

УДК 546.59-026.86:57.085.23:616-006
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-12-4-15

О ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ЗОЛОТЫХ НАНОЧАСТИЦ (ГИПОТЕЗА)

К.А. Молдосанов, А.М. Дадабаев, В.М. Лелевкин

Аннотация. В биомедицинских исследованиях и практике терапии онкологических патологий применяются наночастицы золота. Природа их цитотоксичности до сих пор остается предметом дискуссий. В статье на основе сравнительного анализа явлений, связанных с нахождением наночастиц металлов в трех средах, высказана гипотеза, что природа цитотоксичности золотых наночастиц связана со спонтанной эмиссией ими фотонов терагерцевого диапазона частот. Вследствие этого, при нахождении золотых наночастиц в клетках живых организмов, наночастицы «генерируют» активные формы кислорода, вызывающие в клетках окислительный стресс, приводящий к нарушению метаболизма клеток, и в итоге – к их гибели. Обсуждается применимость наночастиц золота для терапии онкологических патологий. Предлагается начальные эксперименты выполнить *in vitro* на ряде видов рака человека. А в перспективе – на лабораторных моделях ксеногенных опухолей, вводя в них наночастицы золота трех размеров: 1,4 нм, 15 нм и 50 нм.

Ключевые слова: активная форма кислорода; клетка; наночастица; окислительный стресс; онкология; цитотоксичность; терагерц; фотон; эмиссия.

АЛТЫН НАНОБӨЛҮКЧҮЛӨРҮНҮН ЦИТОТОКСИНДҮҮЛҮГҮНҮН ФИЗИКАЛЫК ТАБИЯТЫ ЖӨНҮНДӨ (ГИПОТЕЗА)

К.А. Молдосанов, А.М. Дадабаев, В.М. Лелевкин

Аннотация. Биомедициналык изилдөөлөрдө жана онкологиялык патологияларды дарылоо практикасында алтын нанобөлүкчөлөрү колдонулат. Алардын цитотоксиндүүлүгүнүн табияты боюнча дагы деле талаш-тартыштар бар. Бул макалада үч чөйрөдө металл нанобөлүкчөлөрүнүн болушу менен байланышкан кубулуштарды салыштырып талдоонун негизинде, алтын нанобөлүкчөлөрүнүн цитотоксиндүүлүгүнүн табияты алардын терагерц жыштык диапазонундагы фотондорду өз алдынча чыгаруусу менен байланышкан деген гипотеза айтылган. Ушул себептен алтын нанобөлүкчөлөрү тирүү организмдердин клеткаларында болгон учурда кычкылтектин активдүү формаларын пайда кылышат, а алар болсо клеткаларда кычкылдануу стрессин жаратып, клеткалардын метаболизмдин бузулушуна, акырында алардын өлүмүнө алып келет. Онкологиялык патологияларды дарылоо үчүн алтын нанобөлүкчөлөрүнүн колдонулушу талкууланат. Адамдын рак оорусунун бир нече түрлөрүнүн клеткаларына алгачкы эксперименттерди *in vitro* жүргүзүү сунушталат. Ал эми келечекте ксеногендик шишиктердин лабораториялык моделдеринде аларга үч түрдүү өлчөмдөгү (1,4 нм, 15 нм жана 50 нм) алтын нанобөлүкчөлөрүн киргизүү аркылуу эксперимент жүргүзүү сунуш кылынат.

Түйүндүү сөздөр: кычкылтектин активдүү формасы; клетка; нанобөлүкчө; кычкылдануу стресси; онкология; цитотоксиндүүлүк; терагерц; фотон; эмиссия.

ON THE PHYSICAL NATURE OF CYTOTOXICITY OF GOLD NANOPARTICLES (HYPOTHESIS)

K.A. Moldosanov, A.M. Dadabaev, V.M. Lelevkin

Abstract. Gold nanoparticles are used in biomedical research and oncological therapy. The nature of their cytotoxicity is still a subject of debate. In this article, based on a comparative analysis of phenomena associated with the presence of metal nanoparticles in three environments, a hypothesis is put forward that the nature of the cytotoxicity of gold nanoparticles is associated with their spontaneous emission of photons in the terahertz frequency range. As a result,

when gold nanoparticles enter the cells of living organisms, the nanoparticles «generate» reactive oxygen species, causing oxidative stress in the cells, which leads to disruption of cellular metabolism and ultimately to cell death. The applicability of gold nanoparticles for the therapy of oncological pathologies is discussed. It is proposed to perform initial experiments in vitro on cells of several types of human cancer. And in the future – on laboratory models of xenogenic tumors, introducing gold nanoparticles of three sizes into them: 1.4, 15, and 50 nm.

Keywords: reactive oxygen species; cell; nanoparticle; oxidative stress; oncology; cytotoxicity; terahertz; photon; emission.

Введение. Вначале рассмотрим с единых физических позиций известные условия нахождения наночастиц металлов в трех различных средах и обеспечиваемые наночастицами эффекты:

- катализ снижения температур термического разложения перхлората аммония, распространенного окислителя в твердых ракетных топливах, наночастицами Cu и Al [1];
- размерный эффект в каталитической активности наночастиц Au в реакции окисления монооксида углерода [2];
- цитотоксичность наночастиц Au, внесенных в клетки живых организмов.

Цель работы: проследить, что если среда, в которой находятся наночастицы металла, способна взаимодействовать с осциллирующими электрическими полями терагерцевого (ТГц) диапазона, то в этой среде могут происходить изменения, индуцируемые наночастицами, как то: физические (распад при пониженной температуре), химические (реакция окисления CO в CO₂), биологические повреждения (разрыв пар азотистых оснований в молекуле ДНК, образование активных форм кислорода (АФК); химическое взаимодействие разорванных пар азотистых оснований и образовавшихся АФК).

Анализ результатов рассмотрения всех трех предложенных случаев с нахождением наночастиц металла в трех различных средах, позволяет сделать вывод об их общей физической природе, связанной с эмиссией наночастицами с размером меньше критического – фотонов ТГц диапазона частот ($1 \text{ ТГц} = 1 \cdot 10^{12} \text{ Гц}$).

Рассмотрение обеспечиваемых наночастицами эффектов, взаимодействие фермиевского электрона и продольного фонона в наночастицах будет предложено в терминах квазичастичного приближения, поскольку:

1) длины волн продольных фононов, принадлежащих области полной ширины на половине максимума FWHM_L в распределении продольных фононов по энергии (0,42–0,59 нм для Cu; 0,47–0,74 нм для Al), намного меньше размера наночастиц;

2) дебройлевские длины волн электронов в Cu и Al (равные, соответственно, 0,46 и 0,36 нм) также намного меньше размера наночастиц;

3) в наночастицах металлов сохраняется то же распределение продольных фононов по энергии, что имеет место в массивных металлах (*bulk metals*), как это отмечено, например, в работе [3] при сравнении для золота.

