



РОССИЙСКИЙ
ФОНД
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

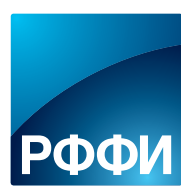
ISSN 1605-8070

ВЕСТНИК РФФИ

4(84) октябрь-декабрь 2014

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК:
ФОТОНИКА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
ЛАЗЕРНЫЕ И ЛАЗЕРНО-
ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ**

**стр.
8**



ВЕСТНИК РФФИ

№ 4 (84) октябрь–декабрь 2014 года

Основан в 1994 году

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати,
рег. № 012620 от 03.06.1994 г.

Учредитель

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский фонд фундаментальных исследований»

Главный редактор В.Я. Панченко,
заместитель главного редактора В.В. Квардаков,
тематический редактор В.М. Гордиенко

Редакционная коллегия:

В.А. Геловани, Ю.Н. Кульчин, В.П. Матвеев, Е.И. Моисеев,
А.М. Музафаров, А.С. Сигов, Р.В. Петров, И.Б. Федоров, В.В. Ярмолук,
П.П. Пашинин, Е.Н. Черных, В.А. Шахнов

Редакция:

В.С. Бараева, А.П. Симакова, Н.В. Круковская

Адрес редакции:

119991, Москва, Ленинский проспект, 32а

Тел.: (499) 586-02-00

e-mail: pressa@rffbr.ru



JOURNAL RFBR

Number 4 (84) October-December 2014

Founded in 1994

Registered by the Committee of the Russian Federation for Printed Media,
reg. Number 012620 of 03.06.1994

The Founder

**Federal State Institution
"Russian Foundation for Basic Research"**

Editor-in-Chief V. Panchenko,
Deputy Chief Editor V. Kvardakov,
Themed Issue Editor V. Gordienko

Editorial Board:

V. Gelovani, J. Kulchin, V. Matveenko, E. Moiseev,
A. Muzafarov, A. Sigov, R. Petrov, I. Fedorov, V. Yarmolyuk,
P. Pashinin, E. Chernykh, V. Shakhnov

Editorial:

V. Baraeva, A. Simakova, N. Krukovskaya

Editorial address:

32a, Leninsky Prospect, Moscow, 119991, Russia

Tel.: (499) 586-02-00

e-mail: pressa@rfbr.ru

«Вестник РФФИ»

№4 (84) октябрь-декабрь 2014 г. (Приложение к «Информационному бюллетеню РФФИ» № 21)

КОЛОНКА ТЕМАТИЧЕСКОГО РЕДАКТОРА

О тематическом редакторе Гордиенко В.М.6

ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК: ФОТОНИКА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛАЗЕРНЫЕ И ЛАЗЕРНО-ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ Продолжение «Вестника РФФИ» №3 (83) июль-сентябрь 2014 г.

<i>Хайдуков Е.В., Рочева В.В., Семчишен В.А., Нечаев А.В., Генералова А.Н., Семиногов В.Н., Шехтер А.Б., Соколов В.И., Звягин А.В., Ахманов А.С., Панченко В.Я.</i> Оптическая визуализация опухолевых тканей с применением антистоксовых наночастиц.....	7
<i>Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А., Хлебцов Б.Н., Ханадеев В.А., Панфилова Е.В.</i> Синтез, оптические свойства и биомедицинские применения металлических и композитных многофункциональных наночастиц с контролируемыми параметрами плазмонного резонанса и поверхностной функционализации молекулами-зондами.....	18
<i>Кандидов В.П.</i> Нелинейная атмосферная оптика фемтосекундного филамента и новые лазерные технологии.....	34
<i>Воронин А.А., Митрофанов А.В., Сидоров-Бирюков Д.А., Ланин А.А., Пугжлис А., Карташов Д.В., Андрюкайтис Г., Федотов А.Б., Балтушка А., Желтиков А.М.</i> Лазер в филаменте: новые возможности дистанционного зондирования атмосферы.....	42
<i>Жохов П.А., Воронин А.А., Митрофанов А.В., Сидоров-Бирюков Д.А., Панченко В.Я., Желтиков А.М.</i> Релятивистские световые поля в лазерных филаментах.....	50
<i>Макаров Г.Н., Рябов Е.А.</i> Лазерное разделение изотопов с участием кластеров и наночастиц.....	54
<i>Балыш А.Я., Горкунов А.А., Дьячков А.Б., Лабозин А.В., Миронов С.М., Панченко В.Я., Семенов А.Н., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г.</i> Современные задачи для лазерного разделения изотопов в атомном паре.....	60

"RFBR Journal"**N 4 (84) October-December 2014** (Supplement to "Information Bulletin of RFBR" N 21)**THEMED ISSUE EDITOR'S COLUMN**

About the Themed Issue Editor Gordienko V.6

**THEMED SECTION: PHOTONICS AND ADVANCED LASER
AND LASER-INFORMATION TECHNOLOGIES**

Continued issue of the "Journal RFBR" N 3 (83) July-September 2014

<i>Khaydukov E.V., Rocheva V.V., Semchishen V.A., Nechaev A.V., Generalova A.N., Seminogov V.N., Shekhter A.B., Sokolov V.I., Zvyagin A.V., Akhmanov A.S., Panchenko V.Ya.</i>	
Applications of Upconversion Nanoparticles in Optical Bioimaging of the Tumor Tissue.....	7
<i>Khlebtsov N.G., Dykman L.A., Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V.</i>	
Fabrication, Optical Properties and Biomedical Applications of Conjugates of Metallic and Composite Multifunctional Nanoparticles with Controllable Parameters of Plasmon Resonance and Surface Functionalization By Probing Molecules.....	18
<i>Kandidov V.P.</i>	
Nonlinear Atmospheric Optics of Femtosecond Filament and New Laser Technology.....	34
<i>Voronin A.A., Mitrofanov A.V., Sidorov-Biryukov D.A., Lanin A.A., Pugzlis A., Kartashov D.V., Andriukaitis G., Fedotov A.B., Baltushka A., Zheltikov A.M.</i>	
Laser in Filament: New Possibilities of Atmosphere Standoff Probing.....	42
<i>Zhokhov P.A., Voronin A.A., Mitrofanov A.V., Sidorov-Biryukov D.A., Panchenko V.Ya., Zheltikov A.M.</i>	
Numerical Modeling of Laser Sintering of Metall Powders.....	50
<i>Makarov G.N., Ryabov E.A.</i>	
Laser Isotope Separation by Means of Clusters and Nanoparticles.....	54
<i>Balysh A.Ya., Gorkunov A.A., Dyachkov A.B., Labozin A.V., Mironov S.M., Panchenko V.Ya., Semenov A.N., Firsov V.A., Tsvetkov G.O., Shatalova G.G.</i>	
Contemporary Applications for Atomic Vapor Laser Isotope Separation.....	60

О редакторе тематического блока («Вестник РФФИ» №3 (83) и №4 (84) 2014 г.) профессоре, докторе физико-математических наук В.М. Гордиенко



Вячеслав Михайлович
ГОРДИЕНКО

- Доктор физико-математических наук, профессор
- Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедра общей физики и волновых процессов
- Заведующий лабораторией Нелинейной оптики имени Р.В. Хохлова

Четвертый выпуск журнала является продолжением тематического выпуска Вестника РФФИ № 3 «Фотоника и перспективные лазерные и лазерно-информационные технологии».

В современном представлении фотоника осуществляет связь между фундаментальными проблемами, которые решаются квантовой электроникой, лазерной физикой, нелинейной оптикой и актуальными практическими задачами и направлены на разработку новых лазерных и лазерно-информационных технологий. К этим технологиям относятся интегральная, волоконная, адаптивная оптика, микро- и нанооптика, волноводная оптоэлектроника и др. В настоя-

щее время программа развития фотонных технологий является одним из первоочередных направлений научных исследований в Российской Федерации (итоги заседания Совета при Президенте Российской Федерации по модернизации экономики и инновационному развитию России от 09.07.2014).

Содержание статей настоящего номера журнала отражает мировые тенденции развития исследований в области фотоники, что позволит читателю представить состояние фундаментальных исследований и конкурентные перспективы создания новых лазерных и лазерно-информационных технологий в нашей стране.

Оптическая визуализация опухолевых тканей с применением антистоксовых наночастиц*

Хайдуков Е.В., Рочева В.В., Семчишен В.А., Нечаев А.В., Генералова А.Н., Семиногов В.Н., Шехтер А.Б., Соколов В.И., Звягин А.В., Ахманов А.С., Панченко В.Я.

В работе продемонстрированы перспективы применения антистоксовых наночастиц в качестве люминесцентных маркеров для глубокой оптической визуализации опухолевых тканей с повышенным пространственным разрешением. Разработана технология синтеза узкодисперсных наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{TM}^{3+}$ и $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$ с высоким коэффициентом конверсии и исследованы их фотофизические свойства. Для достижения коллоидной стабильности в водных и буферных растворах применена методика покрытия наночастиц биосовместимыми полимерными оболочками. Продemonстрированы принципы сверхчувствительной оптической визуализации маркированных наночастицами биотканей с высоким пространственным разрешением. Исследовано биораспределение наночастиц в организме малых животных. На модели опухолевого роста, аденокарциномы молочной железы у неинbredных мышей Kv:SHK, продемонстрирована прижизненная адресная доставка наночастиц в опухолевые ткани.

Ключевые слова: апконверсия, антистоксовые наночастицы, биораспределение наночастиц, оптическая визуализация, опухолевые ткани.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 13-02-01138, 13-04-40227-Н, 12-02-31845, 12-04-01258)

Введение

На сегодняшний день разработка новых методов и подходов для диагностики рака – одна из наиболее актуальных и активно развивающихся

областей медицины. Перспективной платформой для создания диагностических контрастирующих соединений представляются люминесцентные наночастицы, обладающие уникальными свойствами. К таким свойствам наночастиц можно отнести следующие: программируемость физических и химических характеристик



ХАЙДУКОВ

Евгений Валерьевич

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



РОЧЕВА

Василина Васильевна

аспирант, младший научный сотрудник Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



СЕМЧИШЕН

Владимир Анатольевич

кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



НЕЧАЕВ

Андрей Валерьевич

кандидат химических наук, доцент Московского государственного университета тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова.



ГЕНЕРАЛОВА

Алла Николаевна

кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института биоорганической химии имени М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.



СЕМИНОВ

Владимир Николаевич

кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



ШЕХТЕР

Анатолий Борухович

доктор медицинских наук, зав. лабораторией Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ.



СОКОЛОВ

Виктор Иванович

кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



ЗВЯГИН

Андрей Васильевич

кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



АХМАНОВ

Александр Сергеевич

кандидат физико-математических наук, начальник отдела Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.



ПАНЧЕНКО

Владислав Яковлевич

академик, профессор, доктор физико-математических наук, директор Института проблем лазерных и информационных технологий РАН.

в зависимости от размеров, состава и способов получения; наличие химически активных функциональных групп на поверхности, позволяющих модифицировать частицы; большая площадь поверхности, позволяющая присоединять значительное количество функциональных направляющих/нацеливающих модулей; оптимальный размер, определяющий преимущественное накопление наночастиц в опухолевой ткани за счет ее морфологических особенностей, так называемый EPR-эффект [1]. На сегодняшний день описан ряд мультифункциональных комплексов, предназначенных для терапии и диагностики, сконструированных на основе наночастиц как из неорганических (оксид железа [2], золото [3, 4], углерод [5, 6], кремний [7]), так и из органических материалов (дендримеры [8], липосомы [9], полимерные мицеллы [10]).

Разработка методов получения наночастиц на основе люминесцентных наноматериалов, например, квантовых точек [11], нанорубинов [12], нанофосфоров [13], наноалмазов [14], открыла возможность создания комплексов с принципиально новыми оптическими свойствами, что дало толчок к развитию методов молекулярного имиджинга – неинвазивного исследования процессов в живых клетках и тканях, в том числе, на уровне целого организма [15].

Наноразмерные антистоксовые фосфоры (НАФ) можно выделить в особый класс люминесцирующих

наночастиц, перспективных для решения задач оптического биоимиджинга. Наночастицы характеризуются высокой стабильностью, низким уровнем токсичности и особыми свойствами поверхности, позволяющими легко конъюгировать их с нацеливающими модулями [16]. Ключевой особенностью наночастиц являются их фотофизические свойства, обеспечивающие яркую визуализацию маркированных ими структур на фоне сильного рассеяния и собственного послесвечения (аутофлуоресценции) биологической ткани [17]. Разработка фундаментальных подходов к конструированию биосовместимых комплексов на основе НАФ позволит получить принципиально новые высокоэффективные соединения для диагностики онкологических заболеваний.

Синтез и характеристика НАФ

Открытие реакции синтеза НАФ [18] создало прорыв в области получения наночастиц, обладающих

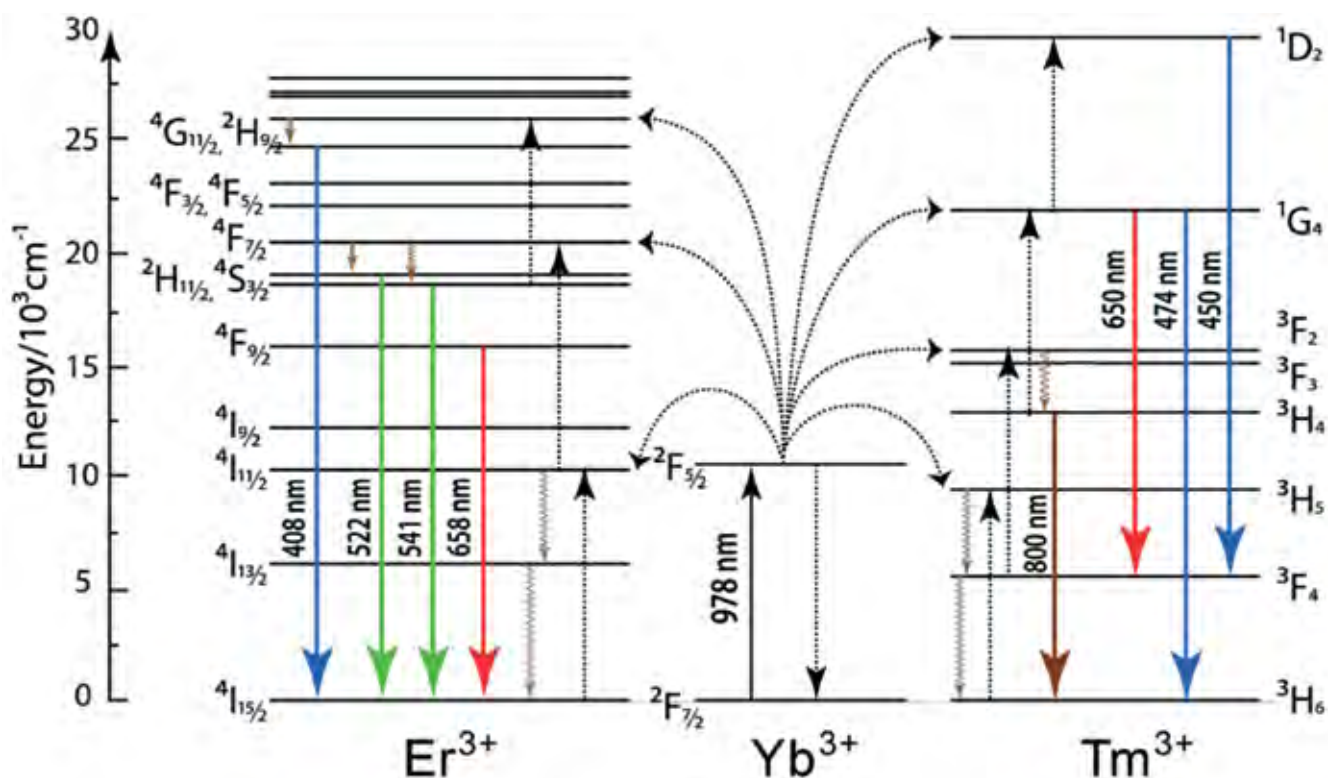


Рис. 1. Диаграмма энергетических уровней, объясняющая механизм апконверсии в кристалле $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Tm}^{3+}$ и $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$. Фотон накачки на длине волны 975 нм поглощается ионом Yb^{3+} , переводя его в возбужденное состояние $^2F_{5/2}$. Безызлучательная резонансная передача энергии населяет 1-й возбужденный уровень $^4I_{13/2}$ (Er^{3+}) или 3H_5 (Tm^{3+}). Два возбужденных иона способны совершить синхронный энергообмен, в результате которого один ион переходит в более высокое возбужденное состояние, а другой – в более низкое. Таким образом, заселяются верхние возбужденные состояния, обозначенные пунктирными стрелками

антистоксовой люминесценцией, и привело к взрывообразному развитию их применений в биомедицине. В основе методики синтеза наночастиц NaYF_4 , легированных элементами трехвалентных лантаноидов, лежит координатная стабилизация солей прекурсоров металлов натрия, иттрия, иттербия, эрбия или тулия в растворе олеиновой кислоты, проходящая с нагревом в бескислородной среде [19]. Получившийся порошок нанокристаллов с кубической кристаллической решеткой, так называемая α -фаза, характеризуется низким коэффициентом конверсии (КК) излучения накачки в люминесценцию и требует дополнительной обработки в узком диапазоне температур около 310 °С. После дополнительной температурной обработки фазовое состояние кристалла характеризуется

гексагональной кристаллической решеткой (β -фаза) и отличается беспрецедентно высоким КК [20].

Преобразование энергии в НАФ происходит посредством сложных многоступенчатых процессов (рис. 1). Ион Yb^{3+} эффективно поглощает оптическое излучение инфракрасного (ИК) диапазона на длине волны 970-980 нм, и безызлучательно передает энергию возбуждения соседним ионам Yb^{3+} , до тех пор, пока не поглотится ионом Tm^{3+} или ионом Er^{3+} , являющимися акцепторами. Заселение верхних уровней в конкретном типе ионов возможно за счет кросс-релаксационных процессов. Миграция возбуждения в такой системе является важной. Такой процесс получил название апконверсии [21]. Возбужденный ион Tm^{3+} или Er^{3+} способен излучать фотоны с большей энергией в сравнении с ИК фотонами накачки, т.е. в синем, зеленом, красном и ИК-диапазоне спектра.

Были синтезированы наночастицы по технологии, описанной нами в работе [16]. Целью синтеза являлось получение нанокристаллов β - NaYF_4 , легированных Yb^{3+} , Tm^{3+} или Yb^{3+} , Er^{3+} в молярном соотношении 18% и 2% соответственно. Технология синтеза нано-

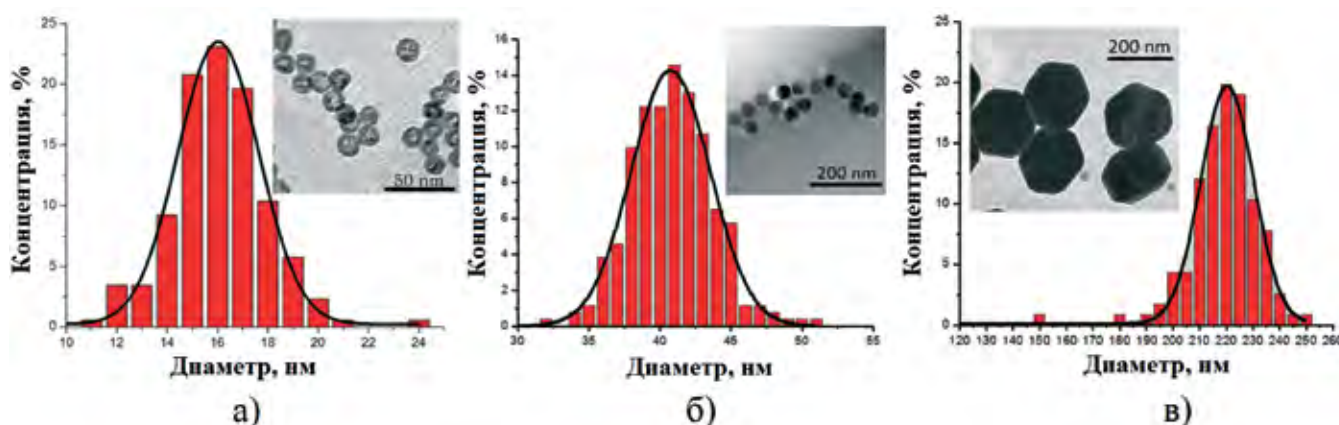


Рис. 2. Гистограммы распределения по размерам и ТЕМ изображения узкодисперсных наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Tm}^{3+}$:

а) средний размер наночастиц 16 ± 2 нм; б) средний размер наночастиц 41 ± 3 нм; в) средний размер наночастиц 220 ± 10 нм

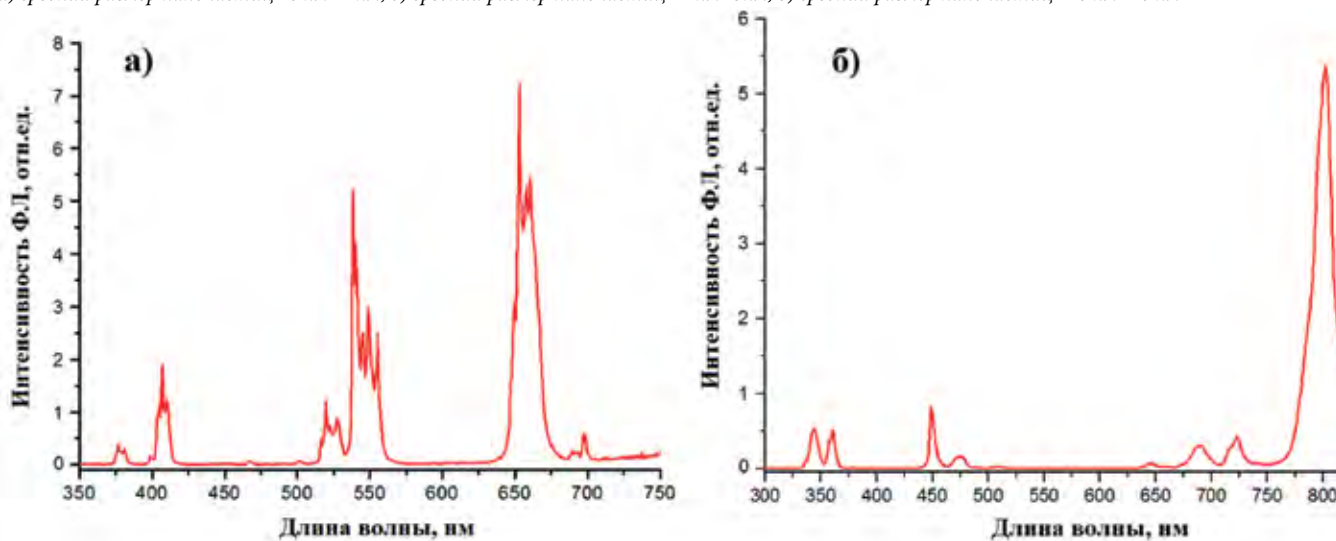


Рис. 3. Характерный спектр ФЛ антистоксовых нанофосфоров а) – $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$ и б) – $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Tm}^{3+}$ при возбуждении излучением полупроводникового лазера на длине волны 975 нм

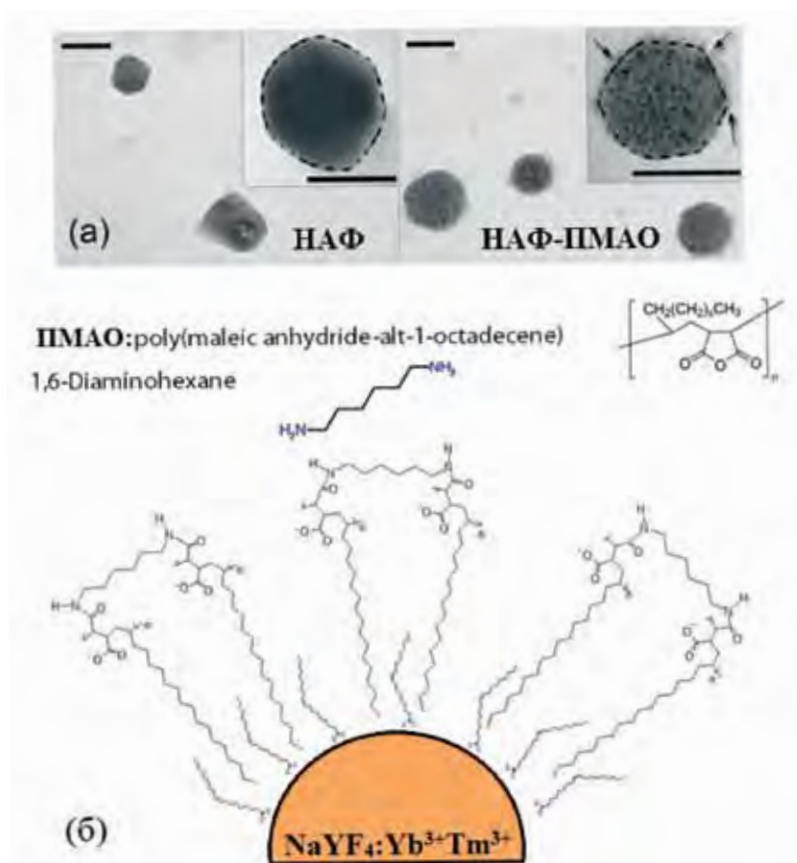


Рис. 4. ТЕМ характеристика антистоксовых наночастиц, покрытых амфифильным полимером. а) ТЕМ микроскопия НАФ - слева и покрытых амфифильными полимерами НАФ - справа (шкала 100 нм). б) Схематическое изображение наночастицы, покрытой ПМАО оболочкой

частиц позволила получить узкодисперсные наночастицы $\pm 7\%$ в размерном диапазоне от 15 до 200 нм. На рис. 2 представлены гистограммы распределения синтезированных наночастиц по размерам и фотографии с просвечивающего электронного микроскопа (ТЕМ).

Исследования методом рентгеновской дифракции показали, что все синтезированные наночастицы находятся в эффективной, с точки зрения фотолюминесценции (ФЛ), β -фазе. Оптическая характеристика была выполнена с использованием спектрофлуориметра *Fluorolog-3* НГУ при возбуждении непрерывным лазером с длиной волны 975 нм. Характерные спектры ФЛ синтезированных наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Tm}^{3+}$ и $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$ при возбуждении излучением с длиной волны 975 нм представлен на рис. 3.

Наиболее важный параметр антистоксовых нанофосфоров, влияющий на их люминесцентные свойства, коэффициент конверсии (КК). КК определяется как отношение излученной мощности к поглощенной [17]. Нам удалось довести значение интегрального КК для синтезированных НАФ до 5% при интенсивности возбуждающего излучения 10 Вт/см². Этот показатель превышает наилучшие мировые образцы, описанные в литературе [22].

Покрытие НАФ амфифильными полимерами

Особенности синтеза НАФ приводят к тому, что наночастицы обладают гидрофобной поверхностью, ограничивающей их биомедицинские применения. Для создания стабильных водных коллоидов НАФ были использованы разнообразные методики, из которых наиболее эффективной оказалось модификация НАФ амфифильными полимерами. Амфифильные полимеры представляют собой молекулы с гидрофобным и гидрофильным терминалами. Поскольку синтезированные НАФ содержат гидрофобные олеиновые группы на своей поверхности, амфифильные полимеры присоединялись к поверхности НАФ гидрофобными терминалами (рис. 4). Гидрофильный терминал оказывается обращенным наружу, преобразуя частицу в гидрофильную, которая является стабильной в водных и буферных растворах. Разработанная методика оказалась успешной, позволив стабилизировать коллоидные водные растворы НАФ в течение месяца. Более подробное описание методики покрытия НАФ амфифильными полимерами дано в опубликованной нами работе [16].

Из рис. 4а видно, что покрытие НАФ полимерной оболочкой ПМАО (сополимер малеинового ангидрида и 1-ок-

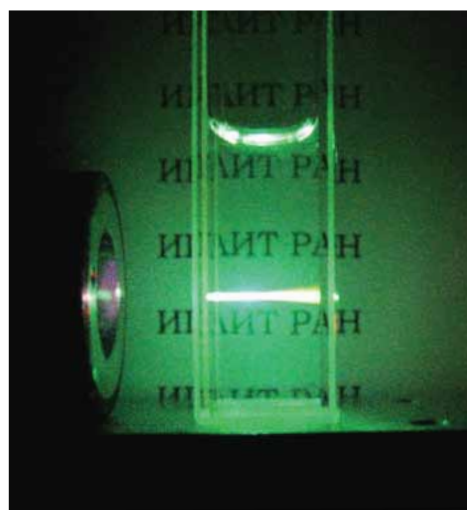


Рис. 5. Водный коллоид $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$, освещенный невидимым глазу лазерным излучением на длине волны 975 нм. Яркое зеленое свечение люминесценции хорошо заметно на пути следования лазерного луча

тадецена) изменяет размер частиц незначительно. Полимерное покрытие визуализируется в виде сети амфифильных молекул, наложенных на наночастицу. Измерения размера частиц, покрытых гидрофильной оболочкой ПМАО, с помощью метода динамического рассеяния света дает значения 130 ± 20 нм. Результаты ИК-фурье-спектроскопии (FTIR) показали наличие пиков 2919 см^{-1} и 2851 см^{-1} после процедуры модификации поверхности НАФ, что подтверждает формирование ПМАО оболочки на частицах. На рис. 5 представлена фотография водного коллоида $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$, освещенного лазерным излучением на длине волны 975 нм.

Получены стабильные водные коллоиды, способные сохранять первичные размеры наночастиц в течение как минимум месяца. Проведены измерения размеров НАФ сразу после реакции поверхностной модификации и по истечении месяца, относительная фракция агрегатов остается незначительной, менее 20%. Дисперсное состояние раствора поддерживается в течение по крайней мере недели.

Метод биовизуализации НАФ с высоким пространственным разрешением

Для глубокого оптического зондирования биоткани наиболее перспективны нанокристаллы NaYF_4 , легированные ионами Yb^{3+} , Tm^{3+} . Во-первых, матрица NaYF_4 эффективна для антистоксовой эмиссии, позволяющей преобразовывать длинноволновое излучение накачки в коротковолновую ФЛ. Во-вторых, длина волны возбуждения нанокристаллов и пик ФЛ попадают в окно прозрачности биологической ткани [23]. В-третьих, ближайший аналог антистоксовых нанокристаллов – квантовые точки (например, CdSe), технология получения которых хорошо отработана, оказались токсичными [24]. Следует отметить, что использование антистоксовых нанофосфоров ограничивалось низким квантовым выходом апконверсии, однако недавно были синтезированы частицы с эффективностью конверсии на уровне нескольких процентов, что достаточно для визуализации таких частиц в глубине диффузно рассеивающих сред при интенсивностях возбуждения ниже порога повреждения биоткани [16, 17, 22, 25]. В работах [26, 27] было показано, что использование антистоксовых наночастиц $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Tm}^{3+}$, обладающих нелинейной зависимостью эффективности конверсии от интенсивности возбуждения, позволяет повысить пространственное разрешение метода флуоресцентной диффузионной оптической томографии (ФДОТ) в 1,41 раза по сравнению с широко используемыми в настоящее время молекулами красителей, имеющих

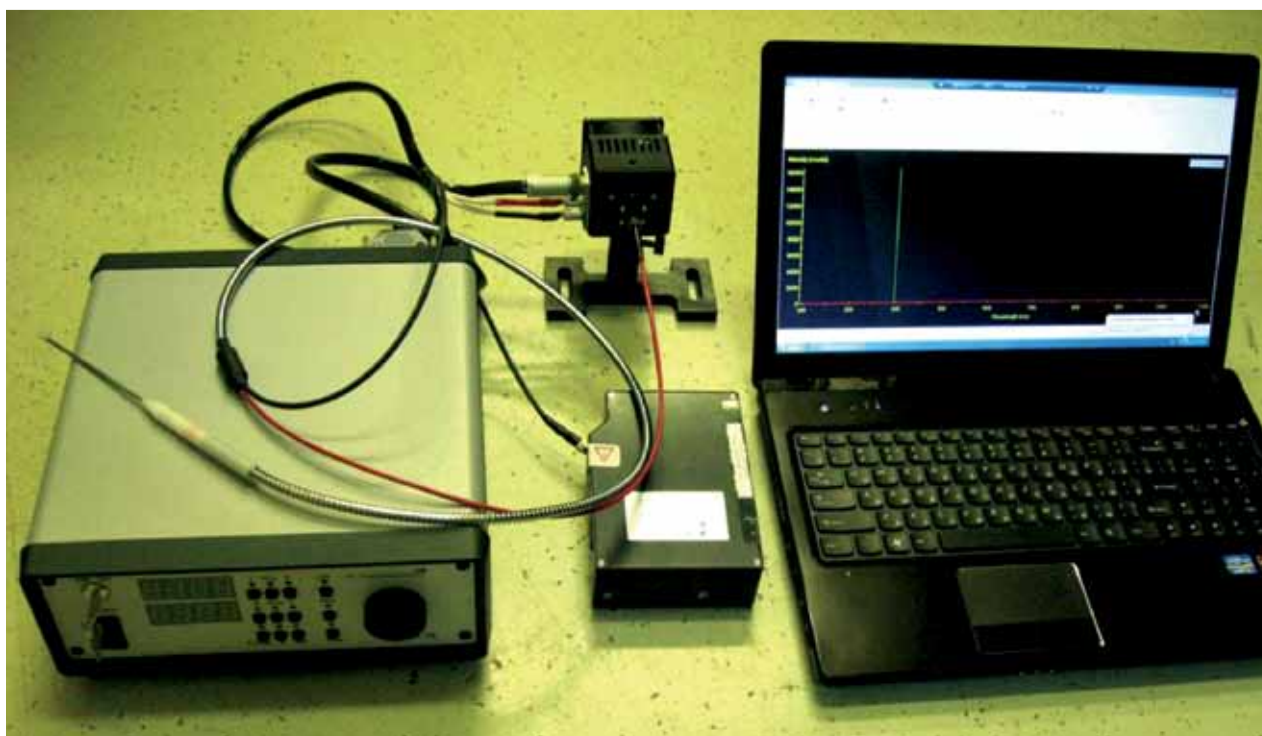
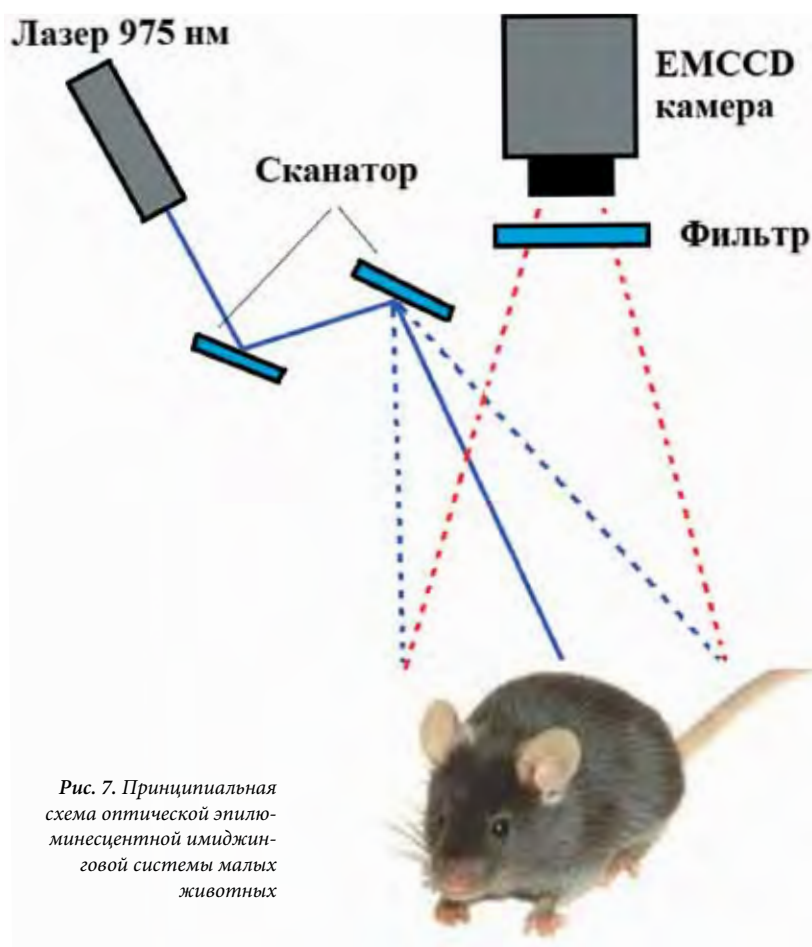


Рис. 6. Фотография эпифлуоресцентной оптоволоконной системы оптической визуализации маркированной флуоресцентными метками биоткани



линейную зависимость интенсивности стоксовой люминесценции от интенсивности возбуждающего излучения.

