



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»

РТУ МИРЭА

Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова
Кафедра химии и технологии редких и рассеянных элементов, наноразмерных и
композиционных материалов имени К.А.Большакова

РАБОТА ДОПУЩЕНА К ЗАЩИТЕ

Заведующий
кафедрой Иванов В.К.
Ф.И.О.

«_____» _____ 20__ г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

По направлению подготовки магистров 18.04.01 ХТ
код

Химическая технология

направление подготовки

На тему: Синтез водных золей на основе нанокристаллического диоксида гафния для биомедицинских приложений

Обучающийся Таран Глафира Сергеевна

шифр 17X0898

группа ХЕМО-06-17

Руководитель Иванов В.К.
работы *подпись* д.х.н., проф. РАН *ученая степень, ученое звание, должность* *Ф.И.О.*

Консультант Баранчиков А.Е.
подпись К.Х.Н. *ученая степень, ученое звание, должность* *Ф.И.О.*

Москва 2019 г.

Оглавление

Аннотация	4
Введение.....	5
1 Обзор литературных источников	9
1.1 Структура оксида гафния	9
1.2 Фазовые переходы диоксида гафния. Стабилизация высокотемпературных тетрагональной и кубической фаз HfO_2	12
1.3 Фазовые переходы в стабилизированном диоксиде гафния. Влияние примесей на температуры переходов.....	15
1.4 Структурные дефекты и примеси	19
1.5 Размерный эффект наночастиц	20
1.6 Растворимость диоксида гафния.....	23
1.7 Методы получения наноматериалов.....	24
2 Экспериментальная часть.....	41
2.1 Получение нанокристаллического диоксида гафния	41
2.1.1 Осаждение $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	41
2.1.2 Гидротермальная обработка $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ в присутствии NaOH и NaCl	41
2.2 Получение золей на основе нанокристаллического диоксида гафния	41
2.3 Основные физико-химические методы исследования синтезированных образцов.....	41
2.3.1 УФ-видимая спектроскопия.....	41
2.3.2 Динамическое рассеяние света.....	42
2.3.3 Люминесцентная спектроскопия.....	42
2.3.4 Рентгенофазовый анализ (РФА).....	42
2.3.5 Низкотемпературная адсорбция азота	43
2.3.6 Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ)	43
2.3.7 ИК-спектроскопия.....	43
2.3.8 Гравиметрия.....	44
2.4 Исследование цитотоксичности и радиосенсибилизации золей на основе нанокристаллического диоксида гафния	44

2.4.1	Культивирование культур клеток.....	44
2.4.2	Приготовление суспензии клеток и подсчет клеток	45
2.4.3	Проведение окислительного стресса, индуцированного воздействием рентгеновского излучения	46
2.4.4	МТТ-тест.....	46
2.4.5	Метод дифференцированного флуоресцентного окрашивания клеток	47
3	Результаты и их обсуждение.....	48
3.1	Синтез нанокристаллического диоксида гафния	48
3.2	Получение зольей на основе диоксида гафния, синтезированных с декстраном, лимонной кислотой, поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем	56
3.3	Получение зольей на основе диоксида гафния с цитратом аммония ...	62
3.4	Исследование цитотоксичности клеток в присутствии зольей на основе HfO_2	72
3.5	Исследование воздействия рентгеновского излучения на клетки с золем HfO_2	75
	Выводы	78
	Список использованной литературы.....	80

Аннотация

Работа посвящена разработке методов получения водных золей нанокристаллического диоксида гафния и исследованию их цитотоксичности, в т.ч. после облучения рентгеновским излучением. Диоксид гафния – перспективный материал для биоприложений, однако в литературе практически отсутствуют методики получения HfO_2 в нанокристаллическом состоянии, наиболее интересным для биомедицинских приложений. В ходе выполнения данной работы предложены новые подходы к получению золей нанокристаллического диоксида гафния, стабилизированного различными поверхностно-активными веществами (декстран, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, лимонная кислота), а также показано, что наночастицы золей HfO_2 могут выступать в качестве радиосенсибилизационных агентов для клеток глиобластомы человека и фибробластов мыши.

Ключевые слова: оксид гафния, радиосенсибилизация, гидротермальный синтез.

This work is devoted to the investigation methods of nanocrystalline hafnium dioxide aqueous sols obtaining and the study their cytotoxicity, incl. after irradiation with X-rays. Hafnium dioxide – is the perspective material for bio-applications, however, in literature the methods of nanocrystalline state HfO_2 (which is most interesting for biomedical applications) obtaining are practically absent. During this work new methods of nanocrystalline hafnium dioxide stabilized by various surfactants (dextran, polyvinylpyrrolidone, polyethyleneglycol and citric acid) has been proposed, it was also shown that HfO_2 soles nanoparticles could act as radio sensitizing agents for human glioblastoma cells and mouse fibroblasts.

Key words: Hafnium dioxide, radiosensitization, hydrothermal synthesis.

Введение

Большинство редких металлов, ранее почти не имевших практического применения из-за своей дороговизны и крайней сложности производства, нашли свое скромное, но значимое место на мировом рынке благодаря высоким технологиям. В настоящее время благодаря высоким технологиям почти все редкие металлы, не имевшие практического применения ввиду своей дороговизны и сложности получения, заняли свое значимое место на мировом рынке. В частности, одним из таких металлов стал гафний, который почти до конца XX века считался не более чем побочным продуктом при добыче циркония. После того, как химия гафния получила известность, специфика свойств этого элемента долгое время изучалась, из-за чего металлический гафний и его соединения не могли найти применения на практике. Так, например, до 1930 г. в Европе было получено лишь около 70 г HfO_2 [1]. В середине XX века, после того как было открыто что металлический гафний способен хорошо поглощать нейтроны, его химия начала активно развиваться. В течение 5-7 лет были созданы эффективные способы выделения в чистом виде металлического гафния, его диоксида и некоторых других соединений. Сам металлический гафний и его соединения стали доступны для исследований и современного производства. Доступность соединений гафния послужила мощным стимулом для обширного исследования физико-химических свойств его соединений. Следует обратить внимание, что разработка методов синтеза и последующее изучение физико-химических свойств гафния и его соединений каждый раз приводили к возникновению новых и очень востребованных направлений в самых различных областях материаловедения. Именно соединения гафния стали наиболее подходящими там, где требовались одновременно высокая термическая стабильность, химическая инертность, высокая прочность, радиационная устойчивость, а также тугоплавкость материала. Например, одно из важнейших соединений гафния – диоксид гафния – обладает высокой тугоплавкостью, коррозионной

стойкостью, а также термической стабильностью [1]. Совокупность таких ценных свойств позволила этому соединению стать одним из наиболее перспективных для создания высокотемпературных материалов, что, в свою очередь, подтолкнуло развитие областей техники, связанных с разработкой нового поколения летательных аппаратов [2].

Особенно интересно, что гафний, в отличие от циркония, имеет большое сечение захвата тепловых нейтронов и используется как поглотитель нейтронов для контроля мощности ядерных реакторов (управляющие стержни) энергетических установок, например, в атомных подводных лодках [3, 4]. Другое интересное свойство как высокая стабильная прозрачность в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм и, частично в инфракрасной области дало возможность применения HfO_2 для создания высокопрочных отражающих покрытий космических аппаратов. А также было обнаружено, что диоксид гафния является перспективным материалом с высокой диэлектрической проницаемостью (high-k) для нанотехнологий «gate stack», которые дают возможность размещать сверхмалые элементы электронных схем на микрорасстояниях друг от друга и многократно повышать производительность компьютерной техники [5, 6].

Очень важным свойством диоксида гафния является его способность к эффективному поглощению рентгеновских и гамма-лучей, а также возможность их переизлучения в видимой и ультрафиолетовой области, что в сочетании с другими свойствами (например, химической инертностью) позволяет использовать это соединение в качестве матрицы для современных рентгеновских люминофоров и сцинтилляторов [7].

В последнее время открылась еще более интересная сфера использования диоксида гафния, связанная с биотехнологией и биомедициной. Известно об использовании диоксида гафния в качестве компонентов биосенсорных устройств для иммобилизации нуклеиновых кислот в качестве мембран для биологических молекул, например ДНК. Для этих приложений необходимо

использовать диоксид гафния в моноклинной форме, причем оптимальная работа биодатчиков и биосенсоров достигается при использовании кристаллического диоксида гафния [8, 9]. Но особый интерес диоксид гафния представляет для радиотерапии опухолевых заболеваний, так наночастицы диоксида гафния используются в качестве радиосенсибилизаторов, которые увеличивают разрушающее действие рентгеновского излучения в зоне опухоли [10]. Однако следует отметить, что для использования данного материала в этой области, частицы диоксида гафния должны обладать достаточно малым размером для того, чтобы происходил эндоцитоз.

Таким образом можно заключить, что разработка методов синтеза нанокристаллического диоксида гафния является очень актуальной задачей, так как свойства данного соединения для биомедицинских применений практически не исследованы.

В связи с этим, **целью данной работы** стала разработка методов получения водных зольей нанокристаллического диоксида гафния для биомедицинских приложений.

В соответствии с поставленной целью в магистерской работе решались следующие задачи:

1. Осаждение гидратированного диоксида гафния с последующей гидротермальной обработкой (120-260°C, 1 - 7 суток) в присутствии различных минерализаторов (NaCl и NaOH).
2. Диспергирование диоксида гафния различной степени кристалличности в водных растворах ПАВ (декстран, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, лимонная кислота, цитрат аммония) различной концентрации (0.1, 0.5, 1, 5, 10 моль/л) с последующей ультразвуковой и гидротермальной (160°C в течение 1 суток) обработкой.
3. Исследование состава, структуры и морфологии нанокристаллического диоксида гафния методами рентгенофазового

анализа, динамического рассеяния света, просвечивающей электронной микроскопии, электронной дифракции, УФ-видимой, люминесцентной и ИК-спектроскопии.

4. Исследование цитотоксичности (МТТ-тест) наночастиц HfO_2 по отношению к клеткам фибробластов мыши, пульпы зуба и глиобластомы человека, в т.ч. после облучения рентгеновским излучением.

1 Обзор литературных источников

1.1 Структура оксида гафния

Гафний – это переходный металл IV группы периодической таблицы. Гафний может образовывать соединения с кислородом со степенью окисления +4, +3 или +2. Оксид гафния с формулой HfO_2 является одним из самых распространенных и стабильных соединений гафния.

Атомное строение. Диоксид гафния представляет собой тугоплавкое соединение белого цвета с $T_{\text{пл}}$ около 2800°C и является одним из самых труднолетучих оксидов. При температуре 2667°C давление пара составляет всего $3 \cdot 10^{-5}$ атм [11, 12]. Диоксид гафния является полиморфным материалом, структура кристаллической решетки определяется температурой. Возможны три термодинамически устойчивые структурные модификации: моноклинная фаза оксида гафния ($m\text{-HfO}_2$, $P2_1/c$) образуется при воздействии температур ниже 1830°C , тетрагональная фаза ($t\text{-HfO}_2$, $P4_2/nmc$) наблюдается при температурах от 1830 до 2520°C , кубическая фаза ($c\text{-HfO}_2$, $Fm\bar{3}m$) формируется при температурах выше 2520°C , которая стабильна вплоть до температуры плавления оксида. Так же следует отметить, что в области высоких давлений (выше 20 кбар, 25°C) существует также орторомбическая фаза высокого давления ($o\text{-HfO}_2$, $Pbca$). [13]. Следует отметить, что в некоторых литературных источниках [14, 15] приводятся значения температур перехода, отличные от тех, которые приведены в справочнике [13], так по источнику [14] моноклинная фаза образуется уже при 1680°C , тетрагональная при температурах от 1680 до 2580°C , а кубическая при температурах выше 2580°C , при том, температура плавления оксида указана 2780°C . Такое расхождение может быть обусловлено наличием примесей в оксиде гафния, а также различной скоростью нагрева образцов, которая не всегда контролируется. Большое значение имеют термическая предыстория и способ

получения материала, от которых зависит величина дефектности структуры кристаллической решетки.

Модель строения кристаллической решетки с указанием параметров ячеек оксида гафния в трех фазовых состояниях представлена на рисунке 1.1, на рисунке 1.2 представлены элементарные ячейки различных модификаций диоксида гафния. Необходимо отметить, что структуры полиморфных модификаций диоксида гафния и соседнего с ним вещества из таблицы Менделеева - диоксида циркония (ZrO_2) весьма близки, что может быть использовано, в исследованиях, направленных на разработку технологии получения обоих материалов.

Кубическая фаза представляется гранецентрированной кубической (ГЦК) решеткой с четырьмя атомами гафния (Hf) и восемью атомами кислорода (O), с параметром решетки, равным $a = 5.11 \text{ \AA}$ [14]. Все расстояния между атомами гафния и кислорода равны и составляют 2.2 \AA . В работе [16] отмечено, что моноклинная модификация может быть получена деформацией элементарной ячейки - изменением длин сторон, а тетрагональная - перестройкой кислородной подрешетки.

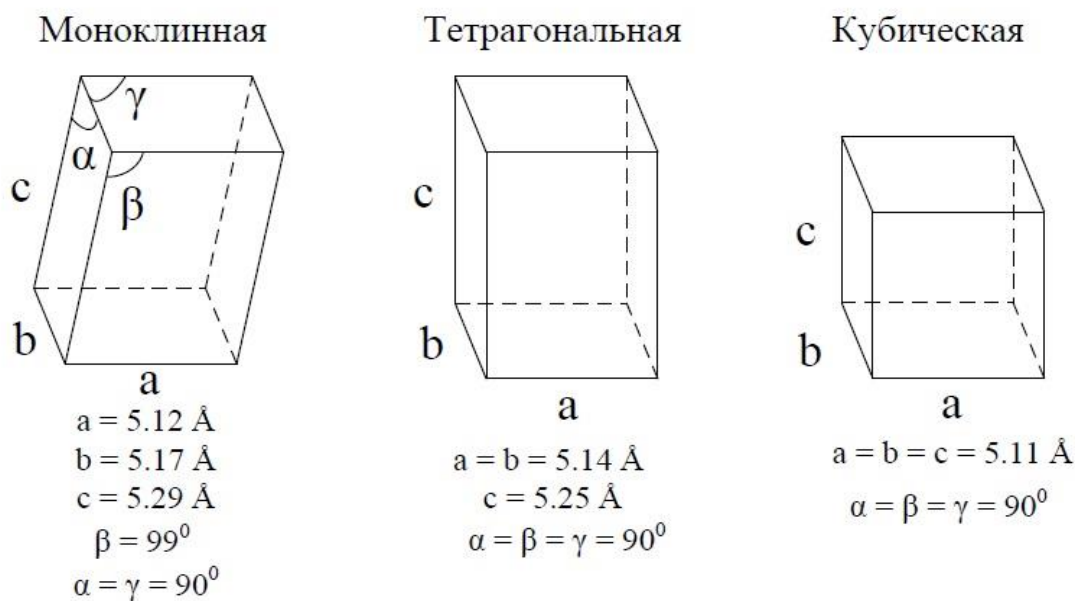


Рисунок 1.1. – Модификации кристаллической решетки диоксида гафния [17].

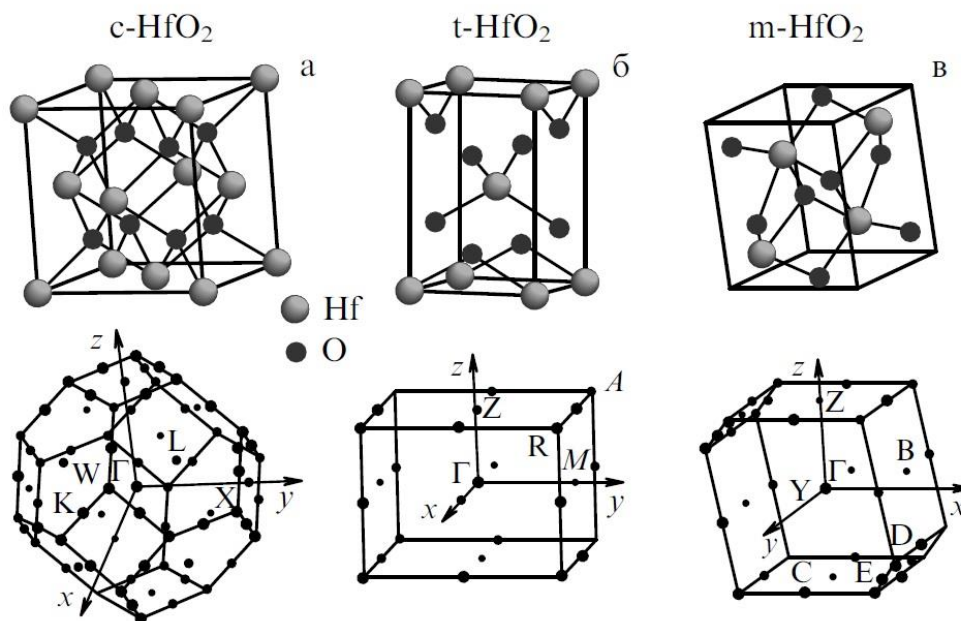


Рисунок 1.2 – Элементарные ячейки с соответствующими зонами Бриллюэна с указанием выделенных точек симметрии для моноклинной (а), тетрагональной (б) и кубической (в) кристаллических решеток [16].

