

УДК 538.9

**Д.В. Ноздрюхин<sup>1,2</sup>, Н.А. Беседина<sup>2</sup>, О.А. Синдеева<sup>3</sup>,  
О.И. Ефимова<sup>1</sup>, В.С. Чернышев<sup>1</sup>, А.В. Бабёнышев<sup>4</sup>,  
П.Г. Рудаковская<sup>1</sup>, Д.А. Горин<sup>1</sup>, А.М. Ященко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет, Саратов, Россия

<sup>4</sup> Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

## **НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ МИКРОСФЕРЫ ТИПА ЯДРО–ОБОЛОЧКА ДЛЯ УСИЛЕНИЯ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЙЯНИЯ**

В работе были синтезированы микросферы, содержащие наноструктурированные оболочки из одностенных углеродных нанотрубок и золотых наночастиц, которые оказались эффективны для усиления комбинационного рассеяния. Было найдено, что, варьируя концентрацию нанотрубок и наночастиц золота в структуре оболочек, можно настраивать поглощение микросфер в видимой и ближней ИК области спектра. Проведена *in vivo* визуализация полученных микросфер методом гигантского комбинационного рассеяния.

**Ключевые слова:** углеродные нанотрубки, наночастицы золота, микросферы диоксида кремния, метод последовательной адсорбции, спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния (ГКР).

**D.V. Nozdryukhin<sup>1,2</sup>, N.A. Besedina<sup>2</sup>, O.A. Sindeeva<sup>3</sup>, O.I. Efimova<sup>1</sup>,  
V.S. Chernyshev<sup>1</sup>, A.V. Babenyshev<sup>4</sup>, P.G. Rudakovskaya<sup>1</sup>,  
D.A. Gorin<sup>1</sup>, A.M. Yaschenok<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg National Research Academic University

of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Saratov National Research State University, Saratov, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russian Federation

## **NANOSTRUCTURED MICROSPHERES OF THE CORE-SHELL TYPE TO ENHANCE RAMAN SCATTERING**

In this work, microspheres were synthesized containing nanostructured shells of single-walled carbon nanotubes and gold nanoparticles, which were effective for enhancing Raman scattering. It was

found that by varying the concentration of nanotubes and gold nanoparticles in the structure of the shells, it is possible to adjust the absorption of microspheres in the visible and near infrared spectral regions. In vivo visualization of the obtained microspheres by the method of giant Raman scattering was carried out.

**Keywords:** carbon nanotubes, gold nanoparticles, silicon dioxide microspheres, sequential adsorption method, giant Raman spectroscopy.

## **Введение**

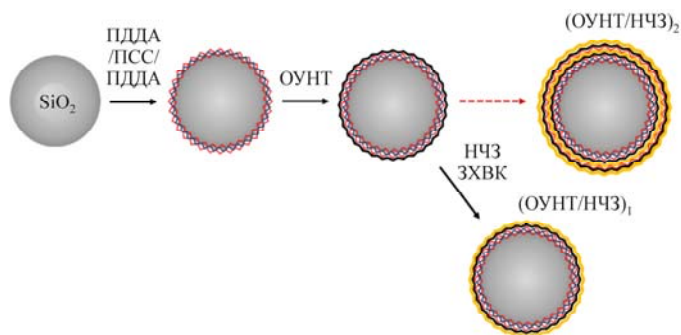
Визуализация химических маркеров, биологически активных молекул, клеток и тканей методами фотоники вызывает значительный интерес для биофизических исследований и биомедицинских применений [1]. В последние годы для биологической визуализации стали применяться контрастные агенты с характерной молекулярной меткой в структуре, сигнал от которой может быть значительно усилен за счет эффекта гигантского комбинационного рассеяния [2]. Метод ГКР является высокоэффективным методом детектирования и визуализации, в основе которого лежит увеличение на несколько порядков слабого комбинационного рассеяния от молекул за счет использования поверхностного плазмонного резонанса на поверхности металлических наночастиц [3, 4]. Фактически величина усиления может достигать  $10^{11}$  для молекул, находящихся в зазорах между наночастицами или вблизи острия наночастиц [5, 6]. Поверхностная функционализация металлических наночастиц специальными молекулами привела к созданию отдельного направления ГКР меток, что нашло применение для мультиплексного детектирования в узкой полосе пропускания [7, 8]. Углеродные нанотрубки являются ярким представителем рамановских репортеров, которые демонстрируют существенное увеличение комбинационного рассеяния основной полосы нанотрубок (G-пик) при адсорбции наночастиц золота к поверхности нанотрубок [9].

