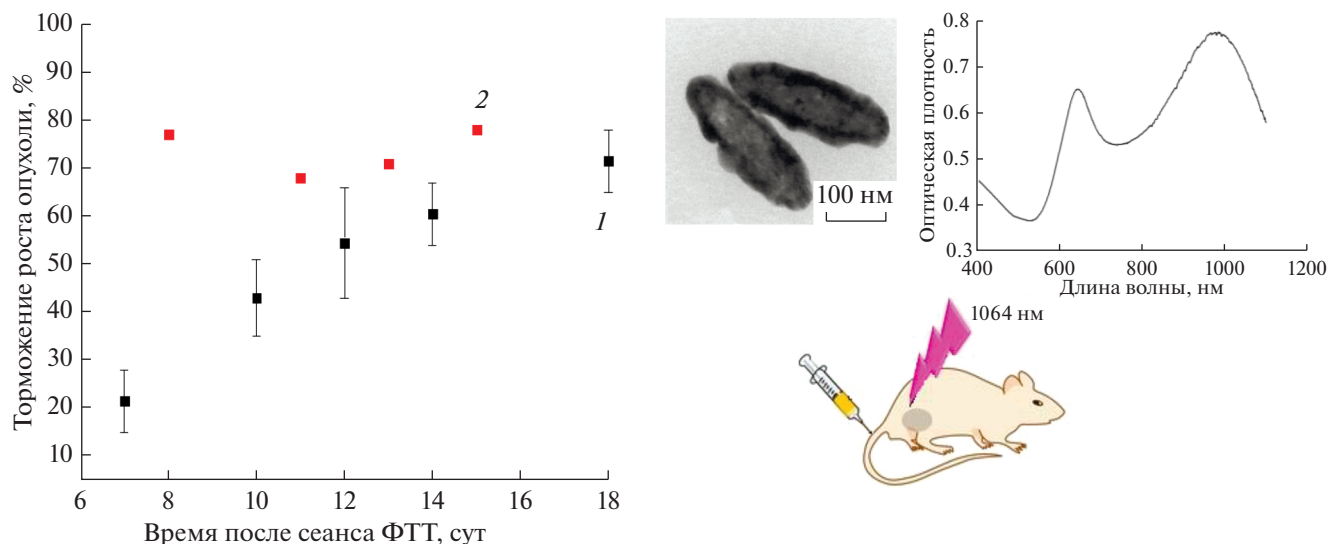
На наш взгляд, негативное отношение к НЧ серебра, базирующееся на представлении о его токсичности, нуждается в серьезном переосмыслении. Так, их способность продуцировать активные формы кислорода, вызывая окислительный стресс, может приводить к активации врожденной иммунной системы и увеличению эффективности противоопухолевой терапии. Об этом свидетельствуют, в частности, результаты работ [105, 106], посвященных использованию НЧ серебра при лечении лейкемии и меланомы. Показано также, что НЧ серебра проявляют селективную цитотоксичность по отношению к клеткам трижды негативного рака молочной железы – наиболее агрессивной формы этого заболевания [107]. Это способствует уменьшению их выживаемости как при лучевом воздействии [107], так и в ходе сочетанной лучевой и фототермической терапии [102, 107]; в последнем случае в экспериментах использовались серебряные нанопризмы с максимумом ЛППР вблизи 800 нм.

Кроме того, согласно нашим данным [101], композитные частицы с серебряной оболочкой обеспечивают более высокий противоопухолевый эффект (по сравнению с аналогичными структурами на основе Au) в ходе ФТТ саркомы S-57 у мышей с использованием импульсного лазера, длина волны генерации которого (1064 нм) находится в диапазоне, соответствующем второму

<sup>6</sup> Строго говоря, все эти частицы (за исключением структур ядро/оболочка) состоят скорее из золотосеребряных сплавов, поскольку одним из компонентов при их синтезе является нитрат серебра.

<sup>7</sup> Подчеркнем, что работ, в которых проводилось бы систематическое сопоставление токсичности НЧ этих двух металлов (особенно с учетом их размера и химии поверхности), практически нет.

<sup>5</sup> Подробному описанию возможностей и преимуществ мультимодальной терапии посвящен обзор [90].



**Рис. 5.** Эффективность ФТТ с использованием композитных частиц с ядром из оксигидроксида железа и золотой (1) или серебряной (2) оболочкой, введенных в дозе 15 и 7 мг/кг соответственно. На вставках приведены типичные микрофотография и спектр экстинкции частиц, а также схема эксперимента (по материалам работы [101]).

окну прозрачности биологических тканей. Видно (рис. 5), что для частиц обоих типов наблюдается примерно одинаковое торможение роста опухоли, тогда как их доза различается примерно в два раза. Отметим, что длительные (до 9 мес.) наблюдения за животными после внутривенного введения им дисперсии композитных частиц с серебряной оболочкой в весьма большой дозе (из расчета 45 мг серебра на 1 кг веса<sup>8</sup>) не выявили сколько-нибудь заметного изменения в их состоянии или поведении. В первом приближении это свидетельствует о достаточно низкой токсичности таких частиц.

В заключение этого раздела отметим, что в настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к переходу от фундаментальных исследований к доклиническим и клиническим испытаниям. (При этом основной акцент делается на внутривенное или интратуморальное введение частиц.) Первым сравнительно удачным примером такого перехода является препарат AuroShell, разработанный компанией AuroLase и представляющий собой дисперсию сферических композитных частиц SiO<sub>2</sub>-ядро/Au-оболочка. Как свидетельствуют результаты первой фазы клинических испытаний, этот препарат проявляет достаточно высокую эффективность в лечении рака простаты [99, 108]. К сожалению, процесс внедрения термоплазмоники в клиническую практику заметно осложняется отсутствием полной информации о системной и хронической токсичности НЧ, а также общих представлений как об их оптимальной

структуре и наиболее чувствительных типах опухоли, так и о стандартах проведения ФТТ, включая способ введения частиц, условия облучения и др. К числу наиболее серьезных проблем можно отнести быстрое аккумулярование НЧ в печени и/или почках при их внутривенном введении. Еще одним серьезным ограничением является достаточно высокая стоимость препаратов на основе золота.

Мы полагаем, что часть перечисленных проблем может быть в значительной мере снята за счет применения альтернативных способов введения НЧ (в первую очередь, трансдермального и интраназального) и разработки соответствующих лекарственных форм. О перспективности этих подходов свидетельствуют, в частности, результаты работ [109, 110]. Так, показано, что использование полилактидных микроигольных патчей, покрытых ЗНСт, позволяет обеспечить достаточно эффективную ФТТ эпидермальной карциномы человека [109].

#### 4.2. Фототермическая тераностика сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной смертности в мире, что делает весьма актуальными задачи, связанные с разработкой способов их диагностики и лечения. Использовать с этой целью НЧ золота и серебра начали сравнительно недавно. К числу первых исследований в этой области можно отнести работы [111, 112].

Работа [111] посвящена изучению возможности использования композитных частиц ядро/оболочка для фототермического разрушения атероскеле-

<sup>8</sup> В шесть с лишним раз выше использованной в экспериментах [101] терапевтической дозы.

ротических бляшек. При этом были сопоставлены два подхода. Первый из них заключался в наложении на артерию патча, содержащего частицы  $\text{SiO}_2$ -ядро/ $\text{Au}$ -оболочка, и последующем облучении бляшки введенным в сосуд лазером с длиной волны генерации в ближнем ИК-диапазоне. В рамках второго подхода частицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -ядро/ $\text{SiO}_2$ -оболочка/ $\text{Au}$ -оболочка загружали в створчатые клетки, а затем вводили в коронарную артерию через катетер; для облучения использовали наружный лазер. Оказалось, что оба подхода приводят к значительному уменьшению объема бляшки [111]. Этот вывод был подтвержден и в ходе клинических испытаний [113].

В свою очередь, авторы [112] продемонстрировали возможность обнаружения атеросклеротических бляшек методом фотоакустической томографии как на фантомах, так и на сосудах *ex vivo*. При этом в качестве контрастирующих агентов были использованы ЗНСт с кремнеземной оболочкой. Результаты дальнейших экспериментов в этой области свидетельствуют о перспективности применения плазмонных НЧ разного размера и формы для фототермической тераностики атеросклероза и др. заболеваний [114–118]. Так, согласно данным [115] композитные частицы с магнитным ядром из оксида железа и серебряной оболочкой позволяют обеспечить не только эффективную диагностику тромба *in vivo*, но и его фототермический лизис. Кроме того, показано [118], что введение ЗНСт в левый шейный нервный узел собак с последующим лазерным воздействием, позволяет обратимо подавлять активность нейронов, снижая, таким образом, вероятность возникновения желудочковой аритмии, вызванной инфарктом миокарда.

