
АКУСТИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ.
БИОМЕДИЦИНСКАЯ АКУСТИКА

УДК 534.7

КАВИТАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДНЫХ СУСПЕНЗИЙ ПОРИСТЫХ КРЕМНИЕВЫХ НАНОЧАСТИЦ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ГИДРОФОБНОСТИ ПОВЕРХНОСТИ

© 2023 г. В. Д. Егошина^а, М. Б. Гонгальский^а, У. А. Цурикова^а,
А. П. Свиридов^а, Л. А. Осминкина^{а, б}, В. Г. Андреев^{а, *}

^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет, кафедра акустики,
Ленинские горы 1, стр. 2, Москва, 119991 Россия

^бИнститут биологического приборостроения РАН,
ул. Институтская 7, Пушкино, Московская обл., 142290 Россия

*e-mail: andreev@acs366.phys.msu.ru

Поступила в редакцию 25.07.2022 г.

После доработки 20.09.2022 г.

Принята к публикации 22.09.2022 г.

Исследована зависимость порогов акустической кавитации в водных суспензиях наночастиц пористого кремния (пКНЧ) от степени гидрофобности их поверхности. Наночастицы со средним размером 100 нм изготавливались механическим измельчением пленок пористого кремния (ПК) в этаноле. Согласно данным ИК-спектроскопии, такие пКНЧ исходно характеризуются гидрофильной поверхностью. Для получения амфифильных (гидрофобно-гидрофильных) наночастиц, пленки ПК перед измельчением гидрофобизировались путем модификации поверхности октадецилсиланом. При измельчении в этаноле гидрофобных пленок ПК до наночастиц, происходит разрыв кремний-кремниевых связей с последующим их окислением, за счет чего поверхность частично гидрофилизуется. Показано, что порог акустической кавитации в суспензиях амфифильных пКНЧ существенно снижается по сравнению с гидрофильными КНЧ. Величина порога акустической кавитации в суспензии амфифильных наночастиц с концентрацией 1 мг/мл оставалась практически постоянной в течение 5 дней. Полученные результаты важны для разработки методов сонодинамической терапии раковых заболеваний с использованием пКНЧ.

Ключевые слова: акустическая кавитация, пористые кремниевые наночастицы, пористый кремний, ультразвук, гидрофобность

DOI: 10.31857/S032079192260038X, EDN: DAPXSE

ВВЕДЕНИЕ

Наночастицы пористого кремния (пКНЧ) являются перспективным материалом для создания контейнеров, позволяющих обеспечить адресную доставку лекарств при терапии рака [1, 2]. Высвобождение лекарств из контейнеров может производиться, в том числе, под действием ультразвука [3]. Основным механизмом при этом служит акустическая кавитация. Для ее возникновения и развития требуется, чтобы амплитуда акустического давления превышала пороговое значение, величина которого существенно зависит от наличия зародышей кавитации в виде микроскопических газовых пузырьков. При определенных условиях в порах наночастиц пористого кремния может оставаться достаточное количество газа, который высвобождается под действием ультразвука и создает условия для развития кавитации. Поэтому порог акустической кавитации в биологической

ткани, где присутствуют пКНЧ в достаточной концентрации, снижается [4, 5]. Увеличение газосодержания в порах может быть обеспечено изготовлением пКНЧ с гидрофобными порами, размер которых не превышает десятки нм [6]. Силы поверхностного натяжения на внутренней гидрофобной поверхности пор препятствуют проникновению воды в поры, что позволяет таким пКНЧ служить источниками газовых пузырьков достаточно продолжительное время. Дополнительное полимерное покрытие поверхности наночастиц позволяет сохранить кавитационную активность суспензий в течение нескольких дней, что важно для клинических применений [7]. В таком случае лекарственный препарат на основе пКНЧ с полимерным покрытием можно изготовить заранее и применять по мере необходимости.

Целью настоящей работы являлось исследование эффекта снижения порога акустической ка-

витации в водных суспензиях пКНЧ с различной степенью гидрофобности поверхности. Использовались спиртовые суспензии гидрофильных и амфифильных пКНЧ, имеющих гидрофильную поверхность снаружи и гидрофобную поверхность внутри пор. Гидрофильные наночастицы получались помолом пленок пористого кремния в шаровой мельнице в этаноле. Для получения гидрофобных пКНЧ, пленки ПК до их измельчения модифицировались с использованием гидрофобной молекулы триметоксиоктадецилсилана. Частичная гидрофилизация наночастиц достигалась за счет разрыва кремний-кремниевых связей с последующим окисдированием их внешней поверхности при помолу в этаноле. Кавитационная активность суспензий амфифильных пКНЧ измерялась в течение двух недель, что позволило определить время ее деградации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения кавитационной активности были получены суспензии пКНЧ трех типов (*A*, *B* и *C*). Пленки пористого кремния (ПК) формировались методом электрохимического перфорированного травления монокристаллических кремниевых пластин (кристаллографическая ориентация поверхности (100), удельное сопротивление 1–5 мкОм·см, *p*-тип, электролит – EtOH : HF (48%) = 1 : 1). Периодические импульсы с различной плотностью тока приводили к формированию первичных слоев ПК с низкой пористостью (длительность импульса – 1.8 с, плотность тока – 80 мА/см²) и перфорированных слоев ПК с высокой пористостью (длительность импульса – 0.36 с, плотность тока – 400 мА/см²). Толщина первичных слоев составляла около 200 нм, что определяло размер формируемых в дальнейшем пКНЧ.