В работе исследованы структура и свойства контрастных агентов на основе микросфер диоксида кремния с наноструктурированной оболочкой, состоящей из одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ) и наночастиц золота (НЧЗ), а также возможность их использования для визуализации биологических объектов методом гигантского комбинационного рассеяния.

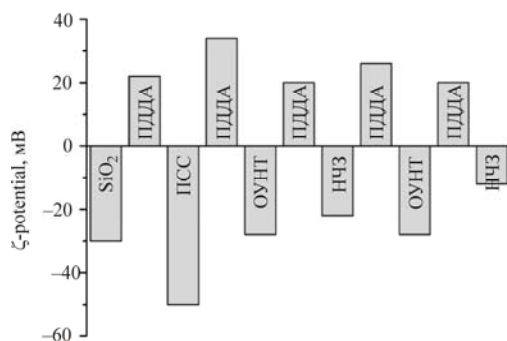
## **Получение и характеристика микросфер**

Получение контрастных агентов на основе диоксида кремния с наноструктурированной оболочкой из одностенных углеродных на-

нотрубок (ОУНТ) и наночастиц золота (НЧЗ) проводили методом последовательной адсорбции (ПА). Основные этапы формирования наноструктурированных оболочек показаны на рис. 1, а. Контроль нанесения противоположно-заряженных полиэлектролитов (ПЭ), ОУНТ и НЧЗ на поверхность микросфер диоксида кремния проводили методом поверхностного потенциала (рис. 1, б). На первой стадии положительно заряженный полиэлектролит поли(диаллилдиметиламмоний хлорид) (ПДДА) осаждался на поверхности микросфер диоксида кремния, которые имели отрицательный заряд. Затем проводилось осаждение отрицательно заряженного поли(натрий-4-стиролсульфоната) (ПСС) и ПДДА. Такая обработка поверхности микросфер позволила увеличить поверхностный заряд и сформировать предварительное полиэлектролитное покрытие для последующего осаждения ОУНТ.



а



б

Рис 1. Схематическое изображение получения наноструктурированных оболочек на микросферах диоксида методом последовательной адсорбции (а); изменение величины поверхностного потенциала на поверхности микросфер диоксида кремния в зависимости от последовательного осаждения противоположно заряженных полиэлектролитов ПДДА/ПСС, ОУНТ и НЧЗ (б)

На рис. 2 приведены изображения сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) микросфер, содержащих различное число ОУНТ и НЧЗ в структуре оболочек. Осаждение НЧЗ и последующее неэлектролитическое осаждение золота приводят к образованию агрегатов из наночастиц. На рис. 2, *г* показана поверхность микрошариков из диоксида кремния, покрытых вторым слоем ОУНТ с НЧЗ после неэлектролитического осаждения золота. В отличие от довольно низкой концентрации НЧЗ на поверхности первого слоя ОУНТ (рис. 2, *б*) чрезвычайно высокая поверхностная плотность НЧЗ наблюдается на образцах, покрытых вторым слоем ОУНТ.