Нами предложен новый метод, позволяющий повысить разрешающую способность ФДОТ до бес-



Рис. 8. Гистограмма, демонстрирующая распределение и время выведения наночастиц из органов мыши

преcedентно высокого уровня. Разработана эпилюминесцентная оптоволоконная система оптической визуализации (рис. 6), в которой используется специальный оптоволоконный зонд с совмещенными каналами возбуждения и сбора сигнала люминесценции. Метод позволяет визуализировать маркированную флуоресцентными метками область, залегающую в глубине биоткани вплоть до 12 мм. Применение в конструкции устройства специального многожильного оптоволоконного зонда, в котором совмещены каналы возбуждения и регистрации сигнала ФЛ НАФ, с учетом нелинейных свойств НАФ, позволяет повысить пространственное разрешение в латеральной плоскости в 1,8 раза по сравнению с известными методами оптического биоимиджинга. Данный метод подробно описан нами в работах [28, 29].

Имиджинговая система малых животных

В ИПЛИТ РАН была создана установка оптического имиджинга малых животных (рис. 7). Система работает в эпилюминесцентном режиме, т.е. источник, возбуждающий ФЛ, и приемник, детектирующий сигнал ФЛ, находятся по одну сторону от исследуемого объекта. Такая конфигурация системы позволяет проводить оптическое зондирование не только мышей, но и более крупных животных, например, крыс и кроликов.

Луч от непрерывного полупроводникового лазера на длине волны 975 нм осуществляет сканирование исследуемого объекта. Сканирование реализовано с применением сканирующей головки с зеркалами на гальванических драйверах Miniscan-07 фирмы Raylase (Германия). Сканирующая система позволяет программно задавать область и траекторию сканирования. Плотность мощности в лазерном луче ограничена на уровне 0,7 Вт/см². Экспериментально установлено, что

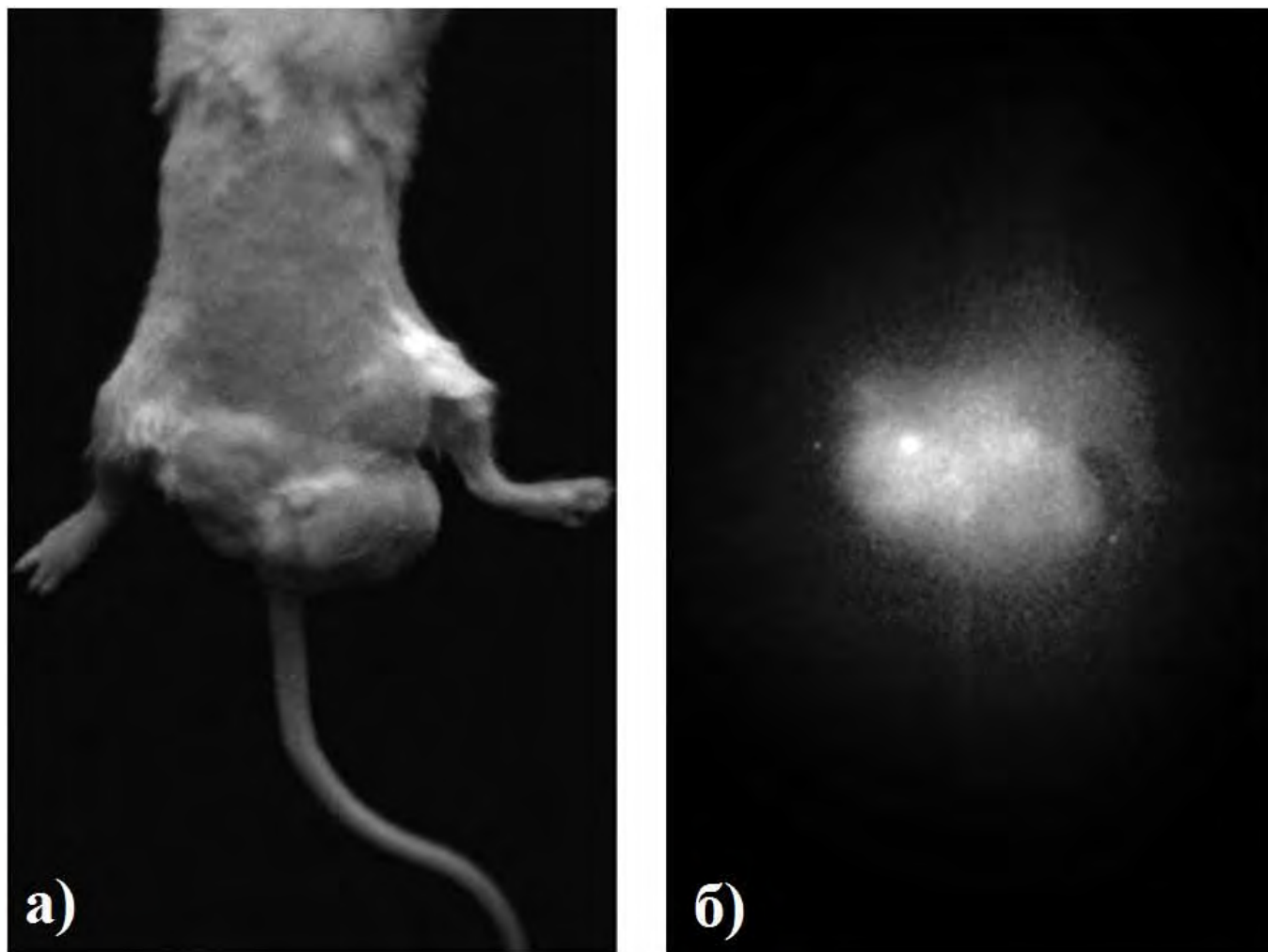


Рис. 9. Прижизненная фотография мыши через 2 часа после введения препарата на основе НАФ а) – светопольное изображение мыши, б) – эпифлюоресцентный сигнал ФЛ НАФ

данная плотность мощности лазерного излучения является приемлемой и не вызывает ожогов кожных покровов у малых животных.

Детектирование сигнала ФЛ маркированной НАФ области осуществлялось цифровой EMCCD-камерой с электронным умножением Falcon фирмы Raptor (Ирландия), оснащенной объективом с F-числом, равным 0,95. Перед объективом устанавливались интерференционные светофильтры Semrock, отсекающие излучение возбуждающего лазера.

Исследование биораспределения и прижизненная адресная доставка НАФ в опухоль

Выполнены эксперименты по регистрации сигналов ФЛ от введен-

ных в кровотоки НАФ на малых животных. Для выяснения закономерностей трафика наночастиц в организме животных выполнялось внутривенное введение биосовместимых НАФ, покрытых амфифильными полимерными оболочками с размером ~100 нм (рис. 8). При клиническом наблюдении острых аллергических реакций или интоксикаций не отмечалось. Распределение сигнала ФЛ регистрировали *in vivo*, а также на экстирпированных органах после введения наночастиц. В серии экспериментов животным вводились дозы НАФ от 10 до 100 мкг в 0,1 мл изотонического натрий-фосфатного буфера. Было показано, что регистрация ФЛ экстирпированных органов возможна при использовании дозы НАФ не менее 5 мкг на одно животное (мышь весом 30–40 г). Наблюдения показали, что в крови животных концентрация люминесцентных маркеров резко снижается уже через 5 минут после введения. При этом выявляется свечение в печени, селезенке, почках и в легких животных. Установлено, что время выведения наночастиц из организма составляет 10 дней.

Было продемонстрировано накопление наночастиц в опухолевой ткани за счет эффекта усиленного накопления и удержания (EPR-эффект). В качестве модели опухолевого роста была выбрана модель аденокарциномы молочной железы у неинбредных мышей Kv:SHK, размножаемой в филиале НЦБМТ «Светлые горы». Самки мышей этой популяции подвержены спонтанному образованию опухолей молочных желез с высокой частотой (около 70%). Показано, что опухолевые модели демонстрируют принципиально иную динамику распределения НАФ-маркеров. Непосредственно после введения частиц в кровь люминесцентный сигнал появляется сначала в легких, затем, почти сразу же, в печени и селезенке. Сигнал в опухоли становится различимым примерно через 50–60 минут после инъекции частиц, увеличиваясь еще примерно в течение часа. Интенсивность свечения в опухоли остается стабильной в течение 3–5 дней.

На рис. 9 даны изображения мыши, полученные с помощью системы оптической визуализации малых животных, демонстрирующие прижизненную доставку НАФ, покрытых амфифильной полимерной оболочкой ПМАО, в опухоль. Левая панель – светопольное изображение мыши, правая панель – эпифлюоресцентный сигнал ФЛ НАФ.

Заключение

В работе продемонстрированы перспективы применения антистоксовых наночастиц для решения

задач оптического биоимиджинга. Синтезированы узкодисперсные наночастицы $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$ и $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Tm}^{3+}$ в размерном диапазоне от 15 до 200 нм. Значение интегрального коэффициента конверсии наночастиц составило 5% при интенсивности возбуждающего излучения 10 Вт/см².

Для достижения высокой коллоидной стабильности в водных и буферных растворах реализована методика покрытия наночастиц полимерной оболочкой ПМАО.

Тестирование поверхностно-модифицированных наночастиц показало их высокую стабильность в водных и буферных растворах. Реализованы принципы сверхчувствительного оптического имиджинга для визуализации патологически измененных тканей, маркированных наночастицами. Исследовано биораспределение наночастиц в организме малых животных.

На модели опухолевого роста аденокарциномы молочной железы у неинбредных мышей Kv:SHK продемонстрирована прижизненная доставка наночастиц в опухолевые ткани.

Литература

1. Maeda H.
Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: background and future prospects // *Bioconj. Chem.* – 2010. – V. 21. – PP. 797–802.
2. Jun Y.W., Lee J.-H., Cheon J.
Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – PP. 5122–5135.
3. Lee S., Cha E.-J., Park K., Lee S.-Y., Hong J.-K., Sun I.-C., Kim S.Y., Choi K., Kwon I.C., Kim K., Ahn C.-H.
A near-infrared-fluorescence-quenched gold-nanoparticle imaging probe for in vivo drug screening and protease activity determination // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – PP. 2804–2807.
4. Huang X., El-Sayed I.H., Qian W., El-Sayed M.A.
Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – PP. 2115–2120.
5. Ji S., Liu C., Zhang B., Yang F., Xu J., Long J., Jin C., Fu D., Ni Q., Yu X.
Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy // *BBA Reviews on Cancer.* – 2010. – V. 1806. – PP. 29–35.
6. Kam N.W.S., O'Connell M., Wisdom J.A., Dai H.
Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – V. 102. – PP. 11600–11605.
7. Benezra M., Penate-Medina O., Zanzonico P.B., Schaer D., Ow H., Burns A., DeStanchina E., Longo V., Herz E., Iyer S., Wolchok J., Larson S.M., Wiesner U., Bradbury M.S.
Multimodal silica nanoparticles are effective cancer-targeted probes in a model of human melanoma // *J. Clin. Invest.* – 2011. – V. 121. – PP. 2768–2780.
8. Torchilin V.P.
Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives // *Pharm. Res.* – 2007. – V. 24. – PP. 1–16.
9. Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R.
Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy // *Nat. Nanotechnol.* – 2007. – V. 2. – PP. 751–760.
10. Koo H., Lee H., Lee S., Min K.H., Kim M.S., Lee D.S., Choi Y., Kwon I.C., Kim K., Jeong S.Y.
In vivo tumor diagnosis and photodynamic therapy via tumoral pH-responsive polymeric micelles // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – PP. 5668–5670.
11. Dabbousi B.O., Rodriguez-Viejo J., Mikulec F.V., Heine J.R., Mattoussi H., Ober R., Jensen K.F., Bawendi M.G.
(CdSe)ZnS core-shell quantum dots: synthesis and characterization of a size series of highly luminescent nanocrystallites // *J. Phys. Chem. B.* – 1997. – V. 101. – PP. 9463–9475.
12. Edmonds A.M., Sobhan M.A., Sreenivasan V.K.A., Grebenik E.A., Rabeau J.R., Goldys E.M., Zvyagin A.V.
Nano-Ruby: A promising fluorescent probe for background-free cellular imaging // *Particle & Particle Systems Characterization.* – 2013. – V. 030. – PP. 506–513.
13. Wu S., Han G., Milliron D.J., Aloni S., Altoe V., Talapin D.V., Cohen B.E., Schuck P.J.
Non-blinking and photostable upconverted luminescence from single lanthanide-doped nanocrystals // *PNAS.* – 2009. – V. 106. – PP. 10917–10921.
14. Chang Y.-R., Lee H.-Y., Chen K., Chang C.-C., Tsai D.-S., Fu C.-C., Lim T.-S., Tzeng Y.-K., Fang C.-Y., Han C.-C., Chang H.-C., Fann W.
Mass production and dynamic imaging of fluorescent nanodiamonds // *Nat. Nanotechnol.* – 2008. – V. 3. – PP. 284–288.
15. Liu Q., Sun Y., Yang T., Feng W., Li C., Li F.
Sub-10 nm hexagonal lanthanide-doped NaLuF₄ upconversion nanocrystals for sensitive bioimaging in vivo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – PP. 17122–17125.
16. Grebenik E.A., Nadort A., Generalova A.N., Nechaev A.V., Sreenivasan V.K.A., Khaydukov E.V., Semchishen V.A., Popov A.P., Sokolov V.I., Akhmanov A.S., Zubov V.P., Klinov D.V., Panchenko V.Y., Deyev S.M., Zvyagin A.V.
Feasibility study of the optical imaging of a breast cancer lesion labeled with upconversion nanoparticle biocomplexes // *J. Biomed. Opt.* – 2013. – V. 18. – PP. 076004–1–076004–10.
17. Nadort A., Sreenivasan V.K.A., Song Z., Grebenik E.A., Nechaev A.V., Semchishen V.A., Panchenko V.Y., Zvyagin A.V.
Quantitative imaging of single upconversion nanoparticles in biological tissue // *PLoS ONE.* – 2013. – V. 8(5). – P. e63292.
18. Yi G.S., Sun B.Q., Yang F.Z., Chen D.P., Zhou Y.X., Cheng J.
Synthesis and characterization of high-efficiency nanocrystal up-conversion phosphors: Ytterbium and erbium codoped lanthanum molybdate // *Chem. Mater.* – 2002. – V. 14. – PP. 2910–2914.
19. Boyer J.-C., Cuccia L.A., Capobianco J.A.
Synthesis of Colloidal Upconverting NaYF₄: Er³⁺/Yb³⁺ and Tm³⁺/Yb³⁺ monodisperse nanocrystals // *Nano Lett.* – 2007. – V. 7(3). – PP. 847–852.
20. Wang F., Chatterjee D. K., Li Z. Q., Zhang Y., Fan X.P., Wang M.Q.
Synthesis of polyethylenimine/NaYF₄ nanoparticles with upconversion fluorescence // *Nanotechnology.* – 2006. – V. 17. – PP. 5786–5791.
21. Page R.H., Schaffers K.I., Waide P.A., Tassano J.B., Payne S.A., Krupke W.F., Bischof W.K.
Upconversion-pumped luminescence efficiency of rare-earth-doped hosts sensitized with trivalent ytterbium // *J. Opt. Soc. Am. B.* – 1998. – V. 15. – PP. 996–1008.
22. Boyer J.-C., Veggel F.C.J.M.
Absolute quantum yield measurements of colloidal NaYF₄: Er³⁺, Yb³⁺ upconverting nanoparticles // *Nanoscale.* – 2010. – V. 2. – PP. 1417–1419.
23. Nyk M., Kumar R., Ohulchanskyy T.Y., Bergey E.J., Prasad P.N.
High Contrast in vitro and in vivo photoluminescence bioimaging using near infrared to near infrared up-conversion in Tm³⁺ and Yb³⁺ doped fluoride nanophosphors // *Nano Lett.* – 2008. – V. 8. – PP. 3834–3838.
24. Choi A.O., Brown S.E., Szyf M., Maysinger D.
Quantum dot-induced epigenetic and genotoxic changes in human breast cancer cells // *J. Mol. Med.* – 2008. – V. 86(3). – PP. 291–302.
25. Haase M., Schäfer H.
Upconverting nanoparticles // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – PP. 5808–5829.
26. Xu C.T., Axelsson J., Andersson-Engels S.
Fluorescence diffuse optical tomography using upconverting nanoparticles // *Appl. Phys. Lett.* – 2009. – V. 94. – PP. 251107–1–251107–3.
27. Xu C.T., Svenmarker P., Liu H., Wu X., Messing M.E., Wallenberg L.R., Andersson-Engels S.
High-resolution fluorescence diffuse optical tomography developed with nonlinear upconverting nanoparticles // *ACS Nano.* – 2012. – V. 6(6). – PP. 4788–4795.
28. Popov A.P., Karmenyan A.V., Bykov A.V., Khaydukov E.V., Nechaev A.V., Bibikova O.A., Panchenko V.Y., Semchishen V.A., Seminogov V.N., Akhmanov A.S., Sokolov V.I., Kinnunen M.T., Tuchin V.V., Zvyagin A.V.
High-resolution deep-tissue optical imaging using anti-Stokes phosphors // *Proc. SPIE.* – 2013. – V. 8801. – P. 88010C.
29. Khaydukov E.V., Semchishen V.A., Seminogov V.N., Sokolov V.I., Popov A.P., Bykov A.V., Nechaev A.V., Akhmanov A.S., Panchenko V.Y., Zvyagin A.V.
Enhanced spatial resolution in optical imaging of biotissues labelled with upconversion nanoparticles using a fibre-optic probe scanning technique // *Laser Physics Letters.* – 2014. – V. 11, № 9. – P. 095602.

Синтез, оптические свойства и биомедицинские применения металлических и композитных многофункциональных наночастиц с контролируемыми параметрами плазмонного резонанса и поверхностной функционализации молекулами-зондами*

Хлебцов Н.Г., Дыкман Л.А., Хлебцов Б.Н., Ханадеев В.А., Панфилова Е.В.

Разработаны лабораторные технологии получения композитных наночастиц, содержащих плазмонно-резонансное ядро (золотые сферы, наноболочки, наностержни и золотосеребряные наноклетки) и силикатную оболочку, допированную фотосенсибилизатором, с контролем оптических свойств в видимой и ближней ИК области. Композитные наночастицы использованы для эффективной комбинированной фототермальной и фотодинамической инактивации патогенных бактерий и привитых опухолей у крыс. Впервые синтезированы и исследованы в экспериментах *in vitro* и *in vivo* новые типы наноматериалов – порошки золотых и золотосеребряных наночастиц, легко растворимые в водных средах без всякой обработки с сохранением всех свойств исходных коллоидных препаратов. Порошки наночастиц могут храниться в обычных лабораторных условиях, что существенно облегчает трансфер лабораторных технологий в клиническую практику. В частности, порошки золотых наностержней использованы для фототермолиза привитых опухолей у мышей и крыс. На основе порошковых наночастиц разработаны технологии анализа малых количеств (мкл) химических и биологических аналитов методом гигантского комбинационного рассеяния (ГКР или SERS). Получены и исследованы образцы SERS подложек, содержащих золотые и золотосеребряные ассемблированные наностержни на кремнии и на монослоях из наночастиц двуокиси кремния. С использованием конъюгатов золотосеребряных наноклеток разработан метод мультиплексного твердофазного иммуноанализа для одновременного определения нескольких типов молекулярных мишеней и метод одновременного выявления локализации нескольких антигенов на поверхности бактериальных клеток. Разработан метод детектирования олигонуклеотидов с использованием катионных золотых наносфер. Исследованы механизмы флуоресцентного теста с золотыми наночастицами для определения ДНК. Показано, что предел детекции флуоресцентного метода составляет около 30–100 пМ. Разработаны новые компьютерные модели для эффективного расчета оптических свойств наностержней сложной формы и композитных наночастиц. Показано, что двухслойная модель типа Ми описывает экспериментальные изменения в спектрах экстинкции нанокompозитов, обусловленные ростом силикатной оболочки. Исследованы проблемы стандартизации наночастиц методом динамического рассеяния света. Опубликованы обобщающие аналитические обзоры современного состояния проблем биораспределения, токсичности и биобезопасности золотых наноматериалов, современных тенденций в применении золотых наночастиц в биомедицине, механизмов проникновения наночастиц в клетки животных.

Ключевые слова: металлические наночастицы, плазмонный резонанс, функционализированные наночастицы, порошки плазмонных наночастиц, композитные наночастицы, силикатные наносферы, поверхностно-усиленное комбинационное рассеяние света (SERS), биоимиджинг, твердофазный иммуноанализ, фототермическая и фотодинамическая лазерная терапия, проникновение наночастиц в клетки, токсичность наночастиц.

*

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 11-02-00128а, № 13-02-12413_офи_м2). Исследования Ханадеева В.А. и Панфиловой Е.В. были поддержаны грантом РНФ 14-13-01167 и стипендиями Президента РФ СП-83.2012.4 и СП-3575.2013.4.).



ХЛЕБЦОВ

Николай Григорьевич

профессор, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН.



ДЫКМАН

Лев Абрамович

доцент, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН.



ХЛЕБЦОВ

Борис Николаевич

доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН.



ХАНАДЕЕВ

Виталий Андреевич

кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН.



ПАНФИЛОВА

Елизавета Викторовна

кандидат химических наук, младший научный сотрудник Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН.

Введение

В последнее десятилетие золотые наночастицы (ЗНЧ) нашли многочисленные применения в различных областях биомедицины [1], включая биологический и химический аналитический сенсинг [2], геномику и иммунодиагностику [3], оптический биоимиджинг и мониторинг клеток и тканей [4], детекцию и фотодинамическую терапию патогенных микроорганизмов [5], диагностику и фототерапию раковых клеток и опухолей [6], направленную доставку лекарств или иных целевых молекул типа пептидов, ДНК и антигенов [7]. Более подробную информацию можно найти в недавних обзорах нашей группы [8] и обзоре, написанном совместно двумя ведущими американскими группами М. El-Sayed и С. Murphy [9].

Уникальные оптические свойства ЗНЧ и других частиц благородных металлов обусловлены локализованным плазмонным резонансом, возбуждаемым падающим электромагнитным излучением [10]. Плазмонные возбуждения приводят к резонансно-усиленным локальным полям и, как следствие, к различным резонансным оптическим эффектам, включая поглощение и рассеяние света, гигантское комбинационное рассеяние (гигантское КР, в англоязычной литературе – поверхностно-усиленное рамановское рассеяние, SERS), а также к интересным нелинейным эффектам [11].

В настоящее время арсенал имеющихся протоколов синтеза позволяет получать наночастицы различной формы, размера, структуры и т.п. [12]. Для примера на *рис. 1* приведены различные типы металлических и композитных наночастиц, синтезируемых в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН.

Для биологических приложений поверхность должна быть функционализирована, т.е. покрыта необходимыми молекулами-лигандами. На сегодняшний день функционализация различных, в том числе, и золотых,

наночастиц представляет собой хорошо разработанную область, детально описанную в обзоре [14]. Многофункциональные нанокомпозиты, которые комбинируют терапевтические, диагностические и аналитические модальности в одной наноструктуре, представляют основу новой области нанобиотехнологии, названной тераностикой [15, 16]. Хотя сам термин “*theranostics*” появился сравнительно недавно [17], в настоящее время эта область быстро развивается как комбинация плазмоники, биофотоники и наномедицины [18, 19].

Несмотря на очевидный прогресс в области нанобиотехнологии золотых и композитных наночастиц, актуальность работ по проекту к моменту их начала в 2011 г. была обусловлена наличием ряда нерешенных проблем в предметной области планировавшихся исследований [12, 20]. В сжатом изложении эти проблемы связаны с получением частиц с заданными геометрическими и оптическими параметрами, высоким выходом и временной стабильностью, разработкой удобных протоколов их функционализации молекулами-зондами, включая флуоресцентные фотодинамические красители, принципами увеличения чувствительности детектирования молекул-мишеней в биосенсорике, методами управляемой доставки конъюгатов к биологическим мишеням и изучением механизмов их взаимодействия с клетками, биораспределения и токсичности наночастиц и их взаимодействия с иммунной системой.

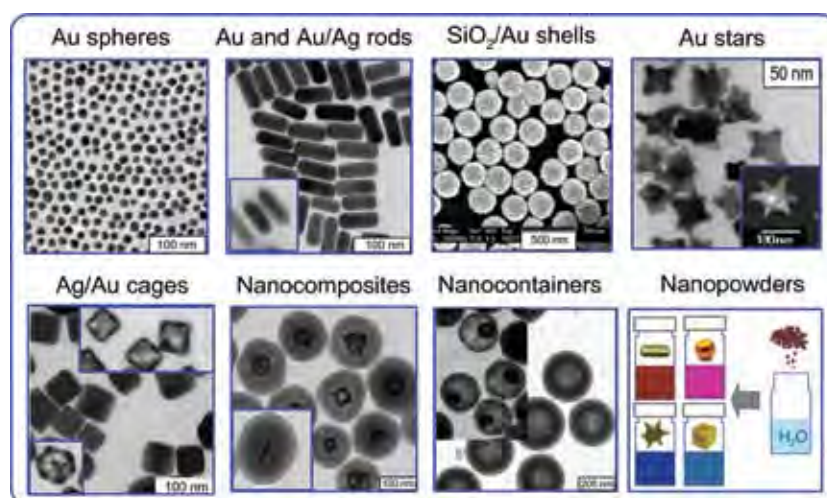


Рис. 1. Примеры плазмонных наночастиц: частицы коллоидного золота, золотые и золото/серебряные (на вставке) наностержни, SiO_2/Au наноболочки, золотые нанозвезды, серебряные нанокубики и золотосеребряные наноклетки (на вставке), различные типы нанокомпозитов и наноконтейнеров и плазмонные нанопорошки. Ссылки на оригинальные работы приведены в [13]

Основные результаты проекта

Результаты проекта опубликованы в зарубежной монографии [21], в 27 статьях [8, 13, 22–46] основного списка публикаций итогового отчета по гранту РФФИ (включая журналы с высокими импакт-факторами 12.11 – ACS Nano, 30.452 – Chem. Soc. Rev (2) и 45.661 – Chem. Rev.), а также в 25 статьях дополнительного списка. На некоторые результаты получены охранные документы в виде 5 патентов РФ и трех свидетельств о регистрации программ. Естественно, что в рамках ограниченного объема данной статьи мы обсудим только некоторые основные результаты без технических деталей, которые можно найти в цитированных публикациях.

Синтез и применение многофункциональных композитных наночастиц

Одним из наиболее интересных результатов является синтез и применение нанокомпозитов с несколькими модальностями. В частности, нами впервые синтезированы композитные наночастицы, состоящие из золотосеребряных наноклеток, покрытых мезопористой оболочкой из двуокиси кремния и функционализированных фотосенсибилизатором дикалиевой солью Yb-2,4-диметоксигематопорфирина IX (Yb-NP, около 48000 молекул на частицу) (рис. 2).

Технология синтеза позволяет контролировать размер наноклеток в диапазоне 40–60 нм и толщину силикатной оболочки от 20 до 100 нм (рис. 3). Важнейшим и наиболее сложным этапом технологии является синтез серебряных нанокубиков, размер которых и определяет размер золотосеребряных наноклеток. В работе [33] детально исследовано влияние параметров и условий индуцированной сульфидом натрия реакции полиольного синтеза серебряных наночастиц на выход частиц кубической формы и оптические свойства коллоида. В качестве исходных данных для оптимизации был выбран протокол синтеза нанокубиков в малых объемах, предложенный в работе [47]. Исследовано влияние концентраций реагентов, степени оксигенации этиленгликоля, наличия примесей, времени реакции и температуры. Вариации параметров синтеза позволяют получать суспензии, состоящие из наночастиц различной формы и размеров, включая полидисперсные частицы различной формы и серебряные нанокубики с выходом от 0 до 97%. Критическими параметрами, контролирующими высокий выход нанокубиков, являются степень оксигенации этиленгликоля и отсутствие в реакционной смеси следовых количеств ионов металлов, кроме серебра. Установлено, что из-

менение времени реакции позволяет контролировать размер нанокубиков в диапазоне 30–60 нм. Показано, что суспензии с высоким выходом частиц кубической формы имеют три максимума в спектре плазмонного резонанса экстинкции на длинах волн 350 нм, 390 нм и в диапазоне 435–470 нм в зависимости от размера частиц.

Кроме плазмонного резонанса в области 750–800 нм, композитные наночастицы имеют дополнительный пик поглощения около 400 нм, соответствующий свободному Yb-NP, и характерные полосы видимой флуоресценции около 580 и 630 нм. Нанокомпозиты генерируют синглетный кислород при возбуждении на 630 нм и тепло при облучении светом с длиной волны в области плазмонного резонанса (750–810 нм). В фотодинамических экспериментах *in vitro* наблюдалась повышенная гибель раковых клеток HeLa, инкубированных с композитными наночастицами при облучении светом 630 нм. Наличие дополнительной полосы люминесценции иона Yb³⁺ в области 900–1100 нм было использовано для контроля накопления и биораспределения конъюгатов методом ИК люминесценции в окне прозрачности биотканей. В работе [23] приведены сравнительные данные по биораспределению свободного Yb-NP и люминесцирующих конъюгатов в органах и тканях мышей с привитой карциномой Эрлиха. С использованием техники ИК-люминесценции показан контраст накопления нанокомпозитов в опухоли через сутки после введения препаратов. Таким образом, полученные гибридные наночастицы являются перспективной платформой для тераностики за счет использования ИК излучения для диагностики, фотодинамической терапии за счет генерации синглетного кислорода и фототермической терапии за счет плазмонно-резонансного ядра. Аналогичный результат был получен с использованием привитой опухоли рака печени у крыс [13] (рис. 4).

Разработанные многофункциональные нанокомпозиты на основе золотых наностержней и золотосеребряных наноклеток были также использованы для эффективной комбинированной фототермальной и фотодинамической инактивации патогенных бактерий *Staphylococcus aureus* 209 P [39]. После инкубации в течение 15 мин бактерий с нанокомпозитами они облучались непрерывным лазерным излучением от 5 до 15 мин. Для стимулирования фотодинамической и фототермической активности использовали LED-лазеры на 405, 625 нм и NIR-лазер на 810 нм соответственно. Комбинированное лазерное облучение приводило к существенной инактивации бактерий по данным количества КОЕ. Методом флуоресцентной микроскопии показано, что усиленный антибактериальный эффект обусловлен селективной адсорбцией нанокомпозитов на поверхности бактерий и увеличением локальной концентрации фотодинамического агента (рис. 5).

Ранее нами было проведено сравнительное исследование фототермической эффективности трех типов наночастиц: золотых наноболочек (15–20 нм) на ядрах размером 120 нм двуокиси кремния, золотых наностержней и золотосеребряных наноклеток [36]. При одинаковой оптической плотности на длине волны резонанса (которая была настроена при синтезе примерно одинаковой для всех трех типов частиц) временные зависимости нагрева суспензий непрерывным лазером примерно совпадали. Однако в расчете на единицу массы металла золотосеребряные наноклетки демонстрировали самую высокую эффективность. В данном проекте было проведено сравнение фототермических свойств обычных золотосеребряных наноклеток и наноклеток, покрытых оболочкой двуокиси кремния [13, 23]. Основным результатом состоит в том, что при непрерывном режиме облучения существенных различий между двумя типами частиц нет. Следует, конечно, иметь в виду, что при импульсных

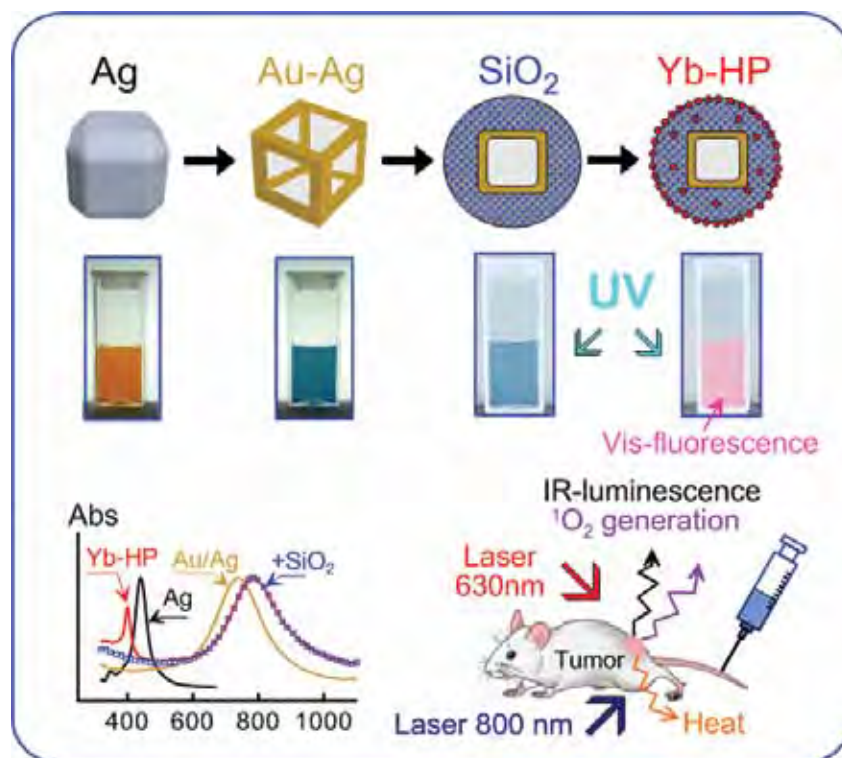


Рис. 2. Схема получения композитных наночастиц [23]. На первых двух этапах синтезируются серебряные нанокубики и золотосеребряные наноклетки, которые на третьем и четвертом этапах покрываются слоем двуокиси кремния и допируются фотодинамическим красителем Yb-HP (красная флуоресценция при УФ освещении). В левом нижнем углу показаны спектры поглощения образцов в процессе синтеза. Справа внизу показаны потенциальные применения композитов для *in vivo* имиджинга, фотодинамической и фототермальной терапии

(пико- и наносекундных) режимах облучения и нестационарных режимах нагрева влияние оболочки будет, очевидно, существенным.

В работе [43] синтезированы нанокомпозиты, состоящие из изопропилакриламидных частиц диаметром около 500 нм с включенными наночастицами серебра разного размера. Интересной особенностью данных нанокомпозитов является термочувствительный фазовый переход с критической температурой сжатия полимерной сетки около 31 °С.

Новый тип наноматериалов – порошки плазмонно-резонансных наночастиц

Другим важным результатом проекта является разработка и практическая реализация технологии получения порошковых форм различных типов плазмонно-резонансных наночастиц. В работе [31] впервые синтезированы и исследованы в экспериментах *in vitro* и *in vivo* новые типы наноматериалов – порошки золотых и золотосеребряных наночастиц четырех типов: золотые наносферы, наностержни, нанооболочки на ядрах двуокиси кремния и золотосеребряные наноклетки. Этот подход был несколько позже применен и для золотых нанозвезд [32] (рис. 6).