Наночастицы Cu и Al – катализаторы снижения температуры термического разложения молекул перхлората аммония. В устройствах, работающих на реактивной тяге, важно эффективно реализовать корреляцию между реактивным импульсом, скоростью горения топлива и скоростью термического разложения молекул окислителя. Последнее достигается с помощью применения катализаторов снижения температуры разложения окислителя (например, перхлората аммония, наиболее распространенного окислителя в твердых ракетных топливах) – в виде наночастиц Cu, Ni, Al, Cu-Ni [1]. Но само явление, вызывающее катализ, в работе не объяснено. Мы предложим свое объяснение, отметив, что у перхлората аммония частоты вибрационных и крутильных колебаний лежат в ТГц диапазоне [4].

На рисунке 1 показан процесс, происходящий в наночастице металла, – поглощение фермиевским электроном с импульсом p_F волны сжатия – продольного фонона с импульсом q , бегущего по диаметру наночастицы размером D_0 . Слева изображена картина сложения импульсов, обеспечивающая выполнение закона сохранения импульсов электрона и фонона, где s – импульс возбужденного электрона,

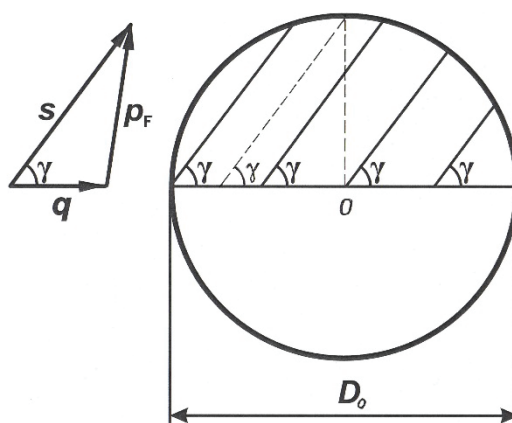


Рисунок 1 – Поглощение фермиевским электроном с импульсом p_F продольного фонона с импульсом q , бегущего по диаметру наночастицы Cu (или Al) размером D_0 .

который движется по одному из множества отрезков прямых под углом γ к направлению «вдоль диаметра» (рисунок 1, справа).

$$\gamma = \arccos [(2m \cdot E_{vm} + q^2) / (2s \cdot q)], \quad (1)$$

здесь $s = [2m \cdot (E_F + E_{vm})]^{1/2}$, где E_F – энергия Ферми в *металле* наночастицы; E_{vm} и q – соответственно, энергия и величина импульса вибрационной моды (продольного фонона, доминирующего в распределении по энергии).

В таблице 1 приведены результаты расчетов угла γ и критического диаметра наночастиц D_0 , выполненные для трех пар значений E_{vm} и q , соответствующих краям FWHM_L и пику распределения – для наночастиц Cu и Al, которые зарекомендовали себя как катализаторы снижения температуры термического разложения перхлората аммония в работе [1].

Из множества отрезков прямых, образующих с диаметром D_0 угол γ , важен отрезок – гипотенуза прямоугольного треугольника (на рисунке 1 показан пунктирными линиями) с вертикальным катетом, равным радиусу наночастицы ($D_0/2$). Эта гипотенуза имеет максимальную длину из множества отрезков прямых, образующих с диаметром D_0 угол γ . Приравняв длину гипотенузы длине свободного пробега электронов l в металле наночастицы, получим $D_0 = 2l \cdot \sin \gamma$ – критический диаметр наночастиц; наночастицы с диаметрами $D \leq D_0$ будут источниками терагерцевых (ТГц) фотонов. В таких наночастицах возбужденный электрон при рассеянии на границе наночастицы релаксирует с эмиссией фотона. Поскольку частоты продольных фононов, бегущих по диаметру, лежат в ТГц диапазоне, то и испускаемое электроном излучение принадлежит ТГц диапазону частот.

Вибрации ионов металла (продольные фононы) распространяются не только вдоль диаметра, но и вдоль хорд. Возбужденные электроны движутся по отрезкам прямых короче, чем l (в той же наночастице диаметром D_0), и тоже вносят вклад в эмиссию ТГц фотонов. Возможны и случаи, когда возбужденные электроны движутся по отрезкам прямых с длиной $h \leq l$, но «габаритный» размер наночастицы превышает D_0 . Это возможно в случаях, когда форма наночастицы не шаровидная или имеет неоднородности на поверхности, например, рельеф в виде выпуклостей, бугорков с характерным размером $h \leq l$.

В катализ снижения температуры разложения перхлората аммония вносят свой вклад и поверхностные электрические поля на наночастице металла, являющиеся «краевыми» областями полей, генерируемых в объеме наночастицы волнами сжатия, то есть продольными фононами. Поверхностные поля, осциллирующие с ТГц частотами, воздействуют на внутримолекулярные связи молекул перхлората аммония, ослабляя их.

Таблица 1 – Параметры наночастиц-катализаторов снижения температур термического разложения перхлората аммония

Металл	l , нм	E_F , эВ	ν , ТГц	E_{vm} , мэВ	q , $\times 10^{-19}$ Г·см·с ⁻¹	γ , °	D_0 , нм	D , нм [1]
Cu	39,9	7	6,1	25,1	1,1	66,8	73,3	90
			6,8	28,3	1,3	61,8	70,3	
			7,2	29,8	1,6	56,8	66,8	
Al	18,9	11,7	7,3	30,1	0,9	75,7	36,6	30
			8,5	35,3	1,2	71,0	35,7	
			9,2	37,9	1,4	67,5	34,9	

В таблице 1 приведены физические параметры, характеризующие процесс эмиссии ТГц фотонов шаровидными наночастицами Cu и Al. Величины ν , E_{vm} и q рассчитаны, исходя из данных о распределении продольных фононов по энергии в Cu и Al, а также распределении в них дисперсионных кривых фононов [5–8]. Значения для l заимствованы из работы [9], а для E_F – из [6].