Гидрофильные пКНЧ (образец *C*) были получены с помощью механического измельчения пленок ПК в этиловом спирте с использованием планетарной мельницы с шарами диаметром 5 мм и 100 мкм (по 15–30 мин – шарами каждого размера). Измельчение проводилось в стаканах, изготовленных из ZrO₂. В результате измельчения получались суспензии пКНЧ со средним диаметром порядка 100 нм. Для создания амфифильных пКНЧ (образец *B*) поверхность пленок ПК покрывалась молекулами триметокси-октадецилсилана (ОДС) путем их инкубации в течение 12 ч в смеси толуола и ОДС (10 мл толуола и 500 мкл ОДС) при 70°C. Затем полученные пленки также измельчались в планетарной мельнице.

Известно, что присоединение гидрофобной молекулы ОДС происходит ковалентно через Si–ОН группы на поверхности кремния. Для увеличения доли поверхности, покрытой ОДС, перед

процедурой конъюгации производилось дополнительное насыщение поверхности ПК Si–ОН связями за счет их обработки в растворе пираньи (H₂SO₄ : H₂O₂ = 3 : 1). Это приводило к 80–90% покрытию поверхности молекулами ОДС. Данная методика использовалась для получения образцов типа *A*.

Все описанные выше типы пКНЧ получались измельчением пленок ПК в этаноле. После измельчения производилось выделение нужной фракции пКНЧ с помощью центрифугирования (Eppendorf 5810). Сначала осаждалась крупная фракция наночастиц с помощью центрифугирования в течение 2 мин при скорости 2000 об/мин. Отбирался супернатант. Затем суспензия центрифугировалась еще 15 мин при скорости 11000 об/мин. Супернатант удалялся, добавлялось такое же количество этанола, и производилось ресуспензирование пКНЧ в ультразвуковой ванне в течение 5 мин. Процедура повторялась еще два раза. После этого три раза проводилась аналогичная процедура, но вместо этанола добавлялась дистиллированная вода. В результате получались фракции пКНЧ со средним размером 100 нм в водной среде.

Периодическая структура полученных пленок ПК исследовалась на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) Zeiss ULTRA 55 FE-SEM. Структурные свойства пКНЧ изучались на просвечивающем электронном микроскопе (ПЭМ) LEO912 AB OMEGA. Для получения изображений ПЭМ 1 мкл суспензии наночастиц наносили на стандартные медные сеточки с углеродным покрытием и высушивали на воздухе. Размер пКНЧ в водных суспензиях измерялся по динамическому рассеянию света с использованием Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments). Измеренный средний размер пКНЧ составил 100 нм для всех типов образцов. Объем пор оценивался по массе поглощенного азота N₂ на приборе Tristar II (Micrometrics). Средний диаметр пор составил 15 нм. Максимальная концентрация пКНЧ в готовых водных суспензиях не превышала 1 мг/мл.

Измерения порогов акустической кавитации проводились в гидробассейне, заполненном отстоявшейся водой (рис. 1а). Суспензия пКНЧ заливалась в цилиндрическую кювету 1, изготовленную из плексигласа с внутренним диаметром 15 мм и длиной 20 мм. Торцы кюветы заклеивались тонкой звукопрозрачной пленкой. Ультразвуковой (УЗ) пучок, сформированный пьезоэлектрическим излучателем 2 с резонансной частотой 2.08 МГц и диаметром 10 мм, проходил через кювету с суспензией. Возбуждение излучателя 2 осуществлялось переменным напряжением, сформированным генератором сигналов 3 Tektronix AFG3021B и усиленным широкополосным