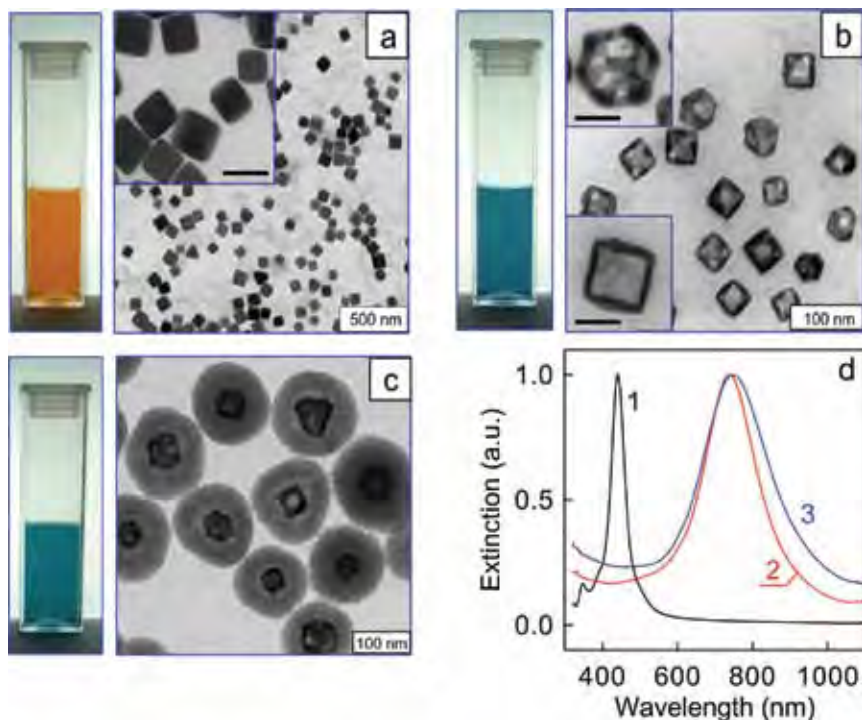


Рис. 3. ТЭМ изображения и фотографии суспензий серебряных нанокубиков (а), Au-Ag наноклеток (b) и композитных Au-Ag/SiO₂ наночастиц (с). Вставки на панели (b) иллюстрируют “box” и “cage” морфологии частиц. Панель (d) показывает спектры экстинкции Ag кубиков (1), Au-Ag наноклеток (2), и Au-Ag/SiO₂ нанокомпозитов (3). Масштабные метки на вставках равны 50 нм [23]

Поскольку порошки плазмонных наночастиц могут храниться в обычных лабораторных условиях и легко диспергируются в фосфатном буфере или физиологическом растворе, то облегчаются некоторые проблемы трансфера лабораторных технологий в клиническую практику.

Нижняя панель рис. 6 показывает основные этапы технологии получения порошков плазмонных наночастиц с использованием функционализации исходных частиц тиолированными молекулами ПЭГ и вакуумной сушки (*freeze drying*). На рисунке показаны также неработающие варианты, которые приводят к агрегации частиц или к прилипанию пленки препарата к стенкам сосуда. Рис. 7 иллюстрирует важнейшее свойство



Рис. 4. а) Привитая опухоль рака печени крыс PC-1 после внутривенного введения нанокомпозита AuNRs/SiO₂-HP в дозе 400 мкг по Au. Фотографии (b) и (c) показывают опухоль через 72 ч после 20-мин облучения непрерывным лазером 633 нм (0,16 В/см²) и после комбинированного облучения 633 нм и 810 нм (2 В/см²) лазерами, соответственно [13]

порошков – легкое диспергирование в водных средах в течение одной минуты. При этом получаемые коллоиды сохраняют все оптические и геометрические свойства исходных суспензий ПЭГ-покрытых плазмонных частиц. В некоторых случаях (например, для золотых нанооболочек) требуется применение УЗ-обработки в течение 1–3 мин.

Для проверки токсичности препаратов был использован стандартный МТТ-тест с клетками SPEV [31]. В отличие от потенциально токсичных исходных золотых наностержней (до функционализации молекулами ПЭГ), МТТ-тест показал отсутствие токсичности *in vitro*.

В работах [31, 34] исследованы фототермические эффекты в экспериментах *in vitro* при непрерывном лазерном облучении водных суспензий золотых наностержней и в экспериментах *in vivo* у мышей с перевитой карциномой Эрлиха после внутривенного введения наночастиц в дозах от 2 до 8 мг (Au)/кг (животного). Эксперименты проводились с ПЭГ-покрытыми золотыми наностержнями с размерами 40×10 нм и плазмонным резонансом на 810 нм. Через сутки после введения наночастицы накапливались в опухоли в концентрации примерно в 3–4 раза выше, чем в здоровой мышечной ткани. В работе [34] представлены данные по временной зависимости пространственного распределения температуры в зоне облучения ткани с введенными частицами (рис. 8).

При достигнутых концентрациях пассивного накопления наночастиц в опухоли (4 мкг/г опухоли) эффективность ее нагрева (по данным временных измерений температуры методом термографии) была выше, чем в водных растворах с той же концентрацией частиц. Показано, что режим «умеренной» гипертермии менее эффективен для противоопухолевой терапии, чем термическое повреждение за счет быстрого кратковременного нагрева тканей до температуры деструкции. Значительное подавление

ние роста опухоли наблюдалось при дозе введения 8 мг (Au)/кг (животного). Данная работа была выполнена совместно с Российским онкологическим центром имени Н.Н. Блохина (г. Москва) и Саратовским государственным университетом имени Н.Г. Чернышевского.

Получение и исследование ассемблированных наноструктур для SERS анализа

В рамках проекта были разработаны новые технологии получения асSEMBлированных структур из плазмонных наночастиц (в том числе, в порошковой форме) для SERS-анализа малых количеств (мкл) химических и биологических анализов [36, 37, 42, 44]. Получены и исследованы экспериментальные образцы новых типов SERS-подложек, содержащих золотые и золотосеребряные асSEMBлированные наностержни на кремнии и на монослоях искусственных опалов, полученных из наночастиц двуокиси кремния.

На первом этапе исследований [36, 37] были получены три типа SERS-подложек из золотых наностержней (резонансы на 670 и 810 нм) на кремнии: разреженный монослой (S1), плотноупакованный монослой с фрагментами упаковки стержней бок о бок (S2) и фрактальная пленка (S3). Интенсивности линий спектров SERS-красителя родамина 6G увеличивались в ряду подложек S1, S2 и S3 примерно в следующей пропорции 1:6:260. Среднее усиление сигнала по площадке 400 мкм^2 составило около 10^5 при воспроизводимости $\pm 10\%$, что позволяет рекомендовать полученные подложки в качестве простой платформы для разработки сенсоров малых и сверхмалых количеств химических и биологических веществ. Преимуществами использования порошков для изготовления SERS-субстратов являются: возможность длительного хранения и контроля качества порошка, воспроизводимое при-

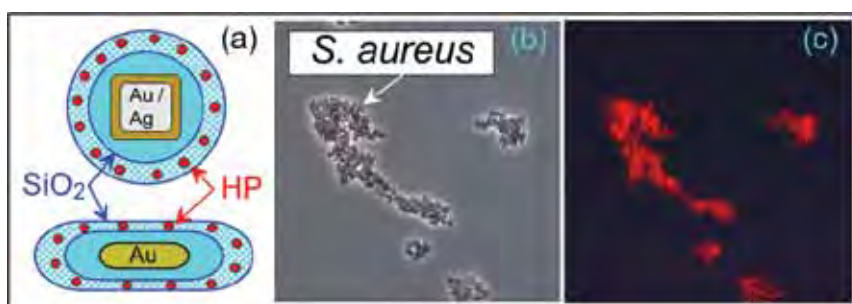


Рис. 5. Структуры синтезированных наноконкомпозитов (а) и микроскопические изображения бактерий в прошедшем свете (б) и в режиме регистрации флуоресценции (с) [39]. Флуоресценция иллюстрирует повышенную локальную концентрацию фотодинамического красителя и плазмонных частиц за счет адсорбции наноконкомпозитов. Оба фактора обеспечивают синергетическую инактивацию бактерий при комбинированном лазерном облучении на 625 и 810 нм

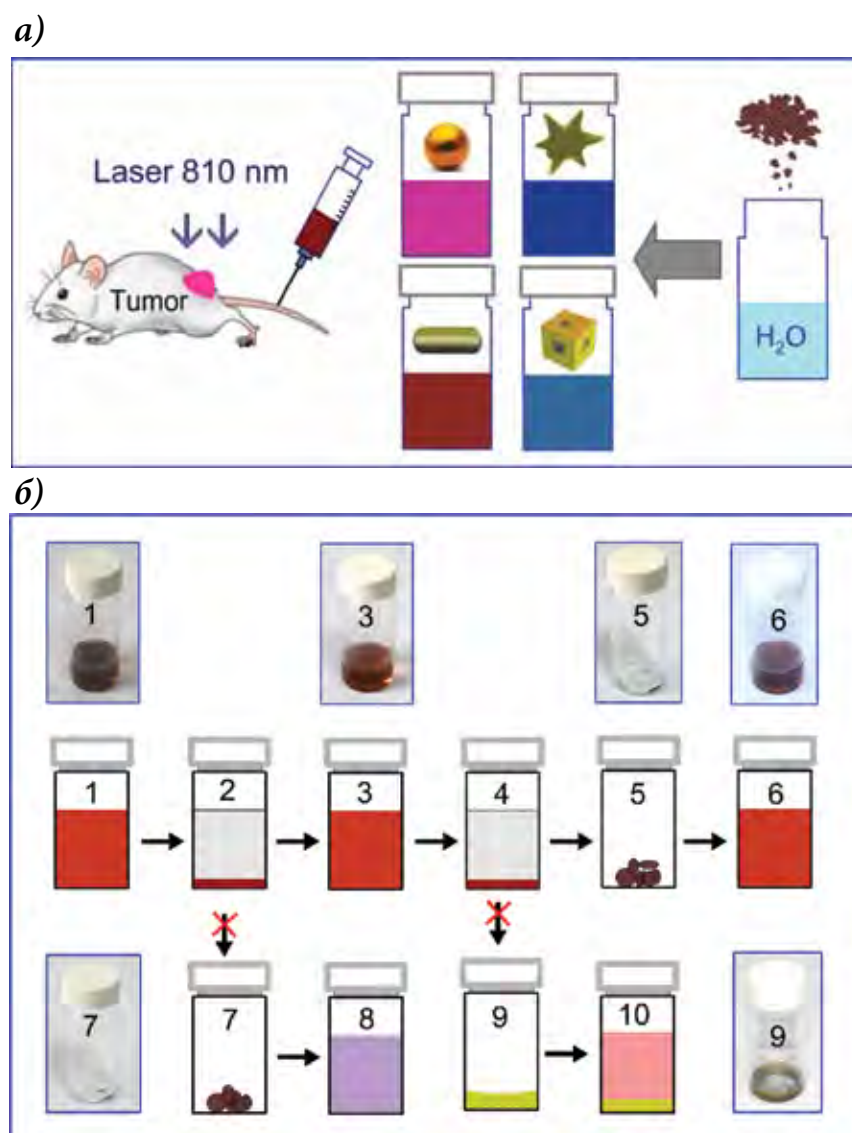


Рис. 6. Схема применения плазменных нанопорошков четырех типов наночастиц а) и технология их получения б), запатентованная в РФ и представленная в [31]. Основные этапы: синтез наночастиц (1), центрифугирование (2), пэгилирование (3), очистка (4), лиофильная сушка (5), ресуспендирование порошка (6). Перечеркнутыми стрелками показаны неудачные варианты протоколов (см. [31]). Фотографии 1, 3, 5, 6, 7 и 9 иллюстрируют образцы на соответствующих этапах

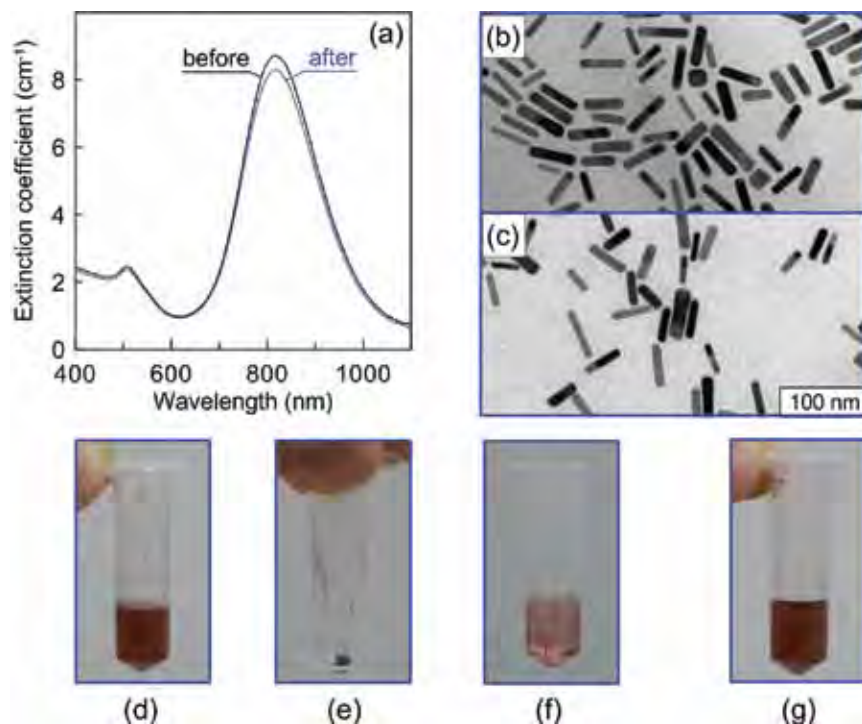


Рис. 7. Спектры экстинкции (a) и ТЭМ изображения золотых наностержней до сушки (b) и после диспергирования порошка в воде (c). Нижние фото показывают исходный коллоид пэгиллированных частиц (d), порошок наночастиц (e), раствор сразу после добавления воды (f) и через несколько секунд после легкого покачивания пробирки (g)

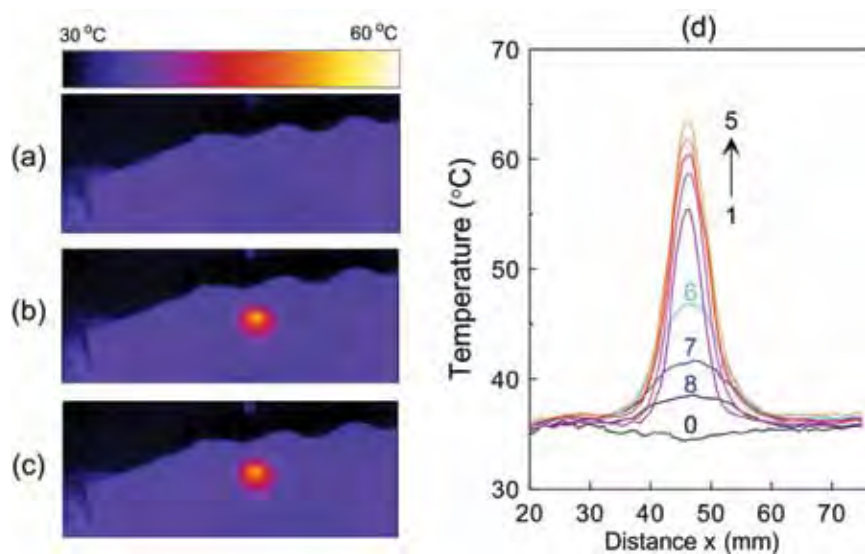


Рис. 8. Распределение температуры на поверхности кожи мыши до облучения лазером (a), через 1 мин (b) и через 5 мин (c) после начала облучения [34]. Измерения через сутки после системного введения золотых наностержней (8 мг/кг). Панель (d) показывает распределения температуры вдоль x-координаты (проходящей через центр нагретой области) до облучения (0), через 1–5 мин после начала облучения и через 1–3 мин после выключения лазера на 5-й минуте

готовление высококонцентрированных суспензий наночастиц (порядка 100 мг/мл по золоту). Сам SERS-анализ может выполняться в двух вариантах. В первом варианте порошок используется для получения концентрированной суспензии и готовой асSEMBЛИРОВАННОЙ SERS-ПОДЛОЖКИ на кремнии, на которую затем наносится капля аналита. Во втором

варианте порошок разводится прямо в капле аналита, и препарат наносится на кремниевую подложку [37]. Полученная асSEMBЛИРОВАННАЯ наноструктура используется для SERS-анализа.

Вместо кремния плазмонные наночастицы могут быть асSEMBЛИРОВАНЫ на искусственных опалах, которые, в свою очередь, получают асSEMBЛИРОВАНИЕМ сферических частиц диоксида кремния с диаметрами в диапазоне 200–300 нм. Результаты работы [42] показывают, что аналитическое усиление интенсивности характерных SERS-пигов аналита может быть больше, чем для случая простой подложки из асSEMBЛИРОВАННЫХ золотых наностержней на кремнии.

Другой тип платформы для SERS-биосенсинга был разработан на основе золотых наностержней с серебряным покрытием, асSEMBЛИРОВАННЫХ на кремниевом вейфере [44] (рис. 9). Для проведения анализа 1 мкл ПЭГ-покрытых золотосеребряных наностержней (Au-Ag-NRs, 60×15 нм) смешивается с 1 мкл аналита и наносится на кремниевый вейфер для сушки в течение 5 мин и асSEMBЛИРОВАНИЯ. Эквивалентно, порошок ПЭГ-покрытых наностержней разводится в капле аналита и асSEMBЛИРУЕТСЯ на подложке. Важный результат исследования состоит в том, что очень тонкий 2-нм слой серебра на золотых стержнях увеличивает сигнал КР в 25 раз с общим аналитическим усилением $2,5 \times 10^4$. Компьютерное моделирование показало, что основным механизмом усиления является усиление локального поля в области контактов стержней типа конец-конец или конец-бок. Оцениваемая стоимость затрат реагентов на 1 анализ составляет всего 1 рубль. С учетом простоты, воспроизводимости и дешевизны, разработанная технология рекомендуется для рутинного химического и биомедицинского сенсинга малых количеств аналита на различных подложках, включая стекло, полимерную пленку и даже бумагу типа ватман.

Применения конъюгатов плазмонных наночастиц в аналитике и биоимиджинге

Конъюгаты коллоидного золота успешно применяются для твердофазного иммуноанализа на мембранах [37]. В работе [30] описаны принципы мультиплексного твердофазного иммуноанализа для одновременного определения нескольких типов молекулярных мишеней с помощью мультицветных золотосеребряных наноклеток и выполнена их экспериментальная проверка для одновременного определения трех типов молекулярных мишеней (антител). Принцип анализа иллюстрируется схемой на рис. 10.

Разработан новый метод детектирования олигонуклеотидов в растворе, основанный на использовании положительно заряженных золотых наносфер в сочетании с методом динамического рассеяния света (ДРС) [25] (рис. 11). Изменение знака заряда отрицательно заряженных цитратных золотых наносфер достигается адсорбцией молекул цетилтриметиламмония бромида (СТАВ). В качестве моделей использованы маркерные последовательности участков геномов HIV-1 U5 и *Bacillus anthracis*. Вариант метода с использованием ДРС дает большую чувствительность (10 пМ) по сравнению со спектроскопией поглощения или рассеяния света (100 пМ). Метод позволяет детектировать точечные мутации в одноцепочечных ДНК (оцДНК).

В работе [41] исследованы механизмы взаимодействия частиц коллоидного золота с флуоресцентным красителем родамином В, лежащие в основе флуоресцентного метода определения ДНК. Показано, что основными факторами, влияющими на измеряемый сигнал флуоресценции, являются тушение красителя вследствие его адсорбции на золотых частицах и известный эффект внутреннего фильтра. С использованием модельных оцДНК (21-б.р. HIV-1 U5 LTR [41]) показано, что предел детекции флуоресцентного метода

составляет около 30–100 пМ и фактически совпадает с таковым для метода динамического рассеяния и колориметрии.

Конъюгаты плазмонных частиц широко используются в цитологических исследованиях, однако чаще всего на качественном уровне. В работе [26] предложен метод количественной оценки эффективности мечения клеток конъюгатами золотых наноболочек (рис. 12). В качестве экспериментальной модели использовали не прямое мечение клеток почки эмбриона свиньи (SPEV) с помощью фаговых миниантител, полученных из овечьей комбинаторной фаговой библиотеки и специфичных к молекулярным рецепторам на поверхности клеток, и конъюгаты золотых наноболочек с кроличьими антифаговыми антителами. С использованием микроскопических темнопольных изображений был определен количественный фактор эффективности мечения и показано, что этот фактор в 50 раз превышает таковой для негативного контроля (клетки без частиц) и в 17 раз больше, чем в случае неспецифического мечения клеток, не обработанных фагами (для этого мечения использовались те же самые конъюгаты наноболочек, что и для специфического).

Благодаря пористой структуре и специфической форме золотосеребряные наноклетки легко отличить от частиц другой формы или структуры при анализе трансмиссионных электронно-микроскопических (ТЭМ) изображений. Эту специфическую особенность золотосеребряных наноклеток было предложено использовать для мультиплексной иммуно-электронной микроскопии в комбинации с обычными золотыми наносферами [13]. Очевидно, что конъюгируя морфологически различные наночастицы с антителами к различным антигенам, можно получить важную информацию о пространственном распределении антигенов конкретного биообъекта. В

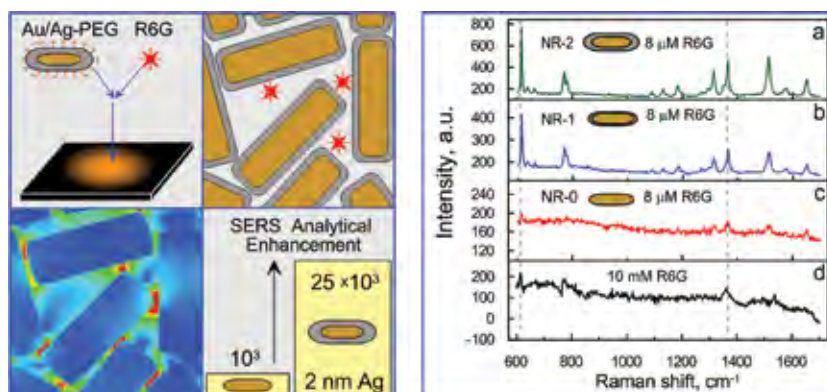


Рис. 9. Принцип получения и применения нового типа SERS-подложек на основе ПЭГ-покрытых золотосеребряных наностержней, assembled на кремниевом вейфере [44] (см. текст). SERS спектры родамина 6G в концентрации 8 мкМ показывают рост аналитического усиления 25 раз до $2,5 \times 10^4$ с увеличением толщины оболочки серебра на золотых наностержнях от 0 (с) до 1 (b) и 2 нм (a). Для сравнения показан обычный спектр КР для 10 мМ R6G (d)

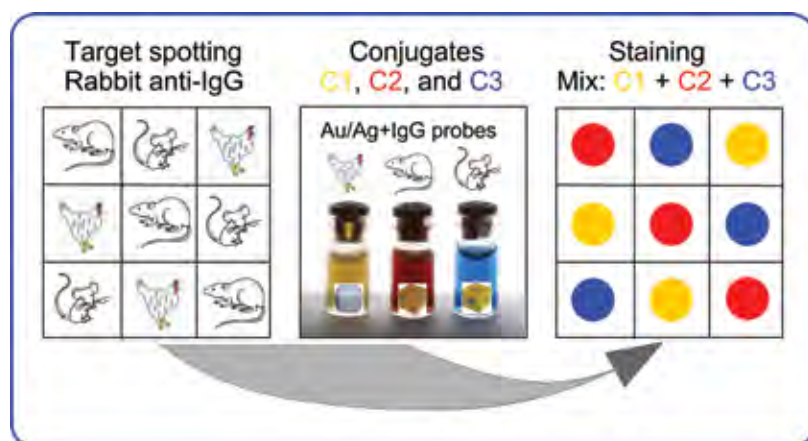


Рис. 10. Схема мультиплексного дот-иммуноанализа с использованием конъюгатов золотосеребряных наноклеток с разными длинами волны плазмонного резонанса, соответствующими желтому, синему и красному цвету коллоидов (фото в центре) [30]. Для иллюстрации принципа на первом этапе на мембрану нанесены три типа молекул-мишеней (в данном примере – кроличьи антикуриновые, антимышьиные и антикрысиные антитела). На втором этапе мембрана окрашивается в смеси конъюгатов наночастиц (C1, C2 и C3). Результатом реакции является появление цветных пятен, позволяющих идентифицировать три типа мишеней

работе [13] были синтезированы конъюгаты золотых наносфер размером 15 нм и золотосеребряных наноклеток размером 50 нм с антителами против Н- и О-антигенов (Н-Аг, О-Аг) бактерий *Azospirillum brasilense* Sp245. Рис. 13 показывает один из примеров мультиплексной иммуно-электронной микроскопии бактерий, позволяющий выявить топографию двух антигенов на поверхности бактерий.

Моделирование оптических свойств ансамблей плазмонных наночастиц

Для эффективного расчета оптических свойств ансамблей наностержней сложной формы и композитных наночастиц были разработаны новые Т-матричные алгоритмы и ФОРТРАН программы [24] (применение метода Т-матриц в плазмонике обсуждается в обобщающем обзоре [38]). При моделировании спектров ансамбля стержней (до 1000 ТЭМ-изображений частиц) с усреднением по ориентациям время вычислений равно 2–10 ч для спектрального интервала 400–1200 нм при шаге 5 нм и точности вычислений более 0,1 %. Эти характеристики существенно превосходят таковые для известных методов дискретных диполей (*Discrete Dipole Approximation, DDA*) и других алгоритмов численного решения задач электромагнитного рассеяния. Метод был проверен на образцах наностержней с плазмонными резонансами на 730, 830 и 970 нм. Показано, что разработанная модель формы частиц в сочетании с данными ТЭМ-анализа большого ансамбля (800–1000 частиц), позволяет

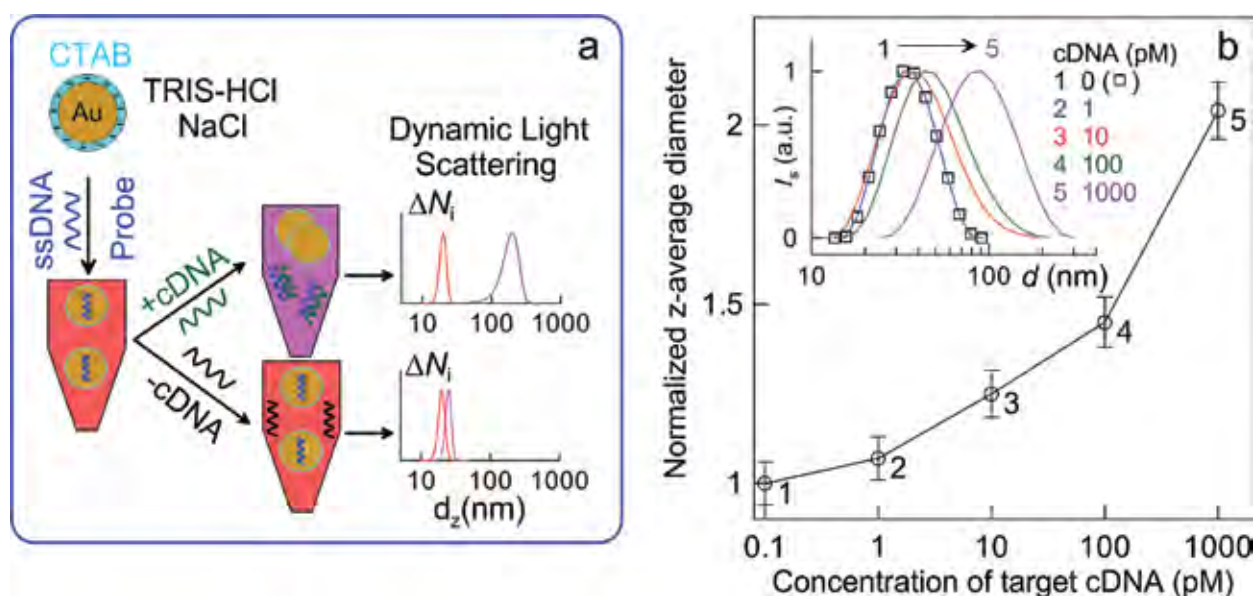


Рис. 11. Колориметрическое определение ДНК с использованием положительно заряженных СТАВ-покрытых золотых наносфер [25] (а). Адсорбция зондовых оцДНК (+cDNA) стабилизирует наночастицы. Образование комплементарных дуплексов ведет к агрегации частиц, изменяет цвет коллоида и регистрируется по увеличению z-среднего размера методом ДРС. Добавление некомплементарной оцДНК (-cDNA) не вызывает агрегации частиц. Справа показана калибровка для определения концентрации мишени по данным ДРС (на вставке) с пределом детекции около 10 пМ

отлично описывать спектр экстинкции стержней, если параметр поверхностного рассеяния электронов выбран равным 1/3.

Исследована проблема стандартизации наночастиц методом динамического рассеяния света (ДРС) на примере золотых коллоидных частиц с диаметрами 10–100 нм [28]. Показано, что в случае сильно рассеивающих частиц с диаметром более 30–40 нм отличие их формы от сферической и влияние вращательной диффузии приводит к появлению ложного пика в области размеров около 5–10 нм. В этом случае некритическое использование метода ДРС может дать неприемлемые результаты по сравнению с данными ТЭМ. Для частиц с диаметром менее 20 нм метод ДРС дает ложный пик в распределении интенсивностей для больших размеров. Предложены методы решения проблемы ложных пиков. Показано, что ширина ДРС-распределения частиц по размерам завышена и не соответствует данным ТЭМ.

Проведено моделирование и измерение спектров экстинкции золотых наноклеток при покрытии их слоем двуокиси кремния разной толщины [40]. Показано, что простая двухслойная модель типа Ми описывает все основные экспериментальные изменения в спектрах экстинкции наноконкомпозитов, обусловленные ростом силикатной оболочки. Этот результат позволяет существенно сократить время расчетов при приемлемой точности моделирования спектров реальных коллоидов, состоящих из наноконкомпозитных частиц с плазмонным ядром и силикатной оболочкой.

Анализ и обобщение данных по синтезу, моделированию и биомедицинским применениям функционализированных золотых наночастиц

В обзоре [8] выполнен критический обзор основных принципов, полученных к настоящему моменту

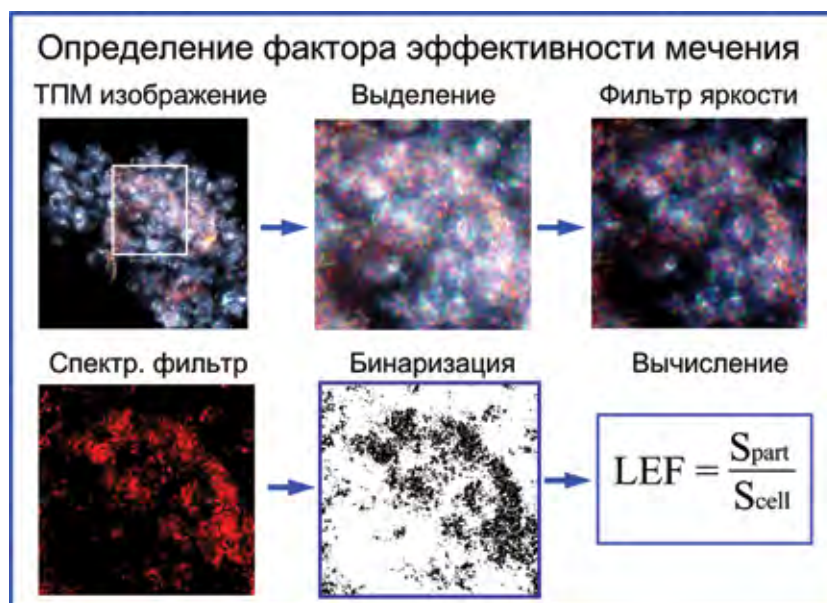


Рис. 12. Алгоритм обработки изображений и вычисления фактора эффективности мечения клеток конъюгатами наноболочек (labeling efficiency factor, LEF). Исходными являются темнопольные изображения меченых клеток (см. текст). Обработка включает выделение участка изображения, настройку контраста, применение фильтров яркости и спектрального фильтра, бинаризацию и вычисление LEF как отношения числа пикселей с частицами к полному числу пикселей, соответствующих клеткам [26]

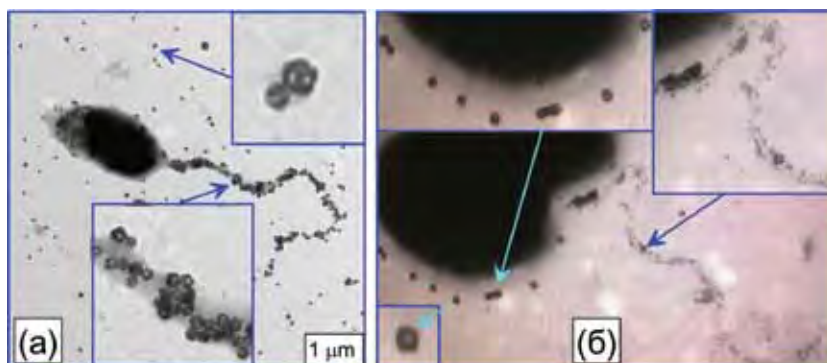


Рис. 13. (а) ТЭМ изображение бактерий *A. brasilense* Sp245, меченных конъюгатами Au-Ag наноклеток с антителами против О-антигенов. Без отмывки О-антигены ЛПС выявляются как на поверхности бактерий, так и на полярном жгутике. (б) ТЭМ изображения бактерий после отмывки и мечения смесью О-специфических конъюгатов (50-нм Au-Ag наноклетки + анти-О-Аг антитела) и Н-специфических конъюгатов (15-нм ЗНЧ + анти-Н-Аг антитела) [13]

результатов и актуальных проблем в области биомедицинских приложений ЗНЧ различного размера, формы и структуры. Основное внимание уделено применению конъюгатов ЗНЧ с различными молекулами-зондами в биомедицинской диагностике и биосенсорике, фототермической и фотодинамической терапии в качестве носителей целевых молекул, а также иммунологическим и токсикологическим свойствам.