Образование тетрагональной фазы из кубической происходит путем специфической перестройки кислородной кубической подрешетки, при которой одна половина атомов кислорода смещается относительно другой с удлинением элементарной ячейки в направлении смещения атомов кислорода. Данную структуру можно характеризовать двумя параметрами решетки $a=b=5.14 \text{ \AA}$, $c=5.25 \text{ \AA}$ [15] и внутренним параметром d_{z0} - смещение атомов кислорода вдоль направления $\langle 100 \rangle$.

В тетрагональной модификации можно наблюдать два набора расстояний между Hf и O (~ 2.065 и 2.455 \AA), что формирует сжатые и вытянутые структурные тетраэдры.

Моноклинную фазу можно образовать из тетрагональной путем деформации всей элементарной ячейки с небольшим изменением длин сторон. Такая ячейка характеризуется параметрами $a=5.12 \text{ \AA}$, $b=5.17 \text{ \AA}$, $c=5.29 \text{ \AA}$ и $\beta=99^\circ$ (угол между сторонами a и c) [18].

Гафний в этой фазе имеет координационное число, равное 7, при этом также имеется два типа ионов кислорода с координационными числами 3 и 4. Ионы первого типа ОI (КЧ 3) находятся практически в одной плоскости с тремя соседними ионами гафния, углы между связями равны 104° , 109° и 143° , в то время как ионы второго типа ОII (КЧ 4) имеют окружение в виде тетраэдра со средним расстоянием $\sim 2.210 \text{ \AA}$. Все углы между связями, за исключением одного (134°), лежат в интервале $100^\circ - 108^\circ$.

1.2 Фазовые переходы диоксида гафния. Стабилизация высокотемпературных тетрагональной и кубической фаз HfO_2 .

Как известно, фазовым переходом называется изменение определенной упорядоченной структуры твердого тела. Этот переход происходит в достаточно узкой области температур, или в точке так называемого фазового перехода. В случае с диоксидом гафния, при фазовом переходе изменяются сингония кристалла и параметры кристаллической решетки, что в свою очередь меняет и его физические свойства. С практической точки зрения, переход из одного фазового состояния в другое, который сопровождается перестроением кристаллической решетки, вызывает изменения по всему твердому телу.

На рисунках 1.3, 1.4 представлены фазовые диаграммы диоксида гафния: в области $m - t$ фазового перехода в координатах температура-давление (рис. 1.3, а) и в области $t - c$ фазового перехода в зависимости от атомарного содержания кислорода (рис. 1.3, б) [19, 20]. На представленных диаграммах можно видеть, что при нормальном давлении $m - t$ переход происходит при температуре 1950 К. При давлении выше 20 ГПа существует метастабильная орторомбическая фаза диоксида гафния.

Фазовый переход $t - c$ HfO_2 при стехиометрическом соотношении происходит при температуре 2850 К. Однако при незначительном снижении

содержания кислорода происходит резкое уменьшение температуры фазового перехода, что говорит о возможности стабилизации высокотемпературных фаз HfO_2 кислородными вакансиями при нормальных условиях.

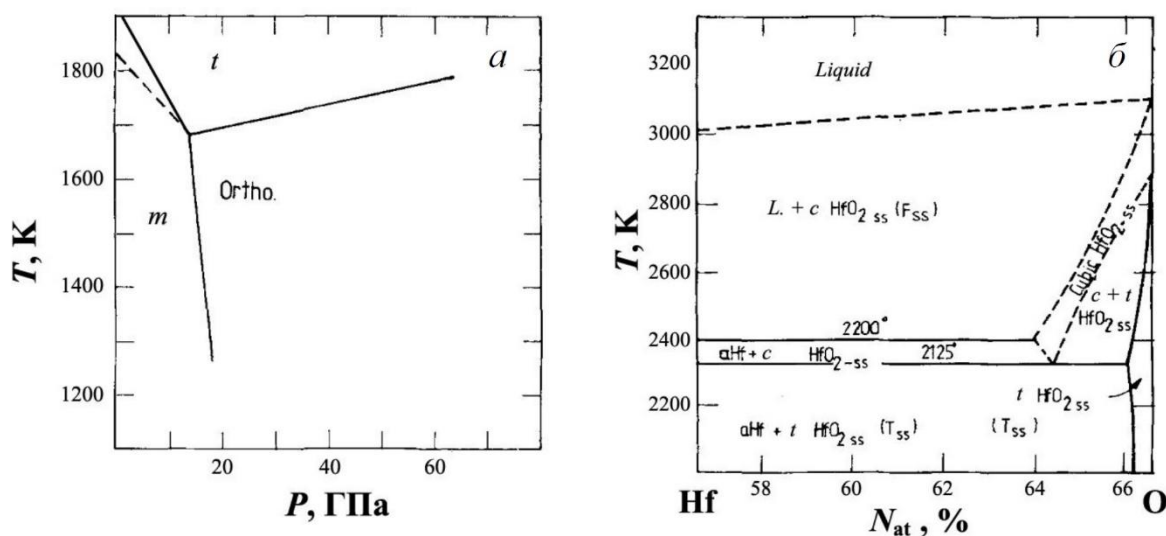


Рисунок 1.3 – Фазовые диаграммы состояния диоксида гафния: *a* - в области фазового перехода $m - t$, в зависимости от температуры и давления; *б* - в области фазового перехода $t - c$, в зависимости от атомарного содержания кислорода [17].

По данным [21, 22], растворимость кислорода в α -Hf составляет 20.5 ат.% при 1623 К. Предел растворимости почти не зависит от температуры. α -Hf, содержащий 20.5 ат.% кислорода, плавится конгруэнтно при 2573 К. В этой системе обнаружены две эвтектики [22]. Одна образована твердыми растворами β - Hf с 5 ат.% кислорода и α -Hf с 11 ат.% кислорода, вторая - насыщенным кислородом α -Hf и HfO_{2-x} ($x \approx 0.25$).

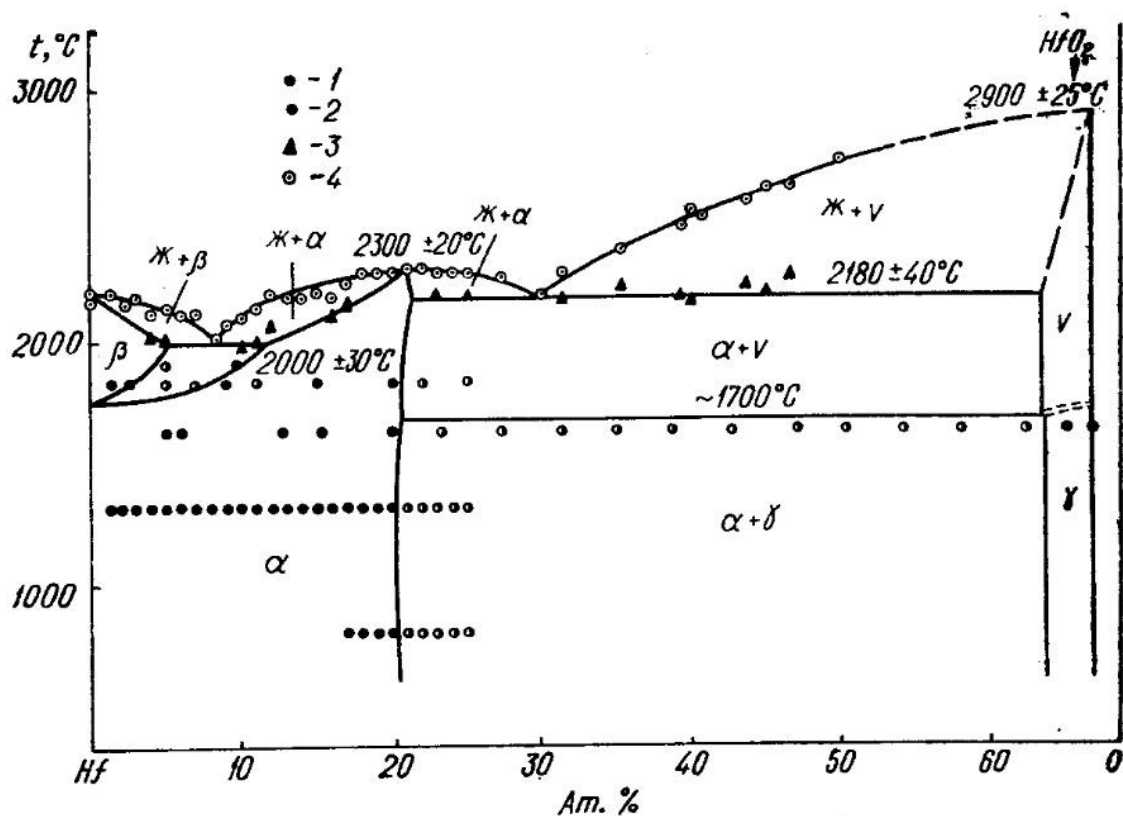


Рисунок 1.4 – Диаграмма состояния системы гафний - кислород: 1-одна фаза, 2-две фазы, 3-начало плавления, 4-расплав [22].

Исследовано фазовое равновесие системы гафний - кислород в интервале концентраций до 27 ат.% кислорода. Образцы были приготовлены из иодидного гафния и HfO_2 плавкой в дуговой печи в атмосфере аргона. Их подвергали гомогенизирующему отжигу при 800°C в вакууме и дополнительно отжигали при 1000 и 1650°C с последующей закалкой в воду. Результаты микроскопического анализа образцов, измерения их твердости, электросопротивления и термо-э.д.с. показали, что протяженность области α -твердого раствора составляет около 8 ат.% кислорода при 800°C и практически не изменяется с температурой до 1650°C . На кривых состав-свойства имеются сингулярные минимумы в точках 14.3 и 25 ат.% кислорода. Эти точки отвечают стехиометрическим составам Hf_6O и Hf_5O . Авторы отмечают, что субоксид Hf_6O устойчив до 1650°C и выше.

1.3 Фазовые переходы в стабилизированном диоксиде гафния. Влияние примесей на температуры переходов.

Стабилизация диоксида гафния позволяет изменить температуру плавления и начало фазовых переходов. В большинстве случаев стабилизация высокотемпературных фаз HfO_2 производится путем введения примесей. В зависимости от концентрации и вида примеси определяется степень ее влияния на физические свойства HfO_2 , что подробно описывается в литературе [23, 24, 25, 26].

В работе [23] методом моделирования «*ab initio*» исследовалось влияние таких легирующих примесей, как Si, C, Ge, Sn, Ti, и Ce, на трансформацию HfO_2 из моноклинной в тетрагональную фазу.

На рисунке 1.5 показана относительная разница внутренней энергии между тетрагональной и моноклинной фазами диоксида гафния, стабилизированного примесями. Авторы указывают, что для чистого HfO_2 моноклинная фаза преобладает при энергии 0.086 эВ. Энергетическое упорядочение, при содержании примесей 6.25 %, является аналогичным и при содержании примесей 12.5 %. Тетрагональная фаза поддерживается более эффективно при легировании Si и Ge. Стабилизацию высокотемпературных фаз определяют также структурные дефекты диоксида гафния, в которых кислородные вакансии оказывают значительное влияние.

Авторы работы [27] исследовали пленки диоксида гафния и наблюдали высокотемпературную кубическую фазу HfO_2 с параметром кристаллической решетки $a = 5.13 \text{ \AA}$ в приповерхностных слоях образцов. Поверхностные слои пленки исследовали методом дифракции быстрых отраженных электронов. Несмотря на то, что основная масса вещества диоксида гафния имела моноклинную решетку, было показано, что малый размер кристаллитов, до 6–9 нм и недостаток кислорода в поверхностных атомарных слоях пленок обуславливают появление в них высокотемпературных фаз HfO_2 . При этом

энергетическим барьером для фазовых изменений также являются кислородные вакансии. Эти факторы предотвращают трансформацию тетрагональной фазы диоксида гафния в моноклинную. Стоит отметить, что структурные дефекты формируют дополнительные энергетические уровни в электронной структуре вещества [28, 29], что в значительной мере может определять его физические свойства [30, 31].

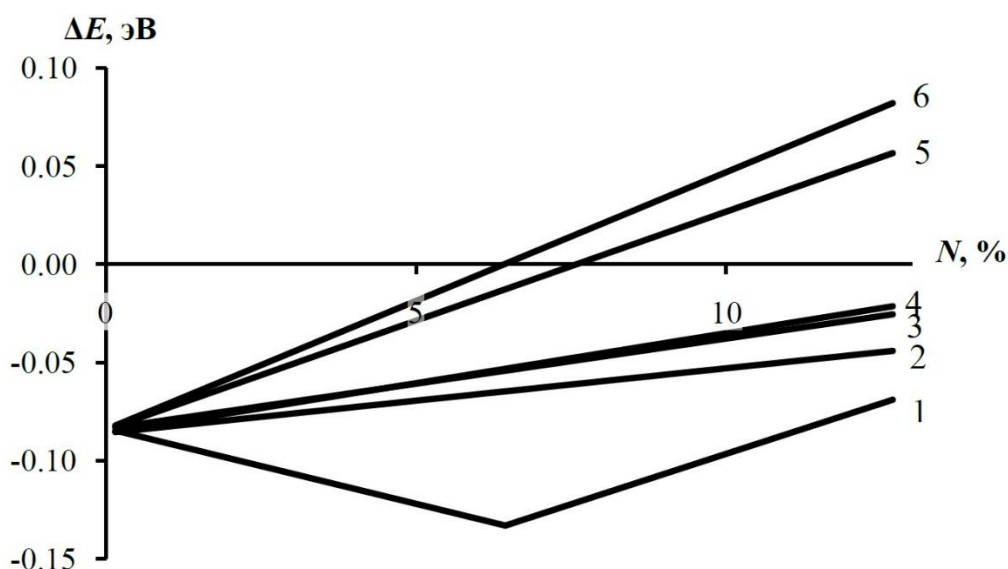


Рисунок 1.5 – Изменение внутренней энергии HfO_2 фазового перехода моноклинной - тетрагональной структуры в зависимости от концентрации примеси и легирования. Положительные значения энергий указывают на высокую стабильность тетрагональной фазы. Исключением является легирование C, где наблюдается отклонение показателя от прямой линии. N – концентрация примесей, %; ΔE – внутренняя энергия, эВ; 1 – C; 2 – Ti; 3 – Sn; 4 – Ce; 5 – Ge; 6 – Si.

Электронное строение. Электронная структура определяет важнейшие характеристики любого диэлектрика, такие, как ширина запрещенной зоны E_g , диэлектрическая проницаемость ϵ и др. Поэтому электронное строение диоксида гафния является объектом многочисленных теоретических и экспериментальных исследований. Значительным средством получения детальной информации о процессах, происходящих на атомном уровне,

являются квантово-механические методы моделирования электронной и атомной структуры.

Прогресс в исследованиях электронной структуры твердых тел был достигнут благодаря развитию самосогласованной теории основного состояния неоднородного электронного газа – теории функциональной плотности, ТФП, или DFT – Density Functional Theory, в работах Хоэнберга, Кона и Шэма [32]. Их расчеты позволяют теоретически определить важнейшие характеристики вещества, в том числе и электронную структуру. Однако часто результаты практических экспериментов для реальных диэлектриков не совпадают, что обычно связано с рядом неучтенных физических факторов, таких, как наличие структурных дефектов и примесей в материале, которые являются ловушками для носителей зарядов электронов.

В работе [16] приводится расчет электронной структуры диоксида гафния с использованием программы ADF BAND. На рисунке 1.6 представлены рассчитанные зонные диаграммы кубической, тетрагональной и моноклинной кристаллических модификаций HfO_2 , слева направо соответственно, которые построены вдоль особых точек зоны Бриллюэна. За нулевую отметку отсчета энергии принимается потолок валентной зоны. С увеличением атомного базиса зонная структура заметно усложняется, однако качество имеет одинаковый вид для все трех модификаций.