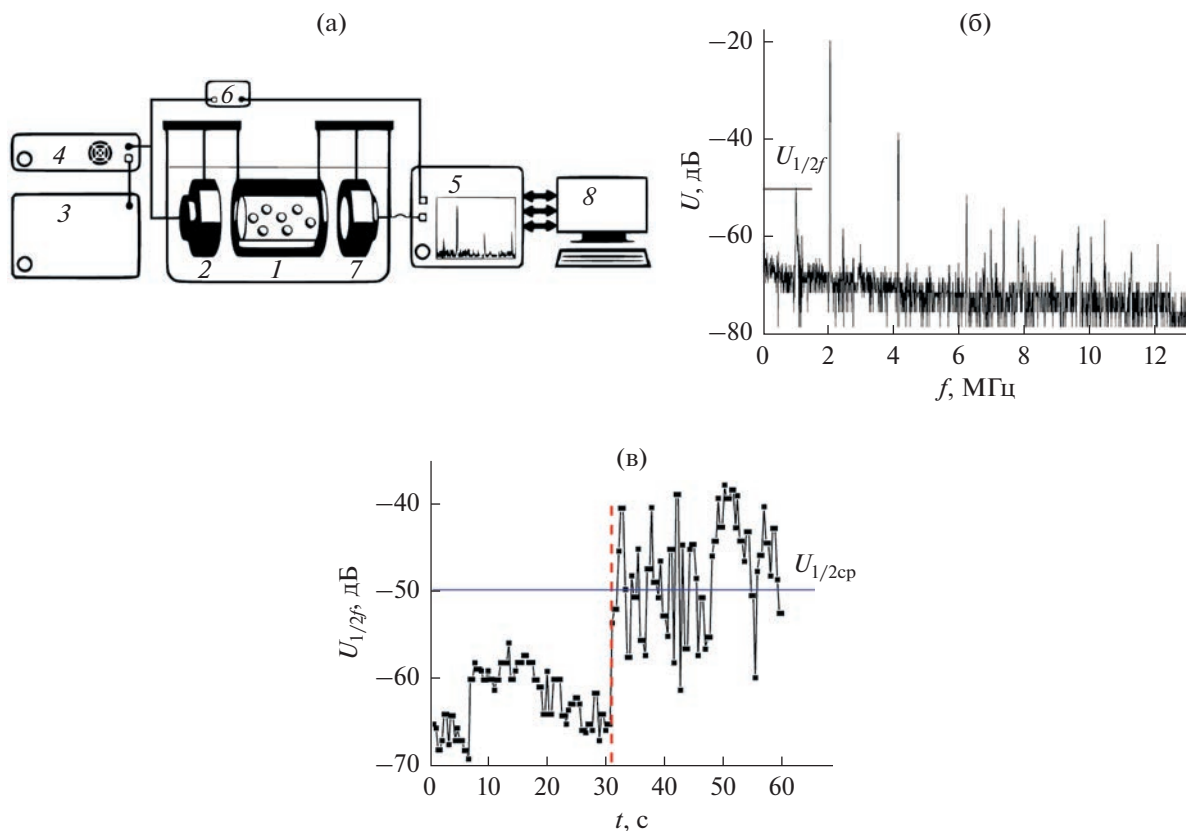


Рис. 1. (а) — Экспериментальная установка для измерения порогов акустической кавитации. 1 — кювета с суспензией, 2 — УЗ излучатель, 3 — генератор сигналов, 4 — усилитель мощности, 5 — осциллограф, 6 — делитель напряжения, 7 — УЗ приемник, 8 — персональный компьютер. (б) — Спектр сигнала, зарегистрированного приемником в фиксированный момент времени в режиме кавитации. (в) — Зависимость амплитуды субгармоники (суспензия типа А, $P_{\text{ак}} = 313$ кПа) от времени после начала излучения. Начиная с 31-й секунды амплитуда субгармоники резко возрастает, что соответствует началу инерционной кавитации.

усилителем мощности 4. Амплитуда напряжения на излучателе измерялась с помощью осциллографа 5 Tektronix TDS3032B, подключенного к излучателю через делитель напряжения 6. УЗ волны, прошедшие через суспензию и рассеянные на ее неоднородностях и кавитационных пузырьках, детектировались пьезоэлектрическим приемником 7 с резонансной частотой 1.04 МГц и регистрировались осциллографом 5. Излучатель 2 устанавливался на расстоянии 5 мм от торца кюветы, а приемник 7 находился на расстоянии не менее 20 см от другого торца кюветы. При таком расположении в кювете реализовывался режим бегущих волн и практически исключалось образование стоячей волны между излучателем и приемником. Последний дифракционный максимум давления в поле излучателя диаметром 10 мм на частоте 2.08 МГц находился на расстоянии 33 мм, что на 3 мм ближе дальнего торца кюветы. Поэтому дифракционной расходимостью УЗ пучка в кювете можно было пренебречь и считать, что максимальная амплитуда давления по сечению

пучка везде одинакова. Амплитуда давления определялась из полной мощности УЗ волны, измеренной по силе радиационного давления на поглотитель. Была построена зависимость амплитуды давления волны от напряжения на излучателе, которая контролировалась в процессе проведения измерений. Это позволяло достаточно точно измерять амплитуду давления УЗ волны, когда возникает кавитация. Генератор сигналов 3 и осциллограф 5 подключались к персональному компьютеру 8. Сбор данных и управление экспериментом осуществлялись программой, написанной на LabVIEW. Порог акустической кавитации соответствовал амплитуде давления УЗ волны, когда в спектре волны, регистрируемой приемником, появлялась субгармоника основной частоты заметной амплитуды [4] (рис. 1б). Резонансная частота приемника (1.04 МГц) совпадала с частотой субгармоники излучаемой волны, что обеспечивало высокую чувствительность такого метода регистрации кавитации. Спектр сигнала приемника вычислялся с помощью модуля БПФ,