Результаты процитированных выше работ, в первую очередь [113, 118], внушают сдержанный оптимизм по поводу возможностей ФТТ как одного из методов малоинвазивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

#### 4.3. Применение термоплазмоники для борьбы с бактериальными и вирусными инфекциями

Направление термоплазмоники, связанное с использованием НЧ золота и серебра для диагностики и/или терапии бактериальных и вирусных инфекций, можно отнести к одному из наиболее перспективных как с точки зрения достигаемых эффектов, так и возможностей внедрения результатов лабораторных исследований в клиническую практику.

Ярким примером такого внедрения является использование НЧ золота и композитных структур на их основе для создания фотонных термоструктур, позволяющих значительно повысить скорость определения возбудителей инфекции методом полимеразной цепной реакции [7, 119–122].

Впервые возможность такого повышения была продемонстрирована в 2015 г. на примере тонкой золотой пленки [119]. В настоящее время ведется активная разработка миниатюрных устройств, позволяющих проводить диагностику заболеваний в местах оказания медицинской помощи в режиме реального времени. Острую необходимость такой диагностики выявила пандемия SARS-CoV-2.

Способность НЧ золота и серебра к фототермическому подавлению жизнедеятельности бактерий и вирусов представляет значительный интерес при решении широкого круга задач, связанных со стерилизацией защитных масок, медицинских инструментов и имплантов [123–125], созданием новых перевязочных материалов (в том числе для лечения инфицированных ран) [126–130] и др. [131–133]. При этом в случае НЧ серебра можно ожидать дополнительного эффекта, обусловленного действием ионов этого металла (см., например, обзор [123] и приведенные в нем ссылки).

Результаты экспериментов [126–130] свидетельствуют, что введение НЧ Au или Ag в матрицу биосовместимого полимера позволяет получать перевязочные материалы или темплаты для тканевой инженерии, позволяющие эффективно подавлять инфекции (в том числе вызванные бактериями, устойчивыми к действию антибиотиков) как *in vitro*, так и *in vivo*. Воздействие излучения лазера с длиной волны генерации, расположенной в окне прозрачности ткани, способствует фототермической гибели бактерий, а в ряде случаев и усилению пролиферации клеток здоровых тканей, ускоряя заживление ран.

В последнее время стали появляться работы, посвященные использованию плазмонных НЧ для борьбы с инфекциями дыхательных путей или центральной нервной системы (ЦНС). Так, по мнению проф. Эль-Сайеда с соавт. бронхоскопическое введение ЗНСт, способных специфически связываться с S-белком на поверхности SARS-CoV-2 (в сочетании с последующим сеансом ФТТ), может стать новой S парадигмой лечения пациентов с тяжелым поражением легких, вызванным этим вирусом [131].

В свою очередь, данные [132] указывают на то, что сферические НЧ золота со сформированным на их поверхности смешанным монослоем из четвертичного аммониевого соединения и красителя индоцианинового зеленого могут послужить эффективным средством сочетанной терапии<sup>9</sup> при поражении ЦНС стафилококком, устойчивым к действию метициллина. При этом воздействие лазера не только способствует фототермической гибели бактерий, но и позволяет управлять проницаемостью гематоэнцефалического барьера.

<sup>9</sup> Речь идет о сочетании ФТТ с лекарственным и фотодинамическим воздействием.

В заключение этого раздела остановимся на перспективах использования ФТТ при лечении угревой сыпи (акне). Это, казалось бы, несерьезное заболевание может стать причиной ряда проблем психологического характера. Анализ литературы [133–136] свидетельствует, что ФТТ с помощью плазмонных НЧ может приводить как к уничтожению *Propionibacterium acnes*, являющихся возбудителями акне, так и к фототермической абляции сальных желез. Наибольшую эффективность показала ФТТ с использованием импульсного миллисекундного лазера с длиной волны генерации 800 или 1064 нм и сферических композитных частиц с ядром из кремнезема ( $d \approx 120$  нм) и золотой оболочкой толщиной около 15 нм [134, 136]. В случае монотерапии рецидивов акне не наблюдается в течение, как минимум, трех месяцев, тогда как сочетание ФТТ с лекарственной терапией, направленной на регулирование микробиоты кишечника, позволяет продлить этот период до двух лет [136]. В 2018 г. лекарственный препарат на основе частиц  $\text{SiO}_2/\text{Au}$  под товарным названием *Sebacia microparticles*, произведенный компанией *Sebacia*, прошел клинические испытания и получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [137]. Наиболее широко этот метод лечения акне используется в странах Азии.

#### 4.4. Применение термоплазмоники в офтальмологии

Использование плазмонных НЧ в офтальмологии позволяет решить ряд проблем, связанных с терапией и диагностикой глазных заболеваний (в особенности возникающих в задней части глаза). Такие НЧ могут служить контрастирующими агентами при оптической когерентной или компьютерной томографии, а также выступать в качестве радиосенсибилизаторов, средств доставки лекарственных препаратов и генного материала и т.д. [138].

Способность НЧ трансформировать энергию поглощенного излучения в тепло активно используется для лечения помутнения стекловидного тела [139], послеоперационных осложнений при катаракте или глаукоме [140–142], а также для устранения синдрома сухого глаза [143].

Так, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что интравитреальное введение сферических НЧ золота, модифицированных гиалуроновой кислотой, и красителя индоцианинового зеленого с последующим облучением импульсным лазером способствует механическому разрушению коллагеновых сгустков, являющихся причиной помутнения стекловидного тела [139]. Такое разрушение происходит под действием наноразмерных пузырьков пара, образующихся вследствие быстрого испарения воды вблизи разогретых лазерным импульсом НЧ. Идеологически близкая схема была применена и при лечении фиброза, являющегося

одним из послеоперационных осложнений удаления глаукомы [142]. В этом случае в качестве термосенсибилизатора использовали своеобразный композит на основе НЧ серебра и оксида графена. Согласно полученным данным, в результате ФТТ наблюдается значительное снижение уровня фиброза и, как следствие, понижение внутриглазного давления.

Введение ЗНСт с кремнеземной оболочкой или других структур на основе золота во внутриглазные линзы обеспечивает эффективную термодеструкцию “остаточных” эпителиальных клеток под действием излучения непрерывного лазера, предотвращая помутнение задней капсулы хрусталика, часто возникающее после операций по удалению катаракты [140, 141].

Суммируя сказанное в этом разделе, подчеркнем, что, на наш взгляд, результаты процитированных работ имеют достаточно серьезные перспективы для внедрения в клиническую практику. В значительной мере это обусловлено возможностью локального введения НЧ, что позволяет минимизировать риски, связанные с накоплением НЧ в организме и их хронической токсичностью.

#### 4.5. Использование плазмонных НЧ при лечении неврологических нарушений и болезней ЦНС

Центральная нервная система контролирует все жизненно важные функции организма и осуществляет его связь с окружающей средой. Любое нарушение ее деятельности чревато, как минимум, значительным снижением качества жизни. Как свидетельствует анализ литературы [90, 144–152], фототермические свойства плазмонных НЧ обуславливают их востребованность при малоинвазивных диагностике и/или лечении широкого спектра заболеваний ЦНС<sup>10</sup>.

В частности, в последнее время наблюдается стремительный рост числа работ, посвященных использованию плазмонных НЧ для модуляции активности нейронов и регулирования дифференциации стволовых клеток [144–152]. В первом приближении их можно разделить на две группы. Одна из них включает работы, направленные на выявление оптимальных условий лазерного воздействия с целью не допустить гибели клеток в результате термического шока (см., например, [147] и приведенные в ней ссылки). Другая группа объединяет работы, посвященные определению эффективности этого подхода на различных моделях с использованием как дисперсий НЧ, так и их ансамблей, сформированных на различных

<sup>10</sup>В данном случае речь идет только о НЧ золота. НЧ серебра, напротив, практически не используются в такого рода экспериментах из-за достаточно высокой нейротоксичности [153].

подложках, и разработке способов создания нейропротезов [144–146, 148–152]<sup>11</sup>.