В последней колонке таблицы 1 приведены размеры наночастиц-катализаторов, использованных в работе [1]. В случае Al диаметр $D < D_0$, это может означать, что *приведенные в статье наночастицы Al – являются источником ТГц фотонов*, поэтому они и обеспечили катализ снижения температуры разложения перхлората аммония. В случае Cu диаметр $D > D_0$, но поскольку частицы размером D обеспечили катализ снижения температуры разложения перхлората аммония, это может означать, что диаметр D – «габаритный» размер, а сама наночастица имела неоднородности поверхности (рельеф, выпуклости, бугорки) размером меньше l .

Объяснение размерного эффекта каталитической активности ЗНЧ в реакции окисления CO в CO₂. В этом разделе мы рассмотрим физическую природу эмиссии фотонов золотыми наночастицами (ЗНЧ), способными катализировать химические процессы, хотя еще недавно золото – в виде массивного золота (*bulk gold*) – считалось нейтральным металлом, не обладающим каталитическими свойствами. На рисунке 2 приведена зависимость каталитической активности ЗНЧ относительно реакции окисления монооксида углерода от размера ЗНЧ [2]; характерен размерный эффект: каталитическими свойствами обладают ЗНЧ размером меньше 8 нм.

Ранее мы рассмотрели эмиссию фотонов наночастицами в классическом подходе, опираясь на представление о длине свободного пробега электрона l в массивном золоте и его соотношении с размером наночастицы D . Теперь же мы оценим критический диаметр D_0 ЗНЧ с учетом квантово-механических ограничений, хотя для угла γ по-прежнему справедливо соотношение (1) и схожая картина наблюдается для векторов продольного фонона и фермиевского электрона в ЗНЧ (рисунок 3).

Параметры ЗНЧ: величины импульса и энергии фермиевского электрона равны, соответственно, $p_F = 1,27 \cdot 10^{-19}$ Г·см/с, $E_F = 5,53$ эВ [6]. Величины импульса и энергии доминирующего в ЗНЧ продольного фонона равны, соответственно, $q \approx 1,13 \cdot 10^{-19}$ Г·см/с, $E_{vm} \approx 17,4$ мэВ. При этих параметрах угол $\gamma \approx 63,6^\circ$.

Физический механизм эмиссии ТГц фотонов нанокластером золота показан на рисунке 3. Возбужденный электрон, вследствие кулоновского взаимодействия с положительными ионами золота, мог бы индуцировать вторичный продольный фонон с импульсом, коллинеарным импульсу s ; и это был бы путь релаксации возбужденного электрона. Однако релаксация происходит путем эмиссии фотона.

Во-первых, имеет место отличие в шагах квантования импульсов и энергий у продольных фононов, распространяющихся вдоль диаметра нанокластера D и вдоль хорды H . Действительно, если бы вторичный продольный фонон индуцировался на хорде длиной H , то его шаг по импульсу был

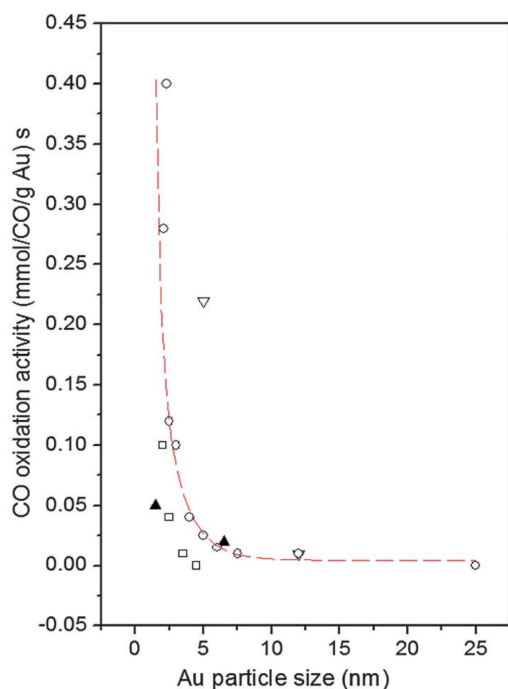


Рисунок 2 – Каталитическая активность ЗНЧ относительно окисления монооксида углерода в зависимости от размера ЗНЧ [2]

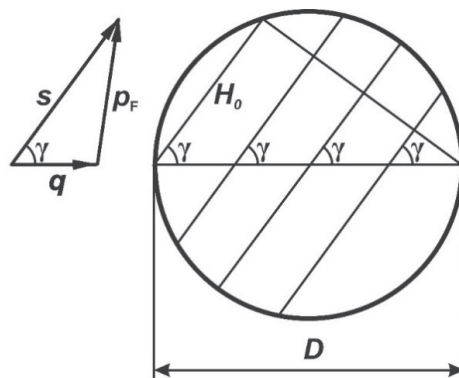


Рисунок 3 – Поглощение фермиевским электроном с импульсом p_F продольного фонона с импульсом q , бегущим по диаметру ЗНЧ размером D

бы равен h/H . В то время, как у первичного продольного фонона, поглощенного фермиевским электроном, шаг по импульсу равен h/D . Из-за этого переход энергии от возбуждённого электрона к вторичному фонону невозможен: фермиевский электрон, получивший от первичного фонона энергию, квантованную с одним шагом, не может индуцировать вторичный фонон, у которого энергия была бы квантована с другим шагом.

Другая причина, исключая возбуждение вторичного фонона и, следовательно, благоприятствующая эмиссии фотона, следующая. При уменьшении диаметра ЗНЧ зазор между энергетическими уровнями продольных фононов для направления распространения вдоль вектора s увеличивается, и в конце концов может иметь место ситуация, когда зазор превысит величину FWHM_L . На рисунке 4 показано пороговое состояние, при котором шаг по энергии вибрационных мод ΔE_{vmH} в ЗНЧ, распространяющихся вдоль хорды H , превышает величину FWHM_L . В результате, энергетический уровень возбуждённого электрона «повисает» между уровнями продольных фононов для направления s : отсутствуют уровни, которым электрон мог бы передать свою энергию. Следовательно, электрон будет релаксировать, рассеиваясь на границе ЗНЧ, с эмиссией фотона (электрон не может покинуть ЗНЧ, так как его энергия меньше работы выхода электрона из золота, 4,3 эВ [6]).