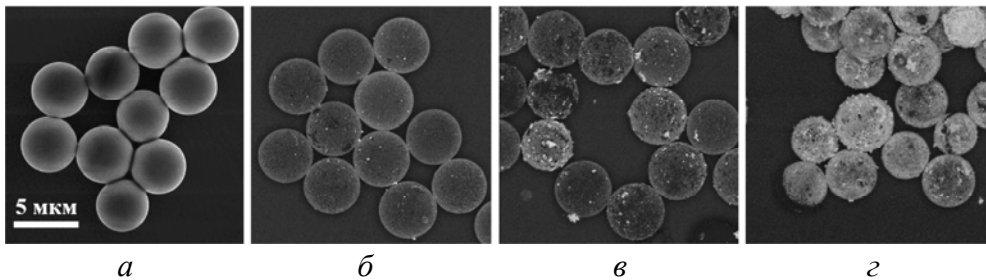


Рис 2. СЭМ-изображения микросфер, содержащих наноструктурированные оболочки из ОУНТ (*а*); ОУНТ/НЧЗ (*б*); ОУНТ/НЧЗ/ОУНТ (*в*) и ОУНТ/НЧЗ/ОУНТ/НЧЗ (*г*) (изображения получены в обратно-отраженных электронах, масштабный отрезок 5 мкм)

На рис. 3 показаны спектры поглощения образцов, полученных на разных этапах формирования оболочек. Так, микросферы с одним слоем ОУНТ имеют широкую полосу поглощения в ультрафиолетовой области. Максимум поглощения с центром на 561 нм демонстрируют образцы после осаждения НЧЗ и последующего восстановления золота (рис. 3, *б*). Смещение максимума поглощения и уширение пика свидетельствуют о плазмонном взаимодействии и образовании областей с максимумом электромагнитного поля (так называемых горячих точек “hot spots”) [10, 11]. Осаждение второго слоя ОУНТ на НЧЗ не показало очевидного сдвига максимума поглощения. Второе осаждение НЧЗ и последующее восстановление золота вызывают широкую полосу поглощения в области 500–800 нм, что согласуется с ранее опубликованными данными для наноразмерных слоев золота [12].

Влияние количества НЧЗ на спектральный отклик ОУНТ представлено на рис. 4. Для измерения спектров ГКР использовался микро-

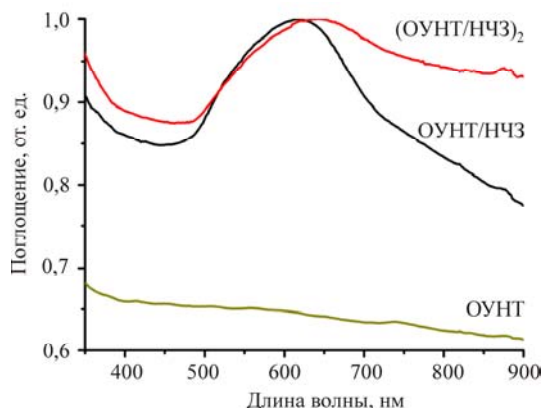


Рис. 3. Нормированные спектры поглощения микросфер, содержащих OУНТ, OУНТ/НЧЗ, и (OУНТ/НЧЗ)<sub>2</sub> в структуре оболочек

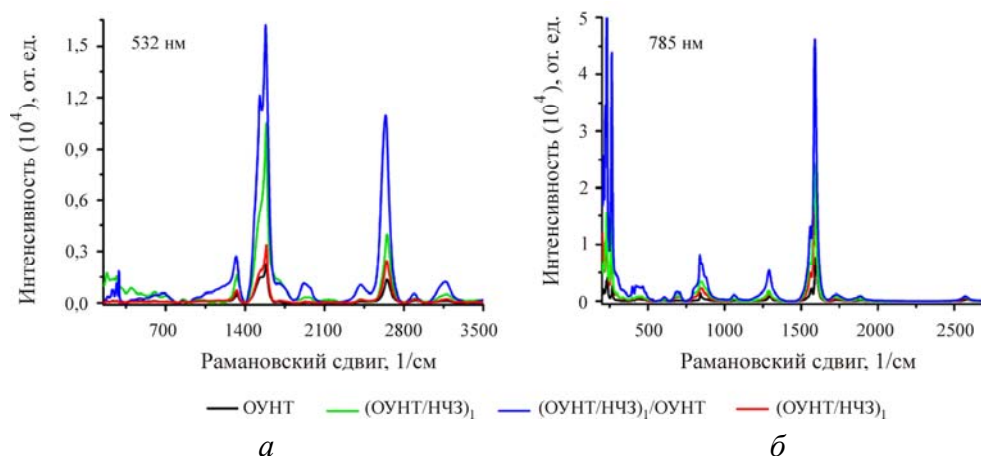


Рис. 4. Спектры гигантского комбинационного рассеяния микросфер, содержащих наноструктурированные оболочки из OУНТ; (OУНТ/НЧЗ)<sub>1</sub>; (OУНТ/НЧЗ)<sub>1</sub>/OУНТ и (OУНТ/НЧЗ)<sub>2</sub>, полученные с помощью микроспектрометра Horiba на двух длинах волн 532 и 785 нм