По мнению большинства авторов (см. обзоры [144–146]), опосредованная плазмонными НЧ фотомодуляция активности нейронов способствует улучшению не только зрительных и слуховых, но и когнитивных функций. (Последнее особенно важно применительно к терапии болезней Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных нарушений.) Так, показано, что ЗНС могут быть использованы как для стимуляции, так и для ингибирования активности ганглиозных клеток сетчатки [150] под действием излучения импульсного лазера. При этом короткие лазерные импульсы способствовали повышению активности клеток, тогда как длинные — ее подавлению. По мнению авторов, полученная информация может послужить основой для создания зрительных нейропротезов.

Механизмы фотомодуляции нейронов в присутствии плазмонных НЧ до сих пор полностью не изучены, однако предполагается, что в их основе лежит оптическая стимуляция термочувствительных ионных каналов (в частности, калиевого канала TREK-1) [144].

Помимо изучения механизмов, определяющих поведение нервных клеток, необходимы дальнейшие исследования биосовместимости и эффективности разрабатываемых устройств. Тем не менее, учитывая бурное развитие этой области знаний, можно предположить, что клинические испытания новых типов нейропротезов начнутся в ближайшем будущем.

#### *4.6. Плазмонные НЧ как средства внутриклеточной доставки биологически активных соединений*

Увеличение проницаемости клеточной мембраны за счет воздействия лазерного излучения, или оптопорация, является одним из многообещающих способов как трансфекции клеток (т.е. введения чужеродных нуклеиновых кислот), так и доставки в них различных соединений (например, лекарственных препаратов) [7, 154, 155].

Использование плазмонных НЧ позволяет существенно увеличить эффективность этого процесса. Впервые возможность трансфекции была продемонстрирована Лапотко с соавт. [156] на примере сферических НЧ золота и ряда клеточных культур. Как показали результаты экспериментов, проникающие в клетки НЧ локализуются вблизи мембраны, образуя небольшие агрегаты. Воздействие на такую систему излучения наносекундного лазера приводит к мгновенному испарению воды вблизи поверхности НЧ и образова-

нию наноразмерных пузырьков пара. В ходе их роста и схлопывания происходит деформация мембраны с образованием в ней своеобразных каналов, обеспечивающих проникновение в клетку плазмидной ДНК [156].

В ходе дальнейших исследований особенностей оптопорации и трансфекции клеток в суспензиях и на подложках<sup>12</sup> были определены оптимальные параметры лазерного воздействия, скорость восстановления целостности клеточной мембраны и другие факторы, контролирующие протекание этих процессов [154, 155, 157–160]. Показано, в частности, что двумерные ансамбли золотых нанозвезд, сформированные на кремниевой подложке, модифицированной поливинилпиридином, могут служить “платформой” для трансфекции клеток HeLa плазмидной ДНК, причем этот процесс протекает под действием излучения непрерывного лазера с длиной волны 808 нм [157]. Эффективность трансфекции вполне ожидаемо зависела от плотности ансамбля наночастиц и энергии лазерного воздействия. Кроме того, был определен “рабочий” диапазон разогрева клеточной суспензии под действием лазера (примерно от 42 до 53°C), соответствующий сочетанию высоких уровней трансфекции и выживаемости клеток.

Возможность использования для оптопорации непрерывных лазеров повышает доступность этого подхода, учитывая их сравнительно низкую стоимость по сравнению с импульсными. Следует, однако, иметь в виду, что их использование может быть более травматичным для клеток. Косвенным образом на это указывают результаты работы [158]. Так, например, полное восстановление целостности клеточной мембраны после воздействия непрерывного лазера происходит гораздо медленнее, чем после импульсного.

Хотя результаты процитированных работ свидетельствуют о перспективности применения плазмонных НЧ для внутриклеточной доставки генного материала и различных лекарственных препаратов, продвижение этого подхода в клиническую практику затруднено. Одной из основных причин такой ситуации является отсутствие достаточно полной информации о механизмах процессов, лежащих в основе плазмонно-индуцированной оптопорации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальные свойства НЧ золота и серебра обуславливают их удивительно счастливую “научную судьбу”, выражающуюся в непрерывно возрастающем интересе исследователей к проблемам, связанным с углублением представлений об особенностях взаимодействия таких НЧ с излу-

<sup>11</sup> Подробный анализ всех особенностей и перспектив этих подходов можно найти в обзорах [144–146].

<sup>12</sup> Отметим, что и в этом случае в экспериментах использовали только НЧ золота.

чением разных частотных диапазонов, разработкой новых способов регулирования их морфологии, а также с их использованием для создания новых материалов и устройств различного назначения.

Достаточно убедительным подтверждением сказанному служит данный обзор, демонстрирующий широкий спектр возможностей, открывающихся в биомедицине за счет использования способности НЧ золота и серебра трансформировать энергию поглощенного излучения в тепло.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о том, что, помимо значительного увеличения числа статей, посвященных разработке новых подходов к использованию плазмонных НЧ и выявлению механизмов, лежащих в основе того или иного процесса, наблюдается отчетливая тенденция к постепенному переходу от лабораторных исследований к доклиническим испытаниям, а, в ряде случаев, и к клинической практике.

Особенно актуальной задачей, бесспорно, является внедрение в практическую медицину новых методов терапии онкологических заболеваний и создание соответствующих лекарственных форм на основе плазмонных НЧ. Как уже отмечалось выше, одним из основных препятствий на этом пути является способность таких частиц активно накапливаться в печени и некоторых других органах. В значительной мере справиться с этой проблемой позволяет локальное введение НЧ. Кроме того, определенный оптимизм внушают результаты появившейся недавно работы [161], в которой предложен способ временного частичного “блокирования” системы мононуклеарных фагоцитов, ответственных за выведение чужеродных частиц из кровотока<sup>13</sup>. Это позволяет значительно увеличить продолжительность циркуляции целевых частиц и, следовательно, вероятность их накопления в опухолях.

Необходимо подчеркнуть, что применение плазмонных НЧ в ФТТ не ограничивается указанными выше областями. Действительно, в последнее время появились работы, свидетельствующие о возможности эффективного применения ФТТ в стоматологии [162], при лечении фиброза печени [163], ревматоидного артрита [164], венозной мальформации [165], а также при стимулировании остеогенеза [166]. Кроме того, очевидно, что сочетать ФТТ с другими видами терапии можно при лечении не только опухолей, но и других заболеваний.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Мы искренне благодарны В.М. Рудому (ИФХЭ РАН) за полезные советы при написании этого обзора.

<sup>13</sup>В его основе лежит внутривенное введение аллогенных антиэритроцитарных антител [162].

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена по заданию Министерства науки и высшего образования РФ.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kreibig U., Volmer M.* Optical Properties of Metal Clusters. Springer-Verlag, Berlin, 1995.
2. *Климов В.В.* Наноплазмоника. М.: Физматлит, 2009.
3. Active Plasmonics and Tuneable Plasmonic Metamaterials / Ed. by Zayats A.V., Maier S. Hoboken: J. Wiley & Sons Inc. and ScienceWise Publishing, 2013.
4. *Baev A., Prasad P.N., Egren H., Samoć M., Wegener M.* Metaphotonics: An emerging field with opportunities and challenges // *Phys. Rep.* 2015. V. 594. P. 1.
5. *Coronado E.A., Encina E.R., Stefani F.D.* Optical properties of metallic nanoparticles: Manipulating light, heat and forces at the nanoscale // *Nanoscale.* 2011. V. 3. P. 4042.
6. Photothermal Nanomaterials / Ed. by Ye E., Li Z. London: The Royal Society of Chemistry, 2022.
7. *Jauffred L., Samadi A., Klingberg H., Bendix P.M., Oddershede L.B.* Plasmonic heating of nanostructures // *Chem. Rev.* 2019. V. 119. P. 8087.
8. *Baffou G., Cichos F., Quidant R.* Applications and challenges of thermoplasmonics // *Nature Mater.* 2020. V. 19. P. 946.
9. *Guglielmelli A., Pierini F., Tabiryan N., Umeton C., Bunning T.J., De Sio L.* Thermoplasmonics with gold nanoparticles: A new weapon in modern optics and biomedicine // *Adv. Photonics Res.* 2021. V. 2. 2000198.
10. *Webb J.A., Bardhan R.* Emerging advances in nanomedicine with engineered gold nanostructures // *Nanoscale.* 2014. V. 6. P. 2502.
11. *Hashimoto S., Werner D., Uwada T.* Studies on the interaction of pulsed lasers with plasmonic gold nanoparticles toward light manipulation, heat management, and nanofabrication // *J. Photochem. Photobiol. C.* 2012. V. 13. P. 28.
12. *Baffou G., Rigneault H.* Femtosecond-pulsed optical heating of gold nanoparticles // *Phys. Rev. B.* 2011. V. 84. P. 035415.
13. *Ekici O., Harrison R.K., Durr N.J., Eversole D.S., Lee M., Ben-Yakar A.* Thermal analysis of gold nanorods heated with femtosecond laser pulses // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2008. V. 41. P. 185501.
14. *Huang W., Qian W., El-Sayed M.A., Ding Y., Wang Z.L.* Effect of the lattice crystallinity on the electron-phonon relaxation rates in gold nanoparticles // *J. Phys. Chem. C.* 2007. V. 111. P. 10751.
15. *Pustovalov V., Zharov V.* Threshold parameters of the mechanisms of selective nanophotothermolysis with gold nanoparticles // *Proc. SPIE.* 2008. V. 6854. P. 685412-1.
16. *Huang X., El-Sayed M.A.* Gold nanoparticles: optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy // *J. Adv. Res.* 2010. V. 1. P. 13–28.
17. *Werner D., Furube A., Okamoto T., Hashimoto S.* Femtosecond laser-induced size reduction of aqueous gold