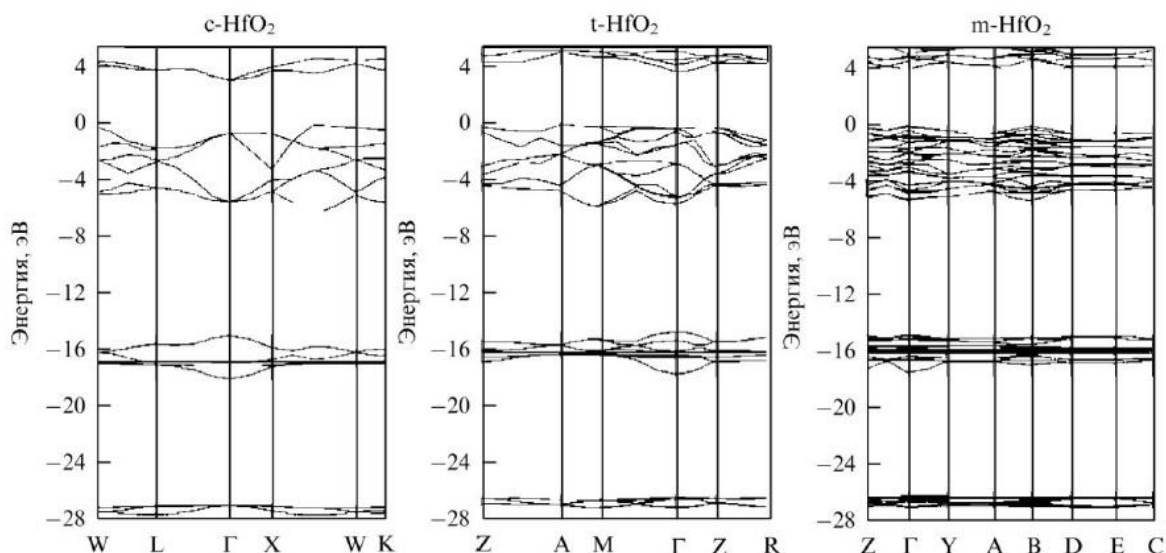


Рисунок 1.6 – Зонная структура (с) кубической, (t) тетрагональной, (m) моноклинной фаз [16].

Согласно рисунку 1.6, расчетная ширина запрещенной зоны HfO_2 составляет в среднем 4 эВ. Однако экспериментальные данные говорят о том, что для объемного материала HfO_2 , она составляет от 5.5 до 6.0 эВ [33, 34]. Переходя от объемного к наноразмерному состоянию, (наночастицы, нанопленки и др.), ширина запрещенной зоны вещества, как правило, увеличивается, и для диоксида гафния может варьировать от 6.0 до 6.5 эВ [35, 36].

Для диэлектриков ширина запрещенной зоны, а также величина диэлектрической проницаемости являются равнозначными по важности свойствами. Так, емкость конденсаторов напрямую определяется величиной ϵ . Однако для транзисторов и электрических изоляторов важным показателем является ширина запрещенной зоны, поскольку с уменьшением E_g , снижается энергетический барьер для перехода электронов из валентной зоны в зону проводимости. Нужно отметить, что HfO_2 имеет достаточно высокую диэлектрическую проницаемость ($\epsilon = 20 - 28$) совместно с широкой запрещенной зоной.

1.4 Структурные дефекты и примеси

Известно, что практически не существует идеальных кристаллов, в которых все атомы находились бы в положениях с минимальной энергией. Отклонения от идеальной решетки могут быть временными и постоянными. Временные отклонения возникают при механическом, тепловом, электромагнитном воздействии на кристалл, при прохождении через кристалл потока быстрых частиц и т. д.

К постоянным отклонениям относятся: точечные дефекты (междоузельные атомы, вакансии); линейные дефекты (дислокации, цепочки вакансий и междоузельных атомов); плоские, или поверхностные дефекты (границы зерен, границы самого кристалла); объемные дефекты (закрытые и открытые поры, трещины, включения постороннего вещества).

Дефекты идеальной кристаллической структуры твердых тел оказывают существенное влияние на их физико-химические свойства. Помимо дефектов расположения атомов в кристаллической решетке, имеются дефекты, связанные с примесными атомами.

Примесные атомы могут замещать атомы Hf в узлах решетки, или находиться в междоузлиях. Как правило, примесные атомы добавляют дополнительные энергетические уровни в зонной структуре кристалла, и являются источником электронов или дырок, что в свою очередь повышает проводимость кристалла. Так же некоторые, специально введенные примеси, стабилизируют высокотемпературные фазы (ВТФ) HfO_2 , что увеличивает области применения диоксида гафния в различных сферах. От способа и условий получения диоксида гафния зависит концентрация и тип дефектов и примесей.

Структурные дефекты, наличие которых может проявляться как на спектрах поглощения, так и на спектрах фотолюминесценции, могут

порождать дополнительные энергетические уровни между валентной зоной и зоной проводимости.

В частности, в работе [37] отмечается появление линий свечения на спектрах фотолюминесценции наночастиц HfO_2 , связанных с энергетическими уровнями между валентной зоной и зоной проводимости. Отмечается, что их наличие определяется существованием кислородных вакансий и деформации кристаллической структуры наночастиц.

Методом электронного парамагнитного резонанса были исследованы дефекты в структуре диоксида гафния моноклинной фазы [38]. Указывается, что структурные дефекты дают искажения на резонансных спектрах, которые связаны с возникновением ловушек для носителей зарядов.

С другой стороны, такие структурные дефекты, как примеси и кислородные вакансии, могут оказывать стабилизирующий эффект на фазовый состав полиморфных материалов. Допирование HfO_2 оксидами R_2O_3 приводит к появлению кислородных вакансий, что на порядки увеличивает кислородно-ионную проводимость материалов и превращает их в твердые электролиты. В работах [39 - 43] указывается, что легирование исходного материала HfO_2 элементами Ca, Mg, Y, Ce, Er и других, стабилизирует высокотемпературные тетрагональную и кубическую фазы.

Дополнительное введение примеси может оказывать влияние на характеристики получаемого материала. Различные технологические решения введения дополнительных примесей, расширяют возможности применения оксида гафния.

1.5 Размерный эффект наночастиц

Как известно, размерный эффект определяет влияние размера частиц на характеристики вещества, такие, как параметры кристаллической решетки, диэлектрические, оптические, магнитные и другие свойства. Размерный

эффект проявляется благодаря тому, что увеличивается количество поверхностных атомов по отношению к общему числу атомов в твердом теле.

Поверхностные атомы имеют меньшее количество атомных связей по сравнению с внутренними атомами, из чего следует, что физические свойства поверхностных атомов будут отличаться от свойств внутренних атомов. И чем больше будет количество поверхностных атомов по отношению к внутренним, тем больше проявится отличие физических свойств твердого тела. При этом существенные различия в свойствах наночастиц по сравнению с объемными материалами могут возникать при размерах менее 2 – 20 нм [44].

Для полиморфных материалов вследствие квантово-механических эффектов существует критический размер частиц, при котором при нормальных условиях возможен спонтанный фазовый переход из низкотемпературных модификаций в высокотемпературные. Установлено, что для наночастиц диоксида циркония при размерах менее 10 нм минимум поверхностной энергии приходится на тетрагональную фазу [45], а при размерах менее 2 нм – на кубическую [46].

Критический размер частиц диоксида гафния можно оценить следующим образом. При фазовой трансформации $t - m$ выполняется следующее термодинамическое соотношение:

$$(G_t - G_m) + (S_t\gamma_t - S_m\gamma_m) + (U_t - U_m) = 0 \quad (1.1)$$

где $(G_t - G_m)$ – изменение свободной энергии при фазовом переходе, $(S_t\gamma_t - S_m\gamma_m)$ – изменение поверхностной энергии; $(U_t - U_m)$ – изменение энергии упругой деформации.

Отсюда критический размер частиц D_c для спонтанного фазового перехода $t - m$ можно определить, как:

$$D_c = \frac{6\left(\frac{\gamma_m}{\rho_m} - \frac{\gamma_t}{\rho_t}\right)}{[(G_t - G_m) + (U_t - U_m)]} \quad (1.2)$$

где γ_m и γ_t – удельная поверхностная энергия моноклинной и тетрагональной фазы, соответственно; ρ_m и ρ_t – плотность моноклинной и тетрагональной фазы, соответственно.

В работе [47] был произведен расчет критического размера частиц диоксида гафния. И было показано что размер частиц для спонтанного фазового перехода $t - m$ диоксида гафния дает значение порядка 4 нм.

На рисунке 1.7 представлены рентгенограммы, полученные авторами [47] при различных температурах, а на рисунке 1.8 показаны зависимости размеров полученных частиц от температуры.

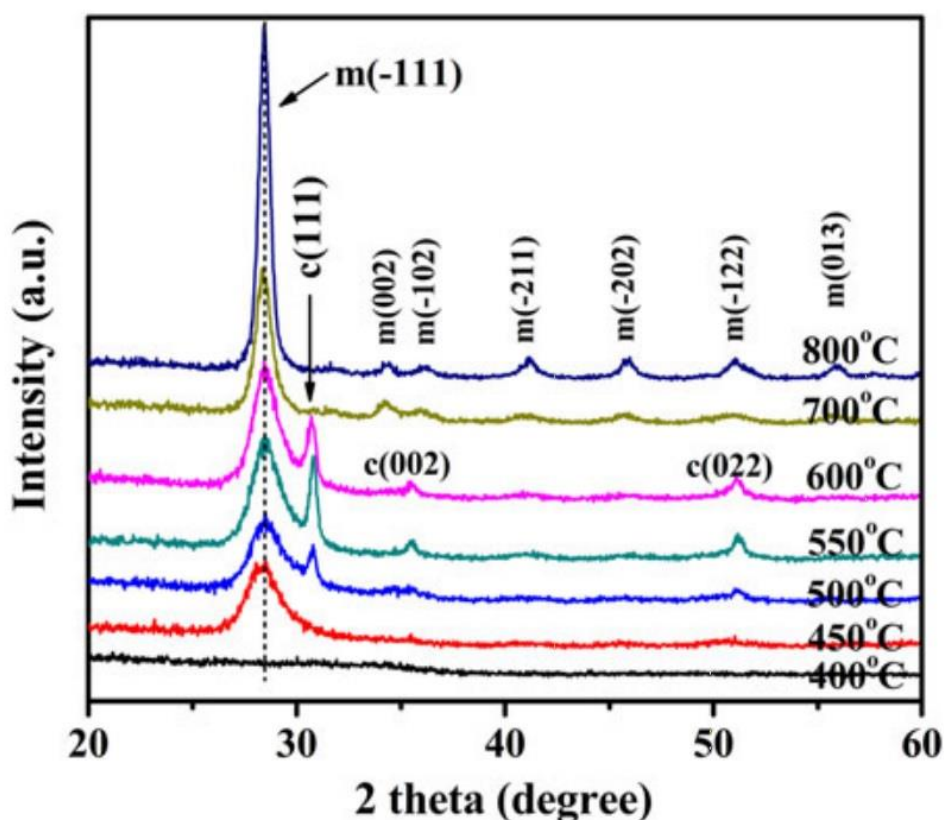


Рисунок 1.7 – Рентгенограммы пленок HfO₂, полученных при различных температурах окисления [47].

Видно, что при 400°C образец получился аморфным, кристаллизация началась с моноклинной структуры при 450°C. С увеличением температуры окисления дифракционные пики моноклинной структуры стали более

интенсивными, из чего делается вывод что размер зерен увеличился пропорционально увеличению температуры. Авторы обращают внимание, что при 500, 550 и 600° наблюдалась кубическая фаза, а при 700° она исчезла. Размеры были посчитаны по формуле Шеррера.

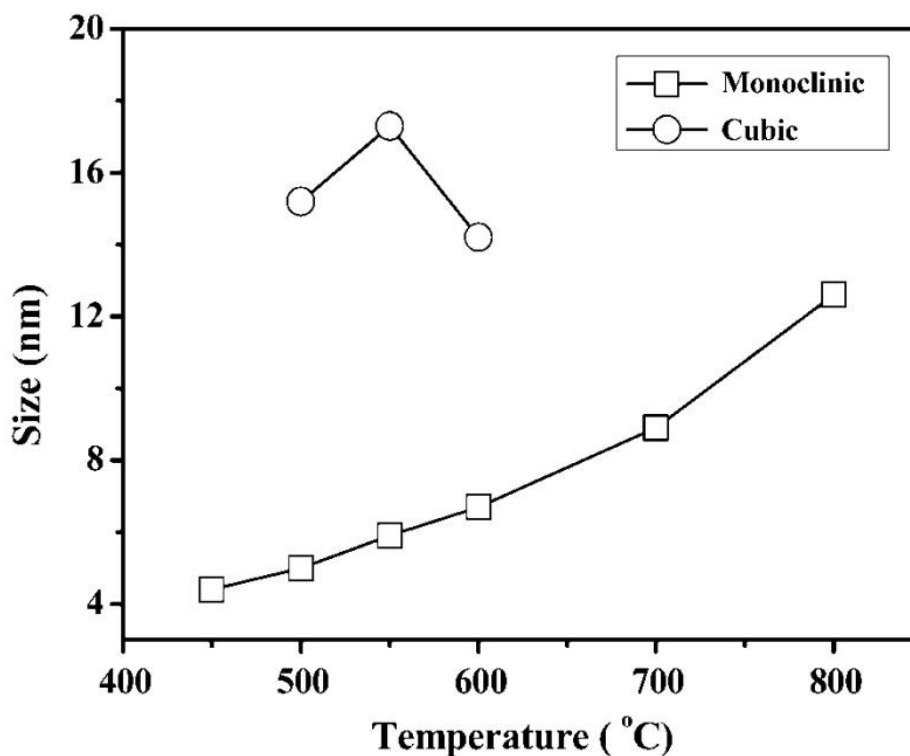


Рисунок 1.8 – Размеры зерен, измеренные для пленок HfO_2 , полученных при различных температурах окисления [47].

1.6 Растворимость диоксида гафния

Реакционная способность HfO_2 зависит от температуры прокаливания. Так, аморфная двуокись довольно хорошо растворяется в минеральных кислотах, в то время как кристаллические формы растворяются слабо. По данным [48], в 13-н. НВг при температуре 25°C растворяется 0.004 моль/л HfO_2 , несколько лучше растворяется в серной кислоте и хорошо во фтористоводородной при нагревании. Для растворения в других минеральных кислотах необходимо предварительное смешивание диоксида гафния с щелочами или содой. В [49] была определена растворимость двуокиси гафния

в воде по методике контактирования HfO_2 с водой при различных температурах в течение 24 – 72 ч. Установлено, что она незначительна и составляет 2.3 и 4.7 мкг в 100 г воды при температуре 35 и 90°C. По данным [50], двуокись гафния не растворяется в расплавленных фторидах щелочных металлов.

1.7 Методы получения наноматериалов

Системы, содержащие наноразмерные объекты (нанообъекты), интересны и важны с точки зрения, как фундаментальной науки, так и практического применения их в ряде новых технологий. Нанообъекты занимают промежуточное положение между объемными материалами и атомами и проявляют новые физические и химические свойства, характерные только для такого состояния вещества.

Необычные свойства нанообъектов обусловлены, во-первых, «квантоворазмерными» эффектами, проявляющимися благодаря сопоставимости размеров исследуемых объектов с длинами де-бройлевских волн электронов, фононов, экситонов и других. Вторая важная причина изменения физических и химических свойств малых частиц связана с значительным увеличением относительной доли «поверхностных» атомов, находящихся в иных условиях (координационное число, симметрия локального окружения и т.п.), нежели атомы внутри объемной фазы. С энергетической точки зрения уменьшение размеров частицы приводит к возрастанию роли поверхностной энергии.

Немаловажное значение в разработке методов создания наноматериалов играют наноразмерные дисперсные системы. Уникальные свойства наноразмерных дисперсных систем обусловлены особенностями входящих в них отдельных наночастиц, взаимодействием частиц с окружающей средой (матрицей), а также межчастичными взаимодействиями, способными приводить к коллективным эффектам.

Необходимо отметить сложность получения стабильных нанокомпозитов с равномерной плотностью по всему объему. Основная трудность заключается в явлении агрегации наночастиц, препятствовать которой можно различными методами. Помимо стабилизации наночастиц в объеме полимерных матриц, в настоящее время получила развитие стабилизация наночастиц на поверхности микроносителей, поскольку такие наночастицы остаются доступными для реагентов извне, при этом сохраняя основные физические характеристики наноматериала. Магнитные наночастицы, локализованные на поверхности микроносителей, можно использовать в качестве магнитных «наномаркеров» для исследований в области биологии и медицины, в качестве магнитоконтрастных агентов при проведении магнитно-резонансной томографии, для создания магнито-чувствительных материалов фотоники и спинтроники. Кроме того, применение нанотехнологий позволяет повысить уровень активных веществ в клетке, увеличивая проницаемость, а также добиться пролонгированного эффекта путем капсулирования. Наночастицы, несущие на себе векторные группы способны связываться с определенными клетками организма с помощью лиганд-рецепторного взаимодействия, после чего становится возможным рецептор-опосредованный эндоцитоз наночастиц в клетку. Для обеспечения такого процесса требуются частицы наноразмерного стостояния. Образование структуры «ядро-оболочка» посредством стабилизации наночастиц, помимо непосредственно стабилизации в водных растворах и биологических жидкостях, выполняет так же целый ряд функций, таких как: предохранения ядра из диоксида от окисления, снижение токсичности и обеспечение биосовместимости, облегчение процесса функционализации наночастиц какими-либо векторными группами или действующими веществами за счет обогащения поверхности необходимыми химическим группировками. К тому же наночастицы в частности диоксида гафния особенно интересны для терапии опухолей.