спектрометр Horiba Raman на двух длинах волн 532 и 785 нм. Система микроспектрометра позволила получить ГКР-сигнал от отдельной микросферы (лазерное пятно ~ 1 мкм). Спектры ГКР микросфер с различным составом поверхностного покрытия при возбуждении при 532 и 785 нм показаны на рис. 5, а. Для образцов с OУНТ в структуре оболочек было выявлено несколько пиков с центрами в 207, 218, 228, 236 и 268 см<sup>-1</sup>, которые обусловлены колебаниями атомов углерода в радиальном направлении (RBM-мода). Также несколько полос на-

блюдалось в диапазоне частот от 500–3000  $\text{см}^{-1}$ . Интенсивный пик при 1595  $\text{см}^{-1}$  обусловлен тангенциальными колебаниями связи С-С, параллельно оси нанотрубки (полоса G+), в то время как пик при 1566  $\text{см}^{-1}$  связан с колебаниями перпендикулярно оси нанотрубки (полоса G-). Два пика при 1295  $\text{см}^{-1}$  обусловлены дефектами и примесями в структуре нанотрубок (полоса D). Пик при 2583  $\text{см}^{-1}$  является обертоном полосы D. Слабый пик при 1731  $\text{см}^{-1}$  обусловлен комбинацией двух граничных зон фононов с энергиями  $\sim 400$  и 1300  $\text{см}^{-1}$  (полоса M) [13].

### *In vivo* визуализация микросфер методом ГКР

Полученные микросферы – это были визуализации *in vivo* после их подкожного введения в бедро мыши. На рис. 5 результаты *in vivo* визуализации микросфер методом ГКР с использованием конфокального

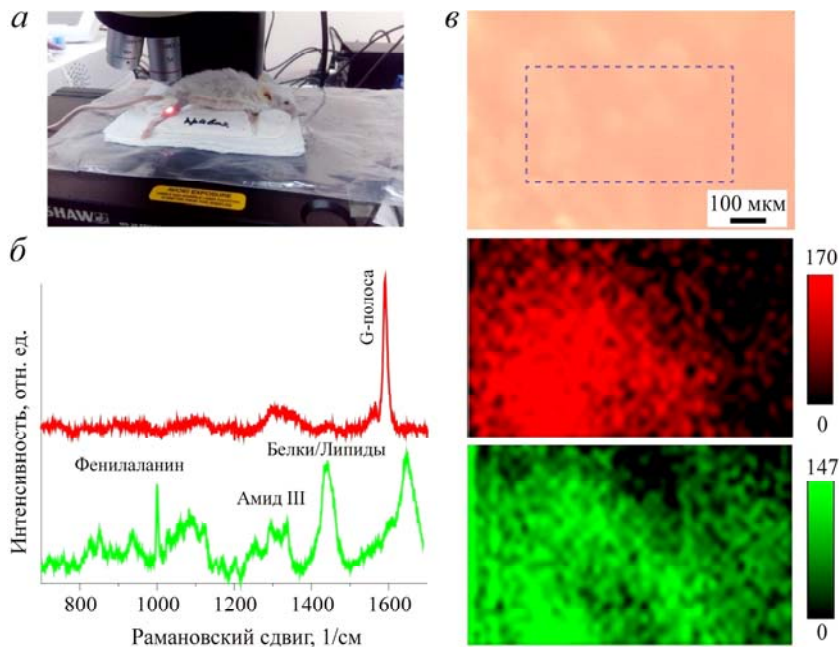


Рис. 5. Результаты *in vivo* визуализации микросфер, содержащих ОУНТ и НЧЗ в структуре оболочек: *a* – фотография *in vivo* эксперимента с использованием микроскопа KP Renishaw inVia (Великобритания) на длине волны 785 нм; *б* – спектр ГКР от микросфер *in vivo* и KP ткани *in vivo* (*в* – то же сверху-вниз); оптическое изображение поверхности кожи, область сканирования обозначена заштрихованным прямоугольником; карта распределения сигнала ОУНТ, построенного по основной полосе колебаний ОУНТ (1591  $\text{1/см}$ ); карта распределения колебаний С-Н связи в молекулярной структуре белков и липидов (полоса 1449  $\text{1/см}$ )