Для направления «вдоль хорды H » шаги квантования вибрационных мод по импульсу и энергии равны, соответственно, h/H и $\Delta E_{vmH} \approx v_L^* \cdot (h/H)$, где v_L^* – скорость распространения продольных фононов с энергиями из полосы FWHM_L . В качестве критерия «полного расхождения» уровней фононов выбрана ситуация, при которой два соседних энергетических уровня разошлись на величину, превышающую FWHM_L с учётом неопределённости в энергии уровней δE_{vmH} (рисунок 4). Величина δE_{vmH} , рассчитанная с учетом соотношения неопределённостей Гейзенберга для импульса фонона и координаты: $\delta E_{vmH} \geq v_L^* \cdot h/(2\pi H)$. Неравенство, определяющее пороговую длину хорды (такую, что при меньших длинах хорд происходит интенсивная эмиссия фотонов):

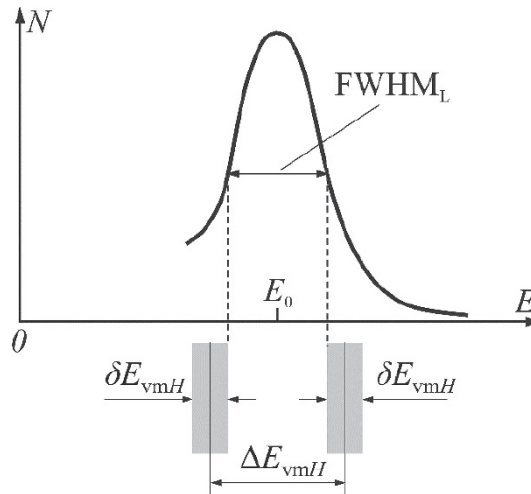


Рисунок 4 – Пороговое состояние, при котором шаг по энергии вибрационных мод ΔE_{vmH} , распространяющихся вдоль хорды H , превышает $FWHM_L$

$$\Delta E_{vmH} > FWHM_L + (\delta E_{vmH}/2) + (\delta E_{vmH}/2) \geq FWHM_L + v_L^* \cdot h/(2\pi H).$$

Учитывая, что $\Delta E_{vmH} \approx v_L^* \cdot (h/H)$, получим:

$$H < [1 - (1/2\pi)] \cdot v_L^* \cdot (h/FWHM_L).$$

Подставив в это неравенство оценки величин ($v_L^* \sim 1 \cdot 10^5$ см/с, $FWHM_L \approx 2,8$ мэВ), получим оценку длин хорд, для которых уровни вибрационных мод расходятся на зазор $\Delta E_{vmH} > FWHM_L$: $H < 1,2$ нм. При «пороговой» хорде длиной $H_0 = 1,2$ нм «пороговый» диаметр нанокластера $D_0 = H_0/\cos \gamma \approx 2,7$ нм. ЗНЧ с размерами меньше 2,7 нм будут наиболее интенсивными источниками ТГц фотонов. Это согласуется с ходом каталитической активности ЗНЧ: на рисунке 2 при диаметрах $D < 2,7$ нм показан резкий рост каталитической активности (см. также комментарий в таблице 2).

Пусть $\Delta E_D \approx v_L^* \cdot (h/D)$ – шаг по энергии для продольных фононов, бегущих по диаметру ЗНЧ. При увеличении диаметра D кратность укладки шага по энергии ΔE_D в пределах ширины $FWHM_L$, то есть величина $(FWHM_L/\Delta E_D)$, увеличивается, и тем выше вероятность наложения энергетического уровня, расширенного до δE_{vmH} на уровень энергии первичного фонона. Это приводит к релаксации возбуждённого электрона с генерацией вторичного фонона (с энергией первичного фонона). Тем ниже интенсивность спонтанной эмиссии фотонов, и ниже каталитическая активность ЗНЧ.

Возможны двухфононные процессы: возбуждённый электрон, если не может возбудить вторичный фонон с энергией, точно равной приобретённой энергии E_1 от первичного фонона, может возбудить вторичный фонон меньшей энергии E_2 , а разницу в энергиях $\Delta E = E_1 - E_2$ передать электрону [10]. Последний не сможет релаксировать с возбуждением фонона и эмитирует фотон. Область частот, испускаемых ЗНЧ, расширится и охватит более широкую часть спектров осцилляций в молекулах СО и О₂.

Именно спонтанной эмиссией ТГц фотонов мы объясняем природу каталитической активности у ЗНЧ размером меньше ≈ 8 нм приведенную в работах [11–13] (см. также комментарий в таблице 2). Мы полагаем, что эмиссия ТГц фотонов способствует катализу химических реакций на поверхности ЗНЧ. Поскольку у многих молекул вибрационные и вращательные энергии лежат в ТГц диапазоне, ТГц поля могут влиять на внутримолекулярные связи.

Вклад в катализ окисления молекулы СО в молекулу СО₂ вносят и поверхностные переменные – с ТГц частотами – электрические поля на наночастице золота, являющиеся «краевыми» областями

Таблица 2 – Корреляция каталитической активности ЗНЧ и её диаметра D

D , нм	ΔE_D , мэВ	δE_{vnt} , мэВ	$FWHM_L/\Delta E_D$	Комментарий к рисунку 2
1,2	3,45	0,55	0,81	Наибольшая каталитическая активность ЗНЧ
1,5	2,76	0,44	1,01	При увеличении диаметра D каталитическая активность снижается
2,5	1,655	0,26	1,69	
5,0	0,83	0,13	3,37	
8,0	0,52	0,08	5,38	
8,5	0,49	0,08	5,71	Отсутствие каталитической активности
10,0	0,41	0,065	6,83	

полей, генерируемых в объеме наночастицы волнами сжатия, то есть продольными фононами. Поверхностные поля воздействуют на связи между атомами С и О в молекулах СО, ослабляя их, а также на связи между атомами кислорода в молекуле О₂, разрывая их. Образующийся атомарный кислород химически взаимодействует с молекулой СО.

Эмиссия фотонов будет сопровождаться охлаждением ЗНЧ, так как последние не теплоизолированы. Учитывая нашу гипотезу о спонтанной эмиссии ТГц фотонов наночастицами золота (и их охлаждении) при размерах меньше 8 нм, следует отметить, что, при изучении нами размерного эффекта в методе радиочастотной гипертермии (при нагреве ЗНЧ на частоте ~13,56 МГц) [14], нам не удалось найти экспериментальных данных об успешном использовании ЗНЧ с размерами меньше, чем 5 нм. Это может быть косвенным подтверждением нашей гипотезы: эффективно нагревать ЗНЧ с размерами меньше 5 нм невозможно потому, что, нагреваясь на частоте ~13,56 МГц, они одновременно охлаждались из-за спонтанной эмиссии ТГц фотонов, которые уносили энергию из ЗНЧ. Это коррелирует с данными, показывающими, что катализ начинается при размерах ЗНЧ меньше, чем ~8 нм.