Радиотерапия - это использование ионизирующего излучения в онкологии. Принцип лучевой терапии связан с доставкой электромагнитного или корпускулярного излучения, которое будет взаимодействовать с биологическим веществом. Частицы или волны создают ионизацию, которая освобождает электроны и последующие свободные радикалы, движущиеся в определенном объеме и создают генерирующие энергетическое осаждение в этот объем [51]. Эффективность лучевой терапии для искоренения опухоли в основном зависит от общей дозы облучения. Однако толерантность нормальных тканей, окружающих опухоль, окончательно ограничивает дозу. Остаточная доза излучения в тканях связана с их способностью взаимодействовать с рентгеновскими лучами. Это поглощение зависит от плотности электронов (главным образом, воды в случае тканей) и используемой энергии. Введение в процессе облучения материала с более высокой электронной плотностью может увеличить его поглощение по сравнению с водой. Применение наночастиц имеет особое преимущество, поскольку они способны достигать большой дисперсии в опухолевой ткани и тесно взаимодействовать с конкретными субклеточными структурами. Так, при радиотерапии опухолей в качестве радиосенсибилизаторов используются наночастицы диоксида гафния, которые увеличивают разрушающее действие излучения за счет испускания Оже-электронов в зоне опухоли, увеличивая генерацию активных форм кислорода - синглетного кислорода, гидроксидного и супероксидного радикалов, которые в свою очередь разрушают опухолевые клетки [10, 52]. В работе [53] были синтезированы наноразмерные частицы оксидов гафния и тантала, а также проанализированы факторы усиления дозы (ФУД) керамическими наночастицами Ta_2O_3 и HfO_2 для монохроматического фотонного излучения, и трех низкоэнергетичных источников для брахитерапии. Для всех исследованных источников наночастицы показали высокий эффект усиления дозы излучения.

В настоящее время существует значительное число методов получения наноматериалов как в виде нанопорошков, так и в виде включений в пористых или монокристаллических матрицах. В качестве нанофазы при этом могут выступать металлы, ферро- и ферромагнетики, полупроводники, диэлектрики и т.д. Различное многообразие этих веществ, в равной степени как и значительное число способов организации матрицы, обуславливает существование большого числа синтетических подходов. В 1996 году была предложена совокупность критериев, соблюдение которых является необходимым для синтеза наночастиц [54]:

1. Неравновесность. Практически все наносистемы термодинамически неустойчивы, и их получение должно проводиться в условиях, достаточно далеких от равновесных, что позволяет добиться спонтанного зародышеобразования и избежать роста и агрегации сформированных наночастиц.

2. Высокая химическая однородность наноматериала. В процессе синтеза не должно происходить разделения компонентов как в пределах одной наночастицы, так и между частицами.

3. Монодисперсность. Как правило, свойства наночастиц чрезвычайно сильно зависят от их размера, и поэтому для получения материала с воспроизводимыми функциональными характеристиками необходимо синтезировать частицы с достаточно узким распределением по размерам.

Однако современное материаловедение показало некорректность таких критериев для некоторых методов получения наноконструкций. Так, система не обязательно должна быть неравновесной. В качестве примера можно привести раствор поверхностно-активного вещества (ПАВ) - мицеллярные структуры, пленки Ленгмюра-Блоджетт, жидкокристаллические фазы. В таких случаях система будет термодинамически стабильной, и синтез наночастиц в данных структурах является одним из самых известных и используемых методов.

Способы получения наноматериалов можно условно разделить на несколько больших групп. К первой можно отнести высокоэнергетические методы, основанные на быстрой конденсации паров в условиях, которые исключают агрегацию и рост образующихся частиц. Основные различия этих подходов состоят в способе испарения и стабилизации образующихся наночастиц. Испарение может проводиться с помощью плазменного возбуждения (plasma-arc), с помощью лазерного излучения (laser ablation), в вольтовой дуге (carbon arc), посредством термического воздействия [55, 56]. Конденсация осуществляется либо в присутствии ПАВ, адсорбция которого на поверхности частиц замедляет рост (vapor trapping), либо на холодной подложке, когда рост частиц ограничен скоростью диффузии [57]. В некоторых случаях конденсацию проводят в присутствии инертного компонента, что позволяет направленно получать нанокompозитные материалы с различной микроструктурой [58]. В том случае, если компоненты взаимно нерастворимы, размер частиц получаемых композитов можно варьировать за счет термической обработки [55]. К этой группе также можно отнести механохимические методы (ball-milling), позволяющие получать нанокompозиты как при совместном помоле взаимонерастворимых компонентов в планетарных мельницах, так и при распаде расплавов или образовании новых фаз под действием механических напряжений.

Вторая группа методов основана на использовании пространственно-ограниченных систем - так называемый синтез в нанореакторах (мицеллах, каплях, пленках и т.д.) [59]. К числу таких методов, как было отмечено ранее, относится синтез в обращенных мицеллах [60], в пленках Лэнгмюра-Блоджетт [61] и в адсорбционных слоях [62]. Ясно, что размер образующихся при этом частиц не может превосходить размер соответствующего нанореактора [63] и поэтому указанные методы позволяют получать монодисперсные системы. К этой группе также можно отнести биомиметический [64] и биологический

методы, в которых в качестве нанореакторов выступают биомолекулы (белки, ДНК и др.).

Третью группу образуют методы, основанные на формировании ультрамикродисперсных частиц в растворах при поликонденсации в присутствии ПАВ, предотвращающих агрегацию [65].

В четвертую группу входят химические методы получения высокопористых и мелкодисперсных структур, основанные на удалении одного из компонентов микрогетерогенной системы в результате химической реакции или анодного растворения. К числу этих методов можно также отнести стандартный способ получения нанокомпозитов посредством закалки стеклянной или солевой матрицы с растворенным веществом, в результате чего происходит выделение нановключений этого вещества в матрице [66]. При этом введение модификатора может осуществляться как добавлением его в раствор с последующей закалкой, так и непосредственным введением с помощью ионной имплантации [67].

В последнее десятилетие для получения нанокристаллических оксидных порошков с успехом применяются методы «мягкой химии» [68], связанные с использованием в качестве исходных веществ растворов солей.

Так, известен способ получения порошков моноклинного диоксида гафния осаждением из водных растворов тетрахлорида гафния и гидроксида калия [69]. Согласно этому способу 0.4 М водный раствор КОН медленно добавляют по каплям в водный раствор тетрахлорида гафния и непрерывно перемешивают магнитной мешалкой в течение 3 часов, что приводит к выпадению белого осадка гидратированного диоксида гафния. Затем осадок тщательно промывают дистиллированной водой, центрифугируют со скоростью 4000 об/мин в течение 10 минут для удаления примесей. Процесс повторяют несколько раз до тех пор, пока не получится свободный от примесей осадок. Далее осадок высушивают на воздухе при 100°C в течение 1

часа и затем прокаливают при 500°C в течение 2 часов с образованием моноклинного порошка HfO₂ со средним размером частиц 20 нанометров.

Согласно способу, описанному в [70], синтез моноклинного HfO₂ осуществляют из металлоорганического прекурсора гафний трет-бутоксид ((Hf(OtBu)₄) и бензилового спирта. Все процедуры проводят в сухом боксе (содержание в атмосфере бокса O₂ и H₂O составляет менее 1 ppm). К трет-бутоксиду гафния (STREM 99.9%, 0.87 ммоль) добавляют 20 мл (193 ммоль) бензилового спирта чистотой 99%. Реакционную смесь помещают в автоклав из нержавеющей стали и плотно закрывают. После этого автоклав удаляют из сухого бокса и нагревают в печи при температуре 300°C в течение 2 дней. Полученную суспензию молочного цвета центрифугируют, осадок тщательно промывают этанолом, дихлорметаном, а затем высушивают на воздухе при 60°C. Нагрев порошка моноклинного диоксида гафния до более высоких температур приводит к общей потере массы 12.9% (масс.), из которых 3.2% приходится на воду, а оставшаяся часть - на остатки органических молекул.

Описан способ получения моноклинного поликристаллического диоксида гафния, осажденного в виде пленки на подложку из монокристаллического кремния [71]. В качестве прекурсора выступает безводный нитрат гафния, который получают взаимодействием HfCl₄ и N₂O₅, предварительно очищают сублимацией, а затем хранят в инертной атмосфере. Сосуд с прекурсором нагревают до температуры выше 80°C, причем давление в сосуде составляет примерно 0.2 мм рт.ст. Прекурсор доставляется к подложке с помощью газа-носителя, преимущественно очищенного азота. Субстрат в виде кремниевой пластинки нагревают до температуры 300-500°C, общее давление в системе составляет 10⁻³ мм рт.ст. Дополнительно, в качестве окислителя могут выступать кислород O₂, озон O₃, вода H₂O, перекись водорода H₂O₂.

В работе [72] для синтеза гидратированных диоксидов циркония и гафния навески 5 г соответствующих тетрахлоридов растворяли в горячем

разбавленном (1:1) растворе хлороводородной кислоты. Из полученного истинного раствора под действием концентрированного раствора аммиака выпадали белые аморфные осадки $ZrO_2 \cdot nH_2O$ и $HfO_2 \cdot nH_2O$. Промывание осадков проводили декантацией горячей водой до отрицательной пробы на хлорид-ион. С осадков удаляли воду и высушивали их при $50^\circ C$ до постоянной массы. При высушивании осадки переходили в ксерогели состава $ZrO_2 \cdot 2.5H_2O$ и $HfO_2 \cdot 2.3H_2O$. Рентгенограммы показали аморфность обоих образцов. Так же в этой работе отметили образование гидратированного оксида гафния $HfO_2 \cdot 0.5H_2O$ путем нагревания $HfO_2 \cdot 2.3H_2O$ при $200^\circ C$ до постоянной массы, соединение так же было рентгеноаморфно. Однако авторами были так же получены порошки HfO_2 , которые получали нагреванием $HfO_2 \cdot 2.3H_2O$ до постоянной массы при температурах 120, 200, 700, 750 и $1000^\circ C$. Замечено, что с увеличением температуры удельная поверхность образцов гидратированного диоксида гафния вначале увеличивается, а затем уменьшается. Это объясняется тем, что на первой стадии термолиза вода удаляется в основном из индивидуальных гранул, а при температуре выше $120^\circ C$ удаление воды протекает в том числе и в результате поликонденсации гафний-гидроксильных групп, что приводит к укрупнению частиц. Авторы, основываясь на результатах рентгенофазового анализа заключили, что образцы, выделенные при температурах 50, 120 и $200^\circ C$ являются рентгеноаморфными, а выше $400^\circ C$ представляют собой моноклинную модификацию HfO_2 .

Известен также способ получения монокристаллов оксидов гафния и циркония, стабилизированных оксидом иттрия [73]. Согласно способу шихту, содержащую 70-90% ZrO_2 или HfO_2 и 10-30% Y_2O_3 , помещают в медный охлаждаемый тигель и добавляют металлический иттрий в количестве 2.5-5 г или металлический гафний 5 г. Далее с использованием высокочастотного генератора (мощность 30-50 кВт с частотой 5,28 МГц) производят нагрев

шихты до плавления. Температура поверхности расплава достигает 2800-2850°C. В результате получают кубические кристаллы оксида гафния.

В работе [74] был представлен способ получения моноклинного диоксида гафния в виде порошка. В заявляемом способе металлический гафний размещают внутри кварцевой ампулы, причем гафний в виде порошка, стружки, пластинок или фольги, в свою очередь, помещают внутрь квазигерметичного патрона из материала, инертного по отношению к тетрафториду углерода и фторидам гафния. В патроне имеется отверстие, площадь которого можно регулировать в пределах 2-6 мм². Систему дегазируют форвакуумным насосом при температуре 1000°C в течение не менее 2 часов и после чего охлаждают под вакуумом до комнатной температуры. Затем в ампулу запускают тетрафторид углерода до давления не более 250 торр, ампулу перепаяивают, нагревают до температуры 1000-1200°C, предпочтительно до 1000°C, и термостатируют в течение не менее 24 часов. Уменьшение температуры синтеза негативно сказывается на процессе, так как тетрафторид гафния конденсируется при температурах ниже 970°C. После проведения синтеза ампулу охлаждают, вскрывают и собирают конденсат, который образуется в виде тонких монокристаллических пластинок. Согласно данным рентгенофазового анализа, конденсат представляет собой моноклинный диоксид гафния.

Таким образом, проанализировав существующие работы, можно заметить ряд недостатков, таких как: проведение синтезов при достаточно высоких температурах, агрегация частиц, низкая степень гидратированности поверхности, что дает низкую разрешающую способность.

Для получения наноматериалов обычно используются реакции высокотемпературного гидролиза различных соединений непосредственно в автоклаве, а также гидротермальная обработка продуктов реакций при комнатной температуре. При этом происходит резкое увеличение скорости кристаллизации многих аморфных фаз в гидротермальных условиях.

Преимуществами метода гидротермального синтеза являются: одностадийность процесса, относительно мягкие условия синтеза (температура менее 350°C), что дает возможность получения метастабильных фаз соединений, возможность синтеза кристаллов веществ, нестабильных вблизи температуры плавления, возможность синтеза крупных кристаллов высокого качества и возможность варьирования морфологии получаемых порошков за счет изменения таких параметров обработки, как температура и продолжительность синтеза, концентрация реагентов и кислотность растворов и давление в системе. Кроме того, возможности гидротермального метода синтеза могут быть в существенной степени расширены за счет использования дополнительных внешних воздействий (микроволновое и ультразвуковое), которые могут оказать существенное влияние на характер протекания процессов синтеза нанодисперсных оксидов металлов и, тем самым, направленно изменять микроморфологию получаемых порошков и их структурно-чувствительные свойства. Тем не менее важно учитывать, что при гидротермальной обработке в растворах может протекать целый ряд взаимосвязанных физико-химических процессов: гидролиз, гелеобразование, оляция и оксоляция, зародышеобразование, образование агрегатов и рост частиц по механизмам растворения-кристаллизации или ориентированного присоединения и сращивания. В связи с этим, гидротермальный синтез материалов с заданным составом и морфологией может быть осуществлен только с учетом механизма указанных процессов. Однако можно отметить один существенный недостаток - данный метод не является «проточным».

Гидротермальный метод - это метод получения различных химических соединений и материалов с использованием физико-химических процессов в закрытых системах, протекающих в водных растворах при температурах выше 100°C и давлениях выше 1 бар. Метод основан на способности воды и водных растворов растворять при высокой температуре (до 500°C) и высоком давлении (10-80 МПа, иногда до 300 МПа) вещества, практически

нерастворимые в обычных условиях – некоторые оксиды, силикаты, сульфиды, а также германаты. В настоящее время гидротермальный метод успешно применяется для получения как монокристаллов, так и высокодисперсных порошков простых и сложных оксидов, халькогенидов, гидроксидов, фосфатов, цеолитов, супрамолекулярных соединений и многих других. Основными параметрами гидротермального синтеза, определяющими свойства образующихся продуктов, являются начальное значение pH среды, продолжительность и температура синтеза, величина давления в системе. Существенной особенностью гидротермального синтеза является применение минерализатора, вводимого в систему для увеличения растворимости труднорастворимого компонента. Синтез осуществляется в автоклавах, представляющих собой герметичные закрытые системы (например, стальные цилиндры), способные выдерживать высокие температуры и давление в течение длительного промежутка времени.

В качестве примера можно привести гидротермально-микроволновой (ГТ-МВ) синтез, который успешно применялся для получения высокодисперсных порошков простых и сложных оксидов [75 – 77] что позволило существенно (в ряде случаев на порядок) сократить продолжительность синтеза и получить высокодисперсные оксидные порошки, характеризующиеся узким распределением частиц по размерам. При этом было показано, что применение микроволнового воздействия в условиях гидротермальной обработки позволяет существенно сократить продолжительность синтеза, а получаемые высокодисперсные оксидные продукты характеризуются узким распределением частиц по размерам.

К настоящему моменту, известно относительно небольшое число работ по гидротермальному синтезу нанодисперсных порошков диоксида гафния. Одними из первых исследований, выполненных в данной области, были эксперименты по гидротермальному окислению стружки металлического гафния в сверхкритических условиях ($T=400-700$ С, $P=100$ МПа) [78, 79].

Данным методом удалось получить нанокристаллический порошок моноклинной модификации HfO_2 , причем было отмечено, что средний размер частиц оксида незначительно увеличивается (с 26 до 32 нм) при увеличении продолжительности синтеза.

В работе [80] был предложен способ получения гелей гидротированных оксидов титана, циркония, гафния методом осаждения из водных растворов ряда солей соответствующих металлов различной концентрации при заданных значениях pH (в диапазоне 3.0-9.0). Для получения кристаллических диоксидов титана, циркония и гафния гели подвергали высокотемпературным отжигам (до 800°C), ГТ или ГТМВ обработке (до 240°C). Установлено, что увеличение pH осаждения гелей $\text{TiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZrO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ и $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ приводит к значительному увеличению интенсивности рассеяния нейтронов, что соответствует понижению их гомогенности по ядерной плотности в масштабе 1–100 нм. Согласно полученным результатам, ГТ и ГТМВ обработка ксерогелей $\text{ZrO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ и $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ приводит к кристаллизации соответствующих индивидуальных оксидов при $T \geq 200\text{--}230^\circ\text{C}$. Анализ данных МУРН для аморфных и кристаллических образцов, полученных ГТ и ГТМВ обработкой $\text{ZrO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ и $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ при $130\text{--}225^\circ\text{C}$ в течение 1–5 ч, позволил выявить неизвестный ранее эффект наследования фрактальной структуры при кристаллизации ($\text{ZrO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}_{\text{ам.}} \rightarrow m\text{-ZrO}_2 + t\text{-ZrO}_2$).