Развитие медицинских применений функционализированных наночастиц различной природы (в том числе и конъюгатов ЗНЧ) потребовало специальных исследований их биораспределения, системной цир-

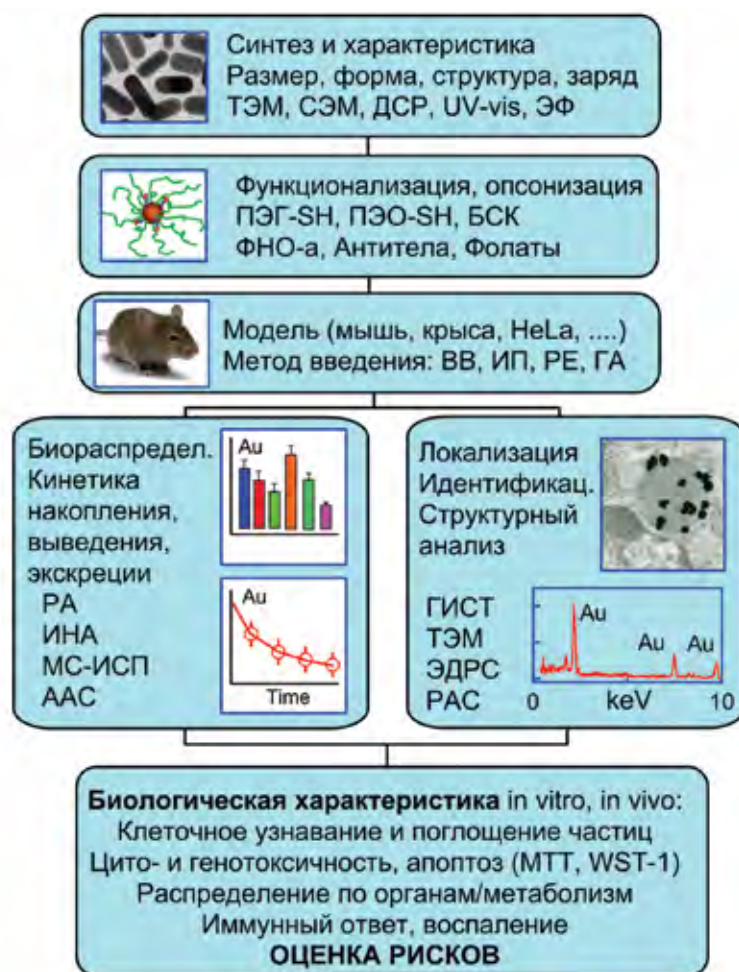


Рис. 14. Обобщенная схема экспериментов по биораспределению (см. подробнее [29]). Первый этап включает синтез наночастиц и их характеристику методами электронной микроскопии (ПЭМ, СЭМ), ДРС и UV-vis спектроскопии, электрофореза (ЭФ) и т.д. Далее частицы функционализируются молекулами ПЭГ-SH, ПЭО-SH, белками сыворотки крови БСК, фактором некроза опухоли ФНО-α и др. лигандами. Конъюгаты вводятся в модель в соответствии с дизайном эксперимента (дозы, кратность, способ введения – внутривенный ВВ, интраперитонеальный ИП, респираторный РЕ, гастроинтестинальный ГЭ). Биораспределение и кинетика накопления/выведения частиц анализируются методами радиоактивного анализа (РА), инструментальной нейтронной активации (ИНА), масс-спектрометрии (МС-ИСП) или ААС. Проводится также идентификация частиц на тканевом и клеточном уровне и локализация ЗНЧ с использованием электронной микроскопии и др. методов [29]. На последнем этапе проводится биологическая характеристика и финальная оценка рисков

куляции, фармакокинетики и выведения из организма, а также возможной цито- и генотоксичности или токсичности на уровне организма. К настоящему моменту эти исследования оформились в новую область наномедицины – нанотоксикологию. В обзоре [22] обобщены и проанализированы данные по биораспределению и токсичности различных типов ЗНЧ в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Литературные данные систематизированы по типу и параметрам частиц, поверхностной функционализации, моделям (клеточные и животные), исследуемым органам, применяемым дозам, способам введения и длительности эксперимента, а также методам оценки токсичности и концентрации ЗНЧ в органах или рас-

пределения по клеткам. На основе критического анализа сделаны обобщенные выводы о ключевых параметрах частиц, способах модификации их поверхности и доз, которые определяют тип и кинетику биораспределения, цитотоксичность и токсичность на уровне организма. Впервые предложена схема планирования экспериментов по биораспределению и токсичности наноматериалов, включающая синтез и характеристику наночастиц, функционализацию их поверхности, дизайн эксперимента *in vivo*, методы отбора и анализа проб, локализации частиц на тканевом и клеточном уровнях, оценку общей, цито- и генотоксичности, финальную оценку рисков (рис. 14) [22, 29].

Использование различных, в том числе и золотых, наночастиц в качестве средств доставки генетического, лекарственного или иного материала внутрь клеток будет одним из ведущих трендов развития современной нанобиотехнологии и ее биомедицинских приложений. Имеющиеся на сегодняшний день данные по проникновению ЗНЧ в клетку еще недостаточны для полного понимания физической химии и биологии эндоцитоза и его зависимости от параметров частиц и типа клеток. В связи с большим интересом к этой проблеме в работе [46] выполнено аналитическое обобщение литературных данных по механизмам проникновения ЗНЧ в клетки. На основе анализа более 250 статей, опубликованных за последние 5 лет, описано современное понимание того, как размер, форма и поверхностные свойства наночастиц определяют эффективность их проникновения в клетки и их внутриклеточный трафик. В частности, особое внимание уделено селективному проникновению в раковые клетки и в клетки иммунной системы. Обсуждаются также современные термодинамические модели, описывающие механизмы эндоцитоза.

В качестве экспериментального примера приведем в заключение

18. Warner S.
Diagnostics + therapy = theranostics // *Scientist*. – 2004. – V. 18. – PP. 38–39.
19. Kelkar S.S., Reineke T.M.
Theranostics: combining imaging and therapy // *Bioconjug. Chem.* – 2011. – V. 22. – PP. 1879–1903.
20. P.E. Chow (Ed.).
Gold nanoparticles: properties, characterization and fabrication. New York, Nova Science Publishers, 2010. – P. 343.
21. Terentyuk G.S., Maksimova I.L., Dikht N.I., Terentyuk A.G., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V.
Cancer laser therapy using gold nanoparticles: Diagnostics, therapy and surgery // *Lasers for medical applications* / Ed. by Jelinkova H. Cambridge (UK), Woodhead Publ. – 2013. – PP. 659–703.
22. Khlebtsov N.G., Dykman L.A.
Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – PP. 1647–1671.
23. Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V., Bibikova O., Terentyuk G., Ivanov A., Rumyantseva V., Shilov I., Ryabova A., Loshchenov V., Khlebtsov N.
Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: Multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization, and photothermalolysis // *ACS Nano*. – 2011. – V. 5. – PP. 7077–7089.
24. Khlebtsov B., Khanadeev V., Pylaev T., Khlebtsov N.
A new T-matrix solvable model for nanorods: TEM-based ensemble simulations supported by experiments // *J. Phys. Chem. C*. – 2011. – V. 115. – PP. 6317–6323.
25. Pylaev T.E., Khanadeev V.A., Khlebtsov B.N., Dykman L.A., Bogatyrev V.A., Khlebtsov N.G.
Colorimetric and dynamic light scattering detection of DNA sequences by using positively charged gold nanorods and nanospheres: A comparative study with gold nanorods // *Nanotechnology*. – 2011. – V. 22. – P. 285501 (11pp).
26. Khanadeev V.A., Khlebtsov B.N., Staroverov S.A., Vidyasheva I.V., Skaptsov A.A., Ileneva E.S., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Khlebtsov N.G.
Quantitative cell bioimaging using gold-nanoshell conjugates and phage antibodies // *J. Biophotonics*. – 2011. – V. 4, N 2. – PP. 74–83.
27. Tuchina E.S., Tuchin V.V., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.
Phototoxic effect of conjugates of plasmon-resonance nanoparticles with indocyanine green dye on *Staphylococcus aureus* induced by IR laser radiation // *Quant. Electron.* – 2011. – V. 41. – PP. 354–359.
28. Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.
On the measurement of gold nanoparticle sizes by the dynamic light scattering method // *Colloid J.* – 2011. – V. 73. – PP. 118–127.
29. Dykman L.A., Khlebtsov N.G.
Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects // *Acta Naturae*. – 2011. – V. 3, N 5. – PP. 18–39.
30. Panfilova E., Shirokov A., Khlebtsov B., Matora L., Khlebtsov N.
Multiplexed dot immunoassay using Ag nanocubes, Au/Ag alloy nanoparticles, and Au/Ag nanocages // *Nano Res.* – 2012. – V. 5, N 2. – PP. 124–134.
31. Khlebtsov B.N., Panfilova E.V., Terentyuk G.S., Maksimova I.L., Ivanov A.V., Khlebtsov N.G.
Plasmonic nanopowders for photothermal therapy of tumors // *Langmuir*. – 2012. – V. 28. – PP. 8994–9002.
32. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Pylaev T.E., Bibikova O.A., Staroverov S.A., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Khlebtsov N.G.
New types of nanomaterials: powders of gold nanospheres, nanorods, nanostars, and gold-silver nanocages // *Nanotechnologies in Russia*. – 2013. – V. 8, N 3–4. – PP. 209–219.
33. Panfilovaa E.V., Khlebtsov B.N., Burov A.M., Khlebtsov N.G.
Study of polyol synthesis reaction parameters controlling high yield of silver nanocubes // *Colloid J.* – 2012. – V. 74. – PP. 99–109.
34. Terentyuk G.S., Ivanov A.V., Polyanskaya N.I., Maksimova I.L., Skaptsov A.A., Chumakov D.S., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.
Photothermal effects induced by laser heating of gold nanorods in suspensions and inoculated tumours during *in vivo* experiments // *Quant. Electron.* – 2012. – V. 42, N 5. – PP. 380–389.
35. Terentyuk G.S., Genina E.A., Bashkatov A.N., Ryzhova M.V., Tsyganova N.A., Chumakov D.S., Khlebtsov B.N., Sazonov A.A., Dolotov L.E., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G., Inozemtseva O.A.
Use of fractional laser microablation and ultrasound to facilitate the delivery of gold nanoparticles into skin *in vivo* // *Quant. Electron.* – 2012. – V. 42. – PP. 471–477.
36. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Minaeva S.A., Tsvetkov M.Y., Bagratashvili V.N., Khlebtsov N.G.
Surface-enhanced Raman scattering platforms on the basis of assembled gold nanorods // *Nanotechnologies in Russia*. – 2012. – V. 7, N 7–8. – PP. 359–369.
37. Tsvetkov M.Yu., Khlebtsov B.N., Panfilova E.V., Bagratashvili V.N., Khlebtsov N.G.
Gold nanorods as a perspective technology platform for SERS analytics // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2013. – V. 83, N 11. – PP. 2203–2211.
38. Khlebtsov N.G.
T-matrix method in plasmonics: an overview // *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*. – 2013. – V. 123. – PP. 184–217.
39. Khlebtsov B.N., Tuchina E.S., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Petrov P.O., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G.
Enhanced photoinactivation of *Staphylococcus aureus* with nanocomposites containing plasmonic particles and hematoporphyrin // *J. Biophotonics*. – 2013. – V. 6, N 4. – PP. 338–351.
40. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Inozemtseva O.A., Burov A.M., Khlebtsov N.G.
A simple Mie-type model for silica-coated gold nanocages // *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*. – 2013. – V. 121. – PP. 23–29.
41. Pylaev T.E., Volkova E.K., Kochubey V.I., Bogatyrev V.A., Khlebtsov N.G.
DNA detection assay based on fluorescence quenching of Rhodamine B by gold nanoparticles: the optical mechanisms // *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*. – 2013. – V. 131. – PP. 34–42.
42. Tsvetkov M.Y., Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Bagratashvili V.N., Timashev P.S., Samoylovich M.I., Khlebtsov N.G.
SERS substrates formed by gold nanorods deposited on colloidal silica films // *Nanoscale Res. Lett.* – 2013. – V. 8. – PP. 250 (1–9).
43. Panfilova E.V., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.
Synthesis and optical properties of poly(N-isopropylacrylamide) nanogel containing silver nanoparticles // *Colloid J.* – 2013. – V. 75, N 3. – PP. 333–338.
44. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Tsvetkov M.Yu., Bagratashvili V.N., Khlebtsov N.G.
SERS substrates based on self-assembled PEGylated gold and gold-silver core-shell nanorods // *J. Phys. Chem. C*. – 2013. – V. 117, N 44. – PP. 23162–23171.
45. Tsyganova N.A., Khairullin R.M., Terentyuk G.S., Khlebtsov B.N., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Erykov S.N., Khlebtsov N.G.
Penetration of pegylated gold nanoparticles through rat placental barrier // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – V. 157, N 3. – PP. 383–385.
46. Dykman L.A., Khlebtsov N.G.
Uptake of engineered gold nanoparticles into mammalian cells // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114, N 2. – PP. 1258–1288.
47. Skrabalak S.E., Au L., Li X., Xia Y.
Facile synthesis of Ag nanocubes and Au nanocages // *Nat. Protocols*. – 2007. – V. 2. – PP. 2182–2190.
48. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Maksimova I.L., Terentyuk G.S., Khlebtsov N.G.
Silver nanocubes and gold nanocages: fabrication and optical and photothermal properties with gold nanorods. // *Nanotechnologies in Russia*. – 2010. – V. 5, N 7–8. – PP. 454–468.
49. Khlebtsov B.N., Dykman L.A., Bogatyrev V.A., Zharov V.P., Khlebtsov N.G.
A solid-phase dot assay using silica/gold nanoshells // *Nanoscale Res. Lett.* – 2007. – V. 2. – PP. 6–11.
50. Yang H., Sun C., Fan Z., Tian X., Yan L., Du L., Liu Y., Chen C., Liang X.J., Anderson G.J., Keelan J.A., Zhao Y., Nie G.
Effects of gestational age and surface modification on materno-fetal transfer of nanoparticles in murine pregnancy // *Sci. Rep.* – 2012. – V. 2. – P. 847. DOI:10.1038/srep00847.

English

Fabrication, Optical Properties and Biomedical Applications of Conjugates of Metallic and Composite Multifunctional Nanoparticles with Controllable Parameters of Plasmon Resonance and Surface Functionalization By Probing Molecules*

Nikolai G. Khlebtsov –
Doctor of Sciences, Professor,
Head of the Laboratory,
Institute of Biochemistry and
Physiology of Plants and
Microorganisms Russian Academy
of Sciences (IBPPM RAS),
13, Prospekt Entuziastov,
Saratov, 410049, Russia
e-mail: khlebtsov@ibppm.sgu.ru

Lev A. Dykman –
Doctor of Sciences, Associate Professor,
Lead Researcher,
Institute of Biochemistry and
Physiology of Plants and
Microorganisms Russian Academy
of Sciences (IBPPM RAS),
13, Prospekt Entuziastov,
Saratov, 410049, Russia
e-mail: dykman@ibppm.sgu.ru

Boris N. Khlebtsov –
Doctor of Sciences,
Lead Researcher,
Institute of Biochemistry and
Physiology of Plants and
Microorganisms Russian Academy
of Sciences (IBPPM RAS),
13, Prospekt Entuziastov,
Saratov, 410049, Russia
e-mail: bkhl@ibppm.sgu.ru

Vitaly A. Khanadeev –
PhD, Senior Researcher,
Institute of Biochemistry and
Physiology of Plants and
Microorganisms Russian Academy
of Sciences (IBPPM RAS),
13, Prospekt Entuziastov, Saratov, 410049, Russia
e-mail: khanadeev@ibppm.sgu.ru

Elizaveta V. Panfilova –
PhD, Junior Researcher,
Institute of Biochemistry and
Physiology of Plants and
Microorganisms Russian Academy
of Sciences (IBPPM RAS),
13, Prospekt Entuziastov, Saratov, 410049, Russia
e-mail: eliza_panfilova@ibppm.sgu.ru

Abstract

Laboratory technologies of synthesis of composite nanoparticles containing plasmon resonant core (gold nanospheres, nanoshells, nanorods and gold-silver nanocages) and silica shell doped with photosensitizer with tuning of optical properties in visible and infrared regions were developed. Composite nanoparticles were utilized for effective combined photothermal and photodynamic inactivation of pathogenic bacteria and grafted tumors in rats. New types of nanomaterials – powders of gold and gold-silver nanoparticles easy soluble in water media without any additional manipulations and maintaining all properties of parent colloids were synthesized. The nanopowders were investigated with *in vitro* and *in vivo* experimental models for the first time. The nanoparticle powders can be stored for a long time under usual conditions which significantly simplifies the transfer of laboratory technologies to clinics. In particular, of the gold nanorod powders were used for photothermolysis of xenografted tumors in mice and rats. Technologies for analysis of small amounts (μL) of chemical and biological analytes by surface-enhanced Raman scattering (SERS) were developed with using the nanoparticle powders. Samples of SERS substrates containing gold and gold-silver nanorods assembled on silicon wafers and on monolayers of silica nanoparticles were synthesized and investigated. A multiplexed dot immunoassay based on conjugates of gold-silver nanocages for simultaneous one-step determination of several types of target molecules and a method for simultaneous determination of several antigen localization on

* The work was financially supported by RFBR (projects № 11-02-00128a, № 13-02-12413_ofi_m2). Research conducted by V.A.Khanadeyeva and E.V. Panfilova was supported by the Russian Scientific Foundation RNF 14-13-01167 and presidential scholarships SP-83.2012.4 and CII-3575.2013.4.)

the surface of bacteria cells were developed. A method of oligonucleotide detection based on positively charged gold nanospheres is described. The underlying mechanisms of a fluorescent test for gold nanoparticle mediated DNA detection were investigated. The detection limit of the fluorescent method is about 30-100 pM. New computational models for effective calculation of optical properties of nanorods with complicated form and composite nanoparticles were developed. A two-layered Mie-type model is shown to be effective in describing experimental changes in extinction spectra of nanocomposites caused by growth of silica shell. Problems of nanoparticle standardization by dynamic light scattering method were investigated. Generalized analytical reviews of the current state of biodistribution, toxicity and biosafety of gold nanomaterials, current trends in the use of gold nanoparticles in biomedicine mechanisms of penetration of nanoparticles in animal cells were published.

Key words: metallic nanoparticles, plasmon resonance, functionalized nanoparticles, powders of plasmonic nanoparticles, composite nanoparticles, silica nanospheres, surface enhanced Raman scattering (SERS), bioimaging, solid phase immunoassay, photothermal and photodynamic laser therapy, uptake of nanoparticles by cells, toxicity of nanoparticles.

References

1. **Sau T.K., Goia D.V.**
Biomedical applications of gold nanoparticles // In: Fine particles in medicine and pharmacy / E. Matijević (Ed.). New York, Springer, 2012. – PP. 101–145.
2. **Mayer K.M., Hafner J.H.**
Localized surface plasmon resonance sensors // Chem. Rev. – 2011. – V. 111. – P. 3828–3857.
3. **Giljohann D.A., Seferos D.S., Daniel W.L., Massich M.D., Patel P.C., Mirkin C.A.**
Gold nanoparticles for biology and medicine // Angew. Chem., Int. Ed. – 2010. – V. 49. – PP. 3280–3294.
4. **Yu M.K., Park J., Jon S.**
Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy // Theranostics. – 2012. – V. 2. – PP. 3–34.
5. **Luo P.G., Stutzenberger F.J.**
Nanotechnology in the detection and control of microorganisms // Adv. Appl. Microbiol. – 2008. – V. 63. – PP. 145–181.
6. **Kennedy L.C., Bickford L.R., Lewinski N.A., Coughlin A.J., Hu Y., Day E.S., West J.L., Drezek R.A.**
A new era for cancer treatment: gold-nanoparticle-mediated thermal therapies // Small. – 2011. – V. 7. – PP. 169–183.
7. **Pissuwan D., Niidome T., Cortie M.B.**
The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems // J. Control. Release. – 2011. – V. 149. – PP. 65–71.
8. **Dykman L., Khlebtsov N.**
Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives // Chem. Soc. Rev. – 2012. – V. 41. – PP. 2256–2282.
9. **Dreaden E.C., Alkilany A.M., Huang X., Murphy C.J., El-Sayed M.A.**
The golden age: gold nanoparticles for biomedicine // Chem. Soc. Rev. – 2012. – V. 41. – PP. 2740–2779.
10. **Khlebtsov N.G.**
Optics and biophotonics of nanoparticles with a plasmon resonance // Quant. Electron. – 2008. – V. 38. – PP. 504–529.
11. **Stockman M.I.**
Nanoplasmonics: past, present, and glimpse into future // Optics Express. – 2011. – V. 19. – PP. 22029–22106.
12. **Boisselier E., Astruc D.**
Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity // Chem. Soc. Rev. – 2009. – V. 38. – PP. 1759–1782.
13. **Khlebtsov N., Bogatyrev V., Dykman L., Khlebtsov B., Staroverov S., Shirokov A., Matora L., Khanadeev V., Pylaev T., Tsyganova N., Terentyuk G.**
Analytical and theranostic applications of gold nanoparticles and multifunctional nanocomposites // Theranostics. – 2013. – V. 3. – PP. 167–180.
14. **Sapsford K.E., Algar W.R., Berti L., Gemmill K.B., Casey B.J., Oh E., Stewart M.H., Medintz I.L.**
Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology // Chem. Rev. – 2013. – V. 113. – PP. 1904–2074.
15. **Picard F.J., Bergeron M.G.**
Rapid molecular theranostics in infectious diseases // Drug. Discov. Today. – 2002. – V. 7. – PP. 1092–1101.
16. **Lammers T., Aime S., Hennink W.E., Storm G., Kiessling F.**
Theranostic nanomedicine // Acc. Chem. Res. – 2011. – V. 44. – PP. 1029–1038.
17. **Funkhouser J.**
Reinventing pharma: the theranostic revolution // Curr. Drug. Discov. – 2002. – V. 2. – PP. 17–19.
18. **Warner S.**
Diagnostics + therapy = theranostics // Scientist. – 2004. – V. 18. – PP. 38–39.
19. **Kelkar S.S., Reineke T.M.**
Theranostics: combining imaging and therapy // Bioconjug. Chem. – 2011. – V. 22. – PP. 1879–1903.
20. **P.E. Chow (Ed.).**
Gold nanoparticles: properties, characterization and fabrication. New York, Nova Science Publishers, 2010. – P. 343.
21. **Terentyuk G.S., Maksimova I.L., Dikht N.I., Terentyuk A.G., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V.**
Cancer laser therapy using gold nanoparticles: Diagnostics, therapy and surgery // Lasers for medical applications / Ed. by Jelinkova H. Cambridge (UK), Woodhead Publ. – 2013. – PP. 659–703.
22. **Khlebtsov N.G., Dykman L.A.**
Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies // Chem. Soc. Rev. – 2011. – V. 40. – PP. 1647–1671.
23. **Khlebtsov B., Panfilova E., Khanadeev V., Bibikova O., Terentyuk G., Ivanov A., Rumyantseva V., Shilov I., Ryabova A., Loshchenov V., Khlebtsov N.**
Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: Multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization, and photothermolysis // ACS Nano. – 2011. – V. 5. – PP. 7077–7089.
24. **Khlebtsov B., Khanadeev V., Pylaev T., Khlebtsov N.**
A new T-matrix solvable model for nanorods: TEM-based ensemble simulations supported by experiments // J. Phys. Chem. C. – 2011. – V. 115. – PP. 6317–6323.
25. **Pylaev T.E., Khanadeev V.A., Khlebtsov B.N., Dykman L.A., Bogatyrev V.A., Khlebtsov N.G.**

- Colorimetric and dynamic light scattering detection of DNA sequences by using positively charged gold nanorods and nanospheres: A comparative study with gold nanorods // *Nanotechnology*. – 2011. – V. 22. – P. 285501 (11pp).
26. **Khanadeev V.A., Khlebtsov B.N., Staroverov S.A., Vidyasheva I.V., Skaptsov A.A., Ileneva E.S., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Khlebtsov N.G.**
Quantitative cell bioimaging using gold-nanoshell conjugates and phage antibodies // *J. Biophotonics*. – 2011. – V. 4, N 2. – PP. 74–83.
 27. **Tuchina E.S., Tuchin V.V., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.**
Phototoxic effect of conjugates of plasmon-resonance nanoparticles with indocyanine green dye on *Staphylococcus aureus* induced by IR laser radiation // *Quant. Electron.* – 2011. – V. 41. – PP. 354–359.
 28. **Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.**
On the measurement of gold nanoparticle sizes by the dynamic light scattering method // *Colloid J.* – 2011. – V. 73. – PP. 118–127.
 29. **Dykman L.A., Khlebtsov N.G.**
Gold nanoparticles in biology and medicine: recent advances and prospects // *Acta Naturae*. – 2011. – V. 3, N 5. – PP. 18–39.
 30. **Panfilova E., Shirokov A., Khlebtsov B., Matora L., Khlebtsov N.**
Multiplexed dot immunoassay using Ag nanocubes, Au/Ag alloy nanoparticles, and Au/Ag nanocages // *Nano Res.* – 2012. – V. 5, N 2. – PP. 124–134.
 31. **Khlebtsov B.N., Panfilova E.V., Terentyuk G.S., Maksimova I.L., Ivanov A.V., Khlebtsov N.G.**
Plasmonic nanopowders for photothermal therapy of tumors // *Langmuir*. – 2012. – V. 28. – PP. 8994–9002.
 32. **Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Pylaev T.E., Bibikova O.A., Staroverov S.A., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Khlebtsov N.G.**
New types of nanomaterials: powders of gold nanospheres, nanorods, nanostars, and gold–silver nanocages // *Nanotechnologies in Russia*. – 2013. – V. 8, N 3–4. – PP. 209–219.
 33. **Panfilova E.V., Khlebtsov B.N., Burov A.M., Khlebtsov N.G.**
Study of polyol synthesis reaction parameters controlling high yield of silver nanocubes // *Colloid J.* – 2012. – V. 74. – PP. 99–109.
 34. **Terentyuk G.S., Ivanov A.V., Polyanskaya N.I., Maksimova I.L., Skaptsov A.A., Chumakov D.S., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.**
Photothermal effects induced by laser heating of gold nanorods in suspensions and inoculated tumours during *in vivo* experiments // *Quant. Electron.* – 2012. – V. 42, N 5. – PP. 380–389.
 35. **Terentyuk G.S., Genina E.A., Bashkatov A.N., Ryzhova M.V., Tsyganova N.A., Chumakov D.S., Khlebtsov B.N., Sazonov A.A., Dolotov L.E., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G., Inozemtseva O.A.**
Use of fractional laser microablation and ultrasound to facilitate the delivery of gold nanoparticles into skin *in vivo* // *Quant. Electron.* – 2012. – V. 42. – PP. 471–477.
 36. **Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Minaeva S.A., Tsvetkov M.Y., Bagratashvili V.N., Khlebtsov N.G.**
Surface-enhanced Raman scattering platforms on the basis of assembled gold nanorods // *Nanotechnologies in Russia*. – 2012. – V. 7, N 7–8. – PP. 359–369.
 37. **Tsvetkov M.Yu., Khlebtsov B.N., Panfilova E.V., Bagratashvili V.N., Khlebtsov N.G.**
Gold nanorods as a perspective technology platform for SERS analytics // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2013. – V. 83, N 11. – PP. 2203–2211.
 38. **Khlebtsov N.G.**
T-matrix method in plasmonics: an overview // *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*. – 2013. – V. 123. – PP. 184–217.
 39. **Khlebtsov B.N., Tuchina E.S., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Petrov P.O., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G.**
Enhanced photoinactivation of *Staphylococcus aureus* with nanocomposites containing plasmonic particles and hematoporphyrin // *J. Biophotonics*. – 2013. – V. 6, N 4. – PP. 338–351.
 40. **Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Panfilova E.V., Inozemtseva O.A., Burov A.M., Khlebtsov N.G.**
A simple Mie-type model for silica-coated gold nanocages // *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*. – 2013. – V. 121. – PP. 23–29.
 41. **Pylaev T.E., Volkova E.K., Kochubey V.I., Bogatyrev V.A., Khlebtsov N.G.**
DNA detection assay based on fluorescence quenching of Rhodamine B by gold nanoparticles: the optical mechanisms // *J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer*. – 2013. – V. 131. – PP. 34–42.
 42. **Tsvetkov M.Y., Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Bagratashvili V.N., Timashev P.S., Samoylovich M.I., Khlebtsov N.G.**
SERS substrates formed by gold nanorods deposited on colloidal silica films // *Nanoscale Res. Lett.* – 2013. – V. 8. – PP. 250 (1–9).
 43. **Panfilova E.V., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G.**
DNA detection and optical properties of poly(N-isopropylacrylamide) nanogel containing silver nanoparticles // *Colloid J.* – 2013. – V. 75, N 3. – PP. 333–338.
 44. **Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Tsvetkov M.Yu., Bagratashvili V.N., Khlebtsov N.G.**
SERS substrates based on self-assembled PEGylated gold and gold–silver core–shell nanorods // *J. Phys. Chem. C*. – 2013. – V. 117, N 44. – PP. 23162–23171.
 45. **Tsyganova N.A., Khairullin R.M., Terentyuk G.S., Khlebtsov B.N., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Erykov S.N., Khlebtsov N.G.**
Penetration of pegylated gold nanoparticles through rat placental barrier // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – V. 157, N 3. – PP. 383–385.
 46. **Dykman L.A., Khlebtsov N.G.**
Uptake of engineered gold nanoparticles into mammalian cells // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114, N 2. – PP. 1258–1288.
 47. **Skrabalak S.E., Au L., Li X., Xia Y.**
Facile synthesis of Ag nanocubes and Au nanocages // *Nat. Protocols*. – 2007. – V. 2. – PP. 2182–2190.
 48. **Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Maksimova I.L., Terentyuk G.S., Khlebtsov N.G.**
Silver nanocubes and gold nanocages: fabrication and optical and photothermal properties with gold nanorods. // *Nanotechnologies in Russia*. – 2010. – V. 5, N 7–8. – PP. 454–468.
 49. **Khlebtsov B.N., Dykman L.A., Bogatyrev V.A., Zharov V.P., Khlebtsov N.G.**
A solid-phase dot assay using silica/gold nanoshells // *Nanoscale Res. Lett.* – 2007. – V. 2. – PP. 6–11.
 50. **Yang H., Sun C., Fan Z., Tian X., Yan L., Du L., Liu Y., Chen C., Liang X.J., Anderson G.J., Keelan J.A., Zhao Y., Nie G.**
Effects of gestational age and surface modification on maternal-fetal transfer of nanoparticles in murine pregnancy // *Sci. Rep.* – 2012. – V. 2. – P. 847. DOI:10.1038/srep00847.

Нелинейная атмосферная оптика фемтосекундного филамента и новые лазерные технологии*

Кандидов В.П.

Представлено современное состояние исследований явления филаментации фемтосекундного лазерного излучения в атмосфере. Обсуждаются новые лазерные технологии фемтосекундной атмосферной оптики и средства их практической реализации в реальной атмосфере как многокомпонентной случайно-неоднородной среде. Рассматриваются новые перспективы в повышении эффективности переноса и локализации лазерной энергии высокой плотности «световыми» пулями при пространственно-временной компрессии светового поля в филаменте излучения среднего ИК-диапазона.

Ключевые слова: филаментация, фемтосекундные импульсы, плазменные каналы, световые пули, атмосферная оптика, управление филаментацией.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 00-02-17497-а, 03-02-16939-а, 06-02-08004-офи, 08-02-0017-а, 11-02-00556-а, 11-02-01100-а, 11-02-90421-Укр_ф_а, 13-02-90476-Укр_ф_а, 14-22-02025-офи_м)

В лазерных технологиях атмосферной оптики ключевые проблемы связаны с зондированием окружающей среды и переносом энергии лазерного излучения на открытых трассах. Для квазинепрерывного излучения высокой мощности, источники которого интенсивно разрабатывались в 1960–80–х гг., низкороговые нелинейные эффекты самовоздействия фатально ограничивали эффективность лазерных систем [1, 2]. С созданием фемтосекундных лазеров открылись принципиально новые перспективы в развитии лазерных технологий.

Филаментация фемтосекундного излучения

На импульсы фемтосекундной длительности влияют «медленные» низкороговые нелинейные эффекты, обусловленные термализацией поглощенного лазерного излучения, и трансформация лазерного излучения при распространении определяется «быстрыми» нелинейностями, такими как эффект Керра и фотоионизация среды [1]. В импульсах, пиковая мощность которых превышает критическую мощность самофокусировки, интенсивность лавинообразно возрастает с приближением к нелинейному фокусу. При достижении порога фотоионизации в воздухе образуется лазерная плазма, дефокусировка в которой ограничивает рост интенсивности в нелинейном фокусе [3, 4]. Самофокусировка излучения начинается в центре импульса, где мощность максимальна, и затем последовательно развивается

в менее мощных временных слоях его переднего фронта. При этом временные слои импульса, следующие за сфокусировавшимся, испытывают в наведенной лазерной плазме абберационную дефокусировку, при которой в них образуется совокупность колец в распределении интенсивности (рис. 1).

Тонкая нить филамента представляет собой непрерывное множество нелинейных фокусировок, образующихся при распространении импульса. В результате формируется протяженный филамент, в котором высокая локализации лазерной энергии переносится вместе с импульсом в открытом пространстве на расстояние в несколько десятков и сотен метров. Интенсивность в филаменте ограничивается вследствие динамического баланса оптической силы нелинейных линз керровской фокусировки и дефокусировки в наведенной лазерной плазме [5, 6], а в условиях сильной дисперсии также дополнительного вклада в изменение интенсивности, вызванного трансформацией импульса во времени. Диаметр филамента в воздухе составляет около 100 мкм для излучения на длине волны 800 нм и возрастает с ее увеличением. Пиковая интенсивность в филаменте излучения видимого и ближнего ИК-диапазона слабо зависит от длины волны и достигает $10^{13} \div 10^{14}$ Вт/см² [7,8].



КАНДИДОВ

Валерий Петрович

доктор физико-математических наук,
профессор Физического факультета
МГУ имени М.В.Ломоносова.

Филамент импульса в объеме прозрачной среды является самоформирующейся направляющей системой, в которой происходит пространственная фильтрация излучения и выделение фундаментальной моды. Высокая интенсивность светового поля на значительной длине в филаменте и фемтосекундное время взаимодействия излучения со средой создают уникальные условия для нелинейно-оптического преобразования. Нелинейная оптика филаментации включает вопросы формирования широкополосного суперконтинуума и конической эмиссии, преобразования частоты, генерации терагерцового излучения, самокомпрессии импульса, образования световых пульс, когерентного усиления рассеянного излучения в канале филамента.