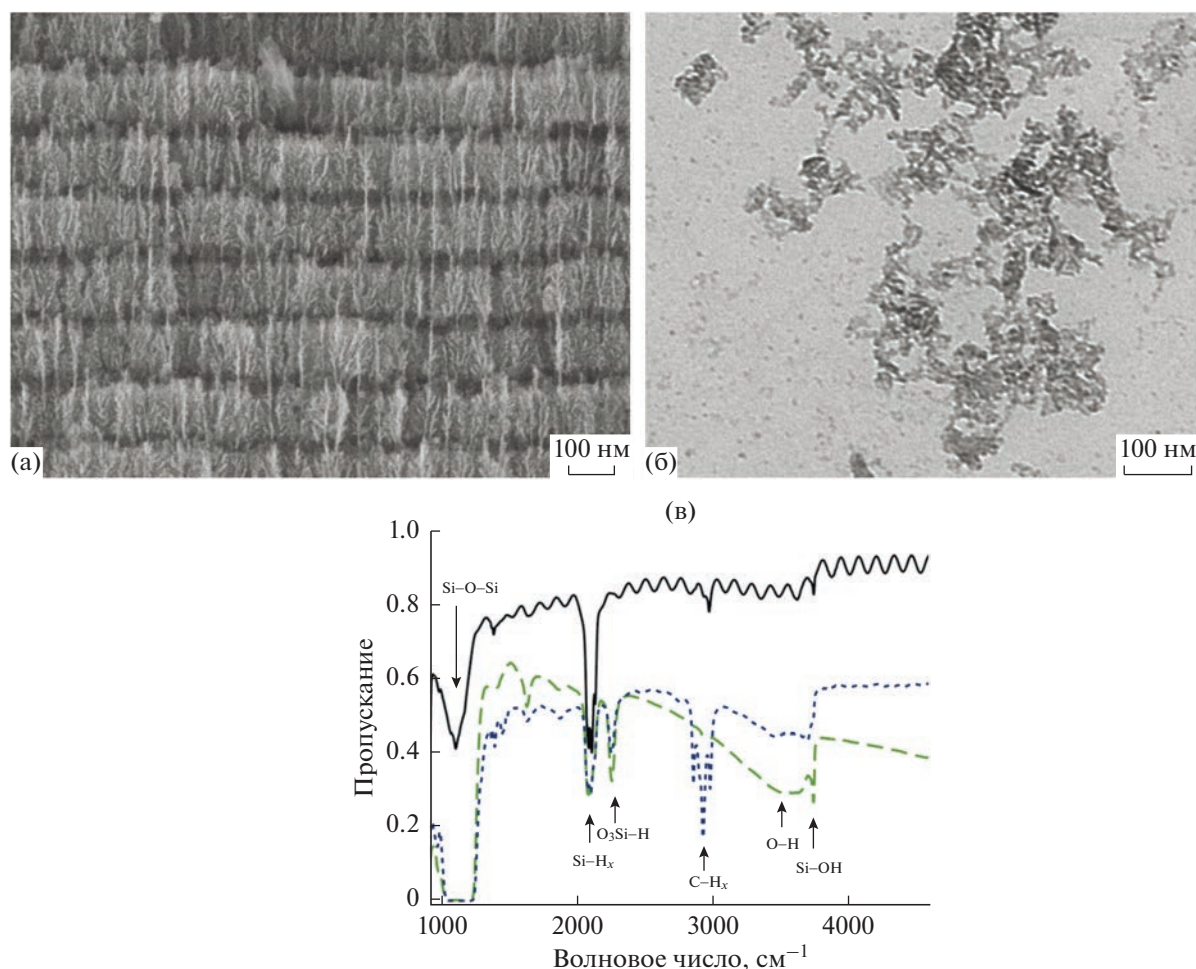


Рис. 2. (а) – Изображение СЭМ пленки ПК в поперечном сечении. (б) – Изображение ПЭМ пКНЧ. (в) – ИК-спектры пропускания пленок ПК сразу после приготовления (черная сплошная линия), после окисления в растворе пираньи (зеленая штриховая линия) и после покрытия ОДС (синяя пунктирная линия).

встроенного в осциллограф 5. Длительность реализации для вычисления спектра составляла 0.1 мс (10000 точек), что обеспечивало вычисление спектра с дискретностью 20 кГц.

Измерения производились в автоматическом режиме по следующему алгоритму: изначально на УЗ излучатель подавалось напряжение, при котором амплитуда давления $P_{\text{ак}}$ излучаемой волны была заведомо меньше порога кавитации $P_{\text{пор}}$. Излучение длилось 60 с, после чего следовала пауза длительностью 30 с, в течение которой излучение отсутствовало. Возникающие в суспензии пузырьки за время паузы уходили из облучаемого объема, и жидкость была готова к следующему измерению. После паузы напряжение на излучателе увеличивалось на дискретную величину, что приводило к скачкообразному возрастанию амплитуды давления на 5–6 кПа. Процесс прекращался при достижении $P_{\text{ак}} \approx 650$ кПа. Спектр U акустического сигнала, зарегистрированного

приемником в определенный момент времени, измерялся и записывался в память компьютера с временным интервалом 0.4 с. Текущая амплитуда субгармоники $U_{1/2f}$ сильно флуктуирует от реализации к реализации, что обусловлено стохастическим характером ее генерации и постоянно флуктуирующим числом кавитационных пузырьков. На рис. 1в показана зависимость амплитуды субгармоники $U_{1/2f}$ от времени при амплитуде $P_{\text{ак}}$, близкой к пороговому значению $P_{\text{пор}}$. Сразу после включения УЗ излучения ($t = 0$) амплитуда субгармоники флуктуирует на уровне шума (–65 дБ), затем, начиная с 31-й секунды, ее значение резко возрастает и флуктуирует относительно более высокого уровня (–50 дБ). Для каждого значения амплитуды давления $P_{\text{ак}}$ вычислялось значение субгармоники $U_{1/2\text{ср}}$, усредненное по интервалу времени T , в течение которого наблюдалось превышение амплитуды субгармоники над шумом:

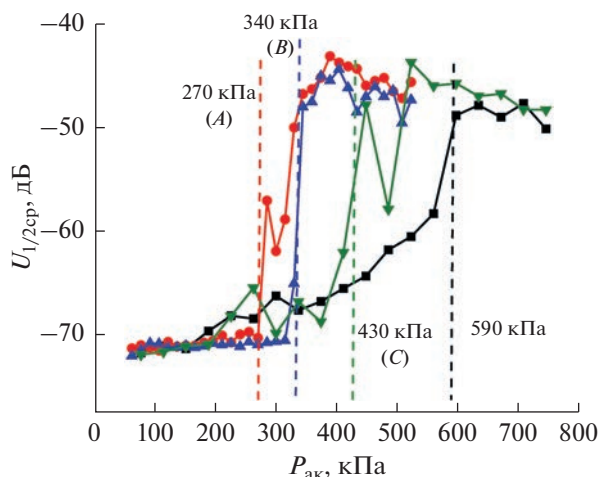


Рис. 3. Зависимости амплитуды субгармоники $U_{1/2cp}$ от амплитуды акустического давления, измеренные в свежеприготовленных суспензиях пКНЧ (образцы *A*, *B*, *C*) с концентрацией 1 мг/мл. Символами показаны измерения в суспензиях типа *A* (●), *B* (▲), *C* (▼) и в дистиллированной воде (■). Штриховыми линиями отмечены пороги акустической кавитации.