Особый интерес представляют результаты исследования механизма гидротермальной кристаллизации диоксида гафния из водного раствора HfOCl_2 и суспензии аморфного геля гидроксида гафнила $\text{Hf}(\text{OH}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$, а также влияния параметров гидротермальной обработки (в первую очередь начального значения pH обрабатываемой среды и продолжительности синтеза) на основные физико-химические характеристики получаемых оксидных продуктов [81]. В качестве реагентов для контроля pH исходного раствора использовали водные растворы NaOH и CH_3OH . Как и в случае диоксида циркония, низкие значения кислотности исходного раствора (pH =

3) способствуют формированию в гидротермальных условиях термодинамически стабильной моноклинной модификации HfO_2 . В то же время, в отличие от ZrO_2 , в нейтральных и щелочных средах наблюдается образование только $t\text{-HfO}_2$ без примеси кубической фазы, что, по-видимому, определяется их более низкой стабильностью по сравнению с аналогичными полиморфными модификациями диоксида циркония. Авторами было показано, что гидротермальная кристаллизация протекает гораздо медленнее в среде с нейтральным рН, чем в кислой или щелочной средах.

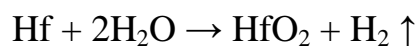
Скорость образования кристаллической фазы HfO_2 в гидротермальных условиях также во многом определяется кислотностью исходного раствора [76]. Так, наибольшая скорость гидротермальной кристаллизации наблюдалась в кислых и щелочных средах: время гидротермальной обработки ($T=120^\circ\text{C}$), необходимое для получения нанокристаллического $t\text{-HfO}_2$, составляло - 20 ч. (при рН = 3), 650 ч. (при рН = 7) и 25 ч. (при рН = 13). Такое существенное различие, вероятно, объясняется, как и в случае ZrO_2 , малой растворимостью гидроксида гафния в нейтральной среде и высокой растворимостью в кислой и щелочной средах. Также необходимо отметить, что получение метастабильных модификаций t - и $c\text{-HfO}_2$ в гидротермальных условиях возможно за счет допирования оксида ионами редкоземельных элементов, что и было продемонстрировано в работе [82]. В данном случае гидротермальной обработке ($T = 300^\circ\text{C}$, $P = 10$ МПа, $t = 3$ ч.) подвергались соосажденные гидроксиды $\text{HfO}(\text{OH})_2$ и $\text{Eu}(\text{OH})_3$, предварительно высушенные на воздухе при температуре 90°C . В результате синтеза был получен нанокристаллический порошок, представляющий собой твердый раствор $\text{Hf}_{1-x}\text{Eu}_x\text{O}_{2-x/2}$ ($x = 0.230$ и 0.339), который обладает кубической структурой флюорита. При этом было показано, что наночастицы оксидного порошка слабо агрегированы и характеризуются узким распределением по размерам (2-16 нм).

Одним из наиболее широко применяемых методов "мягкой химии", направленных на получение нанокристаллических оксидных порошков, является гидротермальный метод (ГТ) [83 – 85], а также различные его модификации, расширяющие синтетические возможности за счет использования дополнительных внешних воздействий.

В последние годы активно разрабатываются методы синтеза нанокристаллических оксидных материалов гидротермально-ультразвуковой обработкой (ГТ-УЗ). Так в работах [86, 87] были исследованы нанокристаллические диоксиды титана, циркония, гафния, а также высокодисперсные порошки сложных оксидов - цирконата и гафната бария и было показано, что УЗ-воздействие в гидротермальных условиях способствует протеканию окислительно-восстановительных реакций, увеличивает скорость кристаллизации ряда аморфных гидроксидов с образованием нанокристаллических оксидов, способствует формированию термодинамически стабильных кристаллических модификаций. Расширить возможности гидротермального метода и улучшить свойства получаемых при этом продуктов позволяет применение дополнительных физико-химических воздействий на реакционную среду в процессе синтеза. Примерами успешной реализации данного подхода, могут служить разработанные в последние десятилетия гидротермально-микроволновой [76], гидротермально-электрохимический [88] и гидротермально-механохимический [89] методы. В работе [90] была представлена методика синтеза нанокристаллических и высокодисперсных оксидных порошков, основанная на совмещении гидротермальной обработки водных растворов солей титана, циркония и гафния и суспензий гидроксидов с ультразвуковым воздействием высокой мощности. Было впервые показано, что применение ультразвукового и микроволнового воздействий при гидротермальной обработке аморфных гидроксидов титанила $TiO_2 \cdot nH_2O$, циркоиила $ZrO(OH)_2 \cdot nH_2O$ и гафнила $HfO(OH)_2 \cdot nH_2O$ позволяет существенно сократить продолжительность их

кристаллизации с образованием соответствующих диоксидов (TiO_2 , ZrO_2 , HfO_2), что обусловлено увеличением скорости зародышеобразования новой фазы при ГТ-УЗ и ГТ-МВ воздействии. И было установлено, что эффект ультразвукового и микроволнового воздействий отчетливо проявляется в существенном уменьшении среднего размера кристаллитов цирконата (BaZrO_3) и гафната (BaHfO_3) бария, синтезированных гидротермальной обработкой аморфных гидроксидов циркоиила и гафнила в насыщенном растворе $\text{Ba}(\text{OH})_2$, а также установлено, что применение ультразвукового воздействия в гидротермальных условиях способствует трансформации метастабильных модификаций в термодинамически стабильные. При этом, в зависимости от продолжительности синтеза менялась морфология частиц получаемого оксидного порошка - при малых продолжительностях формировались кристаллы в форме додекаэдров, тогда как при больших продолжительностях наблюдалось образование сферических частиц цирконата.

Можно заключить, что научная литература по гидротермальному синтезу диоксида гафния недостаточно обширна. Но следует отметить что гидротермальный синтез можно проводить как при докритических, так и при сверхкритических температурах. Причем при сверхкритических температурах ($T > 374 \text{ }^\circ\text{C}$) вода может использоваться не только как растворитель, но и в качестве реактива для получения порошков оксидов из чистых металлов по следующей схеме:



Этим методом при температурах 400-700 $^\circ\text{C}$ и давлении до 100 МПа были получены нанокристаллические порошки моноклинной модификации диоксида гафния с размером кристаллитов 20-30 нм [91, 92].

Гидротермальный метод позволяет контролировать размер, морфологию и состав продуктов, а также получать гомогенные и диспергированные

наночастицы с помощью варьирования различных параметров, таких как температура, давление, продолжительность процесса, концентрация и кислотность (рН). Контроль размера частиц и их морфология являются результатом процессов укрупнения и повторного растворения-рекристаллизации, которые происходят в условиях высокого давления и температуры. В общем, гидротермальный метод все еще нуждается в улучшении с точки зрения выхода, монодисперсности, структурного совершенства и контроля размера.

Литература по синтезу коллоидных систем на основе диоксида гафния практически отсутствует. Однако в работе [93] описан способ получения наночастиц гафния в растворе за счет реакции тетрахлорида гафния HfCl_4 с гидроксидом калия и 3,4-дигидрокси-*гидроцина*мидной кислотой (DHCA) или просто с NaOH. Альтернативным методом синтеза наночастиц в растворе является лазерное удаление объемного целевого материала при погружении его в жидкость [94, 95]. Наночастицы в результате абляции образуют коллоидный раствор. Преимуществом такого метода является то, что в основном взаимодействие наночастиц с окружающей средой в основном зависит от свойств поверхности частиц. Полученные коллоидные растворы были устойчивы к агрегации наночастиц без добавления стабилизатора, поскольку из-за электростатического отталкивания между частицами формируется поверхностный электрический заряд. В работе [96] получение золь германатов гафния было промежуточной стадией синтеза для получения в итоге пленок. Водные золи были синтезированы из гидратированных форм оксидов методом осаждения, а затем отфильтрованный и промытый осадок подвергался ультразвуковому диспергированию в водной среде.

Так как физические и химические свойства диоксида гафния очень похожи на свойства диоксида циркония, а литературы описывающей получение золь диоксида гафния крайне мало, целесообразно описать метод получения золь диоксида циркония, предложенный авторами [97]. Данный

метод основан на электролизе раствора хлорида циркония с добавлением хлорида алюминия в бездиафрагменном электролите при 40-100°C при плотности тока 10-2500 А/ м². В качестве анода использовали платину, в качестве катода - металлический титан.

2 Экспериментальная часть

2.1 Получение нанокристаллического диоксида гафния

2.1.1 Осаждение $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

К 3.2 г HfCl_4 (98%, Aldrich Chem.) добавляли 100 мл воды. К полученному водному раствору HfCl_4 (0.1 М) при перемешивании добавляли 200 мл водного раствора аммиака (0.3 М) (25%, ос. ч.) вплоть до достижения заданного значения $\text{pH} = 9$. Полученные осадки отделяли от маточного раствора центрифугированием, промывали дистиллированной водой до тех пор, пока электропроводность маточного раствора не падала до 0.03 мСм. Полученный влажный осадок помещали в бюкс и плотно закрывали.

2.1.2 Гидротермальная обработка $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ в присутствии NaOH и NaCl

Суспензию гидратированного $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (навеска 1 г) как чистого, так и с добавлением различных минерализаторов (NaOH (1 М) и NaCl (1 М)) в соотношении $n(\text{ПАВ}) : n(\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}) = 1:1$, $C(\text{ПАВ}) \sim 0.1$ моль/л, помещали в стальной автоклав объемом 12 мл (степень заполнения 70%) и проводили гидротермальную обработку при различных температурах: 120°, 160°, 220°, 260°C в течение 1 и 7 суток.

2.2 Получение зольей на основе нанокристаллического диоксида гафния

Суспензию аморфного $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ или продуктов его гидротермальной обработки (навеска 10 мг) смешивали с 50 мл водных растворов различных ПАВ (декстран, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, лимонная кислота) в соотношении $n(\text{ПАВ}) : n(\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}) = 1:1$, $C(\text{ПАВ}) \sim 0.1$ моль/л и проводили УЗ-обработку в течение 15 минут.

2.3 Основные физико-химические методы исследования синтезированных образцов

2.3.1 УФ-видимая спектроскопия

Для регистрации УФ-видимых спектров поглощения использовали спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия), работающий по однолучевой схеме. Съемку производили с использованием дейтериевой лампы в диапазоне длин волн от 200 до 500 нм с шагом 0.1 нм, ширина оптической щели составляла 0.2 нм. Перед съемкой образцы разбавляли дистиллированной водой.

2.3.2 Динамическое рассеяние света

Анализ распределения частиц по размерам в золях диоксида гафния как чистого, так и с различными стабилизаторами, проводили методом динамического светорассеяния (ДСР) с помощью лазерного анализатора Photocor Complex (Россия), в качестве источника света использовали гелий-неоновый лазер (длина волны излучения 657.8 нм). Измерения проводили в одноразовых кюветах, перед съемкой золи разбавляли дистиллированной водой в 2 раза. Объем измеряемой пробы составлял 3 мл.

2.3.3 Люминесцентная спектроскопия

Спектры люминесценции снимали с помощью люминесцентного спектрометра Perkin Elmer LS55 и модульной оптической системы Ocean Optics. Спектры испускания регистрировались в диапазоне 420-550 нм, спектры возбуждения в диапазоне 230-350 нм при комнатной температуре.

2.3.4 Рентгенофазовый анализ (РФА)

Рентгенофазовый анализ образцов проводили на дифрактометре Bruker D8 Advance (CuK α -излучение, θ - 2θ геометрия) в диапазоне углов до 5–120° 2θ с шагом 0.02° 2θ и временем накопления сигнала не менее 0.3 сек на точку. Идентификацию дифракционных максимумов проводили с использованием банка данных JCPDS.

По уширению дифракционных максимумов на рентгенограммах был произведен расчет размеров областей когерентного рассеяния (ОКР)

диоксидов гафния по формуле Шеррера [С.В. Цыбуля, С.В. Черепанова Введение в структурный анализ нанокристаллов, учебное пособие, новосибирск, 2008 г.]:

$$d = \frac{0.89\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (2.1)$$

где d - средний размер зерен, λ - длина волны рентгеновского излучения, β - ширина рефлекса на полувысоте, θ - угол дифракции.

Значения β были найдены по наблюдаемой полной ширине на половине высоты максимума дифракционных линий.

2.3.5 Низкотемпературная адсорбция азота

Определение величин удельной площади поверхности образцов осуществляли методом низкотемпературной адсорбции азота с использованием анализатора АТХ-06 (КАТАКОН, Россия). На основании полученных данных рассчитывали величины удельной поверхности образцов с использованием модели Брунауэра–Эммета–Теллера (БЭТ) по 5 точкам в интервале парциальных давлений 0.05–0.25. Перед измерениями проводили образцы дегазировали в токе азота при 200°C в течение 35 мин.

2.3.6 Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ)

Микроструктуру образцов изучали методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на электронном микроскопе Leo912 AB Omega при ускоряющем напряжении 100 кВ. Перед съемкой образцы помещали на покрытые полимерной пленкой медные сетки. Изображения в просвечивающем режиме получали при увеличениях до 500 000, при получении изображений электронной дифракции (ЭД) применяли ограничивающую диафрагму диаметром 0.4 мкм. Также с помощью данного оборудования получали спектры энергетических потерь электронов.

2.3.7 ИК-спектроскопия

ИК спектры нарушенного полного внутреннего отражения (ИК-НПВО) регистрировали в области 400-4000 см⁻¹ на ИК-спектрометре Bruker ALPHA. Спектры регистрировали без дополнительной пробоподготовки образцов.

2.3.8 Гравиметрия

Гравиметрическим методом определяли концентрацию полученных золей. Для этого в предварительно прокаленные до постоянной массы (900°, 2 ч) и взвешенные алундовые тигли помещали аликвоты по 3.04 мл каждого золя и выпаривали в муфельной печи при 200°C (скорость нагрева 10°/мин) в течение 30 мин. Затем повышали температуру до 900°C в режиме линейного нагрева с постоянной скоростью 3°/мин с последующей изотермической выдержкой в течение 1 ч. Концентрацию золей рассчитывали по молярной массе номинального состава порошка и разности масс пустого тигля и тигля с остатком после прокаливания, который представлял собой диоксид гафния (весовая форма).

2.4 Исследование цитотоксичности и радиосенсибилизации золей на основе нанокристаллического диоксида гафния

2.4.1 Культивирование культур клеток

Исследования проводились на линиях клеток из коллекции клеточных культур Института Биофизики Клетки РАН и Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации:

Клетки пульпы зуба (hMSc) выделяли из зачатка третьего моляра, извлеченного по ортодонтическим показаниям у здорового пациента 16 лет. Клетки извлекали промывкой струей среды ДМЕМ ("ПанЭко", Россия), содержащей 200 Ед/мл пенициллина и 200 мкг/мл стрептомицина ("Life technologies", США) через иглу шприца, вставленную в верхушку канала зуба, и обрабатывали раствором 0.25% трипсин – 0.02% ЭДТА ("Life technologies", США) в течение 30 мин при 37°C. Полученные клетки собирали центрифугированием в течение 2 мин при 1500 об/мин, а затем

ресуспендировали до состояния одиночных клеток в среде ДМЕМ/F12 («ПанЭко», Россия) в соотношении 1:1 с добавлением 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (ФБС), переносили в 25 см² флаконы и культивировали в атмосфере 5 % CO₂, при 37°C в среде ДМЕМ («ПанЭко», Россия), содержащей 10% ЭТС (HyClone), 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина и добавлением 2 мМ L-глутамина. При достижении субконфлюентного состояния клетки обрабатывали 0.25% раствором трипсин-ЭДТА и пассировали в 75 см² флаконы в соотношении 1:3, культивирование проводили в среде DMEM/F-12 («ПанЭко», Россия), с 10 % с эмбриональной телячьей сыворотки, 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина и добавлением 2 мМ L-глутамина. При проведении исследований использовали культуры 3-5 пассажей.

Клеточная линия глиобластомы человека (U-251) была получена из Банка клеточных культур Института биофизики клетки РАН и культивировалась в аналогичных условиях (в атмосфере 5 % CO₂, при 37°C в среде ДМЕМ («ПанЭко», Россия), содержащей 10% ЭТС (HyClone), 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина и добавлением 2 мМ L-глутамина.)

Фибробласты мыши (NCTC clone L929), получены из клеток подкожной соединительной ткани мышей С3Н/An (Flow Laboratories, Великобритания, J. Nat.Cancer Inst.), культивировались в аналогичных условиях.

2.4.2 Приготовление суспензии клеток и подсчет клеток

Для приготовления суспензии клетки ополаскивали средой ДМЕМ, не содержащей сыворотки, и добавляли раствор трипсина, смешанный с раствором Версена в пропорции 1:1. После трехминутного выдерживания при 37°C раствор трипсин-версена сливали, клетки ресуспендировали в среде культивирования. Посев клеток на поверхность субстратов проводился в тех же концентрациях, что и при ведении культуры. Определение числа клеток в суспензии проводили, используя гемоцитометр Горяева. Подсчет проводили

по 5 полям (20-100 клеток в каждом) и определяли среднее значение. Проводили не менее 2 независимых подсчетов, (при расхождении средних значений двух подсчетов более чем на 25% проводили перемешивание суспензии и повторное определение числа клеток).