Плазменные каналы и суперконтинуум филаментов

Филаментация фемтосекундного излучения сопровождается формированием плазменных каналов, в которых концентрация электронов составляет порядка 10^{14} – 10^{15} см⁻³. При этом в воздухе плотность плазмы в филаменте УФ-импульса на порядок меньше, чем ИК-импульса при одном и том же превышении критической мощности самофокусировки [9] (рис. 2). Проводящие плазменные каналы филаментов рассматриваются как средство инициирования управляемого стока электрического заряда для защиты жизненно важных объектов от разряда молний. В воздухе время жизни плазменного канала определяется процессами электрон-ионной рекомбинации и захвата свободных электронов молекулами кислорода с образованием малоподвижных отрицательных ионов и составляет согласно различным экспериментальным данным $3 \div 10$ нс [1]. В пространстве плазменный канал представляет собой токопроводящую плазменную нить длиной $L_{\text{wg}} = 1\text{--}3$ м, которая со скоро-

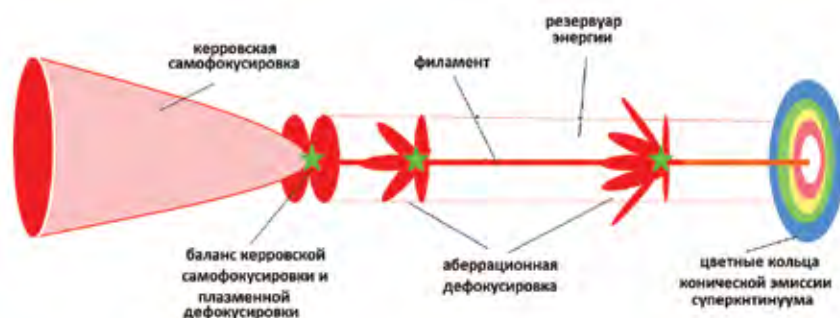


Рис. 1. Качественная картина филаментации фемтосекундного импульса [4]

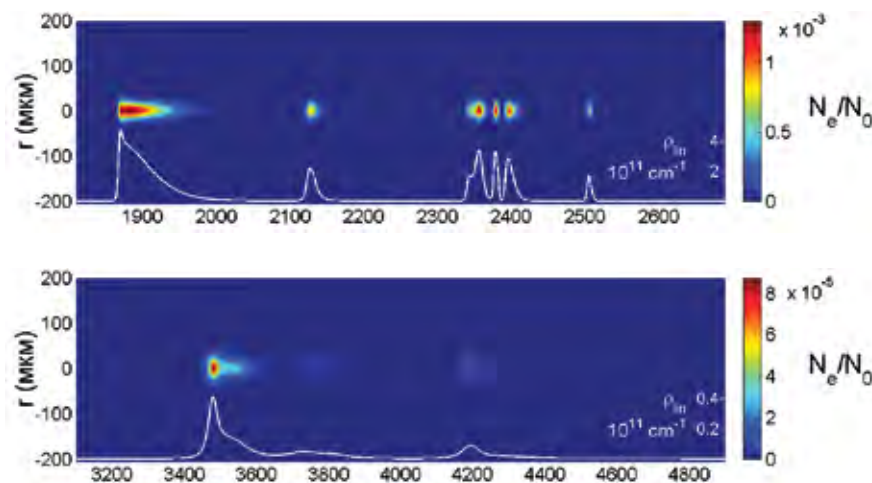


Рис. 2. Распределение концентрации электронов $N_e(r, z)$ и ее изменение на оси $N_e(r=0, z)$ в плазменных каналах при филаментации в воздухе излучения длительностью 100 фс на длине волны 800 нм а) и 248 нм б), пиковой мощностью 2,7 и 0,07 МДж, соответственно, при фокусировке на расстояние 50 м [9]

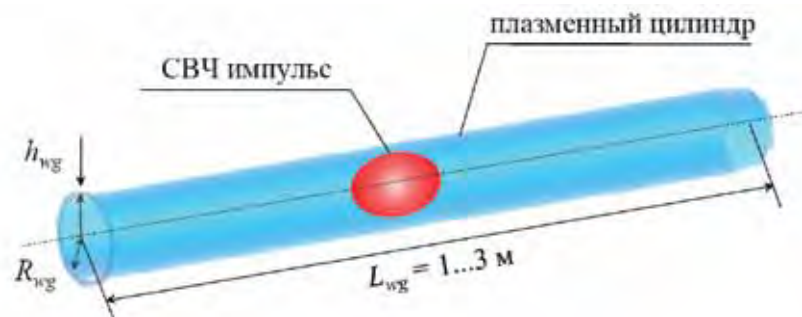


Рис. 3. Динамический СВЧ-волновод, сформированный множеством плазменных каналов фемтосекундных филаментов, которые расположены на поверхности цилиндра. L_{wp} , R_{wp} , h_{wp} – длина, радиус и толщина стенок волновода [12]

стью света летит вместе с лазерным импульсом на десятки и сотни метров. Идея создания в открытом воздухе динамических волноводов для направленной передачи СВЧ-излучения впервые высказана в [10] и обоснована в [11, 12] на основе численного моделирования (рис. 3). Последующие эксперименты, выполненные в [13], продемонстрировали принципиальную возможность снижения потерь при канализовании СВЧ-излучения с помощью плазменных каналов филаментов.

С фемтосекундной филаментацией связаны перспективы в развитии новых лазерных технологий для мониторинга и зондирования окружающей среды [14, 15]. В филаменте с высокой пространственно-временной локализацией излучения сильное нелинейно-оптическое взаимодействие излучения со средой вызывает изменения формы импульса и трансформацию его спектра [16]. Вследствие пространственно-временной самомодуляции фазы светового поля, вызванной взаимодействием фемтосекундного излучения со средой в условиях филаментации, формируется широкополосный суперконтинуум и коническая эмиссия в антистоксовой области спектра. Спектральная полоса широкополосного суперконтинуума при филаментации в воздухе импульса ближнего ИК-диапазона простирается от 500 нм до 4,5 мкм. Высокая направленность и фемтосекундная длительность излучения суперконтинуума, его широкая полоса, охватывающая видимый, ближний и средний инфракрасный диапазоны волн, в которых лежат линии поглощения загрязняющих веществ, открывают принципиально новые возможности в спектрально-временном анализе окружающей среды с высоким пространственным разрешением. Примером дистанционного зондирования атмосферы широкополосным суперконтинуумом филамента являются эксперименты по регистрации спектров поглощения паров воды на высоте 4,5 км, которые выполнены на тераваттном комплексе *Teramobile* [17]. Высокая плотность энергии, которая переносится филаментом на большие расстояния, является основой для развития методов флуоресцентной и эмиссионной спектроскопии для дистанционного зондирования в атмосфере загрязняющих веществ, металлических и диэлектрических мишеней, аэрозолей биологического происхождения.

Филаментация в атмосфере

Практическая реализация фемтосекундных лазерных технологий в атмосферной оптике требует исследования и решения широкого круга проблем, связанных с филаментацией излучения в атмосфере как многокомпонентной случайно-неоднородной среде [18, 19]. Вследствие высокой стоимости и сложности натурных экспериментов по филаментации в реальных атмосферных условиях большая роль в этих исследованиях принадлежит численному моделированию как средству прогнозирования ожидаемых эффектов.

Турбулентные флуктуации показателя преломления в атмосфере, которые характеризуются широким пространственным спектром, вызывают случайное зарождение и блуждание филаментов на

открытой трассе [20, 21]. При этом атмосферные неоднородности одного и того же размера являются мелкомасштабными для излучения на стадии зарождения филаментов и крупномасштабными для образовавшихся филаментов [22]. Этим объясняется определяющая роль турбулентности в зарождении и стохастизации филаментации и ее слабое влияние на сформировавшиеся филаменты. В импульсах, пиковая мощность которых в десятки и более раз превышает критическую мощность самофокусировки, развивается множественная филаментация, при которой образование первичных филаментов сменяется зарождением вторичных на возмущениях интенсивности, возникающих при интерференции излучения, дефокусированного в плазме образовавшихся ранее филаментов [23, 24]. В атмосфере формируется пучок стохастического множества филаментов, число которых в пучке увеличивается с расстоянием при случайном зарождении вторичных филаментов в условиях турбулентности [25]. Средний радиус пучка филаментов и расстояние до его образования возрастают при увеличении на трассе структурной постоянной атмосферной турбулентности. Однако ухудшение пространственной когерентности излучения в условиях сильной турбулентности может подавить самофокусировку лазерного пучка на начальной стадии процесса филаментации.

Случайное зарождение филаментов инициируется также в результате многократного когерентного рассеяния фемтосекундного излучения на мелких каплях дождя [26] и частицах атмосферного аэрозоля при невысокой оптической толщине (рис. 4) [27]. С увеличением плотности аэрозоля возрастает влияние ослабления излучения, вызванного рассеянием, и число филаментов сокращается. Аэрозольное рассеяние в условиях атмосферной турбулентности увеличивает расстояние до стар-

та множественной филаментации фемтосекундного излучения [28].

Управление филаментацией на атмосферных трассах

Ключевой проблемой атмосферной оптики мощного фемтосекундного излучения является управление процессом филаментации для формирования высокой интенсивности лазерного излучения в заданной области на трассе. В обычных условиях филаментация тераваттного фемтосекундного излучения на длине волны 800 нм развивается в воздухе на расстоянии нескольких десятков метров от выходной апертуры. Для увеличения расстояния до старта филамента и образования его в заданной области на трассе возможно управление временными и/или пространственными параметрами лазерного излучения. Анализ показывает [29], что при увеличении длительности и, соответственно, снижении пиковой мощности спектрально ограниченного импульса заданной мощности повышается эффективность переноса лазерной энергии при филаментации. Количество энергии высокой плотности в филаменте и протяженность непрерывной области ее локализации увеличивается вследствие достижения режима, близкого к каналированию излучения с низкими потерями энергии при мягком балансе керровской и плазменной нелинейностей. На практике увеличение длительности и, соответственно, расстояния до старта филаментации при снижении пиковой мощности осуществляется фазовой модуляцией импульса фемтосекундного лазера. Для излучения ближнего ИК-диапазона воздух является средой с нормальной дисперсией и при отрицательной фазовой модуляции происходит компрессия импульса, что увеличивает протяженность филамента [30]. Однако ухудшение когерентности излучения при распространении в условиях атмосферной турбулент-

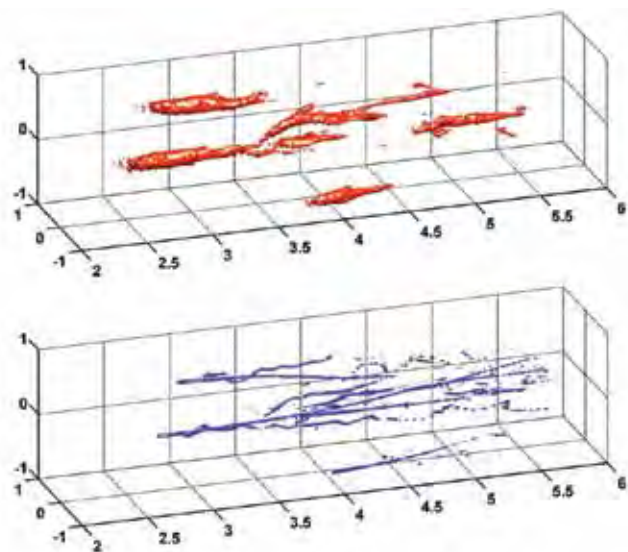


Рис. 4. Пространственное распределение плотности энергии (а) и концентрации электронов (б) при множественной филаментации в водном аэрозоле фемтосекундного излучения на длине волны 800 нм, длительностью 280 фс, пиковой мощностью 200 ГВт, радиус пучка 2,5 мм. Концентрация монодисперсного аэрозоля 100 см^{-3} , радиус частиц 15 мкм [27]

ности значительно уменьшает число филаментов на протяженной трассе [31]. Наиболее эффективным средством позиционирования филаментов в турбулентной атмосфере на километровых трассах является использование пучков диаметром несколько десятков сантиметров с фокусным расстоянием, незначительно превышающим дистанцию до требуемого старта филаментации [32].

Световые пули

Новые перспективы в повышении эффективности переноса и локализации лазерной энергии высокой плотности связаны со «световыми» пулями – режимом, при котором достигается пространственно-временная компрессия светового поля в филаменте (рис. 5). Формирование последовательности световых пуль в филаменте фемтосекундного импульса при аномальной дисперсии групповой скорости предсказано в [33] на основе численного моделирования и подтверждено в лабораторных экспериментах по филаментации в плавленом кварце излучения

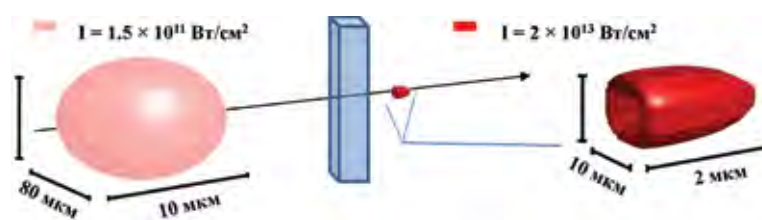


Рис. 5. Качественная картина формирования световой пули при филаментации в плавленом кварце волнового пакета на длине волны 1800 нм, пиковой интенсивностью $1,5 \cdot 10^{11} \text{ Вт/см}^2$

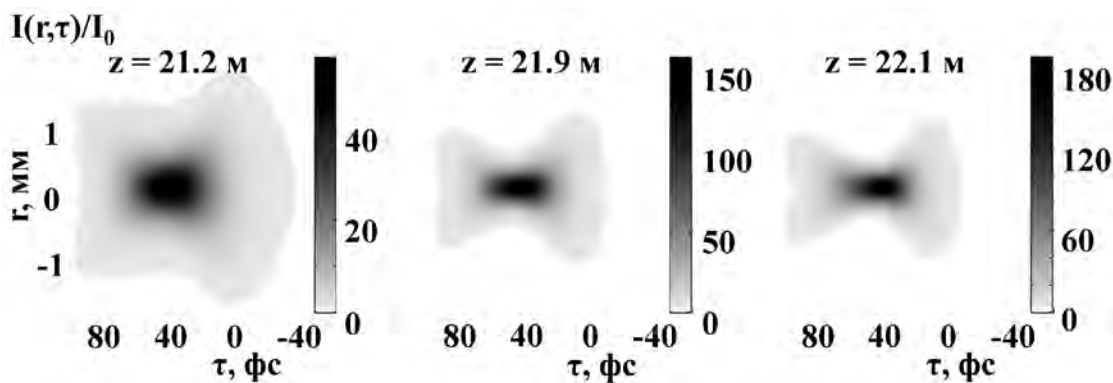


Рис. 6. Распределение интенсивности $I(t)/I_0$ фемтосекундного лазерного импульса на длине волны 3,8 мкм среднего ИК-диапазона в процессе формирования световой пули при филаментации в условиях аномальной ДГС во влажном воздухе на ряде расстояний z вдоль трассы. Длительность импульса 100 фс, радиус пучка 1 см, энергия 97 мДж, пиковая интенсивность 25×10^{11} Вт/см², пиковая мощность 790 ГВт [36]

на длине волны 1800 нм [34, 35]. Длительность световой пули согласно автокорреляционным измерениям составляет около двух осцилляций светового поля при диаметре 50 мкм, пиковая интенсивность достигает $5 \cdot 10^{13}$ Вт/см². Световая пуля с высокой локализацией светового поля формируется в результате процессов пространственного сжатия волнового пакета при самофокусировке и временной компрессии его при фазовой самомодуляции в условиях аномальной дисперсии групповой скорости. Образование световой пули сопровождается «выбросом» интенсивного излучения в видимой полосе широкополосного суперконтинуума. Масштабирование лабораторных экспериментов в плавленом кварце на филаментацию излучения в воздухе является основой для поисковых исследований формирования световых пуль в атмосфере. Из первых результатов численного моделирования фемтосекундной филаментации в условиях аномальной дисперсии во влажном атмосферном воздухе импульсов среднего ИК-диапазона следует, что в излучении на длине волны 3,8 мкм длительность световой пули составляет около 30 фс, пиковая плотность энергии – более 1 Дж/см² в радиусе 250 мкм (рис. 6). Спектр суперконтинуума световой пули филамента перекрывает область от 3 мкм до 5 мкм [36].

Последние успехи в разработке мощных лазерных систем среднего ИК-диапазона открывают реальные возможности в развитии новых фемтосекундных лазерных технологий в атмосферной оптике. Использование фемтосекундного излучения среднего ИК-диапазона позволит увеличить энергию высокой плотности в филаменте, что существенно повысит эффективность зондирования окружающей среды

методами флуоресцентной (FIFS) и эмиссионной (FIBS) спектроскопии, инициируемой филаментацией. Расширение спектральной полосы суперконтинуума в ИК-область длин волн представляет интерес для развития техники широкополосных ЛИДАРов в зондировании органических соединений в газовой фазе.

В статью включены результаты исследований, выполненных при поддержке РФФИ на Физическом факультете и МЛЦ МГУ им. М.В. Ломоносова доцентами О.Г. Косаревой и С.А. Шленовым, кандидатами физико-математических наук А.Е. Дормидоновым, И.С. Голубцовым, В.О. Милициным, Н.А. Пановым, Е.П. Силаевой, Е.О. Сметаниной, М.П. Тамаровым, В.Ю. Федоровым, в Фемтоцентре Института спектроскопии РАН доктором физико-математических наук С.В. Чекалиным, кандидатом физико-математических наук В.О. Компанцом, в Физическом институте РАН сотрудниками отделения Квантовой радиофизики, в Институте физики НАН Украины сотрудниками отдела фотонных процессов, а также результаты исследований, выполненных в ИПЛИТ РАН по НИР «Исследование особенностей прохождения мощного фемтосекундного излучения на атмосферных трассах».

Литература

1. **Кандидов В.П., Шленов С.А.**
Явление филаментации мощных фемтосекундных лазерных импульсов и его практическое приложение // Глубокое каналирование и филаментация мощного лазерного излучения в веществе: Сб. статей, под ред. В.Я.Панченко. – М. – Интерконтакт. – 2009. – С. 185–266.
2. **Чекалин С.В., Кандидов В.П.**
От самофокусировки световых пучков - к филаментации лазерных импульсов // УФН. – 2013. – Т. 183, №2. – С. 133–152.
3. **Кандидов В.П., Шленов С.А., Косарева О.Г.**
Филаментация мощного фемтосекундного лазерного излучения // Квантовая электроника. – 2009. – Т.39, №3. – С. 205–228.
4. **Chin S.L., Hosseini S.A., Liu W., Luo Q., Theberge F., Akozbek N., Becker A., Kandidov V.P., Kosareva O.G., Schroeder H.**
The propagation of powerful femtosecond laser pulses in optical media: physics, applications, and new challenges // Can. J. Phys. – 2005. – V. 83. – PP. 863–905.
5. **Кандидов В.П., Федоров В.Ю., Тверской О.В., Косарева О.Г., Чин С.Л.**
Насыщение интенсивности в филаменте фемтосекундного лазерного излучения // Квантовая электроника. – 2011. – Т. 41, № 4. – С. 382–386.
6. **Smetanina E.O., Kadan V.M., Blonskyi I.V., Kandidov V.P.**
Dynamic lenses in femtosecond filament // Appl. Phys. B. – 2014. – V. 116, №. 3. – PP. 755–762.
7. **Kasparian J., Sauerbrey R., Chin S. L.**
The critical laser intensity of self-guided light filaments in air // Appl. Phys. B. – 2000. – V. 71. – PP. 877–879.
8. **Fedorov V. Yu., Kandidov V.P.**
Interaction/Laser Radiation with Matter Filamentation of Laser Pulses with Different Wavelengths in Air // Laser Physics. – 2008. – V. 18, №. 12. – PP. 1530–1538.
9. **Дергачев А.А., Ионин А.А., Кандидов В.П., Селезнев Л.В., Синицын В.И., Сунчугаева Е.С., Шленов С.А.**
Филаментация фемтосекундных ИК и УФ импульсов при фокусировке в воздухе // Квантовая электроника. – 2013. – Т. 43, № 1. – С. 29–36.
10. **Валуев В.В., Кандидов В.П., Черепенин В.А.**
Перспективы применения мощного фемтосекундного излучения для формирования Г-лучей и передачи СВЧ энергии по беспроводным линиям связи // Интеграл. – 2006. – №6(32). – С. 6–9.
11. **Dormidonov A.E., Valuev V.V., Dmitriev V.L., Shlenov S.A., Kandidov V.P.**
Laser Filament Induced Microwave Waveguide in Air // Proc. SPIE. – 2007. – V. 6733. – P. 67332S (6 pages).
12. **Валуев В.В., Дормидонов А.Е., Кандидов В.П., Шленов С.А., Корниченко В.Н., Черепенин В.А.**
Плазменные каналы множества филаментов как направляющая система для сверхвысокочастотного излучения // Радиотехника и электроника. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 222–229.
13. **Chateaufneuf M., Payer S., Dubois J., Kieffer J.C.**
Microwave guiding in air by a cylindrical filament array waveguide // Appl. Phys. Lett. – 2008. – V. 92, № 9. – P. 091104.
14. **Kasparian J., Rodriguez M., Mejean G., Yu J., Salmon E., Wille H., Bourayou R., Frey S., Andre Y.-B., Mysyrowicz A., Sauerbrey R., Wolf J.-P., Woste L.**
White-light filaments: sources for long-range atmospheric analysis // Science. – 2003. – V. 301. – PP. 61–64.
15. **Xu H.L., Chin S.L.**
Femtosecond Laser Filamentation for Atmospheric Sensing // Sensors. – 2011. – V.11. – PP. 32–53.
16. **Kandidov V.P., Kosareva O.G., Golubtsov I.S., Liu W., Becker A., Akozbek N., Bowden C.M., Chin S.L.**
Self-transformation of a powerful femtosecond laser pulse into a white light laser pulse in bulk optical media (or supercontinuum generation) // Appl. Phys. B. – 2003. – V. 77. – PP. 149–165.
17. **Rairoux P., Schillinger H., Niedermeier S., Rodriguez M., Ronneberger F., Sauerbrey R., Stein B., Waite D., Wedekind C., Wille H., Wöste L., Ziener C.**
Remote sensing of the atmosphere using ultrashort laser pulses // Appl. Phys. B. – 2000. – V. 71. – PP. 573–580.
18. **Кандидов В.П., Косарева О.Г., Можяев Е.И., Тамаров М.П.**
Фемтосекундная нелинейная оптика атмосферы // Оптика атмосферы и океана. – 2000. – Т.13, №5. – С. 429–436.
19. **Кандидов В.П., Шленов С.А., Силаева Е.П., Дергачев А.А.**
Филаментация мощного фемтосекундного лазерного излучения в воздухе и ее приложения в атмосферной оптике // Оптика атмосферы и океана. – 2010. – Т. 23, № 10. – С. 873–884.
20. **Кандидов В.П., Косарева О.Г., Тамаров М.П., Броде А., Чин С.**
Зарождение и блуждание филаментов при распространении мощного лазерного излучения в турбулентной атмосфере // Квантовая электроника. – 1999. – Т. 29, № 10. – С. 73–77.
21. **Chin S.L., Talebpour A., Yang J., Petit S., Kandidov V.P., Kosareva O.G., Tamarov M.P.**
Filamentation of femtosecond laser pulses in turbulent air // Appl. Phys. B. – 2002. – V. 74. – PP. 67–76.
22. **Шленов С.А., Кандидов В.П.**
Формирование пучка филаментов при распространении фемтосекундного лазерного импульса в турбулентной атмосфере. Часть 1. Метод // Оптика атмосферы и океана. – 2004. – Т. 17. – С. 630–636.
23. **Косарева О.Г., Панов Н.А., Кандидов В.П.**
Сценарий многофиламентации и генерации суперконтинуума мощного фемтосекундного лазерного импульса // Оптика атмосферы и океана. – 2005. – Т. 18. – С. 223–231.
24. **Кандидов В.П., Косарева О.Г., Шленов С.А., Панов Н.А., Федоров В.Ю., Дормидонов А.Е.**
Динамическая мелкомасштабная самофокусировка фемтосекундного лазерного импульса // Квантовая электроника. – 2005. – Т. 35. – С. 59–64.
25. **Шленов С.А., Кандидов В.П.**
Формирование пучка филаментов при распространении фемтосекундного лазерного импульса в турбулентной атмосфере. Часть 2. Статистические характеристики // Оптика атмосферы и океана. – 2004. – Т. 17. – С. 637–641.
26. **Kandidov V.P., Militsin V.O.**
Computer simulation of laser pulse filament generation in rain // Appl. Phys. B. – 2006. – V. 83. – PP. 171–174.
27. **Милицин В.О., Качан Е.П., Кандидов В.П.**
Многочастотное рассеяние, модуляционная неустойчивость и филаментация фемтосекундного лазерного импульса в дисперсной среде // Квантовая электроника. – 2006. – Т. 36. – С. 821–824.
28. **Silaeva E.P., Shlenov S.A., Kandidov V.P.**
Multifilamentation of high-power femtosecond laser pulse in turbulent atmosphere with aerosol // Appl. Phys. B. – 2010. – V. 101. – PP. 393–401.
29. **Fedorov V.Y., Tverskoy O.V., Kandidov V.P.**
Transport of high-fluence energy by femtosecond filament in air // Appl. Phys. B. – 2010. – V. 99. – PP. 299–306.
30. **Голубцов И.С., Кандидов В.П., Косарева О.Г.**
Начальная фазовая модуляция мощного фемтосекундного лазерного импульса как средство управления его филаментацией и генерацией суперконтинуума в воздухе // Квантовая электроника. – 2003. – Т. 33. – С. 525–530.
31. **Шленов С.А., Федоров В.Ю., Кандидов В.П.**
Филаментация фазово-модулированного фемтосекундного лазерного импульса на километровых трассах в турбулентной атмосфере // Оптика атмосферы и океана. – 2007. – Т. 20. – С.308–317.
32. **Кандидов В.П., Шленов С.А., Силаева Е.П., Дергачев А.А.**
Филаментация мощного фемтосекундного лазерного излучения в воздухе и ее приложения в атмосферной оптике // Оптика атмосферы и океана. – 2010. – Т. 23. – С. 873–884.
33. **Smetanina E.O., Dormidonov A.E., Kandidov V.P.**
Spatio-Temporal Evolution Scenarios of Femtosecond Laser Pulse Filamentation in Fused Silica // Laser Physics. – 2012. – V. 22, N 7. – PP. 1189–1198.
34. **Чекалин С.В., Компанец В.О., Сметанина Е.О., Кандидов В.П.**
Световые пули и спектр суперконтинуума при филаментации фемтосекундного импульса в условиях аномальной дисперсии в плавленом кварце // Квантовая электроника. – 2013. – Т. 43. – С. 326–331.
35. **Smetanina E.O., Kompanets V.O., Dormidonov A.E., Chekalin S.V., Kandidov V.P.**
Light bullets from near-IR filament in fused silica // Laser Phys. Lett. – 2013. – V. 10. – PP. 105401–105407.
36. **Smetanina E.O., Fedorov V.Yu., Dormidonov A.E., Kandidov V.P.**
Light bullets from Mid-IR femtosecond filament in air // 1st International School and Conference "Saint-Petersburg OPEN 2014" on Optoelectronics, Photonics, Engineering, Nanostructures and Nanobiotechnology, March 25–27, 2014, Russia, Saint-Petersburg, St. Petersburg Academic University ISBN 978-5-906433-10-7, Book of abstracts. – PP. 268–269.

Nonlinear Atmospheric Optics of Femtosecond Filament and New Laser Technology*

Valeri P. Kandidov –

Doctor of Sciences, Professor,

Physics Department Lomonosov Moscow State University,

1, Leninskie gory, b.2, Moscow, 119991, Russia

e-mail: kandidov@physics.msu.ru

Abstract

The current state of researches of femtosecond laser pulse filamentation in the atmosphere is presented. New laser technologies of femtosecond atmospheric optics and means of their practical realization in the atmosphere as multicomponent randomly inhomogeneous media. New perspectives in increase of efficiency of transport of high-fluence energy are considered by "light" bullets at an existential compression of a light field in a filament of radiation of an average Infrared range.

Keywords: filamentation, femtosecond pulses, plasma channels, light bullets, atmospheric optics, filament control.

* The work was financially supported by RFBR (projects № 00-02-17497-a, 03-02-16939-a, 06-02-08004-ofi, 08-02-0017-a, 11-02-00556-a, 11-02-01100-a, 11-02-90421-Ukr_f_a, 13-02-90476-Ukr_f_a, 14-22-02025-ofi_m)

References

- Kandidov V. P., Shlenov S. A.**
The phenomenon of filamentation of powerful femtosecond laser pulses and its practical application [Glubokoe kanalirovanie i filamentatsiya moschnogo lasernogo izlucheniya v veshchestve. Edited V.Ya. Panchenko] - Moscow: Intercontact, 2009. - PP. 185-266. [in Russian].
- Chekalin S. V., Kandidov V. P.**
From self-focusing light beam to femtosecond laser pulse filamentation // *Physics-Uspokhi* 2013. - V. 56. - PP. 123-140.
- Kandidov V. P., Shlenov S. A., Kosareva O. G.**
Filamentation of high-power femtosecond laser radiation // *Quantum Electronics* 2009. - V. 39. - PP. 205-228.
- Chin S.L., Hosseini S.A., Liu W., Luo Q., Theberge F., Akozbek N., Becker A., Kandidov V.P., Kosareva O.G., Schroeder H.**
The propagation of powerful femtosecond laser pulses in optical media: physics, applications, and new challenges // *Can. J. Phys.* - 2005. - V. 83. - PP. 863-905.
- Kandidov V.P., Fedorov V.Yu., Tverskoy O.V., Kosareva O.G., Chin S.L.**
Intensity clamping in the filament of femtosecond laser radiation // *Quantum Electronics* - 2011. - V. 41 (4). - PP. 382-386.
- Smetanina E.O., Kadan V.M., Blonskyi I.V., Kandidov V.P.**
Dynamic lenses in femtosecond filament // *Appl. Phys. B.* - 2014. - V. 116, N 3. - PP. 755-762.
- Kasparian J., Sauerbrey R., Chin S. L.**
The critical laser intensity of self-guided light filaments in air // *Appl. Phys. B.* - 2000. - V. 71. - PP. 877-879.
- Fedorov V. Yu., Kandidov V.P.**
Interaction/Laser Radiation with Matter Filamentation of Laser Pulses with Different Wavelengths in Air // *Laser Physics.* - 2008. - V. 18, № 12. - PP. 1530-1538.
- Dergachev A.A., Ionin A.A., Kandidov V.P., Seleznev L.V., Sinitsyn V.I., Sunchugasheva E.S., Shlenov S.A.**
Filamentation of IR and UV femtosecond pulses upon focusing in air // *Quantum Electronics* - 2013. - V. 43 (1). - PP. 29-36.
- Valuev V.V., Kandidov V.P., Cherepenin V.A.**
Prospects of application of high-power femtosecond radiation for the formation of G-rays and transmission of microwave energy in wireless communication lines // *Integral.* - 2006. - N 6(32) - PP. 6-9. [in Russian].
- Dormidonov A.E., Valuev V.V., Dmitriev V.L., Shlenov S.A., Kandidov V.P.**
Laser Filament Induced Microwave Waveguide in Air // *Proc. SPIE.* - 2007. - V. 6733, - P. 67332S (6 pages).
- Valuev V.V., Dormidonov A.E., Kandidov V.P., Shlenov S.A., Kornienko V.N., Cherepenin V.A.**
Plasma channels formed by a set of filaments as a guiding system for microwave radiation // *J. Commun. Technol. Electron.* - 2010. - V. 55(2). - PP. 208-214.
- Chateaufneuf M., Payeur S., Dubois J., Kieffer J.C.**
Microwave guiding in air by a cylindrical filament array waveguide // *Appl. Phys. Lett.* - 2008. - V. 92, N 9. - P. 091104.
- Kasparian J., Rodriguez M., Mejean G., Yu J., Salmon E., Wille H., Bourayou R., Frey S., Andre Y.-B., Mysyrowicz A., Sauerbrey R., Wolf J.-P., Woste L.**
White-light filaments for atmospheric analysis // *Science.* - 2003. - V. 301. - PP. 61-64.
- Xu H.L., Chin S.L.**
Femtosecond Laser Filamentation for Atmospheric Sensing // *Sensors.* - 2011. - V. 11. - PP. 32-53.
- Kandidov V.P., Kosareva O.G., Golubtsov I.S., Liu W., Becker A., Akozbek N., Bowden C.M., Chin S.L.**
Self-transformation of a powerful femtosecond laser pulse into a white light laser pulse in bulk optical media (or supercontinuum generation) // *Appl. Phys. B.* - 2003. - V. 77. - PP. 149-165.
- Rairoux P., Schillinger H., Niedermeier S., Rodriguez M., Ronneberger F., Sauerbrey R., Stein B., Waite D., Wedekind C., Wille H., Wöste L., Ziener C.**
Remote sensing of the atmosphere using ultrashort laser pulses // *Appl. Phys. B.* - 2000. - V. 71. - PP. 573-580.
- Kandidov V.P., Kosareva O.G., Mozhaev E.I., Tamarov M.P.**
Femtosecond nonlinear optics of the atmosphere. // *Atmos. Oceanic Opt.* - 2000. - V. 13 (5) - PP. 394-401.
- Kandidov V.P., Shlyonov S.A., Silaeva E.P., Dergachev A.A.**
Filamentation of high-power femtosecond laser radiation in air and its application in atmospheric optics. // *Atmos. Oceanic Opt.* - 2010. - V. 23 (10) - PP. 873-884 [in Russian].
- Kandidov V.P., Kosareva O.G., Tamarov M.P., Brodeur A., Chin S. L.**
Nucleation and random movement of filaments in the propagation of high-power laser radiation in a turbulent atmosphere // *Quantum Electronics.* - 1999. V. 29.(10) - PP. 73-77.
- Chin S.L., Talebpour A., Yang J., Petit S., Kandidov V.P., Kosareva O.G., Tamarov M.P.**
Filamentation of femtosecond laser pulses in turbulent air // *Appl. Phys. B.* - 2002. - V. 74. - PP. 67-76.
- Shleyonov S.A., Kandidov V.P.**
Filament bunch formation upon femtosecond laser pulse propagation through the turbulent atmosphere. Part 1. Method // *Atmos. Oceanic Opt.* 2004. - V. 17. - PP. 565-570.
- Kosareva O.G., Panov N.A., Kandidov V.P.**
Scenario of multiple filamentation and supercontinuum generation in a high-power femtosecond laser pulse // *Atmos. Oceanic Opt.* - 2005. - V. 18 - PP. 204-211.
- Kandidov V.P., Kosareva O.G., Shlenov S.A., Panov N.A., Fedorov V.Yu., Dormidonov A.E.**
Dynamic small-scale self-focusing of a femtosecond laser pulse // *Quantum Electronics* - 2005. - V. 35(1) - PP. 59-64.
- Shleyonov S.A., Kandidov V.P.**
Filament bunch formation upon femtosecond laser pulse propagation through the turbulent atmosphere. Part 2. Statistical characteristics // *Atmos. Oceanic Opt.* - 2004. - V. 17 - PP. 571-575.
- Kandidov V.P., Militsin V.O.**
Computer simulation of laser pulse filament generation in rain // *Appl. Phys. B.* - 2006. - V. 83. - PP. 171-174.
- Militsin V.O., Kachan E.P., Kandidov V.P.**
Multiple scattering, modulation instability, and filamentation of a femtosecond laser pulse in a dispersion medium // *Quantum Electronics* 2006. - V. 36(11) - PP. 1032-1038.
- Silaeva E.P., Shlenov S.A., Kandidov V.P.**
Multifilamentation of high-power femtosecond laser pulse in turbulent atmosphere with aerosol // *Appl. Phys. B.* - 2010. - V. 101. - PP. 393-401.
- Fedorov V.Y., Tverskoy O.V., Kandidov V.P.**
Transport of high-fluence energy by femtosecond filament in air // *Appl. Phys. B.* - 2010. - V. 99. - PP. 299-306.
- Golubtsov I.S., Kandidov V.P., Kosareva O.G.**
Initial phase modulation of a high-power femtosecond laser pulse as a tool for controlling its filamentation and generation of a supercontinuum in air // *Quantum Electronics* - 2003. - V. 33 - PP. 525-530.
- Shleyonov S.A., Fedorov V.Yu., Kandidov V.P.**
Filamentation of phase-modulated femtosecond laser pulse on kilometer-long paths in the turbulent atmosphere // *Atmos. Oceanic Opt.* - 2007. - V. 20 - PP. 275-283.
- Kandidov V.P., Shlyonov S.A., Silaeva E.P., Dergachev A.A.**
Filamentation of high-power femtosecond laser radiation in air and its application in atmospheric optics. // *Atmospheric and oceanic optics.* - 2010. - V. 23 (10) - PP. 873-884 [in Russian].
- Smetanina E.O., Dormidonov A.E., Kandidov V.P.**
Spatio-Temporal Evolution Scenarios of Femtosecond Laser Pulse Filamentation in Fused Silica // *Laser Physics.* - 2012. - V. 22, № 7 - PP. 1189-1198.
- Chekalin S. V., Kompanets V. O., Smetanina E. O., Kandidov V. P.**
Light bullets and supercontinuum spectrum during femtosecond pulse filamentation under conditions of anomalous group-velocity dispersion in fused silicates // *Quantum Electronics.* - 2013. - V. 43. - PP. 326-331.
- Smetanina E.O., Kompanets V.O., Dormidonov A.E., Chekalin S.V., Kandidov V.P.**
Light bullets from near-IR filament in fused silica // *Laser Phys. Lett.* - 2013. - V. 10. - PP. 105401-105407.
- Smetanina E.O., Fedorov V.Yu., Dormidonov A.E., Kandidov V.P.**
Light bullets from Mid-IR femtosecond filament in air // 1st International School and Conference "Saint-Petersburg OPEN 2014" on Optoelectronics, Photonics, Engineering, Nanostructures and Nanobiotechnology, March 25-27, 2014, Russia, Saint-Petersburg, St. Petersburg Academic University ISBN 978-5-906433-10-7, Book of abstracts. - PP. 268-269.