Цитотоксичность ЗНЧ в живых клетках. Действующее начало наночастиц – спонтанная эмиссия ТГц фотонов. Следует также отметить и физическое явление, которое еще не учитывалось при использовании ЗНЧ в биомедицинских исследованиях. Учёт этого явления мог бы пролить новый свет на процессы, возможные в живой клетке при внесении в нее ЗНЧ.

Для этого сначала вспомним о трех эффектах, происходящих в клетке живого организма, облучаемой ТГц фотонами:

а) локальное разъединение цепочек у двухцепочечной молекулы ДНК в результате локального разрыва водородных связей между парами азотистых оснований аденин–тимин и гуанин–цитозин, из-за чего между цепочками образуются локальные «пузыри» (*bubbles*) [15]; это согласуется с данными [16] о поглощении ТГц излучения азотистыми основаниями ([17, рис. 1]), а также с кривой общего поглощения молекулы ДНК [18] ([17, рис. 2]);

б) образование активных форм кислорода (АФК) в гидратных группах, окружающих молекулу ДНК (на пару азотистых оснований приходится ≈ 22 гидратных группы [19]); это следует из результатов работ Пельтека и др. [20–23], согласно которым воздействие ТГц излучения на бактерию *Escherichia coli* приводило к появлению в её клетках перекиси водорода, что активировало экспрессию гена, чувствительного к окислительному стрессу. Согласно Offei-Danso *et al.* [24], в воде возможны коллективные возбуждения в виде резких, «скачкообразных» (*angular jumps*) разворотов молекул воды, приводящих к разрыву водородных связей между молекулами. По-видимому, облучение молекул воды ТГц волнами способствует возникновению таких резких разворотов: ТГц волна своим электрическим полем могла бы действовать на дипольный момент молекулы воды, резко разворачивать её, разрывая водородные связи и, вероятно, генерировать АФК;

в) химическое взаимодействие разорванных пар азотистых оснований и образовавшихся АФК, в результате чего в ядре клетки появляются вещества, угнетающие её жизнь.

Согласно рассмотренной выше гипотезе (см. также *Appendix A* в работе [25]), ЗНЧ размером ≤ 8 нм – источники спонтанного ТГц излучения. Значит, при внесении их в живую клетку, в последней следует ожидать проявления следов перечисленных эффектов (а), (б) и (в).

Например, ЗНЧ Au_{55} , имеющая размер 1,4 нм, попав в большую бороздку (*major groove*) молекулы ДНК, благодаря предполагаемой спонтанной эмиссии ТГц фотонов способна вызвать особенно сильный биологический эффект: размер ЗНЧ согласуется с шириной 2,2 нм большой бороздки в молекуле ДНК [26]. Поэтому нанокластер Au_{55} хорошо входит в большую бороздку и может задерживаться в ней на достаточно продолжительное время, облучая молекулу и гидратные группы вокруг неё ТГц фотонами. В работе [26] показано, что из ЗНЧ ряда размеров (0,8 нм; 1,2 нм; 1,4 нм; 1,8 нм), наночастицы именно размера 1,4 нм оказались наиболее цитотоксичными (на кривой каталитической активности (рисунок 2) этот размер соответствует участку с очень высокой каталитической активностью).

Косвенно в пользу гипотезы [25] о спонтанной эмиссии ТГц фотонов наночастицами золота и токсичности последних, применимой для задач онкологии, говорят результаты исследования Tsoli et al. [27], в котором в экспериментах *in vitro* показана токсичность наночастиц 1,4 нм по отношению к одиннадцати видам рака человека.

Вероятно, угнетение жизнедеятельности клеток вызывает изменение их *морфологии*, что описано в работах [28–30] при введении в организм животных ЗНЧ размерами 1–3 и 50 нм. Однако изменение *морфологии* клеток наблюдалось и в работе [31] из-за нарушения клеточного деления после облучения клеток ТГц фотонами. Это наводит на мысль об общей причине морфологических изменений, а именно: эмиссии ТГц излучения наночастицами золота.

Размерная зависимость цитотоксичности ЗНЧ коррелирует с размерной зависимостью их каталитической активности (рисунок 2): ЗНЧ размером $\sim 1\text{--}5$ нм токсичны, в то время как ЗНЧ размером $\sim 5\text{--}20$ нм не токсичны [32]. Это аргумент в пользу предположения об общей физической природе каталитической активности и цитотоксичности ЗНЧ – спонтанной эмиссии ТГц фотонов наночастицами золота меньше ~ 8 нм.

В работах [28–30] для экспериментов *in vivo* были выбраны ЗНЧ с размерами 1–3, 15 и 50 нм, резко отличающимися по каталитической активности (рисунок 2), что, вероятно, и объясняет полученные результаты. ЗНЧ с размерами 1–3 нм – с высокой каталитической активностью – вызвали морфологические изменения в органах лабораторных животных; ЗНЧ с размерами 15 нм, согласно рисунку 2, не проявлявшие никакой каталитической активности, не вызывали морфологических изменений; а ЗНЧ с размерами 50 нм вызвали морфологические изменения в органах животных, вероятно, из-за локальных электрических полей контактной разности потенциалов.

Обзор экспериментальных данных о сперматотоксичности наночастиц золота. Мужская репродуктивная система очень чувствительна к облучению электромагнитным излучением, которое в сперматозоидах вызывает генерацию АФК и повреждает молекулы ДНК (см., напр., [33, 34]). Поэтому следы эмиссии ТГц излучения наночастицами золота могли бы обнаружиться в опытах со сперматозоидами. В связи с этим, представляют интерес эксперименты Захидова и др. [35–38], в которых использовались ЗНЧ с размерами 2–3 нм – фактически они выступили в роли источников ТГц излучения, а сперматозоиды – в качестве естественных сенсоров этого излучения. Результаты опытов можно расценивать как аргумент в пользу гипотезы о спонтанной эмиссии ТГц фотонов наночастицами золота размером ≤ 8 нм.

В этих работах, выполненных *in vitro* путём инкубации сперматозоидов животных в растворе, содержащем ЗНЧ, была обнаружена сперматотоксичность наночастиц золота. Выводы из экспериментов [35, 36] на сперматозоидах самцов мыши: ЗНЧ диаметром $\sim 2,5$ нм в концентрациях $1,0 \cdot 10^{15}$ и $0,5 \cdot 10^{15}$ частиц/мл сперматотоксичны, причём механизм воздействия ЗНЧ связан с их взаимодействием

с молекулами двухспиральной ДНК; в этих опытах количество зрелых гамет с полностью деконденсированными ядрами достигало 100 % против 44 % в контроле.