2.4.3 Проведение окислительного стресса, индуцированного воздействием рентгеновского излучения

Клетки высевались в чашки Петри в плотности 20 тыс /см² и культивировались в среде ДМЕМ/F12 (1:1), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 50мкг/мл пенициллина, 50мкг/мл стрептомицина и 1% L-глутамин при 37°C во влажной атмосфере, содержащей 95% воздуха и 5% CO₂. После 24 часов инкубации с наночастицами подвергались воздействию ионизирующего излучения. Облучение проводили на рентгеновской установке РУТ-15 (15 мА, 200 кВ) при мощности дозы 15 Гр/мин для культур клеток. Наночастицы в культуру клеток вносились путем смены среды с заданной концентрацией наночастиц. Через 72 часа культивирования после облучения оценивалась жизнеспособность клеточных культур с использованием метода МТТ и путем окраски флуоресцентными красителями (Live Dead test).

2.4.4 МТТ-тест

МТТ-тест основан на способности митохондриальных и цитоплазматических дегидрогеназ конвертировать водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид (МТТ) в формазан, который кристаллизуется внутри клетки. Образовавшийся формазан растворяли с помощью диметилсульфоксида (ДМСО). Оптическую плотность растворенной формазана определяли с помощью планшетного фотометра при длине волны 540 нм (модель 680 BIO-RAD, Россия). Раствор МТТ (ПанЭко, Россия) 5 мг/мл добавляли в среду культивирования (10% от объема среды), затем встряхивали культуральный планшет в течение 5 минут, а затем

помещали его в CO₂-инкубатор на 3 часа. После инкубации многоканальной пипеткой удаляли среду и в лунки вносится ДМСО. Затем планшет интенсивно встряхивали в течении 10 минут, до полного растворения формазана. Расчет цитотоксического индекса (ЦИ) производили по формуле:

$$\text{ЦИ}(\%) = \left(1 - \frac{\text{ОП}_0 - \text{ОП}_3}{\text{ОП}_к - \text{ОП}_с}\right) * 100\% \quad (2.2)$$

Где,

ОП₀ - оптическая плотность в опытных пробах (клетки +эффектор);

ОП_к- оптическая плотность в контрольных лунках (клетки без эффектора);

ОП₃ – оптическая плотность в контрольных лунках (среда +эффекторы);

ОП_с – оптическая плотность в контрольных лунках (среда);

10% ДМСО – положительный контроль (100% гибель клеток).

2.4.5 Метод дифференцированного флуоресцентного окрашивания клеток

Оценку жизнеспособности клеток, культивируемых в присутствии наноматериалов, проводили на микроскопе Axiovert 200 (Цейсс, Германия). Для проведения анализа использовали набор L-7007 LIVE/DEAD BacLight Bacterial Viability Kit (Invitrogen), в который входят флуоресцентные красители SYTO 9(поглощение- 420 нм., эмиссия -580 нм), и иодид пропидия (поглощение 488 нм, эмиссия 640 нм). Красители добавлялись в среду (5 мкг/мл), затем планшет помещался в CO₂-инкубатор на 15 минут, затем проводилась микрофотосъемка клеток.

3 Результаты и их обсуждение

3.1 Синтез нанокристаллического диоксида гафния

По указанной в пункте 2.1.2 методике проводили гидротермальную обработку суспензии гидратированного диоксида гафния с минерализаторами (NaOH (1 М) и NaCl (1 М)) в течение 1 и 7 суток при 160°C, 220°C, 260°C.

Полученные высушенные образцы были проанализированы методом рентгенофазового анализа (РФА), согласно которым гидротермальная обработка приводит к формированию только моноклинной модификации диоксида гафния. Размеры ОКР, посчитанные из полученных рентгенограмм, представлены в таблице 3.1. На рисунке 3.1 представлен график зависимости ОКР от температуры гидротермального синтеза. На рисунках 3.2, 3.3, 3.4, 3.5 представлены рентгенограммы чистых порошков HfO₂ и с минерализаторами NaOH и NaCl при различных температурах.

Таблица 3.1 – Сводная таблица образцов HfO₂ с минерализаторами NaOH (1 М) и NaCl (1 М) при различных температурах

	м, г	ОКР, нм
HfO ₂ (160_1 сутки)	0,0607	21
HfO ₂ (160_7 суток)	0,0494	23
HfO ₂ (220_1 сутки)	0,0439	17
HfO ₂ (260_1 сутки)	0,0721	13
HfO ₂ +NaOH (160_1 сутки)	0,069	8
HfO ₂ +NaOH (160_7 сутки)	0,065	23
HfO ₂ +NaOH (220_1 сутки)	0,0778	7
HfO ₂ +NaOH (220_7 сутки)	0,072	33
HfO ₂ +NaOH (260_1 сутки)	0,0563	7
HfO ₂ +NaOH (260_7 сутки)	0, 061	46
HfO ₂ +NaCl (160_1 сутки)	0,0544	26
HfO ₂ +NaCl (220_1 сутки)	0,0662	33
HfO ₂ +NaCl (260_1 сутки)	0,0645	31
HfO ₂ (120_7 суток)	0,0523	70
HfO ₂ +NaOH (120_1 сутки)	0,0498	12
HfO ₂ +NaOH (120_7 сутки)	0,0534	15
HfO ₂ +NaCl (120_7 сутки)	0,0612	78

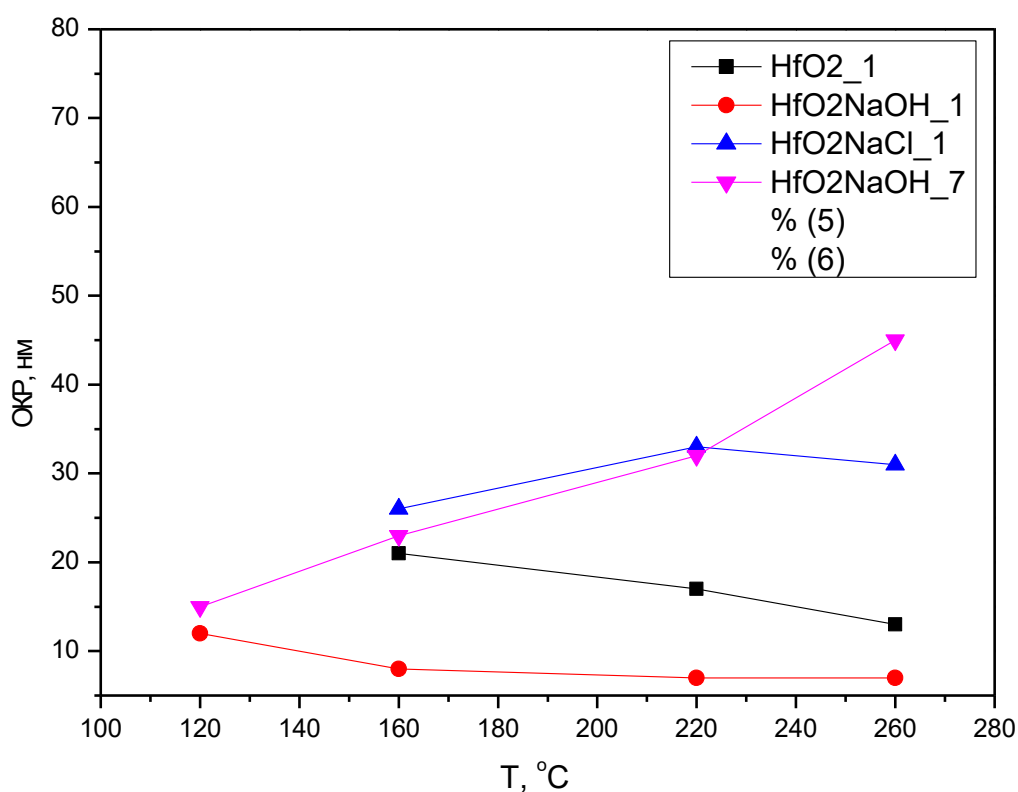


Рисунок 3.1 – Зависимость размеров частиц от температуры гидротермального синтеза для образцов, синтезированных в течение 1 (HfO₂_1, HfO₂NaOH_1, HfO₂NaCl_1) или 7 суток (HfO₂NaOH_7).

Из полученных данных видно, что наименьший размер кристаллитов наблюдается при гидротермальном синтезе суспензии диоксида гафния с гидроксидом натрия в течение суток. По-видимому, наличие гидроксида натрия приводит к растворению формирующихся частиц диоксида гафния. Причем с температурой этот эффект растёт. Обратный эффект наблюдается при увеличении длительности гидротермальной обработки до 7 суток, что может быть связано с активизацией процессов Оствальдовского созревания, которые ускоряются с ростом температуры. Наибольшие размеры кристаллитов были получены при синтезе с хлоридом натрия как в течение суток, так и при синтезе в течение 7 суток. Увеличение времени гидротермального синтеза во всех случаях ведет к увеличению размера

частиц, что хорошо соотносится с данными, полученными в работе [98], в которой авторы анализировали порошки диоксида гафния, полученные гидротермальным синтезом для выявления зависимости степени кристаллизации от температуры процесса, pH среды и времени проведения синтеза.

По данным метода БЭТ удельная площадь поверхности порошка HfO_2 синтезированного в гидротермальных условиях при 160°C в течение суток, составила $75 \text{ м}^2/\text{г}$, а удельная площадь поверхности образца $\text{HfO}_2\text{-NaOH}$, синтезированного в аналогичных условиях, составила $45 \text{ м}^2/\text{г}$. Из данных РФА возможна оценка теоретической удельной площади поверхности, исходя из предположения о сферической форме частиц. Зная кристаллографическую плотность HfO_2 , можно рассчитать удельную площадь поверхности по формуле:

$$S_{\text{уд}} = \frac{k}{d\rho}$$

Где,

$k = 6$ (число свободных граней куба),

$S_{\text{уд}}$ – удельная площадь поверхности частиц в $\text{м}^2/\text{г}$,

d – средний диаметр частиц в мкм,

ρ – плотность образца в $\text{г}/\text{см}^3$.

Так, теоретическая удельная площадь поверхности для образца HfO_2 синтезированного в гидротермальных условиях при 160°C в течение суток, составила $30 \text{ м}^2/\text{г}$, а удельная площадь поверхности образца $\text{HfO}_2\text{-NaOH}$, синтезированного в аналогичных условиях, составила $70 \text{ м}^2/\text{г}$. Отсутствие корреляции между теоретической площадью поверхности может говорить о пористости образующихся частиц HfO_2 , а также о том, что площадь

поверхности полученных порошков в значительной степени определяется размером индивидуальных кристаллитов.

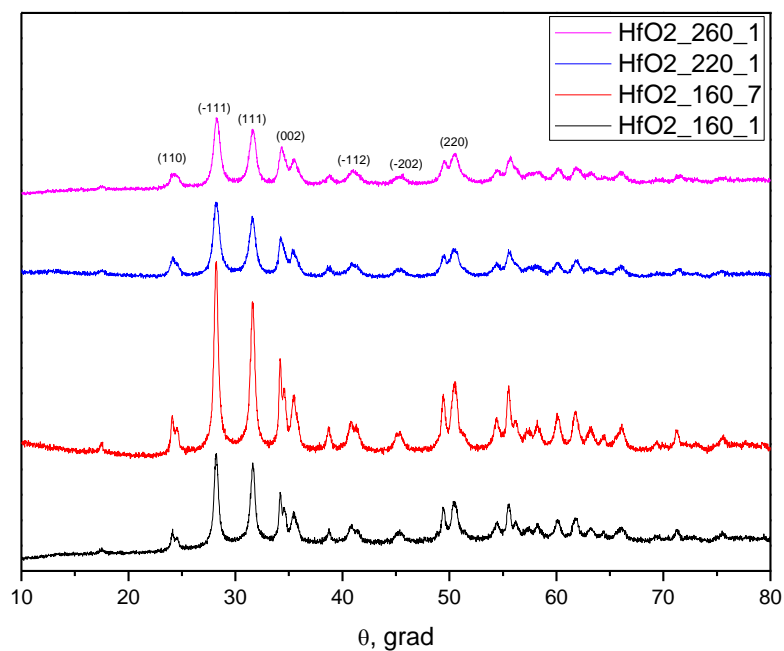


Рисунок 3.2 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ в течение суток при 160°C, 220°C, 260°C и при 160°C в течение 7 суток.

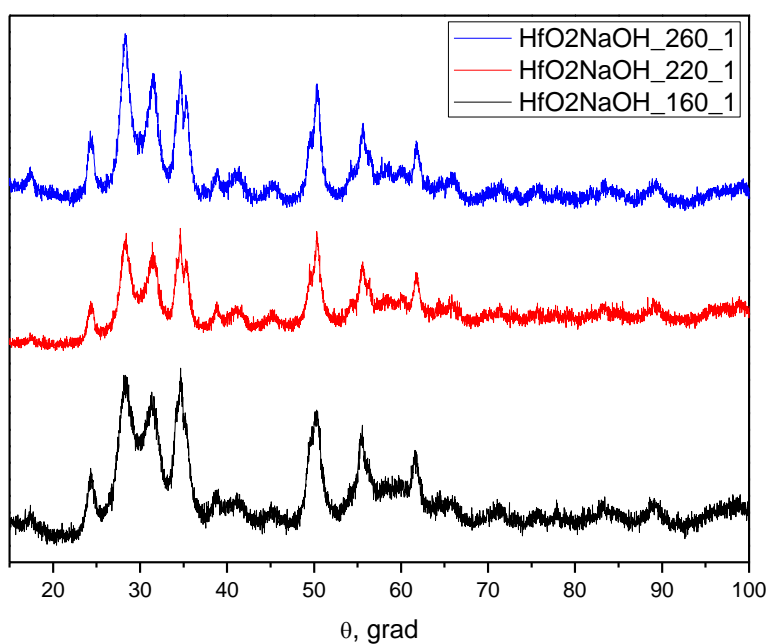


Рисунок 3.3 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с NaOH в течение суток при 160°C , 220°C , 260°C .

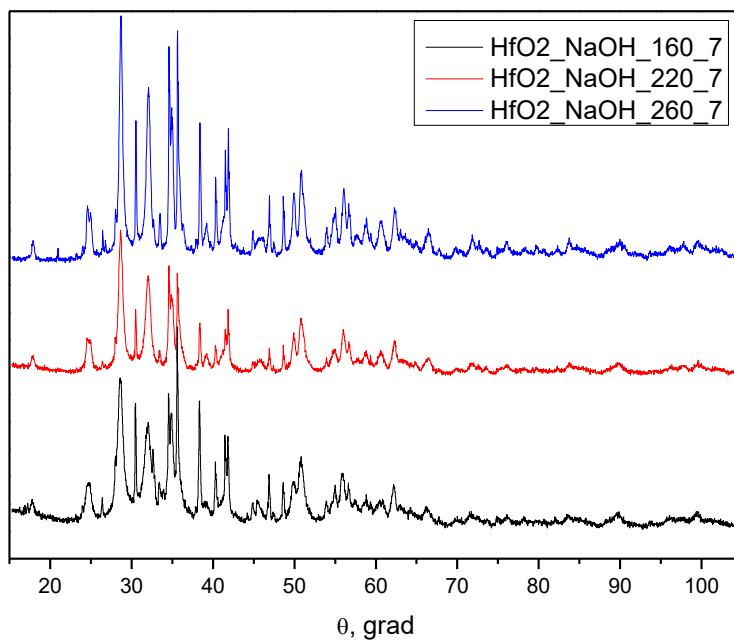


Рисунок 3.4 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с NaOH в течение 7 суток при 160°C , 220°C , 260°C .

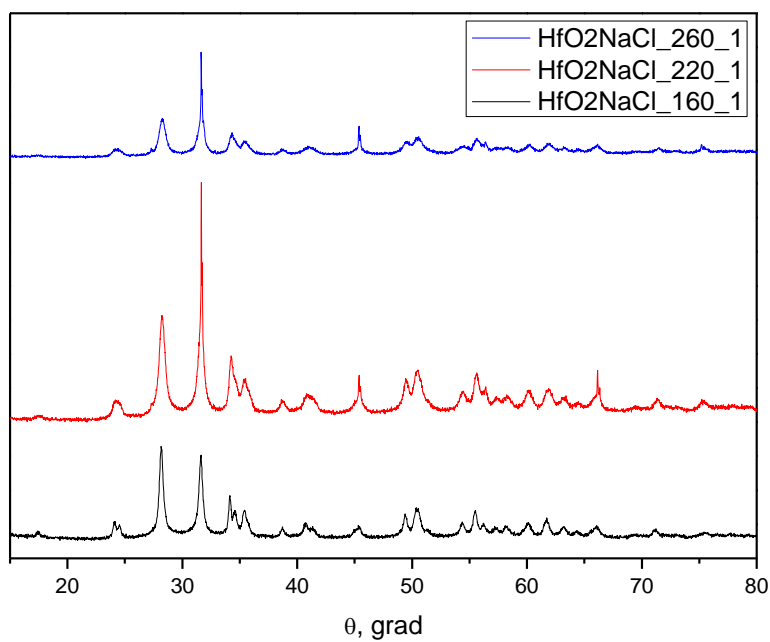


Рисунок 3.5 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с NaCl в течение суток при 160°C , 220°C , 260°C .