Лазер в филаменте: новые возможности дистанционного зондирования атмосферы*

Воронин А.А., Митрофанов А.В., Сидоров-Бирюков Д.А., Ланин А.А., Пугжлис А.,
Карташов Д.В., Андрюкайтис Г., Федотов А.Б., Балтушка А., Желтиков А.М.

В рамках проекта программы ориентированных фундаментальных исследований РФФИ показана возможность дистанционного зондирования атмосферы на основе нового физического явления – лазерной генерации в филаментах, создаваемых сверхкороткими лазерными импульсами среднего инфракрасного диапазона.
Ключевые слова: дистанционное зондирование, лазерная генерация, филаментация лазерного излучения.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-02-12032-офи_м)

Введение

Наиболее успешные и широко применяемые в настоящее время методики оптического дистанционного зондирования основаны на использовании явления некогерентного рассеяния (рэлеевское рассеяние, рассеяние Ми, комбинационное рассеяние) и испускания некогерентного оптического излучения [1, 2]. Интенсивность некогерентного оптического сигнала быстро падает с расстоянием, накладывая существенные ограничения на чувствительность оптических методик дистанционного оптического зондирования. Радикальным способом решения этих проблем является использование для дистанционного зондирования когерентных оптических сигналов [3]. Главная трудность реализации этой идеи заключается в фундаментальных ограничениях на генерацию когерент-

ных оптических сигналов в обратном направлении [3], что является необходимым условием для осуществления дистанционного зондирования и регистрации сигнала удаленным детектором, расположенным рядом с источником оптического излучения (рис. 1). Для широкого класса когерентных оптических процессов, представляющих интерес для решения задач оптического дистанционного



МИТРОФАНОВ

Александр Вячеславович
кандидат физико-математических наук, научный сотрудник ИППЛИТ РАН, Международного учебно-научного лазерного центра МГУ имени М.В.Ломоносова и Российского квантового центра.



СИДОРОВ-БИРЮКОВ

Дмитрий Александрович
кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник Международного учебно-научного лазерного центра МГУ имени М.В.Ломоносова и Российского квантового центра.



ЛАНИН

Александр Александрович
кандидат физико-математических наук, младший научный сотрудник Международного учебно-научного лазерного центра МГУ имени М.В.Ломоносова и Российского квантового центра.



ПУГЖЛИС

Аудриус
PhD, доцент Института фотоники Венского технологического университета. Австрия.



КАРТАШОВ

Даниил Валерьевич
кандидат физико-математических наук, научный сотрудник Университета Фридриха Шиллера. Йена, Германия.



АНДРЮКАЙТИС

Гедриус
PhD, научный сотрудник Института фотоники Венского технологического университета. Австрия.



ФЕДОТОВ

Андрей Борисович
кандидат физико-математических наук, доцент Физического факультета, Международного лазерного центра МГУ имени М.В.Ломоносова и Российского квантового центра.



БАЛТУШКА

Андрюс
PhD, профессор Института фотоники Венского технологического университета. Австрия.



ЖЕЛТИКОВ

Алексей Михайлович
доктор физико-математических наук, профессор Физического факультета, Международного лазерного центра МГУ имени М.В. Ломоносова и Российского квантового центра.

зондирования, таких как четырехволновое взаимодействие, когерентное антистоксово рассеяние света и др., это ограничение проявляется в виде запрета на генерацию сигнала в направлении, противоположном направлению распространения полей накачки, вследствие закона сохранения импульса в оптических взаимодействиях [3].

Для решения проблемы генерации когерентного сигнала в обратном направлении предложен ряд перспективных схем, основанных на сочетании лазерного и радарного излучения [4–7], а также на использовании процессов сверхизлучения в атмосфере [8]. Важной вехой в направлении создания удаленного источника когерентного обратного сигнала стало открытие явления лазерной генерации на атомах кислорода в атмосфере [9, 10]. Кислородный атмосферный лазер позволяет получить мощный обратный оптический сигнал [10], который может быть использован для

решения задач дистанционного зондирования.

Ключевой нерешенной фундаментальной проблемой на настоящий момент является реализация эффекта лазерной генерации в условиях дистанционного зондирования. В условиях экспериментов по лазерной генерации на атомах кислорода в атмосфере лазерная генерация может инициироваться лишь на расстоянии нескольких метров [10]. Экспериментальные и теоретические исследования, выполненные в рамках проекта программы ориентированных фундаментальных исследований РФФИ, позволили решить проблему дистанционного инициирования лазерной генерации в атмосфере и управления этим процессом на основе использования явления филаментации сверхкоротких лазерных импульсов среднего инфракрасного диапазона. Для решения этой задачи создан уникальный источник мощных сверхкоротких лазерных импульсов среднего ИК-диапазона, позволивший впервые наблюдать филаментацию лазерного излучения ИК-диапазона в атмосфере. Экспериментально показана возможность дистанционного, химически селективного зондирования атмосферы на основе спектроскопии вынужденного комбинационного усиления или ослабления с использованием явления лазерной генерации в филаменте. Результаты, полученные в рамках настоящего проекта, откры-



Рис. 1. Источник мощных сверхкоротких импульсов в среднем ИК-диапазоне. Центральная длина волны излучения 3,9 мкм, минимальная длительность импульсов 90 фс. Максимальная энергия импульсов до сжатия 50 мДж. Фотографии сделаны в лаборатории Российского квантового центра и МГУ имени М.В. Ломоносова

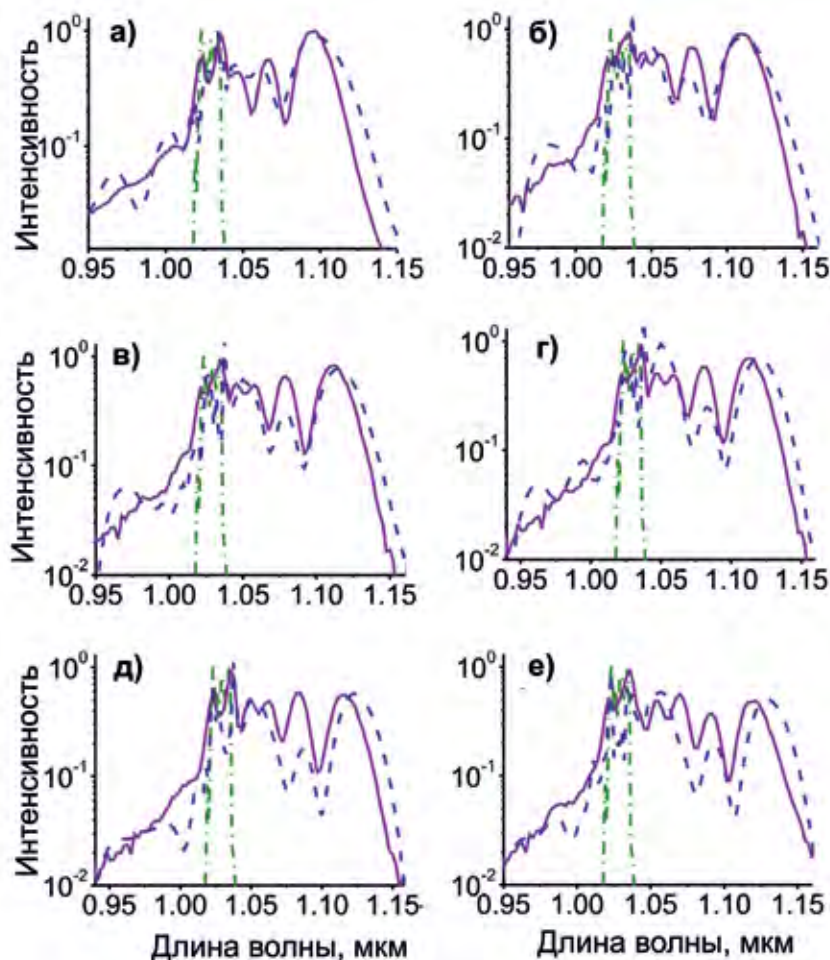


Рис. 2. Спектры излучения суперконтинуума из филамента, образующегося при распространении лазерных импульсов с длительностью 200 фс и длиной волны 1030 нм в атмосфере. Энергия импульса а) 4,0 мДж, б) 5,2 мДж, в) 5,5 мДж, г) 5,9 мДж, д) 6,6 мДж, е) 7,6 мДж

вают новое направление в области дистанционного зондирования атмосферы.

Источник мощных сверхкоротких импульсов среднего ИК-диапазона

Для решения задачи исследования возможности возникновения дистанционно инициируемого лазерного эффекта в атмосфере был создан уникальный лазерный источник сверхкоротких импульсов среднего ИК-диапазона (рис. 1). В качестве задающего лазера в схеме генерации сверхкоротких импульсов среднего ИК-диапазона используется твердотельный иттербиевый лазер, позволяющий получать сверхкороткие импульсы с центральной длиной волны около 1030 нм. После стретчирования, усиления в твердотельном иттербиевом усилителе чирпированных импульсов и рекомпрессии формируются импульсы длительностью менее 200 фс с энергией более 12 мДж с центральной длиной волны 1030 нм. Такие импульсы позволяют формировать лазерные

филаменты в атмосфере [11] и служить источником мощного излучения суперконтинуума (рис. 2). Импульсы с такими параметрами могут также инициировать лазерную генерацию на длине волны 337 нм во второй положительной полосе молекул азота при давлении азота, равном нескольким атмосферам [12]. Однако возникающее при этом лазерное излучение имеет низкую энергию из-за того, что излучение с длиной волны 1030 нм не обеспечивает эффективного разогрева электронов в плазме лазерного филамента [12, 13].

Получаемые в холостой волне импульсы излучения с центральной длиной волны около 3,9 мкм имеют энергию до 50 мДж. В условиях наилучшей компрессии формируются импульсы длительностью 80–180 фс с энергией до 30 мДж.

Для получения мощных лазерных импульсов с длиной волны, способной обеспечить эффективный нагрев электронов, лазерные импульсы, формируемые иттербиевым лазером, используются в качестве накачки в схеме многоступенчатого оптического параметрического усиления. Генерируемое в результате этого процесса поле с центральной длиной волны 1460 нм пропускается через стретчер и используется в качестве сигнальной волны в схеме трехкаскадного оптического параметрического усиления чирпированных импульсов. В качестве накачки в этом процессе используются импульсы излучения Nd:YAG-лазера с длиной волны 1064 нм, длительностью импульсов около 100 пс и общей энергией излучения, равной 1 Дж, разделенной между тремя каналами, используемыми для накачки трех каскадов оптического параметрического усиления чирпированных импульсов.

Лазерная генерация в филаменте

Пиковая мощность светового поля, получаемая на выходе созданного лазерного источника сверхкоротких импульсов среднего ИК-диапазона,

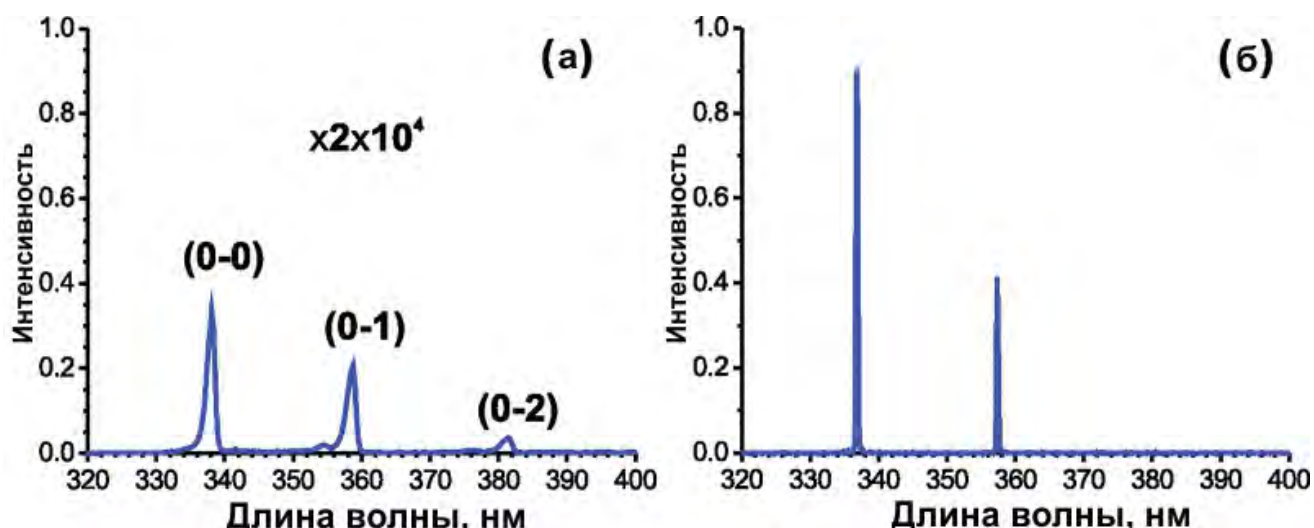


Рис. 3. Спектр а) флуоресценции чистого азота при давлении 1 бар и б) спектр лазерного излучения в двухкомпонентной смеси N_2 (1 бар) и Ar (5 бар)

достаточна для формирования лазерных филаментов в атмосфере. Филаментация мощных фемтосекундных импульсов среднего ИК-диапазона инициирует сложный каскад плазмохимических реакций [13], приводящих при достаточно высокой энергии сверхкоротких лазерных импульсов к инверсии населенностей на переходах второй положительной полосы молекулярного азота. Эксперименты в азотно-аргоновой газовой смеси (1 бар N_2 и 5 бар Ar) позволяют реализовать лазерную генерацию на длинах волн 337 и 357 нм, соответствующих переходам между состояниями второй положительной полосы молекулы азота, с общей энергией до 5 мкДж.

Генерация лазерного излучения происходит в трехуровневой схеме, в которой триплетное состояние C^3P_u , являющееся верхним лазерным уровнем, заселяется путем столкновительного возбуждения электронов из синглетного основного состояния $X^1\Sigma_g$. Лазерное излучение затем может быть получено при переходах между колебательными подболочками состояний C^3P_u и B^3P_g . При возбуждении электрическим разрядом создается плазма из горячих электронов с кинетическими энергиями порядка 15 эВ, что соответствует максимуму сечения возбуждения для уровня C^3P_u .

Использование для накачки лазерной генерации в филаменте сверхкоротких импульсов в среднем ИК-диапазоне обеспечивает сразу несколько преимуществ над схемами, основанными на использовании стандартных титан-сапфировых фемтосекундных лазеров. Во-первых, критическая мощность само-

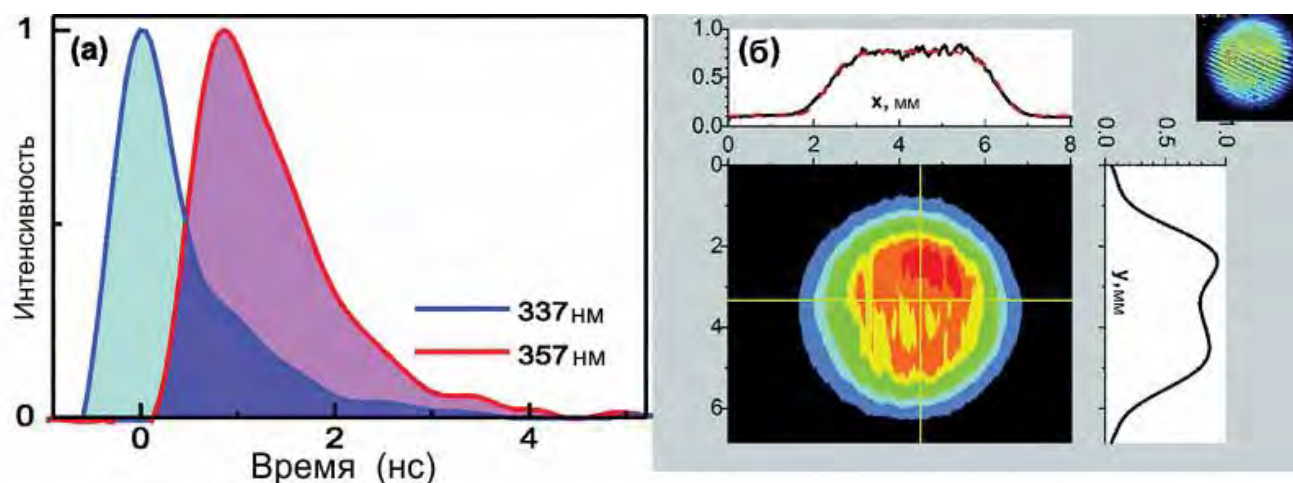


Рис. 4. а) Временные профили лазерных импульсов, генерируемых в смеси азота с аргоном, на длинах волн 337 нм (синяя сплошная кривая) и 357 нм (пурпурная пунктирная кривая). б) Профиль генерируемого лазерного излучения в УФ области. Красные точки показывают аппроксимацию супергауссовской кривой 6 порядка. На вставке изображение интерференции в пучке от плоскопараллельной CaF_2 пластины толщиной 2 мм

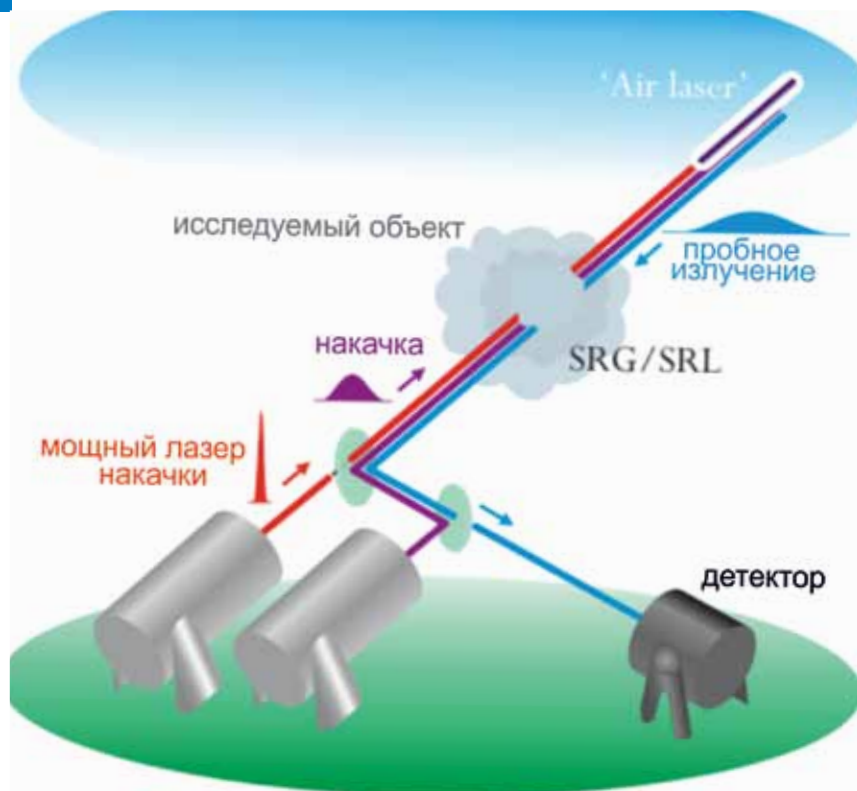


Рис. 5. Дистанционное зондирование атмосферы на основе лазерной генерации в филаменте

фокусировки пропорциональна квадрату длины волны, что позволяет формировать лазерные филаменты существенно более высокой мощности. Во-вторых, ponderomotive энергия электронов в лазерном поле также масштабируется как λ^2 с дли-

ной волны лазерного излучения. Использование импульсов среднего ИК-диапазона, таким образом, позволяет обеспечивать существенно более эффективный нагрев электронной компоненты плазмы, что необходимо для создания инверсии населенностей.

Для формирования филамента импульс с выхода ОПСРА фокусируется линзой с фокусным расстоянием $f=2$ м в четырехметровую газовую ячейку с входным и выходным CaF_2 окнами, скошенными под углом Брюстера. Ниже порога возникновения лазерной генерации наблюдается хорошо известный спектр УФ флуоресценции N_2 (рис. 3а). При энергии импульса накачки в среднем ИК-диапазоне с энергией, равной 7 мДж, наблюдается генерация когерентного УФ лазерного излучения в направлении назад из газовой ячейки при парциальных давлениях азота более 0,3 бар и аргона более 3 бар. Лазерное излучение было получено одновременно для двух спектральных линий на 337 и 357 нм (рис. 3б), которые соответствуют второй положительной полосе электронных состояний молекулы N_2 .

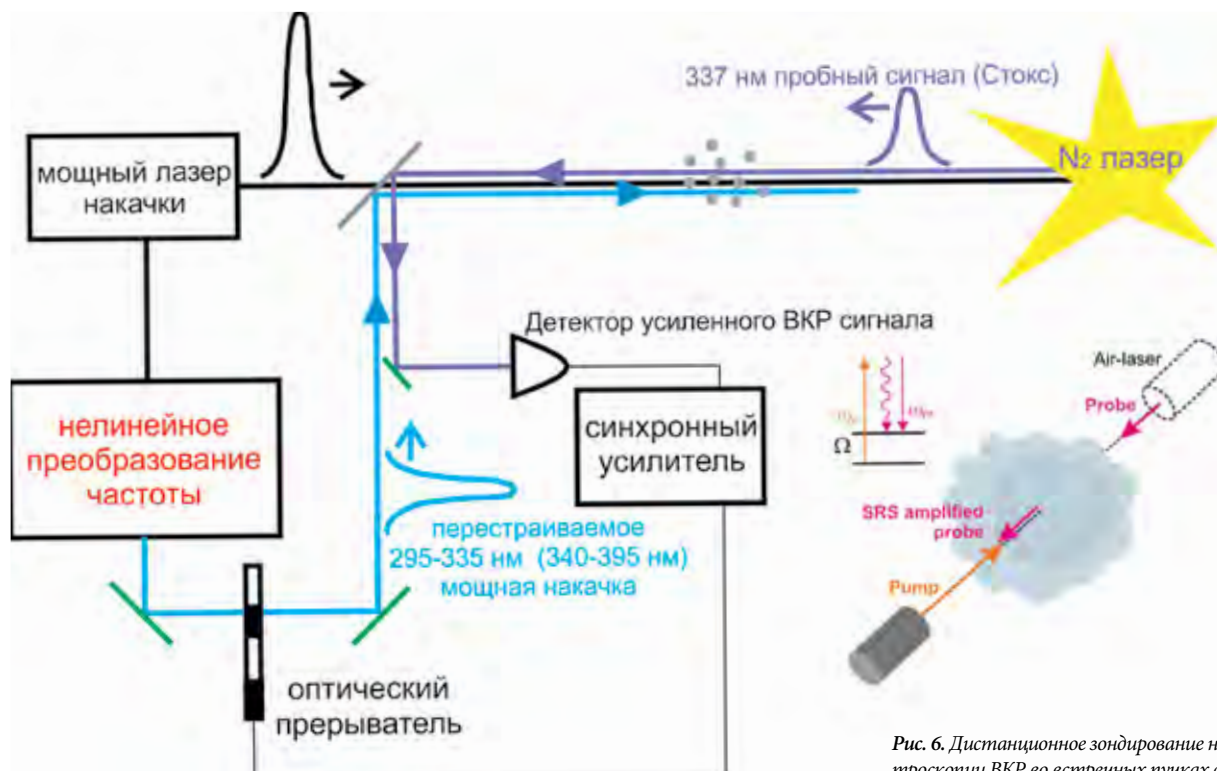


Рис. 6. Дистанционное зондирование на основе спектроскопии ВКР во встречных пучках с использованием явления лазерной генерации в филаменте

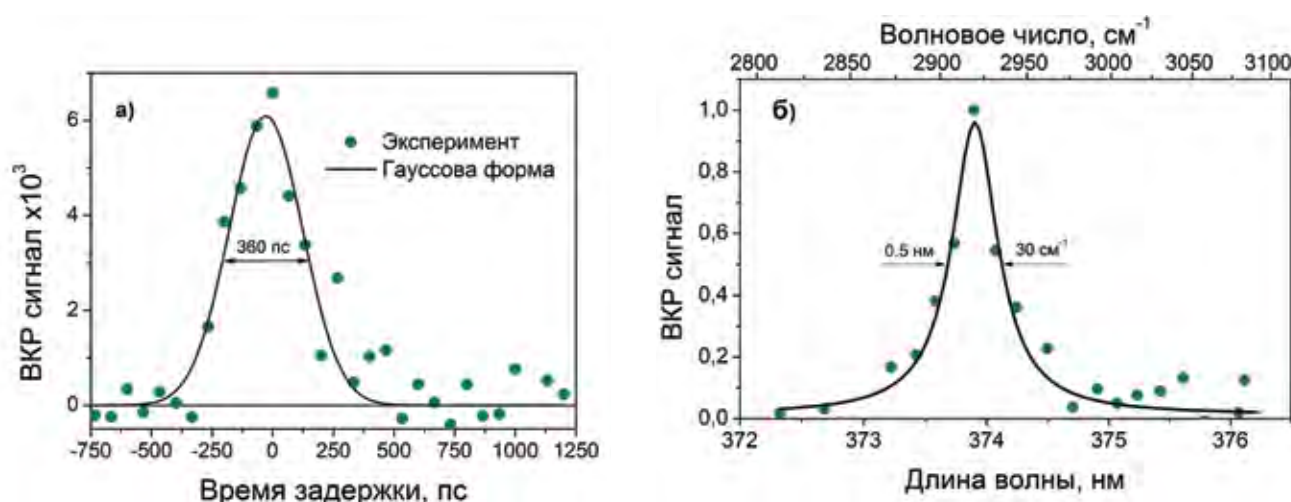


Рис. 7. а) Зависимость сигнала ВКР-ослабления в метане (давление 6 бар) от времени задержки между импульсами накачки и пробной волны. Точками представлены экспериментальные данные, линией аппроксимация гауссовским профилем. б) Спектр ВКР-ослабления, измеренный в метане при давлении 6 бар; точки – эксперимент, линия – аппроксимация лоренцевским профилем

Временные профили импульсов N_2 лазера на длинах волн 337 и 357 нм приведены на рис. 4а. Лазерное излучение на длине волны 337 нм появляется примерно на наносекунду раньше, чем излучение на длине волны 357 нм, и излучается в виде более короткого субнаносекундного импульса (длительность импульса на длине волны 357 нм составляет порядка 2 нс по уровню FWHM). Измеренный пространственный профиль интенсивности в пучке (рис. 4б) имеет супергауссову форму. Расходимость пучка, определенная путем измерения профиля пучка как функции расстояния от газовой ячейки, составляет около 1,6 мрад. Введение плоскопараллельной пластины CaF_2 толщиной 2 мм в пучок вызывает появление ясно видимых интерференционных полос (рис. 4б), что доказывает высокую временную когерентность генерируемого лазерного излучения.

Дистанционное зондирование на основе лазерной генерации в филаменте

Продemonстрированное в наших экспериментах явление лазерной генерации в филаменте открывает новые уникальные возможности для дистанционной диагностики атмосферы (рис. 5). Для демонстрации этих воз-

можностей в лабораторных условиях выполнен эксперимент, в котором генерируемое в филаменте лазерное излучение используется в качестве пробного поля для регистрации малых примесей в газовых смесях методами спектроскопии вынужденного комбинационного усиления и ослабления во встречных пучках. Схема эксперимента представлена на рис. 6. В качестве пробной среды использовалась кювета с метаном при давлении 6 атм. На рис. 7 представлена зависимость сигнала ВКР-ослабления (ВКР – вынужденное комбинационное рассеяние) от времени задержки между импульсами накачки и пробной волны, а также его спектральная форма. Дальнейшее совершенствование системы позволяет провести эксперименты при нормальном давлении в атмосфере воздуха. Использование методов ВКР света позволяет преодолеть фундаментальные трудности, связанные с необходимостью выполнения условий фазового синхронизма, накладывающие фундаментальные ограничения на использование широкого класса нелинейно-оптических явлений, включая когерентное антистоксово рассеяние света, в схемах дистанционной диагностики во встречных пучках [3, 14]. В качестве поля накачки в реализованной нами схеме спектроскопии ВКР-усиления и ослабления использовалось излучение дополнительного лазерного источника, распространяющегося в направлении лазерного филамента (рис. 5, 6).

Заключение

Представленные в настоящей работе экспериментальные и теоретические исследования показывают возможность дистанционного инициирования лазерной генерации в атмосфере и управления этим процессом на основе использования явления филамен-

тации сверхкоротких лазерных импульсов среднего инфракрасного диапазона. Для решения этой задачи создан уникальный источник мощных сверхкоротких лазерных импульсов среднего ИК-диапазона, позволивший впервые наблюдать филаментацию лазерного излучения ИК-диапазона в атмосфере. Экспериментально показана возможность дистанционного, химически селективного зондирования атмосферы

на основе спектроскопии вынужденного комбинационного усиления или ослабления с использованием явления лазерной генерации в филаменте. Результаты, полученные в рамках настоящего проекта, открывают новое направление в области дистанционного зондирования атмосферы.

Литература

1. Cracknell A.P., Hayes L. Introduction to Remote Sensing (Taylor & Francis, 2006).
2. Weitkamp C. Lidar: Range-Resolved Optical Remote Sensing of the Atmosphere (Springer Science+Business Media, New York, 2005, 455 P.).
3. Zheltikov A.M., Shneider M.N., Voronin A.A., Sokolov A.V., Scully M.O. Remote steering of laser beams by radar- and laser-induced refractive-index gradients in the atmosphere // Laser Phys. Lett. – 2012. – V. 9. – PP. 68–72.
4. Zheltikov A.M., Shneider M.N., Miles R.B. Radar return enhanced by a grating of species-selective multiphoton ionization as a probe for trace impurities in the atmosphere // Appl. Phys. B. – 2006. – V. 83(1). – PP. 149–153.
5. Musin R.R., Shneider M.N., Zheltikov A.M., Miles R.B. Guiding radar signals by arrays of laser-induced filaments: finite-difference analysis // Appl. Opt. – 2007. – V. 46. – PP. 5593–5597.
6. Shneider M.N., Zheltikov A.M., Miles R.B. Long-lived laser-induced microwave plasma guides in the atmosphere: Self-consistent plasma-dynamic analysis and numerical simulations, J. Appl. Phys. – 2006. – V. 108 – P. 033113(1–8).
7. Yuan L., Dorfman K.E., Zheltikov A.M., Scully M.O. Plasma-assisted coherent backscattering for standoff spectroscopy // Opt. Lett. – 2012. – V. 37(5) – PP. 987–989.
8. Hemmer P.R., Miles R.B., Polynkin P., Siebert T., Sokolov A.V., Sprangle P., Scully M.O. Standoff spectroscopy via remote generation of a backward-propagating laser beam // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – V. 108(8) – PP. 3130–3134.
9. Dogariu A., Michael J.B., Scully M.O., Miles R.B. High-gain backward lasing in air // Science. – 2011. – V. 331(6016) – PP. 442–445.
10. Traverso A.J., Sanchez-Gonzalez R., Luqi Yuan L., Wang K., Voronine D.V., Zheltikov A.M., Rostovtsev Yu., Sautenkov V.A., Sokolov A.V., North S.W., Scully M.O. Coherence brightened laser source for atmospheric remote sensing // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2012. – V. 109(38) – PP. 15185–15190.
11. Mitrofanov A.V., Voronin A.A., Sidorov-Biryukov D.A., Andriukaitis G., Flöry T., Pugžlys A., Fedotov A.B., Mikhailova J.M., Panchenko V.Ya., Baltuška A., Zheltikov A.M. Post-filament self-trapping of ultrashort laser pulses // Opt. Lett. – 2014. – V. 39. – PP. 4659–4662.
12. Kartashov D., Ališauskas S., Andriukaitis G., Pugžlys A., Shneider M., Zheltikov A., Chin S.L., Baltuška A. Free-space nitrogen gas laser driven by a femtosecond filament // Phys. Rev. – 2012. – V. 86. – P. 033831(5).
13. Shneider M.N., Baltuška A., Zheltikov A.M. Population inversion of molecular nitrogen in an Ar: N₂ mixture by selective resonance-enhanced multiphoton ionization // J. Appl. Phys. – 2011. – V. 112. – P. 083112(7).
14. Malevich P.N., Kartashov D., Pu Z., Ališauskas S., Pugžlys A., Baltuška A., Giniūnas L., Danielius R., Lanin A.A., Zheltikov A.M., Marangoni M., Cerullo G. Ultrafast-laser-induced backward stimulated Raman scattering for tracing atmospheric gases // Optics Express. – 2012. – V. 20(17) – PP. 18784–18794.

English

Laser in Filament: New Possibilities of Atmosphere Standoff Probing*

Aleksandr A. Voronin –

PhD, Researcher, Physics Department and International
Laser Center of Lomonosov Moscow State University
and Russian Quantum Center,
100, Novaya, Skolkovo, Moscow Region, 143025, Russia
e-mail: aa.voronin@physics.msu.ru

Alexander V. Mitrofanov –
PhD, Researcher,

Institute on Laser and Information
Technologies (ILIT RAS),
International Laser Center
of Lomonosov Moscow State University
and Russian Quantum Center,
100, Novaya, Skolkovo, Moscow Region,
143025, Russia
e-mail: mitralex@inbox.ru

Dmitry A. Sidorov-Biryukov –
PhD, Senior Researcher,

International Laser Center
of Lomonosov Moscow State University
and Russian Quantum Center,
100, Novaya, Skolkovo, Moscow Region,
143025, Russia
e-mail: Dima-sidorov@mail.ru

Aleksandr A. Lanin –
PhD, Junior Researcher,

International Laser Center
of Lomonosov Moscow State University
and Russian Quantum Center,
100, Novaya, Skolkovo, Moscow Region,
143025, Russia
e-mail: lanin@physics.msu.ru

*

The work was financially supported by RFBR (project 12-02-12032-ofi_m)

Audrius Pugzlis –
PhD, Ass. Professor,
Photonics Institute
Vienna University of Technology
Gußhausstraße 27/E-387,
Wien A-1040, Austria
e-mail: audrius.pugzlys@tuwien.ac.at

Giedrius Andriukaitis –
PhD, Researcher,
Photonics Institute
Vienna University of Technology
Gußhausstraße 27/E-387,
Wien A-1040, Austria
giedrius.andriukaitis@tuwien.ac.at

Daniil V. Kartashov –
PhD, Researcher,
Friedrich-Schiller-University
07737, Jena, Germany
e-mail: daniil.kartashov@uni-jena.de

Andrey B. Fedotov –
PhD, Ass. Professor,
Physics Department
and International Laser Center
of Lomonosov Moscow State University
and Russian Quantum Center,
100, Novaya, Skolkovo, Moscow Region,
143025, Russia
e-mail: a.b.fedotov@phys.msu.ru

Andrius Baltuska –
PhD, Professor,
Photonics Institute
Vienna University of Technology
Gußhausstraße 27/E-387,
Wien A-1040, Austria
e-mail: baltuska@tuwien.ac.at

Aleksei M. Zheltikov –
Doctor of Science, Professor,
Physics Department
and International Laser Center
of Lomonosov Moscow State University
and Russian Quantum Center,
100, Novaya, Skolkovo, Moscow Region,
143025, Russia
e-mail: zheltikov@physics.msu.ru

Abstract

Within the framework of the Interdiscipline Fundamental Research Program, it is shown that laser generation in filaments produced by ultrashort mid IR laser pulses holds promise as a new possible basis for atmosphere standoff probing.

Keywords: standoff detection, lasing, laser filamentation.