$$U_{1/2cp} = \frac{1}{T} \int_0^T U_{1/2f}(t) dt,$$

где $U_{1/2f}$ — текущее значение амплитуды субгармоники. Если скачкообразного роста $U_{1/2f}$ не наблюдалось, то в качестве $U_{1/2cp}$ использовалось среднее значение шума.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ

На рис. 2 представлены изображения СЭМ исходных пленок перфорированного ПК в поперечном сечении (рис. 2а) и ПЭМ пКНЧ, полученных после их механического измельчения (рис. 2б). Из рис. 2а видно, что в пленке ПК слои более низкой пористости (светлые участки) чередуются со слоями с более высокой пористостью (темные полосы). При измельчении таких пленок в планетарной мельнице, разрыв Si—Si связей происходит главным образом за счет раскола высокопористых слоев, хотя и низкопористые также могут ломаться. Из рис. 2б видно, что размер пКНЧ варьируется в пределах от 100 до 300 нм, что хорошо согласуется с измерениями их диаметра методом динамического светорассеяния (около 100 нм). При этом в высушенных препаратах возможно образование более крупных агломератов, однако в жидкой среде их доля незначительна из-за существенного поверхностного дзета-потенциала пКНЧ, составляющего -30 мВ.

Для контроля химического состава поверхности были измерены ИК-спектры пропускания пленок ПК на разных стадиях обработки (рис. 2в). Ис-

ходная пленка ПК (черная сплошная кривая), полученная сразу после электрохимического травления, имеет интенсивный пик в области 2100 см^{-1} , обусловленный многочисленными Si—H_x связями. Небольшое количество Si—O—Si связей регистрируется по более слабому пику вблизи 1100 см^{-1} . Обработка ПК в растворе пирании (зеленая штриховая линия) приводила к существенному окислению поверхности (почти 100% поглощение на связях Si—O—Si) и образованию Si—OH связей, необходимых для дальнейшей функционализации ОДС. Связи Si—H исчезали не полностью, но при этом возникали O—Si—H связи, т.е. окисление частично приводило к разрыву Si—Si связей и встраиванию атомов кислорода в кристаллическую решетку, что согласуется с увеличением поглощения на Si—O—Si связях. Образец становился гидрофильным. Покрытие ОДС (синяя пунктирная линия) было успешным, т.к. в спектрах появились ярко выраженные пики поглощения на C—H_x связях, имеющихся в большом количестве в молекуле ОДС. При этом линия, соответствующая Si—OH, полностью исчезла, что объясняется выделением спирта, включающего атомы O и H из Si—OH групп, в результате реакции присоединения ОДС. В результате обработки ПК приобрел требуемые гидрофобные свойства, что подтверждалось также измерениями контактного угла, существенно превышающего 90° .

На рис. 3 показаны результаты измерений порогов акустической кавитации $P_{пор}$ в свежеприготовленных суспензиях типа *A*, *B* и *C*. Концентрация пКНЧ составляла 1 мг/мл. Значения пороговых значений акустического давления, где наблюдался резкий скачок амплитуды субгармоники в суспензии, отмечены штриховыми линиями. Наименьший порог $P_{пор} = 270 \pm 3$ кПа был зарегистрирован в суспензии типа *A*. В суспензиях типа *B* и *C* значения $P_{пор}$ были выше и составляли 340 ± 4 кПа и 430 ± 4 кПа соответственно. В деионизированной воде, которая использовалась для приготовления суспензий, $P_{пор} = 590 \pm 4$ кПа. Погрешность измерения пороговых значений не превышала 3%.

Отметим, что при пороговых амплитудах кавитация развивается не сразу после включения УЗ, а с определенной задержкой (рис. 1в). На рис. 4 приведены зависимости амплитуды субгармоники $U_{1/2f}$ от времени, измеренные для суспензии типа *A* с концентрацией 1 мг/мл при различных амплитудах акустического давления. С увеличением амплитуды $P_{ак}$ эта задержка достаточно быстро уменьшается с 26 до 1 с (см. табл. 1) и, при превышении $P_{ак}$ значения $P_{пор}$ примерно на 60 кПа, становится равной нулю.