На рентгенограммах образцов, полученных в присутствии NaOH и NaCl , стоит отметить присутствие рефлексов, отвечающих предположительно $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и NaCl соответственно, что связано с наличием примесей используемых минерализаторов.

Для проверки зависимости временного параметра синтеза от степени кристаллизации была проведена гидротермальная обработка суспензии диоксида гафния с минерализаторами (NaOH (1 М) и NaCl (1 М)) в течение 1 и 7 суток при 120°C . На рисунках 3.6, 3.7, 3.8 представлены полученные рентгенограммы.

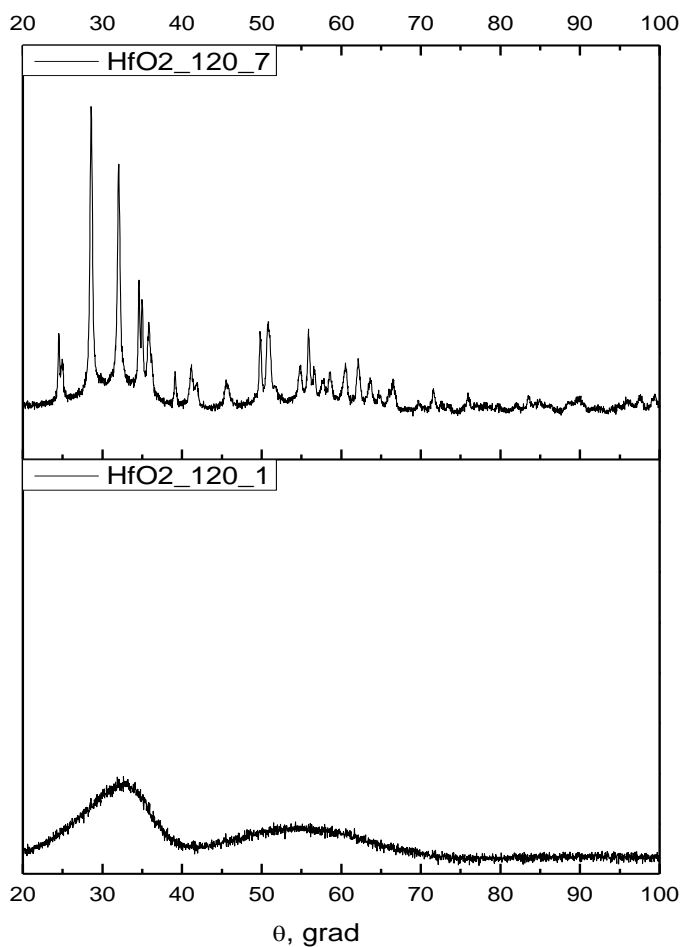


Рисунок 3.6 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ при 120°C в течение 1 и 7 суток.

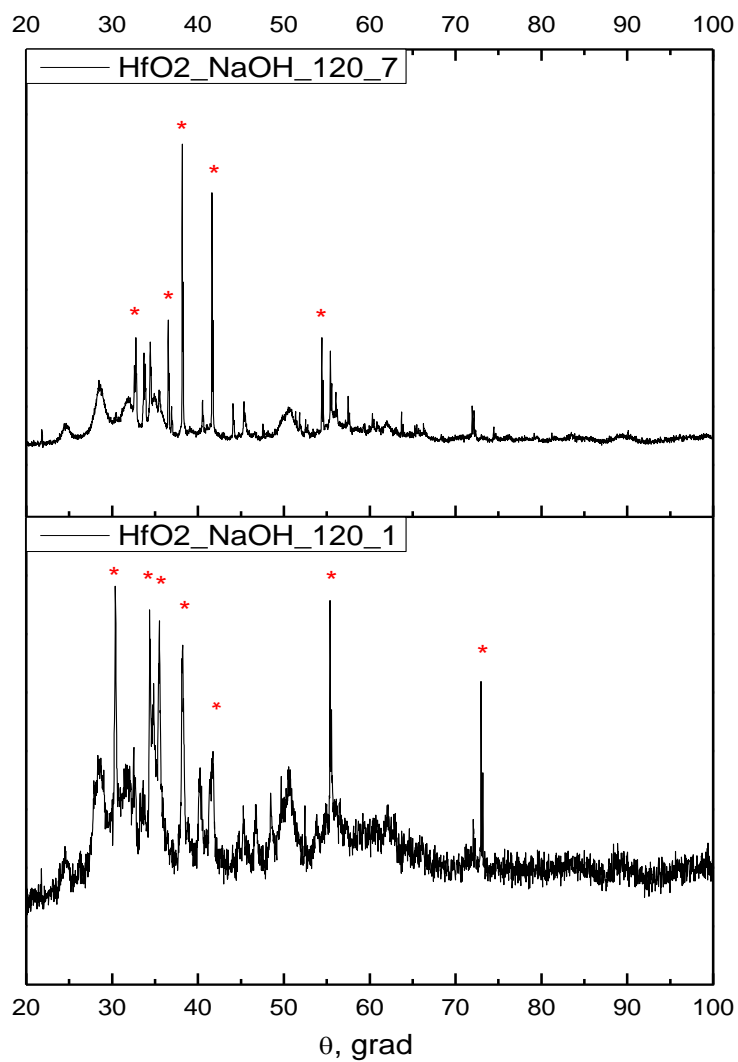


Рисунок 3.7 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с NaOH при 120°C в течение 1 и 7 суток (* помечены рефлекссы примесного $\text{NaHCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

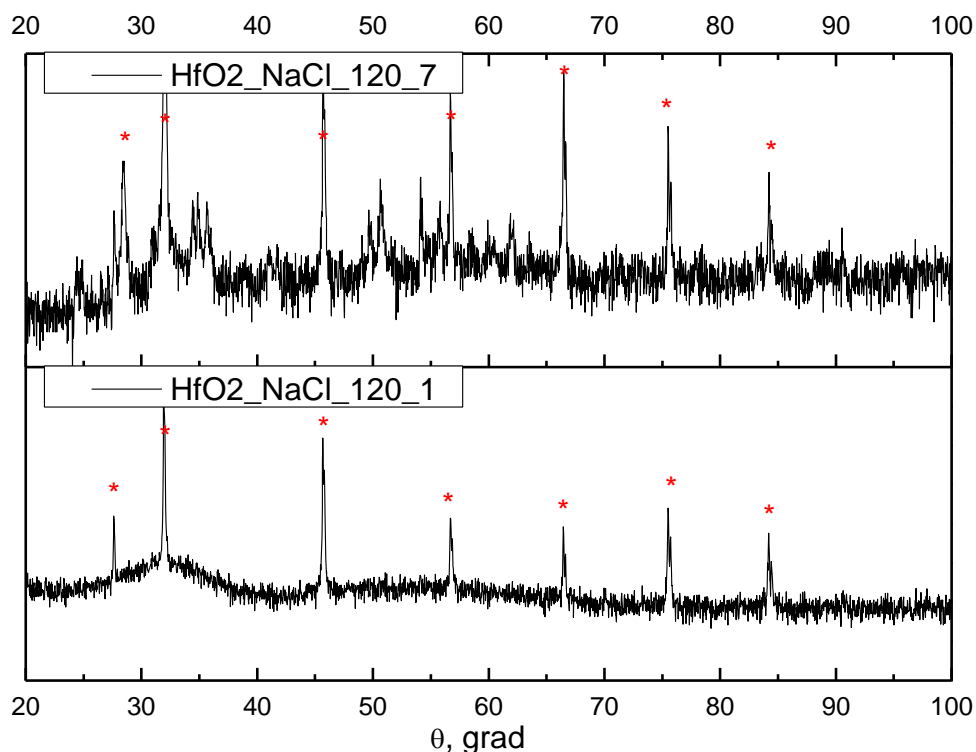


Рисунок 3.8 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с NaCl при 120°C в течение 1 и 7 суток (* помечены рефлексы примесного NaCl).

Из рисунков 3.8 и 3.8 видно, что при гидротермальном синтезе при 120°C чистого HfO_2 и HfO_2 с NaCl в течение суток не образуется кристаллическая фаза, но при увеличении времени гидротермальной обработки до 7 суток образуется хорошо закристаллизованный диоксид гафния. А при синтезе HfO_2 с NaOH кристаллическая фаза моноклинного диоксида гафния наблюдается при гидротермальном синтезе при 120°C уже в течение суток, с увеличением времени синтеза кристаллизованность частиц возрастает, как и их размер. В таблице 3.1 представлены результаты расчета ОКР.

3.2 Получение зелей на основе диоксида гафния, синтезированных с декстраном, лимонной кислотой, поливинилпирролидоном и полиэтиленгликолем

Для получения зелей диоксида гафния использовали аморфный диоксид гафния и нанокристаллический диоксид гафния, полученных при 160°C в

присутствии различных минерализаторов, поскольку при этой температуре во всех случаях формируются кристаллические образцы с минимальными размерами частиц.

По методике синтеза золей, представленной в разделе 2.2 были получены золи аморфного $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с различными стабилизаторами. Размеры частиц в полученных золях определяли методом динамического светорассеяния, в таблице 3.2 представлены средние гидродинамические радиусы наночастиц в полученных золях. То же самое проделывали, но уже с кристаллическим $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, результаты представлены в таблице 3.3. Помимо определения размеров частиц визуально наблюдали за стабильностью полученных золей.

Принцип измерения размеров частиц методом динамического светорассеяния (ДСР) основан на измерении и анализе флуктуаций в разные моменты времени интенсивности рассеянного света в объеме, содержащем частицы в растворителе. Благодаря броуновскому движению частиц, интенсивность света осциллирует и исходя из частоты этих осцилляций можно сделать вывод о коэффициенте диффузии частиц, который зависит уже от размеров частиц.

Анализ коллоидных растворов методом ДСР показал, что во всех образцах присутствует только одна фракция частиц, наименьший размер наблюдался для золей, полученных образцов HfO_2 _NaOH, стабилизированных декстраном и ПВП, которые к тому же показали самую высокую стабильность в течение длительного времени. Остальные образцы так же показали хорошую стабильность в течение суток, за исключением золей, полученных с добавлением лимонной кислоты и ПЭГ.

Таблица 3.2 – Данные динамического светорассеяния золей аморфного $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с различными стабилизаторами

	R_{cp} , nm	STD	Осадок
$\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (аморф.) (25 мл)	115	12	Не выпал
$\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (аморф.) (50 мл)	-	-	Выпал
$\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ +Dextran (аморф.) (50 мл)	107	20	Не выпал
$\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ +Citric acid (аморф.) (50 мл)	129	24	Не выпал
$\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ +PVP (аморф.) (50 мл)	123	18	Не выпал

Таблица 3.3 – Данные динамического светорассеяния золей кристаллического $\text{HfO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ с различными стабилизаторами

	R_{cp} , nm	STD	Осадок
HfO_2 (25 мл)	70	20	Не выпал
HfO_2 (50 мл)	128	28	Не выпал
HfO_2 +Dextran (50 мл)	85	25	Не выпал
HfO_2 +Citric acid (50 мл)	-	-	Выпал
HfO_2 +PVP (50 мл)	97	35	Не выпал
HfO_2 +ПЭГ (50 мл)	-	-	Выпал
HfO_2 +NaOH (25 мл)	-	-	Выпал
HfO_2 +NaOH (50 мл)	-	-	Выпал
HfO_2 +NaOH+Dextran (50 мл)	103	31	Не выпал
HfO_2 +NaOH+Citric acid (50 мл)	-	-	Выпал
HfO_2 +NaOH+PVP (50 мл)	79	19	Не выпал
HfO_2 +NaOH+ПЭГ (50 мл)	-	-	Выпал

HfO ₂ +NaCl (25 мл)	122	22	Не выпал
HfO ₂ +NaCl (50 мл)	135	34	Не выпал
HfO ₂ +NaCl+Dextran (50 мл)	115	30	Не выпал
HfO ₂ +NaCl+Citric acid (50 мл)	-	-	Выпал
HfO ₂ +NaCl+PVP (50 мл)	83	26	Не выпал
HfO ₂ +NaCl+ПЭГ (50 мл)	-	-	Выпал

Все полученные растворы обладали выраженной опалесценцией и помутнением. Такое поведение вероятно обусловлено тем, что размер стабильных гидратированных частиц, образующихся при ультразвуковой обработке, непосредственно зависит от их концентрации, так как образование стабильного коллоидного раствора или золя возможно лишь при определенном размере его частиц. Так, частицы меньше нужного размера будут коагулировать до более крупных частиц, а частицы, превышающие этот размер, не смогут образовать стабильную коллоидную систему и будут выделяться в отдельную фазу, как правило, в виде осадка.

На основании стабильности зелей, полученных с добавлением декстрана и ПВП были проведены гидротермальные синтезы суспензии HfO₂·xH₂O непосредственно с указанными стабилизаторами в присутствии минерализаторов (NaOH (1 М) и NaCl (1 М)). Следует отметить, что образцы с декстраном в процессе гидротермального синтеза потемнели, что возможно говорит о полимеризации сахара. Полученные высушенные осадки были проанализированы рентгенофазовым анализом, дифрактограммы представлены на рисунке 3.9.

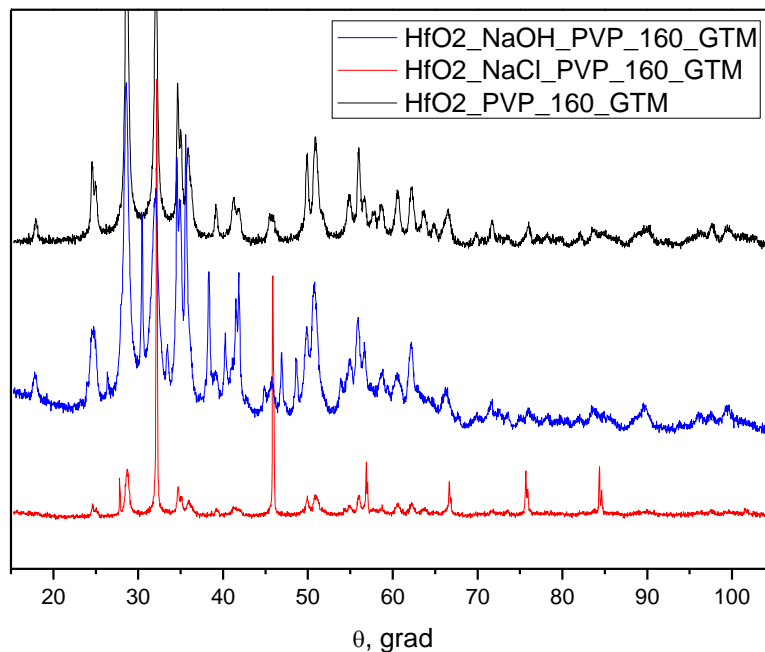
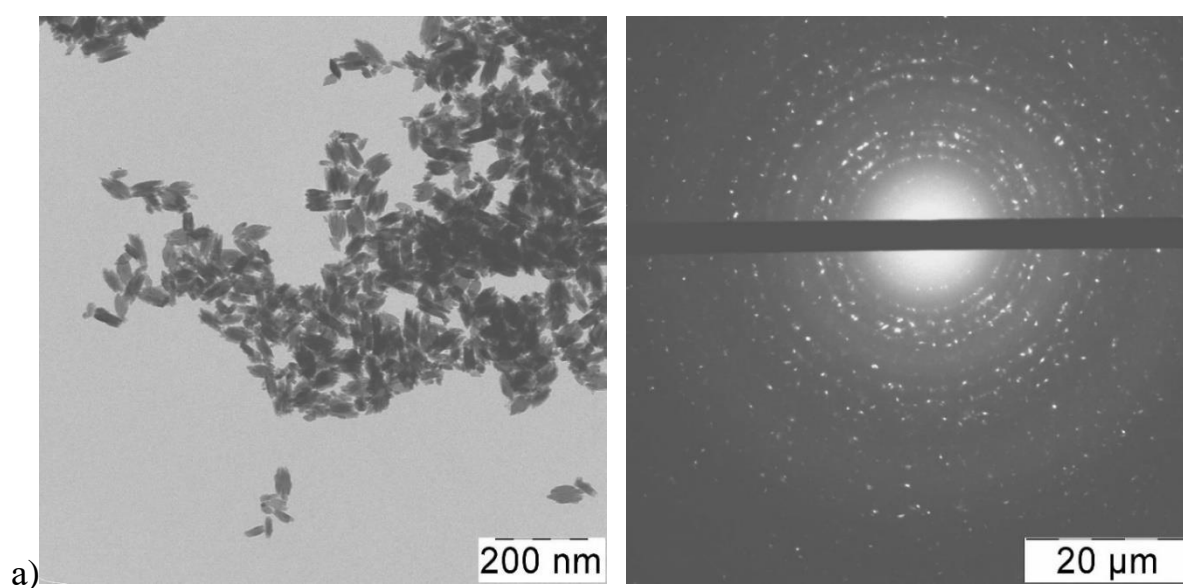


Рисунок 3.9 – Данные РФА после гидротермальной обработки суспензии HfO₂·xH₂O с поливинилпирролидоном в присутствии NaOH и NaCl при 160°C в течение суток.