References

1. **Cracknell A.P., Hayes L.**
Introduction to Remote Sensing (Taylor & Francis, 2006).
2. **Weitkamp C.**
Lidar: Range-Resolved Optical Remote Sensing of the Atmosphere (Springer Science+Business Media, New York, 2005, 455 P.).
3. **Zheltikov A.M., Shneider M.N., Voronin A.A., Sokolov A.V., Scully M.O.**
Remote steering of laser beams by radar- and laser-induced refractive-index gradients in the atmosphere // Laser Phys. Lett. – 2012. – V. 9. – PP. 68–72.
4. **Zheltikov A.M., Shneider M.N., Miles R.B.**
Radar return enhanced by a grating of species-selective multiphoton ionization as a probe for trace impurities in the atmosphere // Appl. Phys. B. – 2006. – V. 83(1). – PP. 149–153.
5. **Musin R.R., Shneider M.N., Zheltikov A.M., Miles R.B.**
Guiding radar signals by arrays of laser-induced filaments: finite-difference analysis // Appl. Opt. – 2007. – V. 46. – PP. 5593–5597.
6. **Shneider M.N., Zheltikov A.M., Miles R.B.**
Long-lived laser-induced microwave plasma guides in the atmosphere: Self-consistent plasma-dynamic analysis and numerical simulations, J. Appl. Phys. – 2006. – V. 108 – P. 033113(1–8).
7. **Yuan L., Dorfman K.E., Zheltikov A.M., Scully M.O.**
Plasma-assisted coherent backscattering for standoff spectroscopy // Opt. Lett. – 2012. – V. 37(5) – PP. 987–989.
8. **Hemmer P.R., Miles R.B., Polynkin P., Siebert T., Sokolov A.V., Sprangle P., Scully M.O.**
Standoff spectroscopy via remote generation of a backward-propagating laser beam // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – V. 108(8) – PP. 3130–3134.
9. **Dogariu A., Michael J.B., Scully M.O., Miles R.B.**
High-gain backward lasing in air // Science. – 2011. – V. 331(6016) – PP. 442–445.
10. **Traverso A.J., Sanchez-Gonzalez R., Luqi Yuan L., Wang K., Voronine D.V., Zheltikov A.M., Rostovtsev Yu., Sautenkov V.A., Sokolov A.V., North S.W., Scully M.O.**
Coherence brightened laser source for atmospheric remote sensing // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2012. – V. 109(38) – PP. 15185–15190.
11. **Mitrofanov A.V., Voronin A.A., Sidorov-Biryukov D.A., Andriukaitis G., Flöry T., Pugžlys A., Fedotov A.B., Mikhailova J.M., Panchenko V.Ya., Baltuska A., Zheltikov A.M.**
Post-filament self-trapping of ultrashort laser pulses // Opt. Lett. – 2014. – V. 39. – PP. 4659–4662.
12. **Kartashov D., Ališauskas S., Andriukaitis G., Pugžlys A., Shneider M., Zheltikov A., Chin S.L., Baltuska A.**
Free-space nitrogen gas laser driven by a femtosecond filament // Phys. Rev. – 2012. – V. 86. – P. 033831(5).
13. **Shneider M.N., Baltuska A., Zheltikov A.M.**
Population inversion of molecular nitrogen in an Ar: N₂ mixture by selective resonance-enhanced multiphoton ionization // J. Appl. Phys. – 2011. – V. 112. – P. 083112(7).
14. **Malevich P.N., Kartashov D., Pu Z., Ališauskas S., Pugžlys A., Baltuska A., Giniūnas L., Danielius R., Lanin A.A., Zheltikov A.M., Marangoni M., Cerullo G.**
Ultrafast-laser-induced backward stimulated Raman scattering for tracing atmospheric gases // Optics Express. – 2012. – V. 20(17) – PP. 18784–18794.

Релятивистские световые поля в лазерных филаментах*

Жохов П.А., Воронин А.А., Митрофанов А.В., Сидоров-Бирюков Д.А., Панченко В.Я., Желтиков А.М.

Предложен метод сжатия световых импульсов экстремальной мощности до длительностей менее одного колебания электромагнитного поля на основе филаментации в газах низкого давления. Показано, что лазерные импульсы длительностью 30 фс ($1 \text{ фс} = 10^{-15} \text{ с}$) и мощностью 0,2 ПВт ($1 \text{ ПВт} = 10^{15} \text{ Вт}$), генерируемые современными лазерными системами, могут быть сжаты до волновых пакетов длительностью 1,3 фс, и пиковой мощностью около 60 ТВт. Электромагнитное поле волновых пакетов может иметь релятивистскую интенсивность, то есть, кинетическая энергия электронов в таком поле становится сравнимой с энергией покоя. Подобные сверхкороткие световые импульсы могут быть использованы для прямого управления движением электронов в атомах и кристаллах, а также для создания компактных и недорогих ускорителей элементарных частиц.

Ключевые слова: ионизация, филаментация, мощные лазерные импульсы, сжатие импульсов, самокомпрессия.

*

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 12-02-01233, 12-02-12093, 13-02-01465)

Современная оптика добилась выдающихся успехов в исследовании быстропротекающих процессов. Коммерчески доступные лазерные системы позволяют генерировать световые импульсы длительностью в единицы фемтосекунд ($1 \text{ фс} = 10^{-15} \text{ с}$). Подобно тому, как фотовспышка позволяет сделать снимок быстро движущегося макроскопического объекта, лазерные импульсы фемтосекундной длительности позволяют визуализировать движение атомов в молекулах. Более того, воздействуя фемтосекундными импульсами, возможно управлять движением атомов, например, для контроля химических реакций [1]. Аналогично, более короткие импульсы, с длительностями в десятки аттосекунд ($1 \text{ ас} = 10^{-18} \text{ с}$), делают еще один шаг вглубь микромира и позволяют наблюдать и контролировать движение электронов в атомах [2–5]; получение таких импульсов является непростой технической задачей. С другой стороны, оптические технологии также держат первое место в получении сильных электромагнитных полей с напряженностями, доста-

точными для разгона электронов и ионов до релятивистских скоростей на длинах порядка длины волны светового поля [6, 7].

В данной работе [8] предлагается и исследуется сравнительно простой способ совмещения двух передовых оптических технологий: получение лазерных импульсов релятивистской интенсивности и длительности менее 1 фс с помощью филаментации лазерных импульсов в газах низкого давления.

Филаментация, или образование световых нитей [9, 10] – нелинейно-оптическое явление, основанное на балансе самофокусировки пучка из-за зависящей от интенсивности добавки к показателю преломления среды и дефокусировки пучка при нелинейной



ЖОХОВ
Петр Александрович
аспирант, младший научный
сотрудник Университета
Texas A&M, Колледж Стейшн.



ВОРОНИН Александр
Александрович
кандидат физико-математических
наук, научный сотрудник Между-
народного лазерного центра МГУ
имени М.В. Ломоносова.



МИТРОФАНОВ
Александр Вячеславович
кандидат физико-математиче-
ских наук, научный сотрудник
Института проблем лазеров и
информационных технологий.



СИДОРОВ-БИРЮКОВ
Дмитрий Александрович
кандидат физико-математи-
ческих наук, старший научный
сотрудник Международного
Лазерного Центра МГУ имени
М.В. Ломоносова.



ПАНЧЕНКО
Владислав Яковлевич
академик, профессор,
доктор физико-математиче-
ских наук, директор Института
проблем лазерных и информа-
ционных технологий РАН.



ЖЕЛТИКОВ
Алексей Михайлович
доктор физико-математических
наук, профессор Физического
Факультета и Международного
Лазерного Центра МГУ имени
М.В. Ломоносова.

ионизации среды излучением. Физические процессы, лежащие в основе филаментации, хорошо изучены, однако они описываются нелинейными уравнениями, в конечном итоге приводящими к сложной пространственно-временной динамике лазерного импульса.

Математическая модель распространения мощных лазерных импульсов в газе основана на обобщенном нелинейном уравнении Шредингера [9, 10], представляющем собой нелинейное уравнение в частных производных. Уравнение численно решается на трехмерной или четырехмерной сетке (2 или 3 пространственных измерения и одно временное соответственно) методом расщепления по физическим факторам [11]; при этом линейная часть рассчитывается с помощью преобразований Фурье и Ханкеля; результат линейного шага служит начальным условием для расчета нелинейного шага с помощью метода Рунге-Кутты 4 порядка.

Для корректного описания динамики лазерного импульса выбрана сетка с 1024 узлами и шагом 0,4 фс вдоль временной координаты и с 4096 узлами и шагом 20 мкм вдоль пространственных координат, перпендикулярных направлению распространения импульса. Величина шага вдоль пространственной координаты в направлении распространения адаптивна и подбирается таким образом, что нелинейный набег фазы на каждом шаге не превышает 0,01 радиан. Решение уравнений распространения в четырехмерной геометрии является вычислительно трудной задачей. Так, моделирование одного «выстрела» лазерной системы занимает примерно 75000 процессорочасов при решении на 1024 ядрах Intel Xeon Nehalem суперкомпьютера «Ломоносов». В связи с этим в данной работе полные расчеты в четырехмерной геометрии использовались для проверки правильности описания с помощью трехмерной модели в предположении цилиндрически-симметричного пучка. Моделирование одного лазерного «выстрела» с помощью трехмерной модели занимало примерно 400 процессорочасов на 64 ядрах Intel Xeon Nehalem суперкомпьютера «Ломоносов».

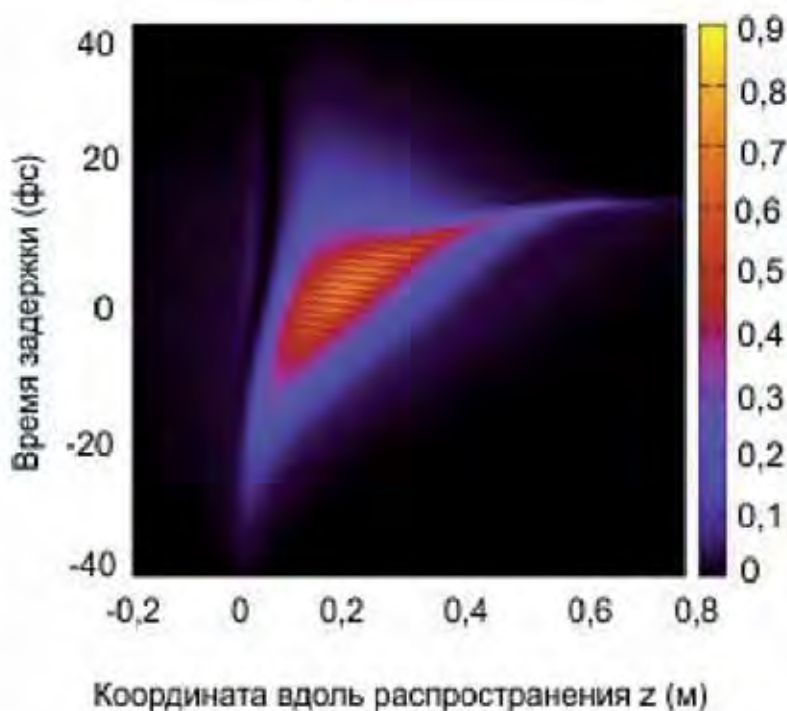


Рис. 1. Карта интенсивности поля (10^{18} Вт/см²) на оси лазерного пучка в зависимости от координаты распространения z и задержанного времени t

Одним из следствий пространственно-временной динамики является сжатие импульса во времени. Филаментация лазерных импульсов позволяет сжимать импульсы вплоть до нескольких периодов электромагнитного поля, однако максимальная мощность излучения в филаменте ограничена из-за развития пространственно-временных неустойчивостей. Так, для газов атмосферного давления характерная мощность излучения в филаменте находится на уровне порядка 10 гигаватт ($1 \text{ ГВт} = 10^9 \text{ Вт}$) [9, 10]. Мощность современных лазерных систем может быть на 5 порядков выше и достигает нескольких петаватт ($1 \text{ ПВт} = 10^{15} \text{ Вт}$); методы филаментационной компрессии в газах атмосферного давления неприменимы к таким импульсам. В данной работе численно моделируется филаментация мощных (0,1–0,2 ПВт) импульсов в газах низкого давления. Основным результатом является нахождение такого режима филаментации, в котором, с одной стороны, модуляционная неустойчивость не развивается из-за малой нелинейной добавки к показателю преломления (уменьшающейся с понижением давления газа), а с другой стороны, возможно управление плотностью свободных электронов за счет опустошения внешней оболочки атомов газа в сильном поле. Требуемые лазерные импульсы на входе в систему имеют длительность 30 фс, центральную длину волны 800 нм, энергию 6 Дж, начальный диаметр пучка 2 см [8]. Начальные стадии эволюции лазерного импульса – самофокусировка, ионизация среды и дефокусировка задней части импульса, повторная рефокусировка задней части им-

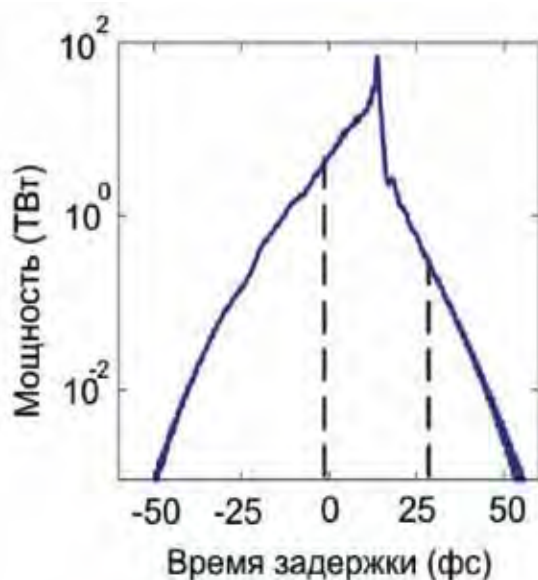


Рис. 2. Мгновенная мощность импульса внутри диафрагмы радиусом 0,14 мм, помещенной в точке $z=0,6$ м в зависимости от времени. Длительность импульса по полувысоте равна 1,3 фс. Штриховыми линиями показаны границы начального импульса по полувысоте

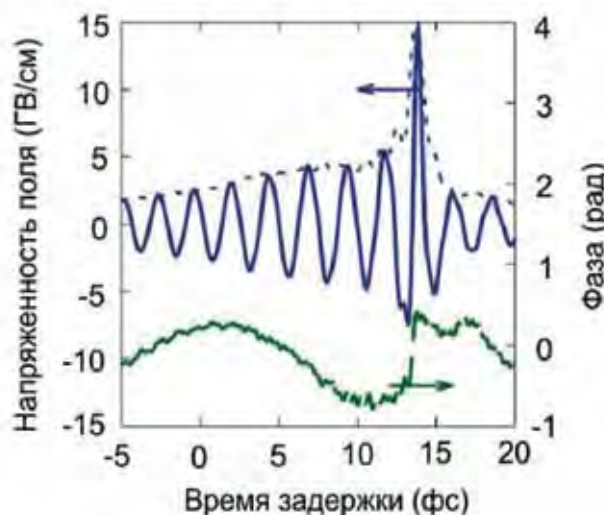


Рис. 3. Мгновенная напряженность (сплошная синяя линия, левая ордината) и огибающая (штриховая синяя линия, левая ордината) электрического поля на оси пучка в зависимости от времени. Зеленой линией приведена временная фаза поля (правая ордината)

пульса (рис. 1) – схожи с эволюцией импульсов меньшей мощности в филаментах при атмосферном давлении, однако затем происходит насыщение ионизации из-за опустошения внешней электронной оболочки атомов газа. В условиях насыщения ионизации самофокусировка и самоукручение приводят к образованию сверхкороткого пика в задней части импульса. Получаемые в найденном режиме филаментации световые импульсы имеют интенсивность $0,3\text{--}0,8 \times 10^{18}$ Вт/см², длительность 1,3 фс и пиковую мощность около 60 ТВт (рис. 2). Импульс на оси пучка имеет длительность менее 1 фс и содержит один пик электромагнитного поля (рис. 3).

Таким образом, нами предложен метод сжатия световых импульсов экстремальной мощности до длительностей менее одного колебания электромагнитного поля на основе филаментации в газах низкого давления. Показано, что лазерные импульсы длительностью

30 фс ($1 \text{ фс} = 10^{-15} \text{ с}$) и мощностью 0,2 ПВт ($1 \text{ ПВт} = 10^{15} \text{ Вт}$), генерируемые современными лазерными системами, могут быть сжаты до волновых пакетов длительностью 1,3 фс и пиковой мощностью около 60 ТВт. Электромагнитное поле волновых пакетов может иметь релятивистскую интенсивность, т.е. кинетическая энергия электронов в таком поле становится сравнимой с энергией покоя. Подобные сверхкороткие световые импульсы могут быть использованы для прямого управления движением электронов в атомах и кристаллах, а также для создания компактных и недорогих ускорителей элементарных частиц.

Литература

1. Zewail A. Femtochemistry Atomic-scale dynamics of the chemical bond using ultrafast lasers, in Nobel Lectures. Chemistry 1996-2000, I. Grenthe, Ed. Singapore: World Scientific Publishing Co. – 2003. – P. 274.
2. Baltuska A., Udem T., Uiberacker M., Hentschel M., Goulielmakis E., Gohle C., Holzwarth R., Yakovlev V.S., Scrinzi A., Hänsch T.W., Krausz F. Attosecond control of electronic processes by intense light fields. Nature. – 2003. – V. 421. – PP. 611.
3. Goulielmakis E., Yakovlev V. S., Cavalieri A. L., Uiberacker M., Per- vak V., Apolonski A., Kienberger R., Kleineberg U., Krausz F. Attosecond Control and Measurement: Lightwave Electronics. Science – 2007. – V. 317, N 5839. – PP. 769–775.
4. Krausz F., Ivanov M. Attosecond physics, Rev. Mod. Phys. – 2009. – V. 81, N 1. – PP. 163–234.
5. Verhoef A.J., Mitrofanov A.V., Nguyen X.T., Krikunova M., Fritzsche S., Kabachnik N.M., Drescher M., Baltuska A. Time-and-energy-resolved measurement of Auger cascades following Kr 3d excitation by attosecond pulses. New J. Phys. – 2011. – V. 13 – P.113003.
6. Walker B.C., Toth C., Fittinghoff D.N., Guo T., Kim D.-E., Rose-Petruck C., Squier J.A., Yamakawa K., Wilson K.R., Barty C.P.S. A 50 EW/cm; 2 Ti:sapphire laser system for studying relativistic light-matter interactions. Optics Express – 1999. – V. 5, N 10. – PP. 196–202.
7. Mourou G.A., Tajima T., Bulanov S. Optics in the relativistic regime. Rev. Mod. Phys. – 2006. – V. 78 – PP. 309–371.
8. Zhokhov P.A., Panchenko V.Y., Zheltikov A.M. Filamentation-assisted self-compression of subpetawatt laser pulses to relativistic-intensity subcycle field waveforms. Phys. Rev. A. – 2012. – V. 86, N 1. – P. 013835.
9. Bergé L., Skupin S., Nuter R., Kasparian J., Wolf J.-P. Ultrashort filaments of light in weakly ionized, optically transparent media. Rep. Prog. Phys. – 2007. – V. 70, N 10 – PP. 1633–1713.
10. Couairon A., Mysyrowicz A. Femtosecond filamentation in transparent media. Phys. Rep. – 2007. – V. 441, N 2–4. – PP. 47–189.
11. Fisher R.A., Bischof W.K. Numerical studies of the interplay between self-phase modulation and dispersion for intense plane-wave laser pulses. J. Appl. Phys. – 1975. – V. 46, N 11. – P. 4921.

Лазерное разделение изотопов с участием кластеров и наночастиц*

Макаров Г.Н., Рябов Е.А.

Выполнены исследования селективного захвата и последующей транспортировки молекул кластерным пучком в скрещенных молекулярных SF_6 и кластерных $(Xe)_n$ пучках. Показано, что эффективность захвата существенно зависит от предварительного колебательного возбуждения молекул. Сделан вывод о том, что основной вклад в наблюдаемую разницу в «эффективности» захвата возбужденных и невозбужденных молекул, по-видимому, дает различие в их временах жизни на кластере. Эффективность захвата колебательно-возбужденных молекул хорошо коррелирует с ИК-спектром поглощения возбуждаемых молекул, что открывает потенциальную возможность использования этого метода для лазерного разделения изотопов.

Ключевые слова: кластеры, молекулярные пучки, разделение изотопов.

*

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-02-00401)

Введение

Исследование различных физико-химических процессов, индуцированных лазерным излучением, в том числе в молекулярных и кластерных пучках, ведется в мире довольно давно и весьма широко (см., например, обзоры [1, 2]). Среди направленных фотофизических и фотохимических процессов, индуцированных мощным ИК-лазерным излучением, наибольшее развитие получило лазерное разделение изотопов (ЛРИ) на основе изотопически-селективной многофотонной диссоциации молекул ИК-излучением (ИК МФД) [3–6]. На основе селективной диссоциации молекул CF_2HCl (фреона-22) в России (г. Калининград) было открыто и работало производство по разделению изотопов углерода [5, 6]. Вместе с тем следует отметить, что развитые методы ЛРИ на основе диссоциации молекул (MLIS) или ионизация атомов (AVLIS) условно можно отнести к «высоко-энергетическим» методам разделения, поскольку возбуждаемая частица должна поглотить энергию в несколько (от 3 до 5) эВ в случае MLIS и до 6–10 эВ в случае AVLIS. Одним из путей понижения энергозатрат на проведение разделения и, тем самым, развитие низкоэнергетических методов лазерного разделения изотопов (НЭМЛРИ) является использование процессов, имеющих гораздо более низкую энергию активации. Подходящими объектами оказались молекулярные кластеры. Энергия связи молекул в кластерах (для ван-дер-ваальсового типа связи)

обычно не превышает $E_d < 0,3–0,5$ эВ, что практически на порядок меньше энергии, требуемой для диссоциации молекул. Среди возможных путей реализации НЭМЛРИ можно указать селективное управление процессом кластеризации молекул, а также селективную диссоциацию кластеров ИК-лазерным излучением. Первая успешная демонстрация возможности реализации этих двух подходов была проведена в работе [7]. Имеются серьезные основания полагать, что один из низкоэнергетических процессов лежит в основе технологии разделения изотопов урана SILEX (*Separation of Isotopes by Laser Excitation*, <http://www.silex.com.au>), развиваемой в настоящее время в США (см. [8]).

В данной работе мы сообщаем о результатах исследования еще одной потенциальной возможности реализации НЭМЛРИ, а именно селективного захвата и последующей транспортировки молекул кластерами в скрещенных молекулярных и кластерных пучках. В основе этого подхода лежит достаточно очевидное предположение, что эффективность



МАКАРОВ
Григорий Николаевич
доктор физико-математических наук,
главный научный сотрудник
Института спектроскопии РАН.



РЯБОВ
Евгений Артурович
профессор, доктор физико-математических наук, заведующий отделом
Института спектроскопии РАН.

захвата молекулы кластером может существенно зависеть от полной энергии этой молекулы. В предварительных экспериментах [9] со скрещенными пучками молекул SF_6 и кластеров $(\text{Ar})_n$ было обнаружено, что при столкновении с сильно колебательно-высоковозбужденными молекулами SF_6 происходит дезинтеграция кластеров аргона. В настоящей работе для проверки упомянутой выше идеи были подготовлены и проведены эксперименты в скрещенных пучках – молекулярном (из молекул SF_6) и кластерном, состоящим из кластеров $(\text{Xe})_n$. Исследовалась возможность исключить или уменьшить вероятность захвата кластерами $(\text{Xe})_n$ колебательно возбужденных молекул SF_6 из пересекающегося молекулярного пучка. При этом возбуждение молекул SF_6 осуществляется резонансным ИК-лазерным излучением до их взаимодействия с кластерным пучком.

Эксперимент

Схема эксперимента представлена на *рис. 1*. Интенсивный импульсный кластерный пучок $(\text{Xe})_n$ пересекался под прямым углом с импульсным молекулярным пучком SF_6 . В зоне пересечения происходил захват молекул SF_6 кластерами $(\text{Xe})_n$. При этом молекулы передавали кластерам импульс, в результате чего кластеры отклонялись на определенный угол. В качестве источника кластерного пучка использовалось импульсное сопло типа «токовая петля» [10] с длительностью импульса открывания около 120 мкс. В условиях данных экспериментов генерировались кластеры $(\text{Xe})_n$ с числом частиц $n \geq 10^2 - 10^3$. Следует отметить, что такие большие кластеры $(\text{Xe})_n$ имеют уже твердую структуру.

Для получения молекулярного пучка SF_6 использовалось импульсное сопло "General Valve" с диаметром отверстия 0,8 мм. Длительность импульса открывания сопла была около 300 мкс. Давление газа над соплом изменялось от 0,5 до 2,5 атм. Для выделения кластерного и молекуляр-

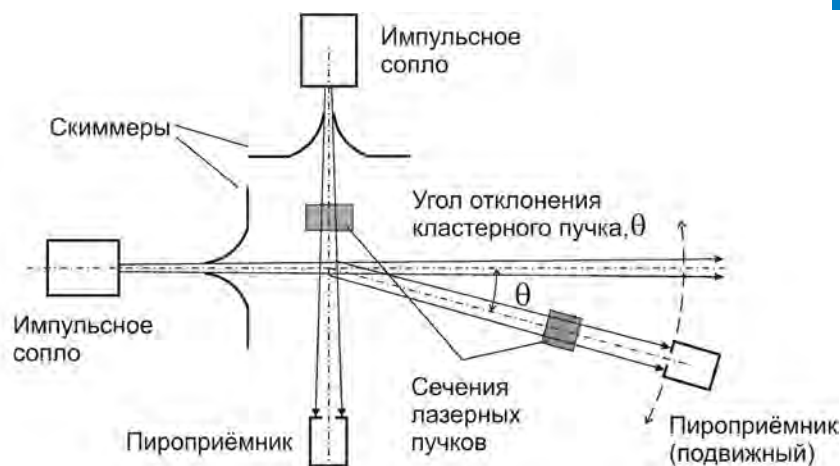


Рис. 1. Схема эксперимента в скрещенных пучках

ного пучков из импульсных струй, генерируемых с помощью указанных сопел, использовались конусные диафрагмы («скиммеры») с диаметрами входных отверстий соответственно 3 мм и 6 мм, которые располагались на расстояниях соответственно 30 мм и 26 мм от сопел. Детектирование молекулярного и кластерного пучков производилось с помощью неохлаждаемых пироэлектрических приемников (ПЭП), имеющих временное разрешение около 5–10 мкс. Приемники можно было устанавливать на различных расстояниях от сопла.

Колебательное возбуждение свободных молекул SF_6 в пучке до взаимодействия с кластерным пучком («накачка»), а также молекул SF_6 , захваченных кластерами $(\text{Xe})_n$ после взаимодействия пучков («зондирование»), производилось импульсами CO_2 лазеров. Энергия излучения в импульсах была до 3 Дж, длительности импульсов по полувысоте – около 100 нс. В обоих случаях лазерным излучением возбуждалось активное в ИК-области колебание ν_3 молекулы (948 см^{-1}). Процесс возбуждения молекул исследовался с помощью пироэлектрического метода детектирования поглощенной энергии [11]. Сигнал, индуцированный на ПЭП молекулярным и кластерным пучками, усиливался (примерно в 100 раз) и подавался на цифровой осциллограф Tektronix TDS-1002.

Угол отклонения кластеров при захвате молекул определяется соотношением

$$tg\theta = \frac{\sin\alpha}{m_1 v_1 / m_2 v_2 + \cos\alpha} \quad (1)$$

где m_p , m_2 и v_p , v_2 – соответственно массы и скорости кластеров и молекул, а α – угол между кластерным и молекулярным пучками. В условиях эксперимента ($\alpha=90^\circ$, $m_2 \approx 146$ а.е.м., $v_1 \approx 300$ м/с и $v_2 \approx 430$ м/с – измеренные нами скорости кластеров и молекул в пучках) при захвате одиночных молекул SF_6 кластеры

(Xe)_n с числом частиц $n=100$ должны отклоняться на угол $\theta \approx 1^\circ$, а с $n=1000$ – на угол $\theta \approx 0,1^\circ$.

Время жизни τ молекулы SF₆ на поверхности кластера (Xe)_n зависит от энергии десорбции SF₆ и температуры кластера (Xe)_n и ее можно оценить из выражения:

$$\tau = \tau_0 \exp(E_{\text{des}} / k_B T_{\text{cl}}) \quad (2)$$

где τ_0 – период колебания молекулы на поверхности кластера относительно ван-дер-ваальсовой связи, E_{des} – энергия десорбции на молекулу, T_{cl} – температура кластера (Xe)_n и k_B – постоянная Больцмана. Сделанные нами оценки на основе существующих в литературе данных для приведенных в соотношении (2) параметров ($\tau_0 \approx 10^{-13}$ с, энергия десорбции $E_{\text{des}} = 5,46$ ккал/моль, $T_{\text{cl}} \approx 80$ К) показывают, что время τ составляет от нескольких секунд до нескольких десятков секунд. Следовательно, за время пролета кластерного пучка до детектора (≈ 500 мкс) молекулы SF₆ не успевают сублимировать с поверхности кластеров. Возбуждение молекул SF₆, захваченных кластерами, «зондирующим» ИК-лазерным импульсом индуцирует дополнительный сигнал на приемнике, детектирующем кластерный пучок (рис. 2б, сигнал S₁) и расположенным достаточно близко к области «зондирования».

В случае же, когда молекулы SF₆ предварительно возбуждаются ИК-лазерным импульсом «накачки» до взаимодействия с кластерным пучком, после захвата кластерами их энергия быстро передается кластерам. Температура кластеров значительно повышается. Это приводит к существенному увеличению вероятности десорбции молекул SF₆ с поверхности кластеров. Так, например, если захваченная кластером (Xe)₁₀₀ молекула SF₆ имеет колебательную энергию $E_{\text{vib}} \approx 1$ эВ, то после ее релаксации температура кластера увеличится на величину $\Delta T \approx 46$ К и составит $T_{\text{cl}} \approx 126$ К. Вероятность десорбции молекулы с поверхности кластера при этом увеличится согласно оценкам более чем в три раза. Время жизни молекулы SF₆ на поверхности кластера составит менее 50 мкс. Десорбированные с поверхности кластеров (Xe)_n молекулы летят в лабораторной системе координат в направлении кластерного пучка внутри довольно широкого телесного угла, определяемого скоростью (кинетической энергией) молекул, т.е. температурой кластеров. Это приводит к существенному уменьшению сигнала с приемника, детектирующего кластерный пучок, при последовательном воздействии на молекулы и на допированные кластеры соответственно импульсом «накачки» и «зондирующим» импульсом (рис. 2в, сигнал S₂).

В случае детектирования с помощью ПЭП молекулярных пучков, энергия молекул в которых $E_{\text{tot}} < k_B T_s$ удовлетворяет условию $E_{\text{tot}} < k_B T_s$ ($k_B T_s$ – энергия поверхнос-

ти активного элемента приемника), на ПЭП индуцируется положительный сигнал. В случае же детектирования низкоэнергетических молекулярных пучков ($E_{\text{tot}} < k_B T_s$), а также кластерных пучков, на ПЭП индуцируется отрицательный сигнал. Таким образом, атомы и кластеры ксенона индуцировали на ПЭП сигналы соответственно положительной и отрицательной полярности.

Результаты

На рис. 2 показаны сигналы, индуцированные на детекторе, установленном под углом $\theta \approx 1^\circ$, кластерным пучком (Xe)_n в отсутствие молекулярного пучка (2а), кластерным пучком (Xe)_n с захваченными молекулами SF₆ в случае их возбуждения только «зондирующим» импульсом CO₂-лазера (рис. 2б, сигнал S₁), а также кластерным пучком Xe_n с захваченными молекулами SF₆ в случае предварительного возбуждения молекул SF₆ импульсом «накачки» первого CO₂-лазера и последующего возбуждения кластеров «зондирующим» импульсом второго CO₂-лазера (рис. 2в, сигнал S₂). Из рис. 2а видно, что атомы и кластеры ксенона, как уже говорилось, индуцируют на ПЭП сигналы разной полярности. «Атомная составляющая» пучка Хе (положительный сигнал) практически полностью исчезает при включении молекулярного пучка SF₆ (рис. 2б) из-за того, что молекулы и малые кластеры (Xe)_n отклоняются на большие углы.

На рис. 2б видно, что на фоне отрицательного сигнала от кластеров (Xe)_n на детекторе индуцируется положительный сигнал (S₁) за счет возбуждения молекул SF₆, захваченными кластерами, «зондирующим» импульсом CO₂-лазера. Индуцированный на приемнике сигнал существенно уменьшается в случае, когда молекулы SF₆ предварительно возбуждаются также лазерным импульсом «накачки» до взаимодействия с кластерным пучком (рис. 2в,

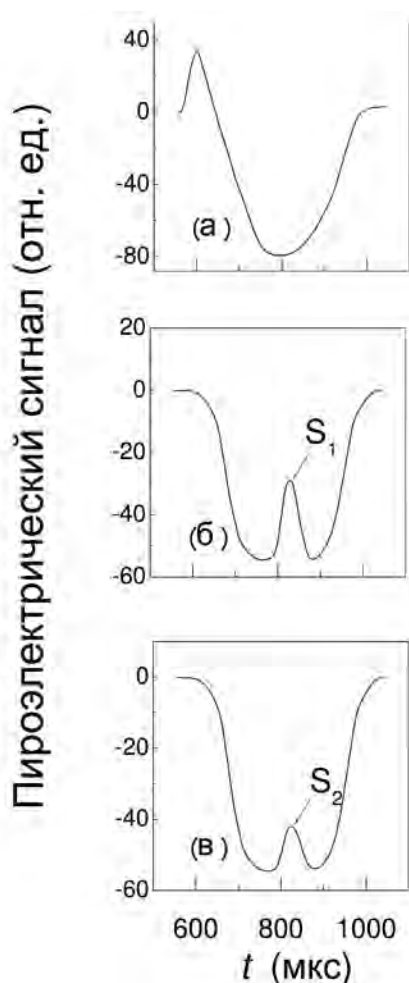


Рис. 2. Сигналы, индуцированные на ПЭП детекторе кластерным пучком (Xe)_n в отсутствие молекулярного пучка а), кластерным пучком (Xe)_n с захваченными молекулами SF_6 в случае возбуждения кластеров только «зондирующим» импульсом CO_2 -лазера (б), кривая S_1), а также кластерным пучком (Xe)_n с захваченными молекулами SF_6 в случае предварительного возбуждения молекул SF_6 в пучке импульсом «накачки» и последующего возбуждения кластеров «зондирующим» импульсом (в), кривая S_2)

Давление Xe и SF_6 над соплом составляют 4,5 атм. и 2,25 атм. соответственно. Расстояние от сопла до приемника, детектирующего кластерный пучок, равно 200 мм. Частота излучения «накачки» и «зондирования» – 946 см^{-1} (линия 10 $P(18)$ лазера). Плотности энергии $\Phi_1 \approx 1 \text{ Дж/см}^2$ и $\Phi_2 \approx 1 \text{ Дж/см}^2$

сигнал S_2). Следовательно, по соотношению амплитуды сигналов S_1 и S_2 можно судить об эффективности захвата колебательно-возбужденных и невозбужденных молекул SF_6 кластерным пучком, а за счет изменения частоты и плотности энергии возбуждающего импульса «накачки» CO_2 -лазера можно получить спектр

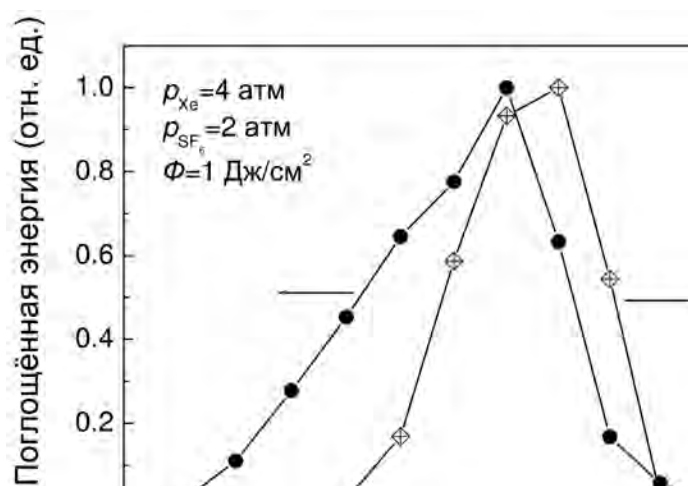


Рис. 3. Зависимость разности сигналов S_1-S_2 от частоты излучения импульса «накачки» CO_2 -лазера (квадраты, правая ось ординат) и зависимость от частоты энергии, поглощенной молекулами SF_6 из лазерного импульса «накачки» (кружки, левая ось ординат). Максимальные значения сигналов нормированы к единице. Условия эксперимента такие же, как в случае рис. 2

ральные и энергетические характеристики эффективности захвата колебательно-возбужденных молекул кластерами.