микроскопа КР Renishaw inVia (Великобритания) на длине волны 785 нм. Было проведено картирование области бедра мыши до и после введения микросфер. На рис. 5, в представлено распределение сигнала от основной полосы ОУНТ находящихся в структуре оболочек микросфер, а также были построены карты характерных колебаний связи С–Н в молекулярной структуре белков и липидов. Проведенные эксперименты показали, что полученные микросферы могут быть визуализированы *in vivo* методом ГКР, регистрируя сигнал от углеродных нанотрубок в структуре оболочек микросфер.

### Список литературы

1. Combined Fluorescence-Raman Spectroscopic Setup for the Diagnosis of Melanocytic Lesions / R. Cicchi, A. Cosci, S. Rossari, D. Kapsokalyvas, E. Baria, V. Maio, D. Massi, V. De Giorgi, N. Pimpinelli, F. Saverio Pavone // *J. Biophotonics*. – 2014. – 7. – P. 86–95.

2. Ultrasensitive Near-Infrared Raman Reporters for SERS-Based In Vivo Cancer Detection / A. Samanta, K.K. Maiti, K.-S. Soh, X. Liao, M. Vendrell, U.S. Dinish, S.-W. Yun, R. Bhuvanewari, H. Kim, S. Rautela, J. Chung, M. Olivo, Y.-T. Chang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – 50. – P. 6089–6092.

3. Nehla C.L., Hafner J.H. Shape-dependent Plasmon Resonances of Gold Nanoparticles // *J. Mater. Chem.* – 2008. – 18. – P. 2415–2419.

4. Shape and Size Dependence of the Surface Plasmon Resonance of Gold Nanoparticles Studied by Photoacoustic Technique / T.A. El-Brolossy, T. Abdallah, M.B. Mohamed, S. Abdallah, K. Easawi, S. Negm, H. Talaat // *Eur. Phys. J. Special Topics*. – 2008. – 153. – P. 361–364.

5. Kolwas K., Derkachova A. Plasmonic Abilities of Gold and Silver Spherical Nanoantennas in Terms of Size Dependent Multipolar Resonance Frequencies and Plasmon Damping Rates // *Opto-Electron. Rev.* – 2010. – 18. – P. 429–437.

6. SERS: Materials, Applications, and the Future / B. Sharma, R.R. Frontiera, A.I. Henry, E. Ringe, R.P. Van Duyne // *Materials Today*. – 2012. – 15. – P. 16–25.

7. Phase Controlled SERS Enhancement / Y. Zheng, L. Rosa, T. Thai, S.H. Ng, S. Juodkazis, U. Bach // *Scientific Reports*. – 2019. – 9. – 744.

8. Plasmonic Effects of Phenylenediisocyanides Linked at Interparticle Junctions of Metal Nanoparticles / E. Lopez-Tobar, K. Hara,

I. Izquierdo-Lorenzo, S. Sanchez-Cortes // *J. Phys. Chem. C.* – 2015. – 119. – P. 599–609.

9. SERS-fluorescence Joint Spectral Encoded Magnetic Nanoprobes for Multiplex Cancer Cell Separation / Z. Wang, S. Zong, H. Chen, C. Wang, S. Xu, Y. Cui // *Adv. Healthc. Mater.* – 2014. – 3. – P. 1889–1897.

10. Cheng W., S. Dong, E. Wang Spontaneous Fractal Aggregation of Gold Nanoparticles and Controlled Generation of Aggregate-Based Fractal Networks at Air/Water Interface // *J. Phys. Chem. B.* – 2005. – 109. – P. 19213–19218.