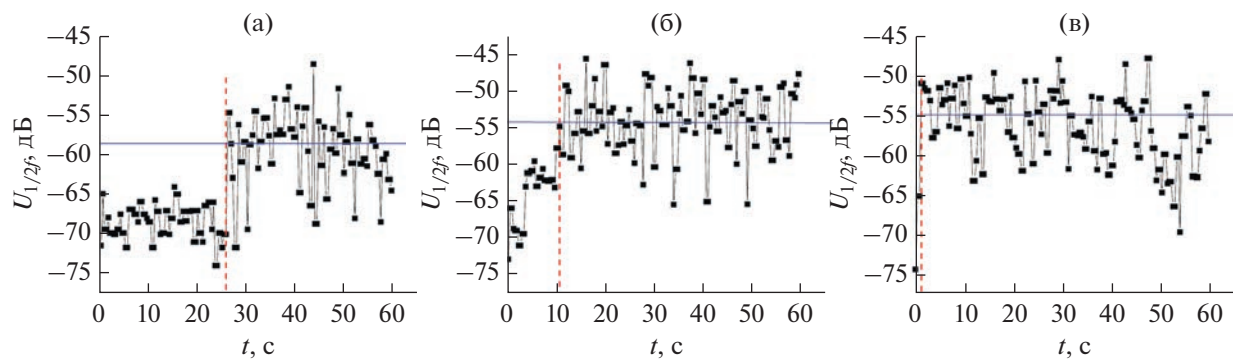


Рис. 4. Зависимости амплитуды субгармоники $U_{1/2f}$ от времени, измеренные в свежеприготовленной суспензии амфифильных пКНЧ типа А (концентрация 1 мг/мл) при (а) $P_{ак} = 271$, (б) 302, (в) 317 кПа. Пунктирными линиями показано время, когда начинается процесс инерционной кавитации в суспензии, сплошными линиями – среднее значение амплитуды субгармоники $U_{1/2cp}$ при кавитации.

Амплитуда субгармоники довольно сильно флуктуирует, однако ее усредненное значение меняется незначительно. В свежеприготовленной суспензии пКНЧ типа А с концентрацией 1 мг/мл при пороговом давлении $P_{ак} = 271$ кПа ее значение составляет -58 дБ (см. табл. 1), что почти на 10 дБ выше уровня шума. С увеличением $P_{ак}$ значение $U_{1/2cp}$ немного подрастает до -51 дБ и затем флуктуирует на уровне среднего значения -50 дБ с дисперсией порядка 3 дБ. Отметим, что при амплитудах акустического давления, превышающих порог кавитации на 60–100 кПа, величина $U_{1/2cp}$ слабо зависит от концентрации суспензии и типа наночастиц. Как правило, $U_{1/2cp}$ стабилизируется на уровне -50 дБ, что характерно также и для дистиллированной воды.

Наши предыдущие измерения [4, 5] с суспензиями амфифильных пКНЧ, полученными обработкой в гексане, с частично химически окисленной поверхностью и покрытые полиэтиленгликолем, показали, что они достаточно быстро теряют свою кавитационную активность, и уже через день порог кавитации в них практически сравни-

вался с водой. С целью изучения времени деградации кавитационной активности, были проведены ее измерения в течение 2-х недель хранения амфифильных пКНЧ в воде (суспензий типа А). Использовали суспензии пКНЧ с концентрациями 0.1 и 0.8 мг/мл. В обеих свежеприготовленных суспензиях измеренный порог кавитации был одинаков и равнялся 270 ± 3 кПа (рис. 3). В качестве примера, на рис. 5 показаны результаты измерения порога кавитации в суспензиях пКНЧ с различными концентрациями, полученные через 5 дней выдержки наночастиц в воде. Порог кавитации в обеих суспензиях увеличился по сравнению с свежеприготовленными образцами, причем в слабо концентрированной суспензии 0.1 мг/мл пКНЧ значение $P_{пор}$ увеличилось на 140 кПа и достигло 410 кПа, в то время как в суспензии 0.8 мг/мл рост $P_{пор}$ составил всего 40 кПа.

Итоговые результаты измерения порогов акустической кавитации, полученные за 13 дней измерений, представлены на рис. 6. В течение первых трех дней кавитационная активность в обеих суспензиях немного уменьшилась, что отразилось на росте порога кавитации до 310 кПа. Однако уже через 5 дней появилась существенная разница в пороге кавитации, о которой сообщалось выше (рис. 5). Полная деградация кавитационных свойств суспензии с концентрацией 0.1 мг/мл произошла через 9 дней, в то время как для суспензии с более высокой концентрацией для этого потребовалось 13 дней. Следует отметить, что измеренные времена деградации существенно превышают значения, характерные для гидрофильных пКНЧ [7] и амфифильных наночастиц [4, 5]. Предположительно, это связано с тем, что растворение полученных в настоящей работе модифицированных ОДС амфифильных частиц происходит по другому механизму: от периферии к

Таблица 1. Время начала инерционной кавитации $t_{кав}$ и среднее значение амплитуды субгармоники $U_{1/2cp}$, измеренные в свежеприготовленной суспензии амфифильных пКНЧ типа А с концентрацией 1 мг/мл

$P_{ак}$, кПа	$t_{кав}$, с	$U_{1/2cp}$, дБ
271	26	-58
302	11	-54
317	1	-52
332	0	-51

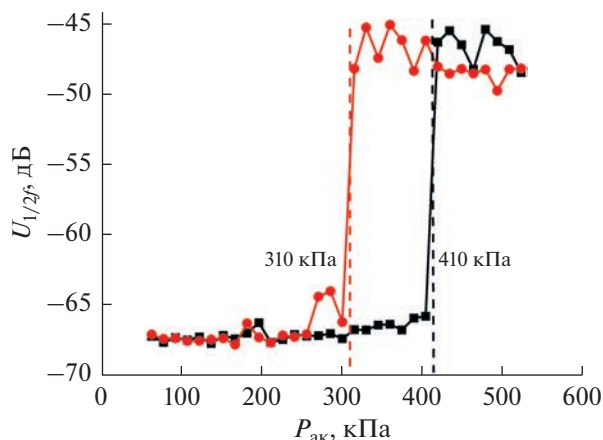


Рис. 5. Зависимости амплитуды субгармоники от амплитуды акустического давления, измеренные в суспензиях типа А с концентрациями 0.1 (■) и 0.8 мг/мл (●) через 5 дней после изготовления.