На рис. 3 показана зависимость разности сигналов S_1-S_2 от частоты возбуждающего молекулы SF_6 излучения импульса «накачки» CO_2 -лазера. Для сравнения на этом же рисунке приведена зависимость энергии, поглощенной молекулами SF_6 из поля лазерного импульса, т.е. спектр многофотонного поглощения SF_6 в пучке.

Сравнение приведенных зависимостей показывает довольно хорошую их корреляцию. Этот результат указывает на то, что процесс захвата молекул кластерами представляется весьма чувствительным к колебательной энергии молекул – можно сделать вывод, что колебательно-возбужденные молекулы значительно менее эффективно захватываются кластерами, чем невозбужденные молекулы. Корреляция спектральной зависимости величины S_1-S_2 со спектром многофотонного поглощения SF_6 указывает также на то, что при наличии изотопного сдвига в спектре облучаемых молекул такой подход может быть использован для разделения изотопов.

Однако анализ полученных результатов показывает, что ситуация с захватом колебательно-возбужденных молекул кластерами является более сложной. Дело в том, что время жизни на кластере захваченной им молекулы существенно зависит от ее колебательного возбуждения и, следовательно, от той температуры, до которой она «нагреет» кластер (см. ф-лу (2)). Нагрев кластера приводит к испаре-

нию/десорбции молекул SF_6 и/или атомов Хе. Соотношение вероятностей десорбции этих частиц зависит от соотношения энергии их связи с окружением в кластере. Оценки показывают, что при реализуемом в данном эксперименте уровне возбуждения SF_6 в области «накачки» захваченные кластерами *возбужденные* молекулы практически *не успевают долететь до приемника* ПЭП. Поэтому измеренное в эксперименте значение разницы сигналов S_1-S_2 (рис. 3), скорее всего, связано с тем, что при $\Phi_1 \approx 1$ Дж/см в зоне «накачки» с полем взаимодействуют не все молекулы, а лишь их часть $f \approx 0,5-0,6$, как это следует из данных [11]. Таким образом, мы полагаем, что, скорее всего, сечения захвата (в их «газокинетическом» смысле) возбужденных и невозбужденных молекул кластерами близки (или равны) по величине. Существенно же различается *время жизни* на кластере возбужденных и невозбужденных молекул. Это в основном и определяет наблюдаемую разницу в сигналах S_1 и S_2 , а значит – и разную «эффективность» захвата молекул.

С точки зрения потенциального использования эффекта захвата молекул кластерами для ЛРИ, сказанное выше означает, что вокруг кластерного пучка (в лабораторной системе координат) возникает «конус» из *целевых* возбуждаемых молекул (и, возможно, атомов кластера), а *нецелевые* молекулы остаются на кластерах в кластерном пучке. Соответственно, с учетом этого обстоятельства, должен строиться процесс пространственного разделения этих молекул. Следует отметить, что угол раствора конуса, состав частиц в нем (молекулы, частицы кластера) зависит от многих факторов (энергии связи частиц в кластере, начальной энергии молекул, массы частиц и т.д.), что может быть предметом последующих исследований.

Выводы

Выполнены исследования возможности селективного захвата и последующей транспортировки молекул кластерным пучком в скрещенных молекулярных (SF_6) и кластерных (He_n) пучках.

- Показано, что в пересекающихся пучках молекул (SF_6) и кластеров (He_n) происходит захват молекул кластерами и их последующая транспортировка кластерным пучком.
- Установлено, что эффективность захвата существенно зависит от предварительного колебательного возбуждения молекул.
- Сделан вывод, что основной вклад в наблюдаемую разницу в «эффективности» захвата возбужденных и невозбужденных молекул, по видимому, дает различие в их временах жизни на кластере.
- Показано, что эффективность захвата колебательно возбужденных молекул хорошо коррелирует со ИК-спектром поглощения возбуждаемых молекул, что открывает потенциальную возможность использования этого метода для лазерного разделения изотопов.

Авторы благодарят А.Н. Петина и В.Н. Лохмана за участие в измерениях и обсуждении результатов.

Литература

1. Макаров Г.Н. Исследования с интенсивными импульсными молекулярными пучками и потоками, взаимодействующими с твердой поверхностью // УФН. – 2003. – Т. 173 (9). – С. 913–940.
2. Макаров Г.Н. Селективные процессы ИК-возбуждения и диссоциации молекул в газодинамически охлажденных струях и потоках // УФН. – 2005. – Т. 175 (1). – С. 41–84.
3. Bagratashvili V.N., Letokhov V.S., Makarov A.A., Ryabov E.A. Multiple Photon Infrared Laser Photochemistry and Photochemistry / – Chur: Harwood Acad. Publ., 1985.
4. Многофотонная изотопически-селективная ИК диссоциация молекул/ Летохов В.С., Рябов Е.А. В книге: «Изотопы: свойства, получение, применение», под ред. В.Ю.Баранова, М.: Физматлит. – 2005. – Т. 1. – С. 445.
5. Лазерное разделение изотопов углерода/ Баранов В.Ю., Дядькин А.П., Летохов В.С., Рябов Е.А. В книге: «Изотопы: свойства, получение, применение», под ред. В.Ю.Баранова, М.: Физматлит. – 2005. – Т. 1. – С. 460.
6. Letokhov V.S., Ryabov E.A. Laser Isotope Separation, in: The Optics Encyclopedia. Basic Foundations and Practical Applications. V. 2 (Eds Th.G. Brown et al.) (Weinheim: Wiley-VCH, 2004), P. 121.
7. Zellweger J.-M., Philippoz J.-M., Melinon P., Monot R., van den Bergh H. Isotopically Selective Condensation and Infrared-Laser-Assisted Gas-Dynamic Isotope Separation // Phys. Rev. Lett. – 1984. – V. 52. – P. 1055
8. Hecht J. Laser Enrichment Returns from the Dead // Laser Focus World. – 2011. – V. 47(10). – P. 18–20.
9. Макаров Г.Н., Петин А.Н. Дезинтеграция кластеров аргона при столкновении с колебательно-высоковозбужденными молекулами SF_6 в пересекающихся молекулярном и кластерном пучках // Письма в ЖЭТФ. – 2013. – Т. 97. – С. 82.
10. Gentry W.R., Giese C.F. Ten-microsecond pulsed molecular beam source and a fast ionization detector // Rev. Sci. Instrum. – 1978. – V. 49. – P. 595.
11. Апатин В. М., Макаров Г.Н. Многофотонное поглощение ИК лазерного излучения молекулами SF_6 , охлажденными в сверхзвуковом пучке // ЖЭТФ. – 1983. – Т.84. – С. 15.

[illegible]

Laser Isotope Separation by Means of Clusters and Nanoparticles ^{*}

Grigoriy N. Makarov –
Doctor of Sciences, Head Researcher
Institute of Spectroscopy RAS,
5, Fizicheskaya st., Troitsk,
Moscow, 142190, Russia
e-mail: gmakarov@isan.troitsk.ru

Evgeny A. Ryabov –
Professor, Doctor of Sciences,
Head of Department
Institute of Spectroscopy RAS,
5, Fizicheskaya st., Troitsk,
Moscow, 142190, Russia
e-mail: ryabov@isan.troitsk.ru

Abstract

The selective capture and subsequent transport of molecules by clusters in crossed molecular SF_6 and cluster $(\text{Xe})_n$ beams is studied. It was shown that the efficiency of capture significantly depends on the preliminary vibrational excitation of molecules. It is concluded that the main contribution to the observed difference in capture efficiency of excited and unexcited molecules, apparently, gives a difference in their life time on the cluster surface. The capture efficiency of vibrationally excited molecules correlates well with the IR absorption spectrum of the molecules under excitation, what opens up the potential use of this method for laser isotope separation.

Keywords: clusters, molecular beams, isotope separation.

References

1. **Makarov G.N.**
Studies on high-intensity pulsed molecular beams and flows interacting with a solid surface // Phys. Usp. – 2003. – V. 46. – P. 889–914.
2. **Makarov G.N.**
Selective processes of IR excitation and dissociation of molecules in gasdynamically cooled jets and flows // Phys. Usp. – 2005. – V. 48. – PP. 37–76.
3. **Bagratashvili V.N., Letokhov V.S., Makarov A.A., Ryabov E.A.**
Multiple Photon Infrared Laser Photophysics and Photochemistry / – Chur: Harwood Acad. Publ., 1985.
4. **Ryabov E.A., Letokhov V.S.**
Mnogofotonnaya isotopicheski-selektivnaya IK dissociatsiya molekul [Multiphoton isotopically-selective IR dissociation of molecules] v knige “Izotopi: svoystva, poluchenie, primenenie” pod redakciei Baranov V.Yu. [in: “Isotopes: properties, production, application” ed. by Baranov V.Yu.]. Moscow, Fizmatlit Publ. – 2005. – V. 1. – P. 445. [in Russian].
5. **Baranov V.Yu., Dyadkin A.P., Ryabov E.A., Letokhov V.S.**
Lasernoie razdelenie izotopov ugleroda [Laser separation of carbon isotopes] v knige “Izotopi: svoystva, poluchenie, primenenie” pod redakciei Baranov V.Yu. [in: “Isotopes: properties, production, application” ed. by Baranov V.Yu.]. Moscow, Fizmatlit Publ. – 2005. – V. 1. – P. 460. [in Russian].
6. **Letokhov V.S., Ryabov E.A.**
Laser Isotope Separation, in: The Optics Encyclopedia. Basic Foundations and Practical Applications. V. 2 (G-L) (Eds Th.G. Brown et al.) (Weinheim: Wiley-VCH, 2004), P. 121.
7. **Zellweger J.-M., Philippoz J.-M., Melinon P., Monot R., van den Bergh H.**
Isotopically Selective Condensation and Infrared-Laser-Assisted Gas-Dynamic Isotope Separation // Phys. Rev. Lett. – 1984. – V. 52. – P. 7.
8. **Hecht J.**
Laser Enrichment Returns from the Dead. Laser Focus World. – 2011. – V. 47(10). – P. 18–20.
9. **Makarov G.N., Petin A.N.**
Disintegration of argon clusters in collisions with highly vibrationally excited SF₆ molecules in crossed molecular and cluster beams // JETP Letters. – 2013. – V. 97. – P. 76.
10. **Gentry W.R., Giese C.F.**
Ten-microsecond pulsed molecular beam source and a fast ionization detector // Rev. Sci. Instrum. – 1978. – V. 49. – P. 595.
11. **Apatin V.M., Makarov G.N.**
Multiphoton absorption of Infrared laser radiation by SF₆ molecules cooled In a supersonic jet // JETP. – 1983. – V. 57. – P. 15.

* *The work was financially supported by RFBR (project № 12-02-00401)*

Современные задачи для лазерного разделения изотопов в атомном паре*

Балыш А.Я., Горкунов А.А., Дьячков А.Б., Лабозин А.В., Миронов С.М.,
Панченко В.Я., Семенов А.Н., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г.

В последнее время в различных областях возникла потребность в изотопах, получение которых с помощью лазерного фотоионизационного метода разделения в атомном паре, возможно, оказывается более выгодным по сравнению с другими методами. К таким задачам относится получение ^{150}Nd для поиска безнейтринного бета-распада, ^{177}Lu и ^{99}Mo для медицины и ^{63}Ni для создания долгоживущих источников электроэнергии. Получение этих изотопов исследуется на лазерной установке «Талисман» в Национальном исследовательском центре «Курчатовский институт» и находится в различной стадии разработки. Разработка технологии выделения ^{150}Nd из природной смеси завершена и в настоящее время идет создание промышленной установки. Экспериментально продемонстрирована возможность выделения радионуклида ^{177}Lu из облученного в реакторе природного лютеция с высокой селективностью ~ 3000.

Ключевые слова: лазерное разделение изотопов, селективная фотоионизация, ^{150}Nd , ^{177}Lu , ^{99}Mo , ^{63}Ni , безнейтринный двойной бета-распад, радиоиммунотерапия.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 12-08-00561-а, 12-08-12021-офи_м, 14-22-03037-офи_м, 14-29-04070-офи_м.)

Введение

Прошло уже более 15 лет после появления сообщения о первом коммерчески выгодном разделении изотопов лазерным фотоионизационным методом в атомном паре (АВЛИС-метод) [1], и все же до сих пор нельзя сказать, что этот метод прочно вошел в нашу жизнь, заняв определенную нишу среди других методов разделения.

Появление новых задач, а также широкое распространение импульсных твердотельных лазеров с диодной накачкой открывают новые возможности для развития и внедрения метода.

Суть метода заключается в том, что поток атомов, формируемый испарителем в вакуумной камере, проходит через рабочий объем, заполненный лазерным излучением, где происходит многоступенчатая селективная фотоионизация. Фотоионы целевого изотопа вытягиваются на коллектор продукта электрическим полем, в то



БАЛЫШ

Александр Ярославович

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».



ГОРКУНОВ

Алексей Анатольевич

технолог НИЦ «Курчатовский институт».



ДЬЯЧКОВ

Алексей Борисович

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».



ЛАБОЗИН

Антон Валерьевич

инженер НИЦ «Курчатовский институт».



МИРОНОВ

Сергей Михайлович

научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».



ПАНЧЕНКО

Владислав Яковлевич

академик РАН, профессор доктор физико-математических наук, директор Центра фундаментальных исследований НИЦ «Курчатовский институт».



СЕМЕНОВ

Алексей Николаевич

младший научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».



ФИРСОВ

Валерий Александрович

ведущий технолог НИЦ «Курчатовский институт».



ЦВЕТКОВ

Глеб Олегович

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт».



ШАТАЛОВА

Галина Геллиевна

главный специалист НИЦ «Курчатовский институт».

время как атомы других изотопов, оставаясь нейтральными, продолжают свой путь по прямой на коллектор отвала (рис. 1). Селективность фотоионизации основана на наличии изотопических сдвигов – небольших спектральных смещений линий поглощения различных изотопов. Использование узкополосных перестраиваемых лазеров на красителях позволяет настроиться на поглощение света целевым изотопом, не затрагивая атомы других изотопов. В результате поглощения одного или нескольких квантов происходит фотоионизация атомов целевого изотопа и происходит закрепление достигнутой селективности.

Лазерный метод обладает рядом достоинств, которые могут быть использованы при получении различных изотопов, производство которых другими методами затруднительно.

Так, для производства 100 кг изотопа ^{150}Nd для исследований по поиску двойного безнейтринного бета-распада и массы нейтрино используется высокая селективность одной стадии, а также возможность значительно наращивать производительность за счет увеличения рабочего объема вдоль лазерного луча. Разрабатываемая промышленная установка способна произвести 100 кг ^{150}Nd с концентрацией 60–70 % из природной смеси (концентрация 5,6 %) в течение 3 лет, при этом очевидно значительное снижение затрат по сравнению с электромагнитным методом разделения [2].

Эта же промышленная установка может быть использована для производства радионуклида ^{63}Ni . Для создания долгоживущих источников питания с высокой удельной мощностью необходимо произвести обогащение ^{63}Ni с 20–30 %, получаемых при облучении в ядерном реакторе, до 90–99 %. Существует технология разделения изотопов никеля центробежным методом, однако разделение радиоактивного материала приводит к необратимому загрязнению дорогостоящих разделительных каскадов. При использовании лазерного

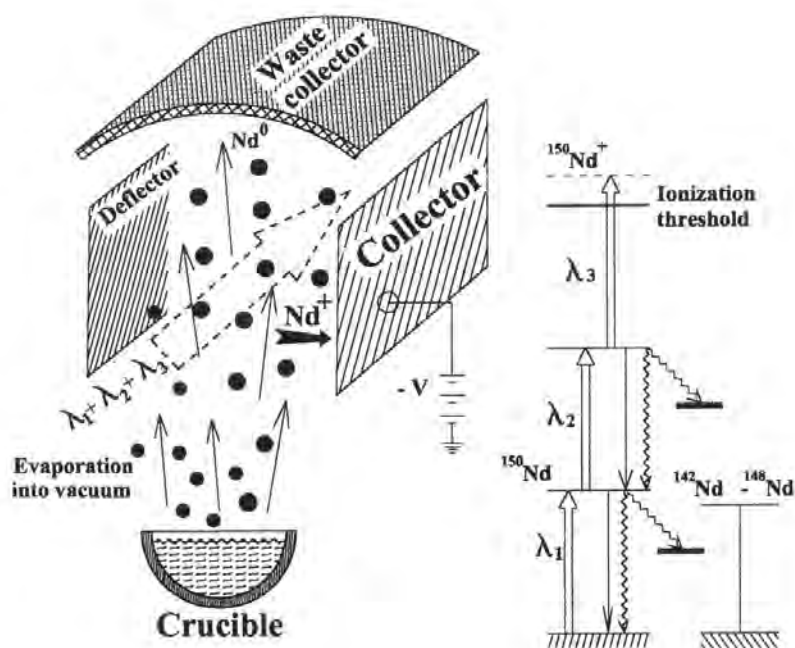


Рис. 1. Схема АВЛИС метода

метода, лазерная система – наиболее затратная часть установки – остается вне зоны загрязнения и может быть использована в дальнейшем производстве других изотопов без ограничений. Загрязненный радиоактивным материалом сепаратор в лазерном методе может быть легко утилизирован. Кроме того, в лазерной технологии отсутствуют летучие радиоактивные вещества, что практически исключает утечки и значительно повышает безопасность и экологичность метода.

При получении радионуклида ^{177}Lu медицинского назначения с помощью лазерного метода необходимо в одну стадию достичь концентрации более 0,25 при начальной концентрации 10^{-4} , что соответствует селективности в несколько тысяч. Реализации такой технологии может способствовать то обстоятельство, что при получении ^{177}Lu не требуется высокая производительность. Стандартная разовая доза ^{177}Lu для пациента составляет 7 ГБк, что соответствует массе 1,7 мкг. Малая массовая производительность ~100 мкг/час позволит значительно уменьшить плотность частиц в рабочем объеме, что в свою очередь позволит практически исключить влияние деселектирующих процессов на концентрацию радионуклида в продукте.

Аналогично ^{177}Lu выглядит задача получения радионуклида ^{99}Mo . В настоящее время более 70 % диагностических исследований проводятся с помощью этого радионуклида. Дефицит препарата ^{99}Mo на рынке медицинских радионуклидов составляет в настоящее время около 200 тыс. кг в год и имеет постоянную тенденцию к увеличению. Наиболее просто ^{99}Mo получать в ядерном реакторе. Известен метод производства

На рис. 2 представлены экспериментальные профили импульсов лазера на красителе, прошедшие через атомный слой и оптическую систему. Сплошной толстой линией представлен импульс при отстройке частоты лазера от атомного резонанса на величину 2 ГГц, т.е. в отсутствие поглощения атомным слоем. Пунктирной линией представлен измеренный профиль при настройке частоты лазерного излучения на центр линии поглощения изотопа ^{142}Nd . Подобная методика позволяет исключить влияние отражения, рассеяния и поглощения на оптических элементах. Кривые получены при средней плотности мощности лазерного излучения 2 Вт/см^2 , что соответствует глубокому насыщению перехода. Плотность поглощающих атомов $9 \cdot 10^{11} \text{ 1/см}^3$. Как видно из кривых, поглощение наблюдается практически в фронтальной области. Тонкая линия соответствует расчету с использованием скоростных уравнений по методике [7].

Передняя часть импульса более подробно представлена на рис. 3.

Таким образом, при прохождении лазерного импульса со средней плотностью мощности 1 Вт/см^2 через поглощающую среду, соответствующую промышленной установке, наблюдается сокращение длительности импульса на 2 нс на половине высоты за счет затягивания переднего фронта. Уменьшение эффективности фотоионизации, вызываемое выеданием переднего фронта импульса первой ступени, не превышает нескольких процентов и может быть скомпенсировано за счет соответствующих задержек импульсов второй и третьей ступеней.

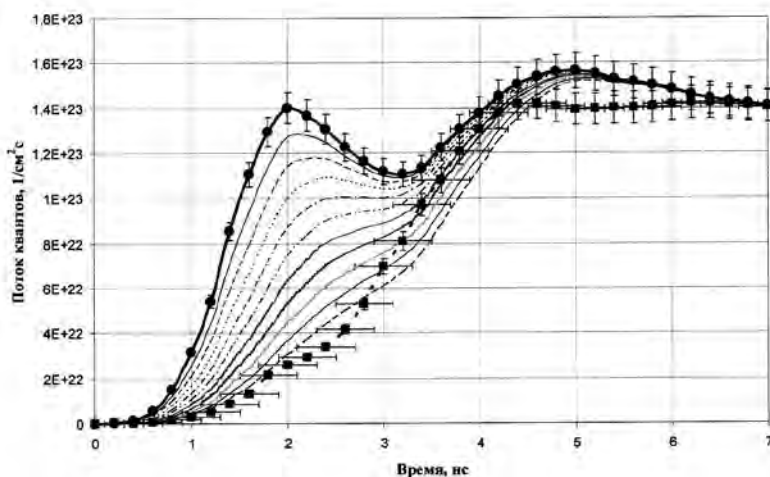


Рис. 3. Искажение фронтальной части импульса рис. 2. Тонкие линии показывают расчет динамики искажения фронта лазерного импульса по мере прохождения поглощающего слоя

Получение радионуклида ^{177}Lu лазерным АВЛИС-методом (по результатам гранта РФФИ 12-08-00561-а)

В настоящее время все более широкое применение получают медицинские радиофармпрепараты, приготовленные с использованием радионуклида ^{177}Lu свободного от носителя. Этот радионуклид получают так называемым непрямым методом, облучая нейтронным потоком иттербиевую мишень, имеющую чрезвычайно высокое обогащение по изотопу ^{176}Yb (выше 99,6%). Облучение на реакторе сопровождается химическим выделением лютеция из иттербиевой мишени, которое вследствие высокой активности проводится в условиях горячих камер. Иттербий с высоким обогащением получают электромагнитным методом, и он имеет высокую стоимость производства. Из-за малого сечения взаимодействия нейтронов с ^{176}Yb коэффициент использования этого вещества весьма низок. По данным доклада ($^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}/^{67}\text{Cu}$: Complex chemistry of these therapeutic radionuclides. Differences in the application (production, availability, radiation properties), Leena Nikula, Ananya Ruangma & Tung Si Ho), 100 ГБк радионуклида ^{177}Lu могут быть получены из 150 мг иттербия, обогащенного по ^{176}Yb до концентрации 99,6 %, что соответствует коэффициенту использования вещества $2 \cdot 10^{-4}$.

Значительно улучшить ситуацию может лазерный АВЛИС-метод, позволяющий напрямую выделить радионуклид ^{177}Lu с нужной концентрацией и химической чистотой из природного иттербия или лютеция, облученного в реакторе. В этом случае практически все атомы радионуклида, прошедшие процедуру разделения изотопов, могут быть доставлены пациенту. Таким образом, исключается этап предварительного обогащения иттербия. Применение АВЛИС-метода для лазерного выделения радионуклида позволяет в этом случае более чем в тысячу раз увеличить эффективность производства радионуклида.

Однако селективность АВЛИС-метода в значительной степени зависит от спектроскопических характеристик изотопов, таких как постоянные сверхтонкой структуры и изотопический сдвиг. Целью данной работы было выяснить возможность использования трехступенчатой схемы фотоионизации лютеция, разработанной коллективом авторов в работе [8] для выделения изотопа ^{177}Lu из смеси, состоящей дополнительно из изотопов ^{175}Lu и ^{176}Lu .

Образец металлического лютеция с природным изотопным составом (^{175}Lu – 97,4% и ^{176}Lu – 2,6%) облучался в канале исследовательского реактора ИР-8, НИЦ «Курчатовский институт» в потоке нейтронов $1,5 \cdot 10^{13}$ 1/см² в течение суток. Концентрация полученного ^{177}Lu , определяемая расчетно и по интенсивности гамма-излучения составила $10^{-3}\%$. После облучения образец был размещен в испарителе экспериментального лазерного комплекса «Талисман», НИЦ «Курчатовский институт». Исследования сверхтонкой структуры первого перехода радионуклида ^{177}Lu проводилось на установке, которая предназначена для спектроскопических экспериментов с узкими коллимированными атомными пучками, а также для определения изотопного состава фотоионов, образующихся при селективной лазерной фотоионизации. Установка состоит из вакуумной камеры с системой откачки и испарителем, квадрупольного масс-спектрометра MC-7302 и системы регистрации люминесценции. Для возбуждения атомов используется излучение одномодовых лазеров на красителях, накачиваемых лазерами на парах меди. Ширина линии генерации лазера $\Delta\nu = 150$ МГц. Лазеры на красителях имеют возможность сканирования по длине волны при помощи изменения управляющего напряжения на дисперсионных элементах лазерных резонаторов. Для контроля длины волны излучения применялся прецизионный измеритель длин волн. Точность измерения длин волн $\pm 0,0006$ Å. Лазерные лучи с длинами

волн, соответствующими длинам волн первой, второй и третьей ступеней сводятся в один луч и направляются в вакуумную камеру. В вакуумной камере лазерный эгрет пересекает атомный пучок непосредственно в ионизационной камере источника ионов квадрупольного масс-спектрометра. Направления атомного пучка, лазерного излучения и ионо-оптической оси масс-спектрометра взаимно перпендикулярны. Регистрация фотоионов в масс-спектрометре производилась с помощью вторично-электронного умножителя (ВЭУ).

Для исследования сверхтонкой структуры (СТС) ^{177}Lu длина волны лазера первой ступени сканировалась в определенном диапазоне, в то время как длины волн второй и третьей стабилизировались. Для того чтобы избежать влияния двухфотонных переходов на точность измерения длин волн компонент СТС, импульсы лазерного излучения второй и третьей ступени задерживались времени на 25 нс, что превышает длительность импульса первой ступени. В ходе исследования обнаружены и измерены длины волн всех 12 компонент СТС. Таким образом, впервые в мире была исследована СТС радионуклида ^{177}Lu на переходе $5d6s^2\ ^2D_{3/2} (0\text{ см}^{-1}) - 5d6s6p\ ^4F_{5/2} (18505\text{ см}^{-1})$ с длиной волны 540 нм. Полученные результаты позволяют определить постоянные СТС и изотопический сдвиг радионуклида ^{177}Lu на исследованном переходе.

Для осуществления селективной фотоионизации, лазер первой ступени настраивался и стабилизировался на одной из компонент радионуклида ^{177}Lu , а длины волн лазеров второй и третьей подстраивались на максимум сигнала 177-й массы. Затем включалась развертка масс-спектрометра по массам и регистрировался масс-спектр. Масс-спектр при настройке на

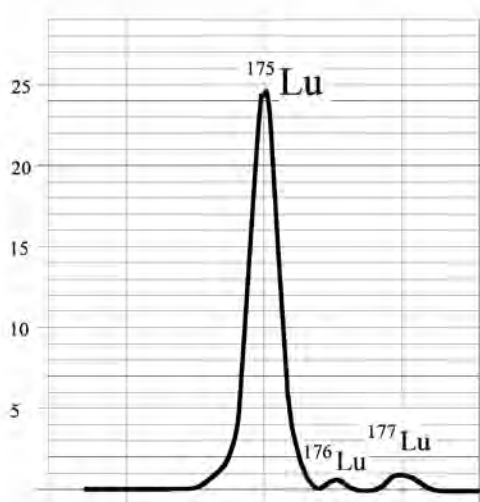


Рис. 4. Масс-спектр фотоионов, образованных при селективной фотоионизации радионуклида ^{177}Lu . Исходная концентрация ^{177}Lu – 10^{-3} %

компоненту СТС 5–6 представлен на *рис. 4*. При работе с различными компонентами получена концентрация ^{177}Lu от 3 до 7%, что соответствует селективности $(3\div 7)\cdot 10^3$. Таким образом, впервые в мире проведена селективная фотоионизация радионуклида ^{177}Lu .

Полученный результат открывает возможность создания нового безотходного и экологичного метода получения ^{177}Lu , свободного от носителя для медицинского применения.

Выводы

В настоящее время в области разделения изотопов возникает все большее количество задач, решение которых с использованием лазерного АВЛИС-метода представляется более выгодным, чем другими методами. При этом на первый план выходят такие

достоинства метода, как высокая селективность, отсутствие летучих соединений, возможность существенного увеличения производительности и то, что лазерная система, являясь наиболее дорогостоящей частью, изолирована от контакта с разделяемым веществом. Для решения этих задач необходимы как фундаментальные, так и прикладные исследования. Для выделения ^{63}Ni и ^{99}Mo требуются экспериментальные исследования изотопических сдвигов и сверхтонкой структуры целевых радионуклидов, а также разработка схем фотоионизации, позволяющих достичь требуемой селективности.

Литература

1. Яковленко С.И. Квантовая электроника. – 1998. – Т. 25, № 11. – С. 971.
2. Бабичев А.П., Григорьев И.С., Григорьев А.И., Доровский А.П., Дьячков А.Б., Ковалевич С.К., Кочетов В.А., Кузнецов В.А., Лабозин В.П., Матрахов А.В., Миронов С.М., Никулин С.А., Песня А.В., Тимофеев Н.И., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г. Квантовая электроника. – 2005. – Т. 35, № 10. – С. 879.
3. Герасимов А.С., Киселев Г.В., Ланцов М.Н. Получение ^{99}Mo в ядерных реакторах. Атомная энергия. – Т. 67, вып. 2. – 1989. – С. 104–108.
4. Grigoriev I.S., Diachkov A.B., Kuznetsov V.A., Labozin V.P., Firsov V.A. «Stabilized single-mode dye laser», Proc.SPIE. – 2003. – V. 5121. – PP. 411–420.
5. Волков С.Ю., Козлов Д.Н., Смирнов В.В. Препринт №272. Академия Наук СССР, Институт Общей Физики. – Москва. – 1986.
6. Григорьев И.С., Дьячков А.Б., Лабозин В.П., Миронов С.М., Никулин С.А., Фирсов В.А. Усилительная система перестраиваемого излучения для лазерного разделения изотопов. Квантовая электроника. – 2004. – Т. 34, №5. – С. 447–450
7. Григорьев А.И., Григорьев И.С., Дьячков А.Б., Лабозин В.П., Песня А.В., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г. «Численный расчет эффективности многоуровневых систем в оптически толстых слоях», Сборник докладов VI Всероссийской (международной) научной конференции «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул», Звенигород. – 2001. – ЦНИИАТОМИНФОРМ. – 2002. – С.100–105.
8. Дьячков А.Б., Ковалевич С.К., Лабозин А.В., Лабозин В.П., Миронов С.М., Панченко В.Я., Фирсов В.А., Цветков Г.О., Шаталова Г.Г. Квантовая электроника. – 2012. – Т. 42, №10. – С. 953.

English

Contemporary Applications for Atomic Vapor Laser Isotope Separation*

Alexander Ya. Balysh –
PhD, Researcher,
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: alexander_balysh@mail.ru

Aleksey A. Gorkunov –
Process Engineer,
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: A2gorkunov@mail.ru

Anton V. Labozin –
Engineer,
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: labozin@gmail.com

Sergey M. Mironov –
Researcher,
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: Unn2.16@gmail.com

Alexey N. Semenov –
Junior Researcher
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: semenov@physics.msu.ru

Valery A. Firsov –
Leading Process Engineer,
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: Firsov07@list.ru

Alexey B. Dyachkov –
PhD, Researcher
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: alexey_dyachkov@mail.ru

Gleb O. Tsvetkov –
PhD, Researcher
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: glebtsvetkov@mail.ru

Galina G. Shatalova –
Principal Specialist
National Research Center
“Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow,
123182, Russia
e-mail: Shatalova_GG@nrcki.ru

Vladislav Ya. Panchenko –
Doctor of Sciences, Academician of RAS, Professor,
Director of the National Research Center “Kurchatov Institute”,
1, Akademika Kurchatova pl., Moscow, 123182, Russia
e-mail: panchenko_vy@nrcki.ru

Abstract

During the last decade the increasing demand for special isotopes appeared. ^{150}Nd for neutrinoless double beta decay search, ^{177}Lu and ^{99}Mo for medical application and ^{63}Ni for long lifetime power suppliers may be possibly produced by laser photoionization method with the efficiency comparable or exceeding the conventional isotope separation methods. Production of the isotopes is currently under investigation on the laser setup “Talisman” in National Research Center “Kurchatov Institute”. Development of ^{150}Nd enrichment technology is on the final stage, the production plant is under construction. The possibility of ^{177}Lu laser photoionization extraction with selectivity factor 3000 from natural lutetium irradiated in nuclear reactor is proved experimentally

Keywords: laser isotope separation, selective photoionization, ^{150}Nd , ^{177}Lu , ^{99}Mo , ^{63}Ni , neutrinoless double beta decay, radioimmunotherapy.

References

1. Yakovlenko S. Quantum Electronics. –1998. – V. 28(11). – P. 945.
2. Babichev A.P., Grigoriev I.S., Grigoriev A.I., Dorovskii A.P., D'yachkov A.B., Kovalevich S.K., Kochetov V.A., Kuznetsov V.A., Labozin V.P., Matrahov A.V., Mironov S.M., Nikulin S.A., Pesnya A.V., Timofeev N.I., Firsov V.A., Tsvetkov G.O., Shatalova G.G. Quantum Electronics. –2005. – V. 35(10). – P. 879.
3. Gerasimov A.S., Kiselev G.V., Lantsov M.N. Atomic Energy. –1989. – V. 67(2). – P. 104.
4. Grigoriev I.S., D'yachkov A.B., Kuznetsov V.A., Labozin V.P., Firsov V.A. Stabilized single-mode dye laser // Proc. SPIE. – 2003. – V. 5121. – P. 411–420.
5. Volkov S.Ju., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Preprint №272, Academy of Science USSR General Physics Institute. – Moscow. –1986.
6. Grigoriev I.S., D'yachkov A.B., Labozin V.P., Mironov S.M., Nikulin S.A., Firsov V.A. Quantum Electronics. –2004. – V. 34(5). – P. 447.
7. Grigoriev A.I., Grigoriev I.S., D'yachkov A.B., Labozin V.P., Pesnya A.V., Tsvetkov G.O., Shatalova G.G. In Proceedings of the VI All-Russian (International) Conf. on Physico-chemical Processes in Selection of Atoms and Molecules (Zvenigorod: Central Research Institute TsNIAtominform, 2001). – P. 100 [in Russian].
8. D'yachkov A.B., Kovalevich S.K., Labozin V.P., Mironov S.M., Panchenko V.Y., Firsov V.A., Tsvetkov G.O., Shatalova G.G. Quantum Electronics. –2012. – V. 42(10). – P. 953.

* The work was financially supported by RFBR (projects № 12-08-00561-a, 12-08-12021-ofi_m, 14-22-03037-ofi_m, 14-29-04070-ofi_m.)

**Подписано в печать 26.12.2014. Формат 60 x 90 ¹/₈.
Печ. л. 8. Тираж 1100 экз.**

Оригинал-макет ЗАО «ИТЦ МОЛНЕТ»
123104, г. Москва, Малый Палашевский пер., д. 6
Тел./факс: (495) 927-01-98,
e-mail: info@molnet.ru
Печать ООО «ТрансАвтоматизация»
121433, г. Москва, ул. Б. Филевская, д. 41, кор.1