- nanoparticles: *in situ* and pump-probe spectroscopy investigations revealing Coulomb explosion // *J. Phys. Chem. C*. 2011. V. 115. P. 8503.
18. Qin Z., Bischof J.C. Thermophysical and biological responses of gold nanoparticle laser heating // *Chem. Soc. Rev.* 2012. V. 41. P. 1191.
  19. Khlebtsov N.G., Dykman L.A. Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles // *JQSRT*. 2010. V. 111. P. 1.
  20. Boulais E., Lachaine R., Hatef A., Meunier M. Plasmonics for pulsed-laser cell nanosurgery: Fundamentals and applications // *J. Photochem. Photobiol. C*. 2013. V. 17. P. 26.
  21. Jiang R., Cheng S., Shao L., Ruan Q., Wang J. Mass-based photothermal comparison among gold nanocrystals, PbS nanocrystals, organic dyes, and carbon black // *J. Phys. Chem. C*. 2013. V. 117. P. 8909.
  22. Lalis A., Tessier G., Plain J., Baffou G. Quantifying the efficiency of plasmonic materials for near-field enhancement and photothermal conversion // *J. Phys. Chem. C*. 2015. V. 119. P. 25518.
  23. Gutiérrez Y., Losurdo M., González F., Everitt H.O., Moreno F. Nanoplasmonic photothermal heating and near-field enhancements: A comparative survey of 19 metals // *J. Phys. Chem. C*. 2020. V. 124. P. 7386.
  24. Pathak N.K., Sarathi P., Pandey G.K. Comparative study of thermoplasmonic effects of gold and silver metal nanoparticle // *AIP Adv.* 2021. V. 11. 045323.
  25. Pásciak A., Marin R., Abiven L., Pilch-Wrobel A., Misiaik M., Xu W., Prorok K., Bezkravnyy O., Marciniak Ł., Chaneac C., Gazeau F., Bazzi R., Roux S., Viana B., Lehto V.-P., Jaque D., Bednarkiewicz A. Quantitative comparison of light-to-heat conversion efficiency in nanomaterials suitable for photothermal therapy // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2022. V. 14. P. 33555.
  26. Bastús N.G., Comenge J., Puentes V. Kinetically controlled seeded growth synthesis of citrate-stabilized gold nanoparticles of up to 200 nm: Size focusing versus Ostwald ripening // *Langmuir*. 2011. V. 27. P. 11098.
  27. Bastús N.G., Merkoçi F., Piella J., Puentes V. Synthesis of highly monodisperse citrate-stabilized silver nanoparticles of up to 200 nm: Kinetic control and catalytic properties // *Chem. Mater.* 2014. V. 26. P. 2836.
  28. Pelaz B., Grazu V., Ibarra A., Magen C., del Pino P., de la Fuente J.M. Tailoring the synthesis and heating ability of gold nanoprisms for bioapplications // *Langmuir*. 2012. V. 28. P. 8965.
  29. Zhu J., Yong K.-T., Roy I., Hu R., Ding H., Zhao L., Swihart M.T., He G.S., Cui Y., Prasad P.N. Additive controlled synthesis of gold nanorods (GNRs) for two-photon luminescence imaging of cancer cells // *Nanotechnology*. 2010. V. 21. P. 285106.
  30. Салаватов Н.А., Дементьева О.В., Михайличенко А.И., Рудой В.М. Некоторые аспекты беззатрачного синтеза золотых наностержней // *Коллоид. журн.* 2018. Т. 80. С. 571.
  31. Wang H., Brandl D.W., Le F., Nordlander P., Halas N.J. Nanorice: A hybrid plasmonic nanostructure // *Nano Lett.* 2006. V. 6. P. 827.
  32. Loo C., Lin A., Hirsch L., Lee M.-H., Barton J., Halas N., West J., Drezek R. Nanoshell-enabled photonics-based imaging and therapy of cancer // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2004. V. 3. P. 33.
  33. Skrabalak S.E., Au L., Li X., Xia Y. Facile synthesis of Ag nanocubes and Au nanocages // *Nat. Protoc.* 2007. V. 2. P. 2182.
  34. Mulvaney P., Giersig M., Henglein A. Electrochemistry of multilayer colloids: Preparation and absorption spectrum of gold-coated silver particles // *J. Phys. Chem.* 1993. V. 97. P. 7061.
  35. Wang H., Brandl D.W., Nordlander P., Halas N. Plasmonic nanostructures: Artificial molecules // *Acc. Chem. Res.* 2007. V. 40. P. 53.
  36. Lal S., Link S., Halas N.J. Nano-optics from sensing to waveguiding // *Nat. Photonics*. 2007. V. 1. P. 641.
  37. Omrani M., Mohammadi H., Fallah H. Ultrahigh sensitive refractive index nanosensors based on nanoshells, nanocages and nanoframes: Effects of plasmon hybridization and restoring force // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. P. 2065.
  38. Erickson T.A., Tunnell J.W. *Nanomaterials for the Life Sciences V. 3: Mixed Metal Nanomaterials* / Ed. by Kumar C.S.S.R. Weinheim: Wiley-VCH, 2009. P. 1.
  39. Jain P.K., Lee K.S., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: Applications in biological imaging and biomedicine // *J. Phys. Chem. B*. 2006. V. 110. P. 7238.
  40. Park K., Biswas S., Kanel S., Nepal D., Vaia R.A. Engineering the optical properties of gold nanorods: Independent tuning of surface plasmon energy, extinction coefficient, and scattering cross section // *J. Phys. Chem. C*. 2014. V. 118. P. 5918.
  41. Westcott S.L., Jackson J.B., Radloff C., Halas N.J. Relative contributions to the plasmon line shape of metal nanoshells // *Phys. Rev. B*. 2002. V. 66. P. 155431.
  42. Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А., Хлебцов Б.Н. Синтез и плазмонная настройка золотых и золотосеребряных наночастиц // *Успехи химии*. 2022. V. 91. P. RCR5058.
  43. Barbosa S., Agrawal A., Rodríguez-Lorenzo L., Pastoriza-Santos I., Alvarez-Puebla A.R., Kornowski A., Weller H., Liz-Marzán L.M. Tuning size and sensing properties in colloidal gold nanostars // *Langmuir*. 2010. V. 26. P. 14943.
  44. Scarabelli L., Coronado-Puchau M., Giner-Casares J.J., Langer J., Liz-Marzán L.M. Monodisperse gold nanotriangles: Size control, large-scale self-assembly, and performance in surface-enhanced Raman scattering // *ACS Nano*. 2014. V. 8. P. 5833.
  45. Zheng J., Cheng X., Zhang H., Bai X., Ai R., Shao L., Wang J. Gold nanorods: The most versatile plasmonic nanoparticles // *Chem. Rev.* 2021. V. 121. P. 13342.
  46. Gole A., Murphy C.J. Seed-mediated synthesis of gold nanorods: Role of the size and nature of the seed // *Chem. Mater.* 2004. V. 16. P. 3633.
  47. Siegel A.L., G.A. Baker Bespoke nanostars: Synthetic strategies, tactics, and uses of tailored branched gold nanoparticles // *Nanoscale Adv.* 2021. V. 3. P. 3980.
  48. Roach L., Coletta P.L., Critchley K., Evans S.D. Controlling the optical properties of gold nanorods in one-pot syntheses // *J. Phys. Chem. C*. 2022. V. 126. P. 3235.
  49. Skrabalak S.E., Chen J., Sun Y., Lu X., Au L., Cogley C.M., Xia Y. Gold nanocages: Synthesis, properties, and applications // *Acc. Chem. Res.* 2008. V. 41. P. 1587.
  50. Adams S., Zhang J.Z. Unique optical properties and applications of hollow gold nanospheres (HGNs) // *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 320–321. P. 18.