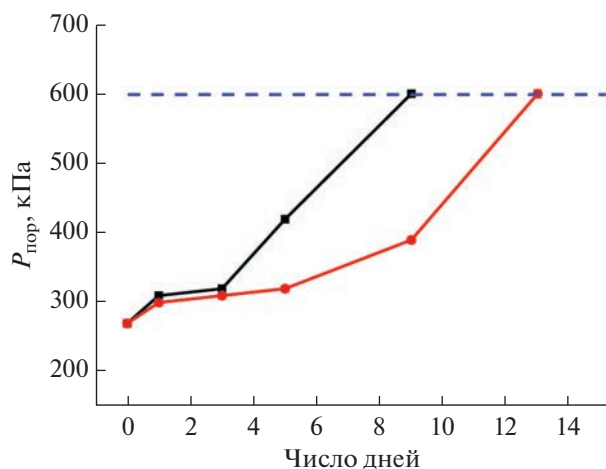


Рис. 6. Изменение порога акустической кавитации в суспензиях амфифильных пКНЧ типа А с концентрациями 0.1 (■) и 0.8 мг/мл (●) в течение 13 дней. Штриховой линией показан порог акустической кавитации в воде, использованной для приготовления суспензий.

центру, а не равномерно по всему объему, как в случае с представленными ранее пКНЧ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Порог кавитации существенно зависит от свойств поверхности наночастиц мезопористого кремния. В суспензии типа А, в изготовлении которой были использованы пКНЧ с гидрофобными порами, наблюдался наименьший порог кавитации 270 кПа. Это значение более чем в 2 раза ниже порога кавитации в чистой воде, использованной для приготовления суспензий. Такой эффект объясняется наличием газа, который остался в гидрофобных порах наночастиц после изго-

товления суспензий. В отличие от свободных микропузырьков газа, которые либо растворяются под действием лапласова давления, либо всплывают на поверхность, микропузырьки в порах пКНЧ стабильны и могут существовать довольно продолжительное время. Однако стоит отметить, что такой эффект наблюдается только в порах, поверхность которых гидрофобная [8]. В таких порах кривизна поверхности раздела жидкость—газ отрицательная, и лапласово давление в этом случае имеет отрицательный знак [9]. В экспериментах с кремниевыми пластинами со специально изготовленными гидрофобными порами цилиндрической формы диаметром от 100 до 1000 нм было продемонстрировано, что под действием УЗ импульсов из таких пор формируются газовые пузырьки и возникает акустическая кавитация [10]. Было доказано, что теоретическая модель, предложенная для описания динамики газовых пузырьков, возникающих из гидрофобных пор [8], хорошо описывает полученные экспериментальные результаты. Газовые пузырьки субмикронного размера могут образовываться естественным путем в почечных камнях и служить зародышами акустической кавитации. Наличие таких зародышей в порах почечных конкрементов объясняет возникновение мерцательного артефакта, когда на УЗ изображении почечных камней возникают яркие области с изменяющейся интенсивностью [11, 12]. Многочисленные натурные измерения порога акустической кавитации в морской воде также показали его значительную изменчивость в зависимости от наличия взвешенных микрочастиц, в порах которых мог содержаться остаточный газ [13].

В нашей работе также показано, что при амплитуде давления УЗ волны, равной либо немного превышающей пороговое значение, кавитация возникает со значительной временной задержкой. Таким образом, для того чтобы из газового пузырька нанометрового размера, находящегося внутри поры, вырос пузырек размером порядка сотен нм, необходимо время, которое составляет порядка десятка секунд. С увеличением амплитуды давления это время быстро сокращается, и при превышении амплитуды на 15–20%, процесс кавитации начинается без задержки.

Следует обратить внимание на значительные флуктуации уровня субгармоники, которые практически не зависят от амплитуды акустического давления при ее превышении порогового значения (рис. 4). Возможно, что это связано с периодической деактивацией зародышей кавитации, находящихся в порах. Такой эффект возможен при несимметричном схлопывании пузырька вблизи пор. В этом случае образуется струя жидкости, направленная в сторону твердой поверх-

ности. Несмотря на гидрофобность поверхности пор, струя достаточно интенсивна и может проникнуть внутрь пор. На такой механизм деактивации указано в работе [10]. Для восстановления концентрации газа за счет диффузии газа, растворенного в жидкости, требуется определенное время.