Изучение влияния ЗНЧ размерами 2–3 нм на хроматин сперматозоидов мыши [37] показало, что после инкубации сперматозоидов в растворе с ЗНЧ, в сперматозоидах происходит частичная или полная деконденсация ядерного хроматина. Морфологически (по степени распухания ядер и распаковки хроматина) гаметы, инкубированные в присутствии ЗНЧ, значительно отличались от контрольных. После инкубации в растворе с ЗНЧ доля сперматозоидов, достигших максимальной степени деконденсации ядер, была $\approx 80\%$ по сравнению с $\approx 10\%$ в контроле.

В работе [38] приведены результаты изучения реакции эякулированных сперматозоидов быка на ЗНЧ методом деконденсации ядерного хроматина *in vitro*. После обработки образцов спермы в растворе, содержащем ЗНЧ со средним диаметром ~ 3 нм и концентрацией $1 \cdot 10^{15}$ частиц/мл, способность ядер сперматозоидов к деконденсации резко изменилась. В сперматозоидах, обработанных наночастицами золота, было отмечено появление большого количества гамет с деструктурированными и почти полностью разрушенными ядрами.

В работе Wiwanitkit et al. [39], также выполненной *in vitro* путём инкубации сперматозоидов человека в растворе с ЗНЧ, тоже была обнаружена сперматотоксичность наночастиц золота. Воздействуя на сперматозоиды наночастицами золота размером ≈ 9 нм, авторы обнаружили, что в сперме, смешанной с раствором ЗНЧ, 25 % сперматозоидов не были подвижны. Наблюдалось проникновение ЗНЧ в головку и хвостик сперматозоидов, а также фрагментация сперматозоидов.

Теперь – о непосредственном воздействии ТГц излучения на сперматозоиды. В единственном найденном нами исследовании эффекта ТГц излучения на сперматозоиды человека [40], выполненном также *in vitro* (на частотах 0,1–3 ТГц с плотностью мощности 60 мкВт/см²), в обнаруженном авторами биологическом эффектом ТГц облучения – увеличение подвижности сперматозоидов (эффект длился более 60 минут после прекращения облучения), не нарушалась целостность молекул ДНК. Вероятно, этот результат объясняется низкой плотностью мощности применённого ТГц излучения (она не превышала допустимую величину 1 мВт/см² согласно [41]).

Таким образом, эффекты, происходящие в клетке живого организма, облучаемой ТГц фотонами, и эффекты в клетке, содержащей ЗНЧ, схожи. Это можно рассматривать как факты в пользу нашей гипотезы об эмиссии ТГц фотонов наночастицами золота с размерами меньше критического.

Выводы. Проанализировав результаты рассмотрения трех случаев с нахождением наночастиц металла в трех различных средах, можно сделать вывод об общей физической природе эффектов в этих средах – они обусловлены существованием в наночастицах металла продольных фононов. Именно благодаря им на поверхности наночастиц имеют место осциллирующие краевые электрические поля. И, кроме того, взаимодействуя с продольными фононами, фермиевские электроны возбуждаются и – в наночастицах с размером меньше критического – релаксируют с эмиссией ТГц фотонов, которые также воздействуют на среду нахождения наночастиц.

В работе предложено объяснение физико-химического механизма токсичности наночастиц золота в живых клетках. До сих пор объяснение существующих экспериментальных данных о цито-, генно- и сперматотоксичности наночастиц золота сводят в основном к окислительному стрессу, степень которого зависит от:

– проникающей способности наночастиц в клетку, определяемой их размером, веществом – лигандом на поверхности наночастиц и типом клетки и биологической ткани;

– места в клетке, которого удастся достигнуть наночастице в соответствии с ее размером: бороздка молекулы ДНК (наночастицы размером 1,4 нм), карิโอплазма ядра клетки (~ 2 –3 нм), цитоплазма клетки (~ 4 –15 нм) или мембрана (~ 16 –100 нм).

Мы же предложили учитывать новые физические механизмы генерации окислительного стресса, которые прежде не принимались во внимание: спонтанную эмиссию терагерцевых фотонов (при размерах наночастиц ≤ 8 нм) и осциллирующие краевые электрические поля на поверхности наночастиц.

На наш взгляд, учет этих эффектов дополняет важными деталями картину взаимодействия наночастиц золота с элементами клетки.

В соответствии с положениями нашей гипотезы, которые согласуются с экспериментальными данными работ [2, 26, 27], для поражения раковых клеток целесообразно выбирать наночастицы золота размером 1,4 нм как наиболее токсичные. Для проверки гипотезы, которая предсказывает размерно-зависимую токсичность наночастиц, эксперименты следует проводить с наночастицами золота разного размера, а именно: 1,4; 15 и 50 нм, которые относятся к диапазонам размеров с отличающимися физическими свойствами.

Целесообразно сначала провести эксперименты *in vitro* – дополнить таблицу из видов рака человека, испытанных на воздействие нанокластеров Au₅₅ из работы Tsoli et al. [27]. А затем выполнить эксперименты *in vivo* на мышках-ксенографтах.

Задача также состоит в том, чтобы проследить за морфологическими изменениями ткани опухоли в зависимости от внесённой дозы наночастиц и времени, прошедшего после инъекции наночастиц. Это было бы информативно для разработки последующих стратегий терапии с использованием наночастиц золота.

Если в методиках с применением наночастиц золота и возбуждением плазмонов в них, гибель раковых клеток обеспечивается за счет гипертермии, то в подходе с использованием нанокластеров золота и эмиссией ТГц фотонов, согласно нашей гипотезе, гибель раковых клеток может обеспечиваться за счет «генерации» активных форм кислорода в клетках.

Поступила: 19.09.24; рецензирована: 03.10.24; принята: 04.10.24.