51. *Aherne D., Gara M., Kelly J.M., Gun'ko Y.K.* From Ag nanoprisms to triangular AuAg nanoboxes // *Adv. Funct. Mater.* 2010. V. 20. P. 1329.
52. *Maksimova E.A., Barmín R.A., Rudakovskaya P.G., Sineeva O.A., Prikhozhenko E.S., Yashchenok A.M., Khlebtsov B.N., Solovov A.A., Huang G., Mei Y., Dey K.K., Gorin D.A.* Air-filled microbubbles based on albumin functionalized with gold nanocages and zinc phthalocyanine for multimodal imaging // *Micromachines.* 2021. V. 12. P. 1161.
53. *Дементьева О.В., Рудой В.М.* Коллоидно-химический синтез новых наноструктур на основе серебра с заданным положением локализованного поверхностного плазмонного резонанса // *Коллоид. журн.* 2011. Т. 73. С. 726.
54. *Rycenga M., Cobley C.M., Zeng J., Li W., Moran C.H., Zhang Q., Qin D., Xia Y.* Controlling the synthesis and assembly of silver nanostructures for plasmonic applications // *Chem. Rev.* 2011. V. 111. P. 3669.
55. *Карцева М.Е., Дементьева О.В., Филиппенко М.А., Рудой В.М.* Анизотропные частицы с разной морфологией серебряной оболочки: синтез и оптические свойства // *Коллоид. журн.* 2011. Т. 73. С. 334.
56. *Панфилова Е.В., Хлебцов Б.Н., Буров А.М., Хлебцов Н.Г.* Исследование параметров реакции полиольного синтеза, контролирующих высокий выход серебряных нанокубиков // *Коллоид. журн.* 2012. Т. 74. С. 104.
57. *Nasilowski M., Mahler B., Lhuillier E., Ithurria S., Dubertret B.* Two-dimensional colloidal nanocrystals // *Chem. Rev.* 2016. V. 116. P. 10934.
58. *Khodashenas B., Ghorbani H.R.* Synthesis of silver nanoparticles with different shapes // *Arab. J. Chem.* 2019. V. 12. P. 1823.
59. *Shi Y., Lyu Z., Zhao M., Chen R., Nguyen Q.N., Xia Y.* Noble-metal nanocrystals with controlled shapes for catalytic and electrocatalytic applications // *Chem. Rev.* 2021. V. 121. P. 649.
60. *Хлебцов Б.Н., Ханадеев В.А., Максимова И.Л., Терентюк Г.С., Хлебцов Н.Г.* Серебряные нанокубики и золотые наноклетки: синтез, оптические и фототермические свойства // *Российские нанотехнологии.* 2010. Т. 5. № 7–8. С. 54.
61. *Chen H., Shao L., Ming T., Sun Z., Zhao C., Yang B., Wang J.* Understanding the photothermal conversion efficiency of gold nanocrystals // *Small.* 2010. V. 6. P. 2272.
62. *Cole J.R., Mirin N.A., Knight M.W., Goodrich G.P., Halas N.J.* Photothermal efficiencies of nanoshells and nanorods for clinical therapeutic applications // *J. Phys. Chem. C.* 2009. V. 113. P. 12090.
63. *Zeng J., Goldfeld D., Xia Y.* A plasmon-assisted optofluidic (PAOF) system for measuring the photothermal conversion efficiencies of gold nanostructures and controlling an electrical switch // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. V. 52. P. 4169.
64. *Espinosa A., Kolosnjaj-Tabi J., Abou-Hassan A., Sangnier A.P., Curcio A., Silva A.K.A., Di Corato R., Neveu S., Pellegrino T., Liz-Marzán L.M., Wilhelm C.* Magnetic (hyper)thermia or photothermia? Progressive comparison of iron oxide and gold nanoparticles heating in water, in cells, and *in vivo* // *Adv. Funct. Mater.* 2018. V. 28. P. 1803660.
65. *Huang P., Rong P., Lin J., Li W., Yan X., Zhang M.G., Nie L., Niu G., Lu J., Wang W., Chen X.* Triphase interface synthesis of plasmonic gold bellflowers as near-infrared light mediated acoustic and thermal theranostics // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. P. 8307.
66. *Ayala-Orozco C., Urban C., Knight M.W., Urban A.S., Neumann O., Bishnoi S.W., Mukherjee S., Goodman A.M., Charron H., Mitchell T., Shea M., Roy R., Nanda S., Schiff R., Halas N.J., Joshi A.* Au nanomatryoshkas as efficient near-infrared photothermal transducers for cancer treatment: Benchmarking against nanoshells // *ACS Nano.* 2014. V. 8. P. 6372.
67. *Pattani V.P., Tunnell J.W.* Nanoparticle-mediated photothermal therapy: A comparative study of heating for different particle types // *Laser Surg. Med.* 2012. V. 44. P. 675.
68. *Liu P., Wang Y., Liu Y., Tan F., Li J., Li N.* S-nitrosothiols loaded mini-sized Au@silica nanorod elicits collagen depletion and mitochondrial damage in solid tumor treatment // *Theranostics.* 2020. V. 10. P. 6774.
69. *Mondal S., Montañó-Priede J.L., Nguyen V.T., Park S., Choi J., Doan V.H.M., Vo T.M.T., Vo T.H., Large N., Kim C.-S., Oh J.* Computational analysis of drug free silver triangular nanoprisms theranostic probe plasmonic behavior for *in-situ* tumor imaging and photothermal therapy // *J. Adv. Res.* 2022. V. 41. P. 23.
70. *Chen Y.-S., Frey W., Kim S., Homan K., Kruizinga P., Sokolov K., Emelianov S.* Enhanced thermal stability of silica-coated gold nanorods for photoacoustic imaging and image-guided therapy // *Opt. Express.* 2010. V. 18. P. 8867.
71. *Khanadeev V.A., Simonenko A.V., Grishin O.V., Khlebtsov N.G.* One-shot laser-pulse modification of bare and silica-coated gold nanoparticles of various morphologies // *Nanomaterials.* 2023. V. 13. P. 1312.
72. *Croissant J.G., Guardado-Alvarez T.M.* Photocracking silica: Tuning the plasmonic photothermal degradation of mesoporous silica encapsulating gold nanoparticles for cargo release // *Inorganics.* 2019. V. 7. P. 72.
73. *Gonçalves A.S.C., Rodrigues C.F., Moreira A.F., Correia I.J.* Strategies to improve the photothermal capacity of gold-based nanomedicines // *Acta Biomater.* 2020. V. 116. P. 105.
74. *Салаватов Н.А., Большакова А.В., Морозов В.Н., Колыванова М.А., Исагулиева А.К., Дементьева О.В.* Золотые наностержни с функционализированной органокремнеземной оболочкой: синтез и перспективы применения в тераностике опухолей // *Коллоид. журн.* 2022. Т. 84. С. 97.
75. *Qiu J., Wei W.D.* Surface plasmon-mediated photothermal chemistry // *J. Phys. Chem. C.* 2014. V. 118. P. 20735.
76. *Pandres E.P., Crane M.J., Davis E.J., Pauzauskie P.J., Holmberg V.C.* Laser-driven growth of semiconductor nanowires from colloidal nanocrystals // *ACS Nano.* 2021. V. 15. P. 8653.
77. *Song C., Wang Z., Yin Z., Xiao D., Ma D.* Principles and applications of photothermal catalysis // *Chem. Catal.* 2022. V. 2. P. 52.
78. *Ye H., Li X., Deng L., Li P., Zhang T., Wang X., Hsiao B.S.* Silver nanoparticle-enabled photothermal nanofibrous membrane for light-driven membrane distillation // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2019. V. 58. P. 3269.
79. *Alessandro F., Macedonio F., Drioli E.* Plasmonic phenomena in membrane distillation // *Membranes.* 2023. V. 13. P. 254.
80. *Shi Y., Zhang C., Wang Y., Cui Y., Wang Q., Liu G., Gao S., Yuan Y.* Plasmonic silver nanoparticles embedded in flexible three-dimensional carbonized