Экспериментальные исследования порогов акустической кавитации в присутствии искусственно создаваемых зародышей проводятся в основном с использованием либо стандартных диагностических УЗ аппаратов, либо устройств для терапевтического воздействия или экстракорпорального разрушения почечных камней [6, 10]. Эти устройства создают импульсные поля с длительностью порядка нескольких мкс и пиковыми амплитудами порядка десятков атм. При таком подходе регистрируется сам факт возникновения кавитации и минимальная амплитуда, когда она возникает, т.е. порог кавитации. О динамике во времени сказать что-либо трудно. Особенностью нашего подхода является использование непрерывного режима излучения с возможностью достаточно точного изменения амплитуды в широком диапазоне. Именно такой подход позволяет изучить динамику развития процесса кавитации во времени в сложных системах, которыми являются суспензии пористых наночастиц. Наличие достаточно больших задержек возникновения акустической кавитации упоминалось в работе [4], однако никаких комментариев к полученному эффекту не было представлено. Это связано со сложностью структуры наночастиц. Размеры пор, степень их гидрофобности и начальное газосодержание в порах изменяются в широких пределах. Для детального изучения динамики процесса развития кавитации необходимо создавать модельные поры с предсказуемыми параметрами, как в работе [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые предложена методика получения наночастиц пористого кремния с гидрофильной поверхностью и гидрофобными порами, характеризующимися стабильной, в течение не менее 5 дней хранения наночастиц в воде, кавитационной активностью. Показано, что пороги акустической кавитации в таких амфифильных наночастицах существенно снижаются по сравнению с суспензией гидрофильных пКНЧ и водой. Такой эффект объясняется наличием газа, который остался в гидрофобных порах наночастиц после изготовления суспензий. В отличие от свободных микропузырьков газа, которые либо растворяются под действием лапласова давления, либо всплывают на поверхность, микропузырьки в гидрофобных порах пКНЧ стабильны и могут существовать довольно продолжительное время. Представленные результаты открывают возможность успешного применения амфифильных пКНЧ как эффективных соносенситизаторов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-75-10107, <https://rscf.ru/project/22-75-10107/>.

Исследование выполнено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета “Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anglin E.J., Cheng L., Freeman W.R., Sailor M.J. Porous silicon in drug delivery devices and materials // *Advanced drug delivery reviews*. 2008. V. 60. №. 11. P. 1266–1277. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.017>
2. Maximchik P.V., Tamarov K., Sheval E.V., Tolstik E., Kirchberger-Tolstik T., Yang Z., Sivakov V., Zhivotovsky B., Osminkina L.A. Biodegradable porous silicon nanocontainers as an effective drug carrier for regulation of the tumor cell death pathways // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2019. V. 5. № 11. P. 6063–6071. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01292>
3. Osminkina L.A., Nikolaev A.L., Sviridov A.P., Andronova N.V., Tamarov K.P., Gongalsky M.B., Kudryavtsev A.A., Treshalina H.M., Timoshenko V.Y. Porous silicon nanoparticles as efficient sensitizers for sonodynamic therapy of cancer // *Microporous and Mesoporous Materials*. 2015. V. 210. P. 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.02.037>
4. Tamarov K., Sviridov A., Xu W., Malo M., Andreev V., Timoshenko V., Lehto V.-P. Nano air seeds trapped in mesoporous janus nanoparticles facilitate cavitation and enhance ultrasound imaging // *ACS applied materials & interfaces*. 2017. V. 9. № 40. P. 35234–35243. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b11007>
5. Sviridov A., Tamarov K., Fesenko I., Xu W., Andreev V., Timoshenko V., Lehto V.-P. Cavitation Induced by Janus-Like Mesoporous Silicon Nanoparticles Enhances Ultrasound Hyperthermia // *Frontiers in chemistry*. 2019. V. 7. P. 393. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00393>
6. Montoya M.J., Wu L., Sabuncu S., Sapre A., Civitci F., Ibsen S., Esener S., Yildirim A. Gas-stabilizing sub-100 nm mesoporous silica nanoparticles for ultrasound theranostics // *ACS omega*. 2020. V. 5. № 38. P. 24762–24772. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03377>
7. Gongalsky M.B., Pervushin N.V., Maksutova D.E., Tsurikova U.A., Putintsev P.P., Gyuppenen O.D., Evstratova Y.V., Shalygina O.A., Kopeina G.S., Kudryavtsev A.A., Zhivotovsky B., Osminkina L.A. Optical monitoring of the biodegradation of porous and solid silicon nanopar-

- ticles // *Nanomaterials*. 2021. V. 11. № 9. P. 2167.
<https://doi.org/10.3390/nano11092167>
8. *Atchley A.A., Prosperetti A.* The crevice model of bubble nucleation // *J. Acoust. Soc. Am.* 1989. V. 86. № 3. P. 1065–1084.
<https://doi.org/10.1121/1.398098>
9. *Giacomello A., Roth R.* Bubble formation in nanopores: a matter of hydrophobicity, geometry, and size // *Advances in Physics: X*. 2020. V. 5. № 1. 1817780.
<https://doi.org/10.1080/23746149.2020.1817780>
10. *Borkent B.M., Gekle S., Prosperetti A., Lohse D.* Nucleation threshold and deactivation mechanisms of nanoscopic cavitation nuclei // *Physics of fluids*. 2009. V. 21. № 10. 102003.
<https://doi.org/10.1063/1.3249602>
11. *Simon J.C., Sapozhnikov O.A., Kreider W., Breshock M., Williams J.C., Bailey M.R.* The role of trapped bubbles in kidney stone detection with the color Doppler ultrasound twinkling artifact // *Phys. Med. Biol.* 2018. V. 63. № 2. 025011.
<https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa9a2f>
12. *Леонов Д.В., Кульберг Н.С., Громов А.И., Морозов С.П., Ким С.Ю.* Исследование причин возникновения мерцающего артефакта в доплеровских режимах ультразвукового диагностического устройства // *Акуст. журн.* 2018. Т.64. №1. С. 100-111.
13. *Акуличев В.А., Ильичев В.И.* Пороги акустической кавитации в морской воде в различных районах мирового океана // *Акуст. журн.* 2005. Т. 51. № 2. С. 167–179.