Литература

1. Liu L. Effects of Nanometer Ni, Cu, Al and NiCu Powders on the Thermal Decomposition of Ammonium Perchlorate / L. Liu, F. Li, L. Tan, L. Ming, and Y. Yi // Prop. Expl. Pyrotech. 2004. Vol. 29. № 1. P. 34–38. URL: <https://doi.org/10.1002/prep.200400026>.
2. Petkov V. A distinct atomic structure–catalytic activity relationship in 3–10 nm supported Au particles / V. Petkov, Y. Ren, S. Shan, J. Luoc, and C.-J. Zhong // Nanoscale. 2014. Vol. 6. № 1. P. 532–538. URL: <https://doi.org/10.1039/c3nr05362h>.
3. Moldosanov K. A terahertz-vibration to terahertz-radiation converter based on gold nanoobjects: a feasibility study / K. Moldosanov and A. Postnikov // Beilstein Journal of Nanotechnology. 2016. Vol. 7. № 1. P. 983–989. URL: <https://doi.org/10.3762/bjnano.7.90>.
4. Hennel J.W. Proton spin relaxation and phonons in ammonium salts / J.W. Hennel and Z.T. Lalowicz // J. Phys. C: Solid State Phys. 1978. Vol. 11. P. L707–L711. URL: <https://doi.org/10.1088/0022-3719/11/16/006>.
5. Kresch M. Phonons in aluminum at high temperatures studied by inelastic neutron scattering / M. Kresch, M. Lucas, O. Delaire, J.Y.Y. Lin, and B. Fultz // Phys. Rev. B. 2008. Vol. 77. № 2. P. 024301. URL: <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.77.024301>.
6. Ашкрофт Н. Физика твердого тела / Н. Ашкрофт, Н. Мермин. М.: Мир, 1979.
7. Onat B. The role of vibrations in thermodynamic properties of Cu–Ni alloys / B. Onat and S. Durukanoglu // The European Physical Journal B. 2014. Vol. 87. № 11. P. 264. URL: <https://doi.org/10.1140/epjb/e2014-50315-x>.
8. Onat B. An optimized interatomic potential for Cu–Ni alloys with the embedded-atom method / B. Onat and S. Durukanoglu // J. Phys.: Condens. Matter. 2014. Vol. 26. № 3. P. 035404. URL: <https://doi.org/10.1088/0953-8984/26/3/035404>.
9. Gall D. Electron mean free path in elemental metals / D. Gall // Journal of Applied Physics. 2016. Vol. 119. № 8. P. 085101. URL: <https://doi.org/10.1063/1.4942216>.
10. Postnikov A.V. Suggested design of gold-nanoobjects-based terahertz radiation source for biomedical research / A.V. Postnikov and K.A. Moldosanov // Nanotechnology. 2018. Vol. 29. № 28. P. 285704. URL: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aabf10>.
11. Hutchings G.J. A golden age of catalysis: a perspective / G.J. Hutchings and M. Haruta // Applied Catalysis A: General. 2005. Vol. 291. № 1–2. P. 2–5. URL: <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2005.05.044>.

12. Haruta M. When gold is not noble: catalysis by nanoparticles / M. Haruta // *The Chemical Record*. 2003. Vol. 3. № 2. P. 75–87. URL: <https://doi.org/10.1002/tcr.10053>.
13. Haruta M. Size- and support-dependency in the catalysis of gold / M. Haruta // *Catalysis Today*. 1997. Vol. 36. № 1. P. 153–166. URL: [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(96\)00208-8](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(96)00208-8).
14. Postnikov A. Phonon-assisted radiofrequency absorption by gold nanoparticles resulting in hyperthermia / A. Postnikov and K. Moldosanov. Chapter 9 in *Fundamental and Applied NanoElectromagnetics*, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics. A. Maffucci and S. Maksimenko, eds., pp. 171–201, Springer, The Netherlands (2016). URL: <https://doi.org/10.1007/978-94-017-7478-9> (accessed 27 September 2024).
15. Alexandrov B.S. DNA breathing dynamics in the presence of a terahertz field / B.S. Alexandrov, V. Gelev, A.R. Bishop, A. Usheva, and K. Rasmussen // *Physics Letters A*. 2010. Vol. 374. № 10. P. 1214–1217. URL: <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2009.12.077>.
16. Fischer B.M. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time-domain spectroscopy / B.M. Fischer, M. Walther, and P. Uhd Jepsen // *Phys. Med. Biol.* 2002. Vol. 47. № 21. P. 3807–3814. URL: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/21/319>.
17. Dadabaev A.M. A new view on the application of gold nanoparticles in cancer therapy / A.M. Dadabaev, Yu.Kh.-M. Shidakov, V.M. Lelevkin, A.A. Sorokin, K.A. Moldosanov. 2023. URL: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2308.00569> (accessed 27 September 2024).
18. Cherkasova O.P. Terahertz spectroscopy of biological molecules / O.P. Cherkasova, M.M. Nazarov, A.P. Shkurinov, and V.I. Fedorov // *Radiophysics and Quantum Electronics*. 2009. Vol. 52. № 7. P. 518–523. URL: <https://doi.org/10.1007/s11141-009-9152-9>.
19. Laage D. Water dynamics in the hydration shells of biomolecules / D. Laage, T. Elsaesser, and J.T. Hynes // *Chem. Rev.* 2017. Vol. 117. № 16. P. 10694–10725. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00765>.
20. Peltek S.E. Stress-induced systems in Escherichia coli and their response to terahertz radiation / S.E. Peltek, E.V. Demidova, V.M. Popik, T.N. Goryachkovskaya // *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2017. Vol. 7. № 8. P. 858–868. URL: <https://doi.org/10.1134/S2079059717080019>.
21. Пельтек С.Е. Стрессовые системы Escherichia coli и их роль в реакциях на воздействие терагерцового излучения / С.Е. Пельтек, Е.В. Демидова, В.М. Попик, Т.Н. Горячковская // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016. Т. 20. Вып. 6. С. 876–886. URL: <https://doi.org/10.18699/VJ16.206>.
22. Demidova E.V. Impact of terahertz radiation on stress-sensitive genes of E.coli cell / E.V. Demidova, T.N. Goryachkovskaya, I.A. Mescheryakova, T.K. Malup, A.I. Semenov, N.A. Vinokurov, N.A. Kolchanov, V.M. Popik, and S.E. Peltek // *IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology*. 2016. Vol. 6. № 3. P. 435–441. URL: <https://doi.org/10.1109/TTHZ.2016.2532344>.
23. Demidova E.V. Studying the non-thermal effects of terahertz radiation on E. coli/pKatG-GFP biosensor cells / E.V. Demidova, T.N. Goryachkovskaya, T.K. Malup, S.V. Bannikova, A.I. Semenov, N.A. Vinokurov, N.A. Kolchanov, V.M. Popik, and S.E. Peltek // *Bioelectromagnetics*. 2013. Vol. 34. № 1. P. 15–21. URL: <https://doi.org/10.1002/bem.21736>.
24. Offei-Danso A. The collective burst mechanism of angular jumps in liquid water / A. Offei-Danso, U.N. Morzan, A. Rodriguez. Hassanali, and A. Jelic // *Nature Communications*. 2023. Vol. 14. P. 1345. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37069-9>.
25. Moldosanov K. Terahertz-to-infrared converters for imaging the human skin cancer: challenges and feasibility / K. Moldosanov, A. Bykov, N. Kairyev, M. Khodzitsky, G. Kropotov, V. Lelevkin, I. Meglinski, A. Postnikov, and A. Shakhmin // *Journal of Medical Imaging*. 2023. Vol. 10. № 2. P. 023501–1. URL: <https://doi.org/10.1117/1.JMI.10.2.023501>.
26. Liu Y. Gold-cluster degradation by the transition of B-DNA into A-DNA and the formation of nanowires / Y. Liu, W. Meyer-Zaika, S. Franzka, G. Schmid, M. Tsoli, and H. Kuhn // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2003. Vol. 42. № 25. P. 2853–2857. URL: <https://doi.org/10.1002/anie.200250235>.
27. Tsoli M. Cellular uptake and toxicity of Au55 clusters / M. Tsoli, H. Kuhn, W. Brandau, H. Esche, G. Schmid // *Small*. 2005. Vol. 1. № 8–9. P. 841–844. URL: <https://doi.org/10.1002/sml.200500104>.
28. Злобина О.В. Морфокинетика клеточных популяций мезентериальных лимфатических узлов под влиянием золотых наночастиц в эксперименте / О.В. Злобина, И.О. Бугаева, Г.Н. Маслякова, С.С. Фирсова, А.Б. Бучарская, Н.Г. Хлебцов, Б.Н. Хлебцов, Л.А. Дыкман // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7. Вып. 2. С. 354–357.
29. Маслякова Г.Н. Морфологические изменения в органах лабораторных животных при длительном пероральном введении золотых наночастиц / Г.Н. Маслякова, С.С. Пахомий, А.Б. Бучарская, О.В. Злобина,