- melamine foam with enhanced solar-driven water evaporation // *Desalination*. 2021. V. 507. P. 115038.
81. *Sharma P., Daipuriya R., Singh M.* Growth of V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> nanopillars using plasma assisted oxidation cum sublimation // *AIP Conf. Proc.* 2020. V. 2220. P. 020033.
  82. *Fang X., Sharma M., Stennett C., Gill P.P.* Optical sensitisation of energetic crystals with gold nanoparticles for laser ignition // *Combust. Flame*. 2017. V. 183. P. 15.
  83. *Fang X., Stone M., Stennett C.* Pulsed laser irradiation of a nanoparticles sensitised RDX crystal // *Combust. Flame*. 2020. V. 214. P. 387.
  84. *Churchyard S., Fang X., Vrcelj R.* Laser ignitibility of energetic crystals doped with gold nanoparticles // *Opt. Laser Technol.* 2019. V. 113. P. 281.
  85. *Dai Y., He G., Long S., Li X., Meng L., Wang P., Li X., Yang Z.* Precise tailoring of mesoporous silica-coated gold nanorods for laser ignition at 1064 nm // *ACS Appl. Nano Mater.* 2023. V. 6. P. 4946.
  86. *Hirsch L.R., Stafford R.J., Bankson J.A., Sershen S.R., Rivera B., Price R.E., Hazle J.D., Halas N.J., West J.L.* Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003. V. 100. P. 13549.
  87. *Yang X., Yang M., Pang B., Vara M., Xia Y.* Gold nanomaterials at work in biomedicine // *Chem Rev.* 2015. V. 115. P. 10410.
  88. *Izci M., Maksoudian C., Manshian B.B., Soenen S.J.* The use of alternative strategies for enhanced nanoparticle delivery to solid tumors // *Chem. Rev.* 2021. V. 121. P. 1746.
  89. *Kang S., Bhang S. H., Hwang S., Yoon J.K., Song J., Jang H.K., Kim S., Kim B.S.* Mesenchymal stem cells aggregate and deliver gold nanoparticles to tumors for photothermal therapy // *ACS Nano* 2015. V. 9. P. 9678.
  90. *Fan W., Yung B., Huang P., Chen X.* Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy // *Chem. Rev.* 2017. V. 117. P. 13566.
  91. *Ali M.R.K., Wu Y., El-Sayed M.A.* Gold-nanoparticle-assisted plasmonic photothermal therapy advances toward clinical application // *J. Phys. Chem. C* 2019. V. 123. P. 15375.
  92. *Ali M.R., Ibrahim I.M., Ali H.R., Selim S.A., El-Sayed M.* Treatment of natural mammary gland tumors in canines and felines using gold nanorods-assisted plasmonic photothermal therapy to induce tumor apoptosis // *Int. J. Nanomed.* 2016. V. 11. P. 4849.
  93. *Ali M.R.K., Wu Y., Tang Y., Xiao H., Chen K., Han T., Fang N., Wu R., El-Sayed, M.A.* Targeting cancer cell integrins using gold nanorods in photothermal therapy inhibits migration through affecting cytoskeletal proteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2017. V. 114. P. e5655.
  94. *Liu Y., Chongsathidkiet P., Crawford B.M., Odion R., Dechant C.A., Kemeny H.R., Cui X., Maccarini P.F., Lascola C.D., Fecci P.E., Vo-Dinh T.* Plasmonic gold nanostar-mediated photothermal immunotherapy for brain tumor ablation and immunologic memory // *Immunotherapy*. 2019. V. 11. P. 1293.
  95. *Abadeer N.S., Murphy C.J.* Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles // *J. Phys. Chem. C* 2016. V. 120. P. 4691.
  96. *Kim M., Lee J.-H., Nam J.-M.* Plasmonic photothermal nanoparticles for biomedical applications // *Adv. Sci.* 2019. V. 6. P. 1900471.
  97. *Zhou R., Zhang M., Xi J., Li J., Ma R., Ren L., Bai Z., Qi K., Li X.* Gold nanorods-based photothermal therapy: Interactions between biostructure, nanomaterial, and near-infrared irradiation // *Nanoscale Res. Lett.* 2022. V. 17. P. 68.
  98. *Piao J.-G., Liu D., Hu K., Wang L., Gao F., Xiong Y., Yang L.* Cooperative nanoparticle system for photothermal tumor treatment without skin damage // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2016. V. 8. P. 2847.
  99. *Yang Y., Zheng X., Chen L., Gong X., Yang H., Duan X., Zhu Y.* Multifunctional gold nanoparticles in cancer diagnosis and treatment // *Int. J. Nanomed.* 2022. V. 17. P. 2041.
  100. *Якубовская Р.И., Панкратов А.А., Андреева Т.Н., Венедиктова Ю.Б., Коган Б.Я., Бутенин А.В., Пучнова В.А., Фезулова Р.А., Рудой В.М., Дементьева О.В., Карцева М.Е., Филиппенко М.А., Чиссов В.И., Воротцов Г.Н.* Импульсная лазерная гипертермия с наночастицами в качестве термосенсибилизаторов – новый потенциальный метод противоопухолевой терапии // *Российский онкологический журнал*. 2010. № 6. С. 32.
  101. *Дементьева О.В., Филиппенко М.А., Карцева М.Е., Седых Э.М., Банных Л.Н., Якубовская Р.И., Панкратов А.А., Коган Б.Я., Рудой В.М.* Синтез плазмонно-резонансных анизотропных наночастиц со структурой “ядро/оболочка” и перспективы их использования в лазерной терапии опухолей // *Российские нанотехнологии*. 2012. Т. 7. № 9–10. С. 78.
  102. *Sears J., Swanner J., Fahrenholtz C.D., Snyder C., Rohde M., Levi-Polyachenko N., Singh R.* Combined photothermal and ionizing radiation sensitization of triple-negative breast cancer using triangular silver nanoparticles // *Int. J. Nanomed.* 2021. V. 16. P. 851.
  103. *Thompson E.A., Graham E., MacNeill C.M., Young M., Donati G., Wailes E.M., Jones B.T., Levi-Polyachenko N.H.* Differential response of MCF7, MDA-MB-231, and MCF 10A cells to hyperthermia, silver nanoparticles and silver nanoparticle-induced photothermal therapy // *Int. J. Hyperth.* 2014. V. 30. P. 312.
  104. *Patlolla A.K., Hackett D., Tchounwou P.B.* Silver nanoparticle-induced oxidative stress-dependent toxicity in Sprague–Dawley rats // *Mol. Cell. Biochem.* 2015. V. 399. P. 257.
  105. *Guo D., Zhu L., Huang Z., Zhou H., Ge Y., Ma W., Wu J., Zhang X., Zhou X., Zhang Y., Zhao Y., Gu N.* Anti-leukemia activity of PVP-coated silver nanoparticles via generation of reactive oxygen species and release of silver ions // *Biomaterials*. 2013. V. 34. P. 7884.
  106. *Tambunlertchai S., Geary S.M., Naguib Y.W., Saleem A.K.* Investigating silver nanoparticles and resiquimod as a local melanoma treatment // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2023. V. 183. P. 1.
  107. *Swanner J., Mims J., Carroll D.L., Akman S.A., Furdai C.M., Torti S.V., Singh R.N.* Differential cytotoxic and radiosensitizing effects of silver nanoparticles on triple-negative breast cancer and non-triple-negative breast cells // *Int. J. Nanomed.* 2015. V. 10. P. 3937.
  108. *Zhang R., Kiessling F., Lammers T., Pallares R.M.* Clinical translation of gold nanoparticles // *Drug Deliv. Transl. Res.* 2023. V. 13. P. 378.
  109. *Hao Y., Dong M.L., Zhang T.Y., Peng J.R., Jia Y.P., Cao Y.P., Qian Z.Y.* Novel approach of using near-infrared responsive PEGylated gold nanorod coated poly(l-lactide) microneedles to enhance the antitumor efficiency of docetaxel-loaded MPEG-PDLLA micelles for treating an A431 tumor // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2017. V. 9. P. 15317.