11. Colloidal Plasmonic Nanocomposites: From Fabrication to Optical Function / S.-W. Hsu, A.L. Rodarte, M. Som, G. Arya, A.R. Tao // *Chem. Rev.* – 2018. – 118. – P. 3100–3120.

12. Synthetic Methodologies to Gold Nanoshells: An Overview / Y.-C. Wang, E. Rheame, F. Lesage, A. Kakkar // *Molecules.* – 2018. – 23. – 2851.

13. Electron-phonon Coupling of G Mode and Assignment of a Combination Mode in Carbon Nanotubes / Y. Yin, A.G. Walsh, A.N. Vamivakas, S.B. Cronin, D.E. Prober, B.B Goldberg // *Phys. Rev. B.* – 2011. – 84. – 075428.

## References

1. Cicchi R., Cosci A., Rossari S., Kapsokalyvas D., Baria E., Maio V., Massi D., De Giorgi V., Pimpinelli N., Saverio Pavone F. Combined fluorescence-Raman spectroscopic setup for the diagnosis of melanocytic lesions. *J. Biophotonics*, 2014, 7, pp. 86-95.

2. Samanta A., Maiti K.K., Soh K.-S., Liao X., Vendrell M., Dinish U.S., Yun S.-W., Bhuvaneswari R., Kim H., Rautela S., Chung J., Olivo M., Chang Y.-T. Ultrasensitive near-infrared Raman reporters for SERS-based in vivo cancer detection. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, pp. 6089-6092.

3. Nehla C.L., Hafner J.H. Shape-dependent plasmon resonances of gold nanoparticles. *J. Mater. Chem.*, 2008, 18, pp. 2415-2419.

4. El-Brolossy T.A., Abdallah T., Mohamed M.B., Abdallah S., Easawi K., Negm S., Talaat H. Shape and size dependence of the surface plasmon resonance of gold nanoparticles studied by photoacoustic technique. *Eur. Phys. J. Special Topics.*, 2008, 153, pp. 361-364.

5. Kolwas K., Derkachova A. Plasmonic abilities of gold and silver spherical nanoantennas in terms of size dependent multipolar resonance fre-



quencies and plasmon damping rates. *Opto-Electron. Rev.*, 2010, 18, pp. 429-437.

6. Sharma B., Frontiera R.R., Henry A.I., Ringe E., Van Duyne R.P. SERS: Materials, applications, and the future. *Materials Today.*, 2012, 15, pp. 16-25.

7. Zheng Y., Rosa L., Thai T., Ng S.H., Juodkazis S., Bach U. Phase controlled SERS enhancement. *Scientific Reports*, 2019, 9, 744.

8. Lopez-Tobar E., Hara K., Izquierdo-Lorenzo I., Sanchez-Cortes S. Plasmonic effects of phenylenediisocyanides linked at interparticle junctions of metal nanoparticles. *J. Phys. Chem. C.*, 2015, 119, pp. 599-609.

9. Wang Z., Zong S., Chen H., Wang C., Xu S., Cui Y. SERS-fluorescence joint spectral encoded magnetic nanoprobe for multiplex cancer cell separation. *Adv Healthc Mater.*, 2014, 3, pp. 1889-1897.

10. Cheng W., Dong E.S. Wang spontaneous fractal aggregation of gold nanoparticles and controlled generation of aggregate-based fractal networks at air/water interface. *J. Phys. Chem. B.*, 2005, 109, pp. 19213-19218.

11. Hsu S.-W., Rodarte A.L., Som M., Arya G., Tao A.R. Colloidal plasmonic nanocomposites: from fabrication to optical function. *Chem. Rev.*, 2018, 118, pp. 3100-3120.

12. Wang Y.-C., Rheume E., Lesage F., Kakkar A. Synthetic methodologies to gold nanoshells: an overview. *Molecules*, 2018, 23, 2851.

13. Yin Y., Walsh A.G., Vamivakas A.N., Cronin S.B., Prober D.E., Goldberg B.B. Electron-phonon coupling of G mode and assignment of a combination mode in carbon nanotubes. *Phys. Rev. B.*, 2011, 84, 075428.

Получено 21.11.19