- Н.А. Наволокин, А.Н. Понукалин, Н.Г. Хлебцов, Б.Н. Хлебцов, В.А. Богатырев // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9. Вып. 2. С. 208–213.
30. *Пахомий С.С.* Морфологические изменения в печени лабораторных животных при пролонгированном введении золотых наночастиц / С.С. Пахомий, А.Б. Бучарская, Н.А. Наволокин, Г.Н. Маслякова, О.В. Злобина, Н.Г. Хлебцов, Б.Н. Хлебцов, В.А. Богатырев // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. Вып. 2. С. 250–256.
 31. *Peltek S.* E.coli aggregation and impaired cell division after terahertz irradiation / S. Peltek, I. Mescheryakova, E. Kiseleva, D. Oshchepkov, A. Rosanov, D. Serdyukov, E. Demidov, G. Vasiliev, N. Vinokurov, A. Bryanskaya, S. Bannikova, V. Popik, T.N. Goryachkovskaya // Scientific Reports. 2021. Vol. 11. № 1. P. 20464. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99665-3>.
 32. *Khlebtsov N.* Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies / N. Khlebtsov and L. Dykman // Chem. Soc. Rev. 2011. Vol. 40. № 3. P. 1647–1671. URL: <https://doi.org/10.1039/c0cs00018c>.
 33. *De Iuliis G.N.* Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro / G.N. De Iuliis, R.J. Newey, B.V. King, R.J. Aitken // PLoS One. 2009. Vol. 4 № 7. e6446. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006446>.
 34. *De Iuliis G.N.* Correction: Mobile phone radiation induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro / G.N. De Iuliis, R.J. Newey, B.V. King, R.J. Aitken // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 3. URL: <https://doi.org/10.1371/annotation/9a8a0172-3850-4059-b852-72c330769c1b>.
 35. *Zakhidov S.T.* Gold nanoparticles disturb nuclear chromatin decondensation in mouse sperm in vitro / S.T. Zakhidov, T.L. Marshak, E.A. Malolina, A.Yu. Kulibin, I.A. Zelenina, S.M. Pavlyuchenkova, V.M. Rudoi, O.V. Dement'eva, S.G. Skuridin, Yu.M. Evdokimov // Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. 2010. Vol. 4. № 3. P. 293–296. URL: <https://doi.org/10.1134/s1990747810030074>.
 36. *Zakhidov S.T.* Effect of gold nanoparticles on mouse spermatogenesis / S.T. Zakhidov, S.M. Pavlyuchenkova, T.L. Marshak, V.M. Rudoi, O.V. Dement'eva, I.A. Zelenina, S.G. Skuridin, A.A. Makarov, A.N. Khokhlov, Yu.M. Evdokimov // Biology Bulletin. 2012. Vol. 39. № 3. P. 229–236. URL: <https://doi.org/10.1134/s1062359012030156>.
 37. *Zakhidov S.T.* Effect of ultrasmall gold nanoparticles on the murine native sperm chromatin / S.T. Zakhidov, V.M. Rudoi, O.V. Dement'eva, N.M. Mudzhiri, N.V. Makarova, I.A. Zelenina, L.E. Andreeva, and T.L. Marshak // Biology Bulletin. 2015. Vol. 42. № 6. P. 479–485. URL: <https://doi.org/10.1134/S1062359015060138>.
 38. *Zakhidov S.T.* Bovine sperm chromatin is not protected from the effects of ultrasmall gold nanoparticles / S.T. Zakhidov, S.M. Pavlyuchenkova, A.V. Samoylov, N.M. Mudzhiri, T.L. Marshak, V.M. Rudoi, O.V. Dement'eva, I.A. Zelenina, S.G. Skuridin, and Yu.M. Yevdokimov // Biology Bulletin. 2013. Vol. 40. № 6. P. 493–499. URL: <https://doi.org/10.1134/S1062359013060149>.
 39. *Wiwanitkit V.* Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: the first world report / V. Wiwanitkit, A. Sereemasapun, R. Rojanathanes // Fertility and Sterility. 2009. Vol. 91. № 1. URL: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.021>.
 40. *Wei C.* Terahertz irradiation-induced motility enhancement and intracellular calcium elevation in human sperm in vitro / C. Wei, Y. Zhang, R. Li, S. Wang, T. Wang, J. Liu, Z. Liu, K. Wang, J. Liu, X. Liu // Biomedical Optics Express. 2018. Vol. 9. № 9. P. 3998–4008. URL: <https://doi.org/10.1364/BOE.9.003998>.
 41. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines for limiting exposure to electromagnetic fields (100 kHz to 300 GHz) // Health Physics. 2020. Vol. 118. № 5. P. 483–524. URL: <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000001210>.