110. Wang L., Tang S., Yu Y., Lv Y., Wang A., Yan X., Li N., Sha C., Sun K., Li Y. Intranasal delivery of temozolomide-conjugated gold nanoparticles functionalized with Anti-EphA3 for glioblastoma targeting // *Mol. Pharmaceutics*. 2021. V. 18. P. 915.
111. Kharlamov A.N., Gabinsky J.L. Plasmonic photothermic and stem cell therapy of atherosclerotic plaque as a novel nanotool for angioplasty and artery remodeling // *Rejuvenation Res*. 2012. V. 15. P. 222.
112. Yeager D., Chen Y.-S., Litovsky S., Emelianov S. Intravascular photoacoustics for image-guidance and temperature monitoring during plasmonic photothermal therapy of atherosclerotic plaques: A feasibility study // *Theranostics*. 2014. V. 4. P. 36.
113. Kharlamov A.N., Tyurnina A.E., Veselova V.S., Kovtun O.P., Shur V.Y., Gabinsky J.L. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: Results of the NANOM-FIM trial // *Nanoscale*. 2015. V. 7. P. 8003.
114. Qin J., Peng Z., Li B., Ye K., Zhang Y., Yuan F., Yang X., Huang L., Hu J., Lu X. Gold nanorods as a theranostic platform for *in vitro* and *in vivo* imaging and photothermal therapy of inflammatory macrophages // *Nanoscale*. 2015. V. 7. P. 13991.
115. Vazquez-Prada K.X., Moonshi S.S., Wu Y., Akther F., Tse B.W.C., Sokolowski K.A., Peter K., Wang X., Xu G., Ta H.T. A spiky silver-iron oxide nanoparticle for highly efficient targeted photothermal therapy and multimodal imaging of thrombosis // *Small*. 2023. V. 19. P. 2205744.
116. Dai T., He W., Yao C., Ma X., Ren W., Mai Y., Wu A. Applications of inorganic nanoparticles in the diagnosis and therapy of atherosclerosis // *Biomater. Sci*. 2020. V. 8. P. 3784.
117. Hu Q., Fang Z., Ge J., Li H. Nanotechnology for cardiovascular diseases // *Innovation*. 2022. V. 3. 100214.
118. Ye T., Lai Y., Wang Z., Zhang X., Meng G., Zhou L., Zhang Y., Zhou Z., Deng J., Wang M., Wang Y., Zhang Q., Zhou X., Yu L., Jiang H., Xiao X. Precise modulation of gold nanorods for protecting against malignant ventricular arrhythmias via near-infrared neuromodulation // *Adv. Funct. Mater*. 2019. V. 29. 1902128.
119. Son J.H., Cho B., Hong S., Lee S.H., Hoxha O., Haack A.J., Lee L.P. Ultrafast photonic PCR // *Light Sci. Appl*. 2015. V. 4. P. e280.
120. Jiang K., Wu J., Qiu Y., Go Y.Y., Ban K., Park H.J., Lee J.-H. Plasmonic colorimetric PCR for Rapid molecular diagnostic assays // *Sens. Actuators. B*. 2021. V. 337. 129762.
121. Mohammadyousef P., Paliouras M., Trifiro M.A., Kirk A.G. Plasmonic and label-free real-time quantitative PCR for point-of-care diagnostics // *Analyst*. 2021. V. 146. P. 5619.
122. Kang B.-H., Jang K.-W., Yu E.-S., Na H., Lee Y.-J., Ko W.-Y., Bae N.H., Rho D., Jeong K.-H. Ultrafast plasmonic nucleic acid amplification and real-time quantification for decentralized molecular diagnostics // *ACS Nano*. 2023. V. 17. P. 6507.
123. Borzenkov M., Pallavicini P., Taglietti A., D'Alfonso L., Collini M., Chirico G. Photothermally active nanoparticles as a promising tool for eliminating bacteria and biofilms // *Beilstein J. Nanotechnol*. 2020. V. 11. P. 1134.
124. Akouibaa A., Masrour R., Benhamou M., Derouiche A. Thermoplasmonics decontamination of respirators face masks using silver nanoparticles: A new weapon in the fight against COVID-19 pandemic // *Plasmonics*. 2022. V. 17. P. 2307.
125. De Miguel I., Prieto I., Albornoz A., Sanz V., Weis C., Turon P., Quidant R. Plasmon-based biofilm inhibition on surgical implants // *Nano Lett*. 2019. V. 19. P. 2524.
126. Milanese A., Magni G., Centi S., Schifino G., Aluigi A., Khlebtsov B.N., Cavigli L., Barucci A., Khlebtsov N.G., Ratto F., Rossi F., Pini R. Optically activated and interrogated plasmonic hydrogels for applications in wound healing // *J. Biophotonics*. 2020. V. 13. P. e202000135.
127. Liu Y., Li F., Guo Z., Xiao Y., Zhang Y., Sun X., Zhe T., Cao Y., Wang L., Lu Q., Wang J. Silver nanoparticle-embedded hydrogel as a photothermal platform for combating bacterial infections // *Chem. Eng. J*. 2020. V. 382. P. 122990.
128. Merkl P., Zhou S., Zaganianis A., Shahata M., Eleftheraki A., Thersleff T., Sotiriou G.A. Plasmonic coupling in silver nanoparticle aggregates and their polymer composite films for near-infrared photothermal biofilm eradication // *ACS Appl. Nano Mater*. 2021. V. 4. P. 5330.
129. Zhao Y.Q., Sun Y., Zhang Y., Ding X., Zhao N., Yu B., Zhao H., Duan S., Xu F.-J. Well-defined gold nanorod/polymer hybrid coating with inherent antifouling and photothermal bactericidal properties for treating an infected hernia // *ACS Nano*. 2020. V. 14. P. 2265.
130. Nanda S.S., Wang T., Hossain M.I., Yoon H.Y., Selvan S.T., Kim K., Yi D.K. Gold-nanorod-based scaffolds for wound-healing applications // *ACS Appl. Nano Mater*. 2022. V. 5. P. 8640.
131. Labouta H.I., Hooshmand N., Upreti T., El-Sayed M.A. Localized plasmonic photothermal therapy as a life-saving treatment paradigm for hospitalized COVID-19 patients // *Plasmonics*. 2021. V. 16. P. 1029.
132. Zhuo Y., Zhang Y., Wang B., Cheng S., Yuan R., Liu S., Zhao M., Xu B., Zhang Y., Wang X. Gold nanocluster & indocyanine green based triple-effective therapy for MRSA infected central nervous system // *Appl. Mater. Today*. 2022. V. 27. 101453.
133. Mahmoud N.N., Alkilany A.M., Khalil E.A., Al-Bakri A.G. Nano-photothermal ablation effect of hydrophilic and hydrophobic functionalized gold nanorods on *Staphylococcus aureus* and *Propionibacterium acnes* // *Sci. Rep*. 2018. V. 8. 6881.
134. Paithankar D.Y., Sakamoto F.H., Farinelli W.A., Kosiratna G., Blomgren R.D., Meyer T.J., Faupel L.J., Kauvar A.N.B., Lloyd J.R., Cheung W.L., Owczarek W.D., Suwalska A.M., Kochanska K.B., Nawrocka A.K., Paluchowska E.B., Podolec K.M., Pirowska M.M., Wojas-Pelc A.B., Anderson R.R. Acne treatment based on selective photothermolysis of sebaceous follicles with topically delivered light-absorbing gold microparticles // *J. Invest. Dermatol*. 2015. V. 135. P. 1727.
135. Park J.W., Shin S.H., Lee W.G., Li K., Seo S.J., Kim C.H., Park K.Y. Evaluation of the efficacy and safety of the 1064nm picosecond Nd:YAG laser with a topically applied gold and diamond suspension for facial skin rejuvenation: A pilot study // *Dermatol. Ther*. 2022. V. 35. e15459.
136. Seo J., Roh H.J., Jung J.Y. Gut microbiota modulation and gold nanoparticle-mediated photothermal therapy for treatment of recalcitrant acne // *Clin. Case Rep*. 2022. V. 10. P. e05642.
137. <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-clears-sebacia-microparticles-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-inflammatory-acne-300713403.html>.
138. Masse F., Ouellette M., Lamoureux G., Boisselier E. Gold nanoparticles in ophthalmology // *Med. Res. Rev*. 2019. V. 39. P. 302.

139. *Sauvage F., Nguyen V.P., Li Y., Harizaj A., Sebag J., Roels D., Van Havere V., Peynshaert K., Xiong R., Fraire J.C., Tassignon M.-J., Remaut K., Paulus Y.M., Braeckmans K., De Smedt S.C.* Laser-induced nanobubbles safely ablate vitreous opacities *in vivo* // *Nat. Nanotechnol.* 2022. V. 17. P. 552.
140. *Lin Y.-X., Hu X.-F., Zhao Y., Gao Y.-J., Yang C., Qiao S.-L., Wang Y., Yang P.-P., Yan J., Sui X.-C., Qiao Z.-Y., Li L.-L., Xie J.-B., Zhu S.-Q., Wu X.-C., Li Y., Wang L., Wang H.* Photothermal ring integrated intraocular lens for high-efficient eye disease treatment / *Adv. Mater.* 2017. V. 29. 1701617.
141. *Liu D., Wu Q., Chen W., Chen K., Lin H., Liu F., Xie X., Chen H.-J., Chen W.* Nanoporous gold ring-integrated photothermal intraocular lens for active prevention of posterior capsular opacification // *Small.* 2022. V. 18. P. 2201098
142. *Wang Y., Xu Z., Li W., Wei W., Qin M., Li Q., Liu X., Zhang X., Wang X.* A graphene-Ag based near-infrared defined accurate anti-scarring strategy for ocular glaucoma surgery // *Biomater. Sci.* 2022. V. 10. P. 1281.
143. *Pang Y., Wei C., Li R., Wu Y., Liu W., Wang F., Zhang X., Wang X.* Photothermal conversion hydrogel based mini-eye patch for relieving dry eye with long-term use of the light-emitting screen // *Int. J. Nanomed.* 2019. V. 14. P. 5125.
144. *Zare I., Yarak M.T., Speranza G., Najafabadi A.H., Shourangiz-Haghighi A., Nik A.B., Manshian B.B., Saraiva C., Soenen S.J., Kogan M.J., Lee J.W., Apollo N.V., Bernardino L., Araya E., Mayer D., Mao G., Hamblin M.R.* Gold nanostructures: Synthesis, properties, and neurological applications // *Chem. Soc. Rev.* 2022. V. 51. P. 2601.
145. *Pan W.-T., Liu P.-M., Ma D., Yang J.-J.* Advances in photobiomodulation for cognitive improvement by near-infrared derived multiple strategies // *J. Transl. Med.* 2023. V. 21. P. 135.
146. *Wang Y., Garg R., Cohen-Karni D., Cohen-Karni T.* Neural modulation with photothermally active nanomaterials // *Nat. Rev. Bioeng.* 2023. V. 1. P. 193.
147. *Brown W.G.A., Needham K., Begeng J.M., Thompson A.C., Nayagam B.A., Kameneva T., Stoddart P.R.* Thermal damage threshold of neurons during infrared stimulation // *Biomed. Opt. Express.* 2020. V. 11. P. 2224.
148. *Jang H., Yoon D., Nam Y.* Enhancement of thermoplasmonic neural modulation using a gold nanorod-immobilized polydopamine film // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2022. V. 14. P. 24122.
149. *Soloviev A., Ivanova I., Sydorenko V., Sukhanova K., Melnyk M., Dryn D., Zholos A.* Calcium-dependent modulation of BK<sub>Ca</sub> channel activity induced by plasmonic gold nanoparticles in pulmonary artery smooth muscle cells and hippocampal neurons // *Acta Physiol.* 2023. V. 237. P. e13922.
150. *Begeng J.M., Tong W., del Rosal B., Ibbotson M., Kameneva T., Stoddart P.R.* Activity of retinal neurons can be modulated by tunable near-infrared nanoparticle sensors // *ACS Nano.* 2023. V. 17. P. 2079.
151. *Hassanpour-Tamrin S., Taheri H., Hasani-Sadrabadi M.M., Mousavi S.H.S., Dashtimoghadam E., Tondar M., Adibi A., Moshaverinia A., Nezhad A.S., Jacob K.I.* Nanoscale optoregulation of neural stem cell differentiation by intracellular alteration of redox balance // *Adv. Funct. Mater.* 2017. V. 27. P. 1701420.
152. *Qu A., Sun M., Kim J.-Y., Xu L., Hao C., Ma W., Wu X., Liu X., Kuang H., Kotov N.A.* Stimulation of neural stem cell differentiation by circularly polarized light transduced by chiral nanoassemblies // *Nat. Biomed. Eng.* 2021. V. 5. P. 103.
153. *Suthar J.K., Vaidya A., Ravindran S.* Toxic implications of silver nanoparticles on the central nervous system: A systematic literature review // *J. Appl. Toxicol.* 2023. V. 43. P. 4.
154. *Pylaev T., Avdeeva E.S., Khlebtsov N.G.* Plasmonic nanoparticles and nucleic acids hybrids for targeted gene delivery, bioimaging, and molecular recognition // *J. Innovative Optical Health Sci.* 2021. V. 14. P. 2130003.
155. *Wang L., Wei X., Liu H., Fan Y.* Nanomaterial-mediated photoporation for intracellular delivery // *Acta Biomater.* 2023. V. 157. P. 24.
156. *Lukianova-Hleb E.Y., Samaniego A.P., Wen J., Metelitsa L.S., Chang C.-C., Lapotko D.O.* Selective gene transfection of individual cells *in vitro* with plasmonic nanobubbles // *J. Control. Rel.* 2011. V. 152. P. 286.
157. *Pylaev T., Vanzha E., Avdeeva E., Khlebtsov B., Khlebtsov N.* A novel cell transfection platform based on laser optoporation mediated by Au nanostar layers // *J. Biophotonics.* 2019. V. 12. P. e201800166.
158. *Pylaev T., Efremov Y., Avdeeva E.S., Antoshin A.A., Shpichka A.I., Khlebnikova T.M., Timashev P., Khlebtsov N.G.* Optoporation and recovery of living cells under Au nanoparticle layer-mediated NIR-laser irradiation // *ACS Appl. Nano Mater.* 2021. V. 4. P. 13206.
159. *Kafshgari M.H., Agiotis L., Largillière I., Patskovsky S., Meunier M.* Antibody-functionalized gold nanostar-mediated on-resonance picosecond laser optoporation for targeted delivery of RNA therapeutics // *Small.* 2021. V. 17. 2007577.
160. *Yao C., Rudnitski F., He Y., Zhang Z., Hüttmann G., Rahmanzadeh R.* Cancer cell-specific protein delivery by optoporation with laser-irradiated gold nanorods // *J. Biophotonics.* 2020. V. 13. P. e202000017.
161. *Nikitin M.P., Zelepukin I.V., Shipunova V.O., Sokolov Ilya L., Deyev S.M., Nikitin P.I.* Enhancement of the blood-circulation time and performance of nanomedicines via the forced clearance of erythrocytes // *Nat. Biomed. Eng.* 2020. V. 4. P. 717.
162. *Gao H., Zhang L., Lian X., Wang Y., Jiang S., Wang G., Dai X., Zou H., Ding D.* A dentin hypersensitivity treatment using highly stable photothermal conversion nanoparticles // *Mater. Chem. Frontiers.* 2021. V. 5. P. 3388.
163. *Ribera J., Vilches C., Sanz V., de Miguel I., Portolés I., Córdoba-Jover B., Prat E., Nunes V., Jiménez W., Quidant R., Morales-Ruiz M.* Treatment of hepatic fibrosis in mice based on targeted plasmonic hyperthermia // *ACS Nano.* 2021. V. 15. P. 7547.
164. *Li X., Hou Y., Meng X., Li Ge., Xu F., Teng L., Sun F., Li Y.* Folate receptor-targeting mesoporous silica-coated gold nanorod nanoparticles for the synergistic photothermal therapy and chemotherapy of rheumatoid arthritis // *RSC Adv.* 2021. V. 11. P. 3567.
165. *Jiang Y., Liu J., Qin J., Lei J., Zhang X., Xu Z., Li W., Liu X., Wang R., Li B., Lu X.* Light-activated gold nanorods for effective therapy of venous malformation // *Mater. Today Bio.* 2022. V. 16. P. 100401.
166. *Zhang X., Cheng G., Xing X., Liu J., Cheng Y., Ye T., Wang Q., Xiao X., Li Z., Deng H.* Near-infrared light-triggered porous AuPd alloy nanoparticles to produce mild localized heat to accelerate bone regeneration // *J. Phys. Chem. Lett.* 2019. V. 10. P. 4185.