Изучение морфологии наночастиц золь на основе HfO₂ проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа. На рисунке 3.10 представлены микрофотографии исследуемых образцов.



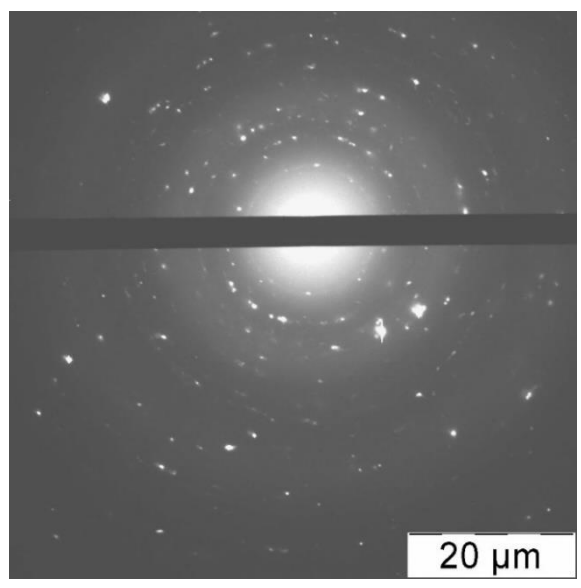
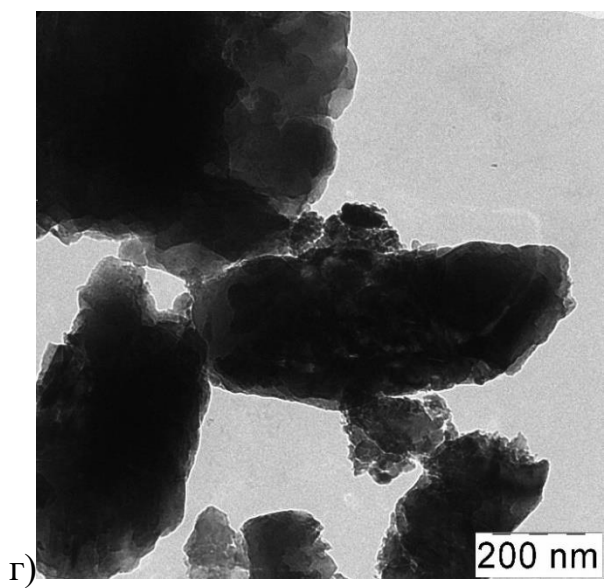
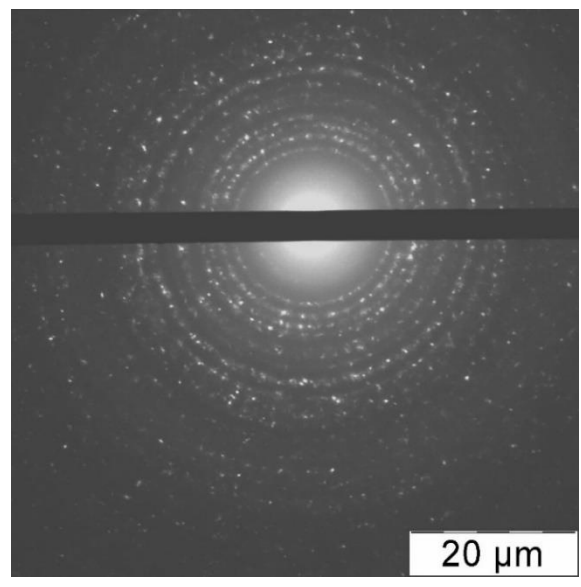
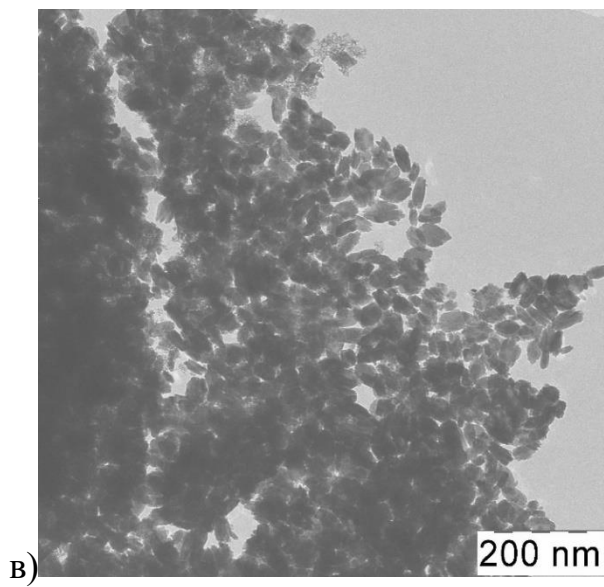
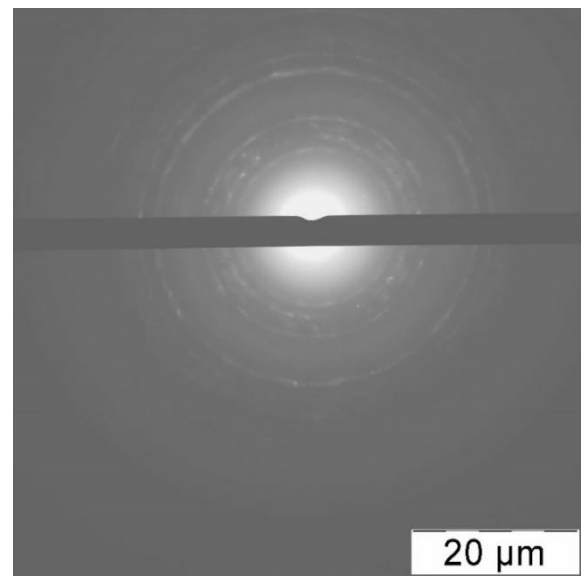
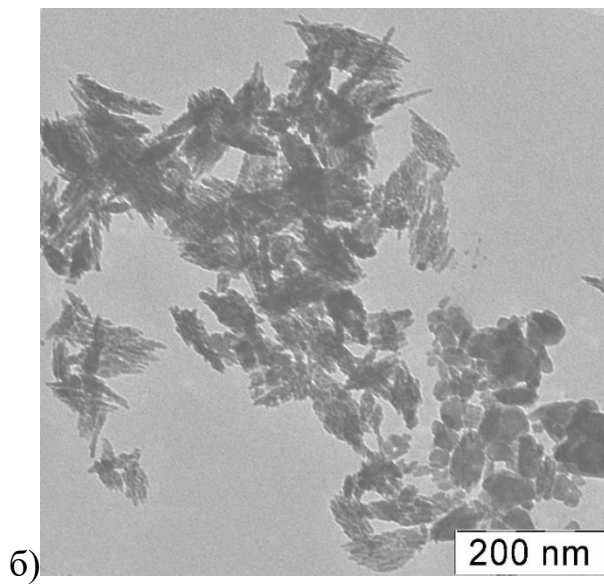


Рисунок 3.10 – Микрофотографии наночастиц золей HfO₂ (а), HfO₂ с NaOH (б), HfO₂ с NaCl (в), HfO₂ с NaOH, стабилизированный декстраном (г). Рядом показаны данные электронной дифракции для каждого образца.

Из данных просвечивающей электронной микроскопии и электронной дифракции можно сделать вывод, что наночастицы диоксида гафния представляют собой кристаллы удлиненно-призматической формы, а в случае с добавлением NaCl - игольчатой формой, слабо анизотропные. Были определены средние размеры частиц, которые представлены в таблице 3.4. Как видно из микрофотографии, частицы золя HfO₂, синтезированного в присутствии NaOH с последующей стабилизацией декстраном, сильно агрегированы. В остальных случаях размер частиц, определенный по микрофотографиям, хорошо коррелируют с данными, полученными методом ДСР. Межплоскостные расстояния по данным электронной дифракции во всех образцах соответствуют значениям межплоскостных расстояний моноклинной структуры диоксида гафния m-HfO₂.

Таблица 3.4 – Средние размеры зерен золей на основе HfO₂

	l, нм
HfO ₂	35x80 (±5)
HfO ₂ _NaOH	34x100 (±5)
HfO ₂ _NaCl	40x80 (±5)
HfO ₂ _NaOH_Dextran	350x830 (±5)

3.3 Получение золей на основе диоксида гафния с цитратом аммония

По методике синтеза, представленной в пункте 2.1.2 проводили гидротермальный синтез при 160°C в течение суток гидротированного HfO₂·xH₂O с добавлением цитрата аммония. Было синтезировано два образца: HfO₂CitNH₄ (pH~6) (C = 7,6 г/л) и HfO₂CitNH₄(NH₃) (pH~10) (C = 7,6 г/л), pH

второго образца доводили до значения 10 аммиаком. После гидротермального синтеза реакционная смесь представляла собой золь бледно коричневого цвета. На основании данных, приведенных в работе [99] было выдвинуто предположение о возможной фотолюминисценции полученных образцов. В зависимости от значения рН, чистая лимонная кислота имеет характерное поглощение ультрафиолета при 340-345 нм, так же ей характерна ярко выраженная синяя люминесценция [100]. Согласно данным [99] при термоллизе лимонной кислоты образуются органические квантовые точки, которые обладают выраженной флуоресцируют. Для проверки гипотезы полученные золи были проанализированы методами динамического светорассеяния, УФ-видимой и люминесцентной спектроскопии.

На рисунке 3.11 представлены спектры поглощения цитратных зольей, синтезированных при разных рН среды. Максимум поглощения соответствует 345 нм, что хорошо согласуется с литературой [99]. Соответственно эта длина волны была выбрана для возбуждения фотолюминесценции цитратных зольей, синтезированных при разных рН среды.

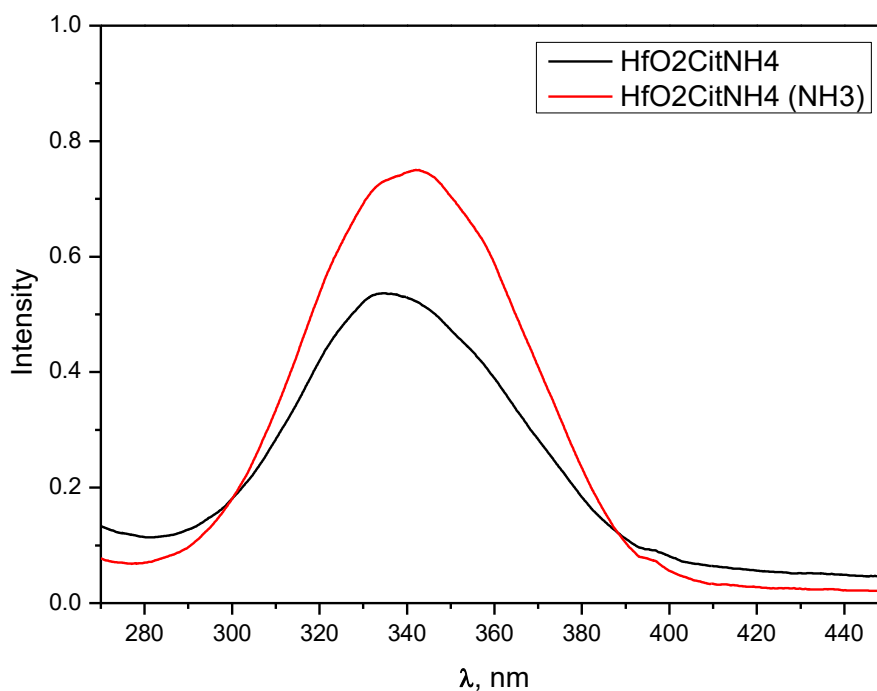


Рисунок 3.11 – УФ-видимые спектры поглощения для цитратных золей HfO₂, синтезированных при разных рН.

На рисунке 3.12 представлены спектры фотолюминесценции цитратных золей, синтезированных при разных рН среды. Спектр фотолюминесценции характеризуется широкой полосой с максимумом около 450 нм (2.8 эВ). Это хорошо соответствует литературным данным [у-точки].

Данные ДСР полученных цитратных золей (таблица 3.5) указывают на наличие двух фракций частиц, с размерами порядка 10 и 100 нм, которые могут соответствовать размерам частиц золя и их агрегатам. Также наличие двух фракций может указывать на формирование отдельно фаз органических квантовых точек и частиц диоксида гафния.

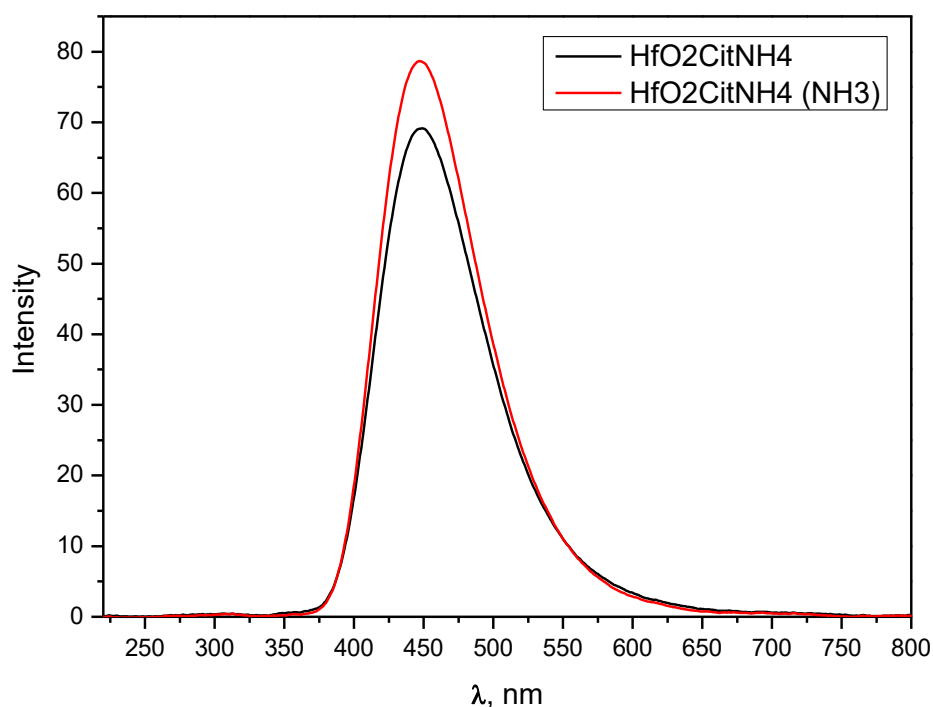


Рисунок 3.12 – Спектры фотолюминесценции цитратных золей HfO_2 , синтезированных при разных pH.

Таблица 3.5 – Данные динамического светорассеяния цитратных золей HfO_2

	$R_{\text{ср}}$, nm	STD
$\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$	13	3
	100	45
$\text{HfO}_2\text{CitNH}_4(\text{NH}_3)$	25	6
	119	40

Следует отметить, что в течение 2 суток после синтеза золей, в образце $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4(\text{NH}_3)$ частично выпал осадок, через 6 суток в образце $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$ тоже частично выпал осадок. Образцы центрифугировали в течение 20 минут при 25000 об/сек и проводили гравиметрический анализ, в

результате концентрация существенно не поменялась $C(\text{HfO}_2\text{CitNH}_4) = 6.6$ г/л.

Дополнительно попробовали осадить золи $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$ и $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4(\text{NH}_3)$. В качестве осадителя использовали 1М растворы HNO_3 и HCl . Для этого в 5 мл золя добавляли кислоту до значения $\text{pH} = 1$. С HNO_3 осадок не выпал, не наблюдался эффект Тиндаля, раствор посветлел. С HCl осадок не выпал, эффект Тиндаля был, раствор также посветлел.

Так же был синтезирован золь ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10$) ($C = 13,1$ г/л) по вышеупомянутой методике, но навеска цитрата аммония была взята в 10 раз больше. Через двое суток он стал темно-зеленого цвета, осадка не наблюдалось. Полученный золь был высушен при 50°C в течение суток, редиспергирован и снова проанализирован. Надо отметить, что после редиспергации почти сразу наблюдалось образование коллоидного раствора, присутствовал эффект Тиндаля.

Полученный образец так же анализировали методами УФ-видимой спектроскопии, динамического светорассеяния и люминесцентного анализа. Спектры фотолюминесценции цитратного золя $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10$ до и после редиспергации представлены на рисунке 3.13. УФ-видимые спектры полученного цитратного золя до ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10$) и после редиспергирования ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10\text{pe}$), а также цитратного золя, полученного стандартным синтезом отражены на рисунке 3.14. В таблице 3.6 представлены результаты динамического светорассеяния цитратного золя до ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10$) и после редиспергирования ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10\text{pe}$).

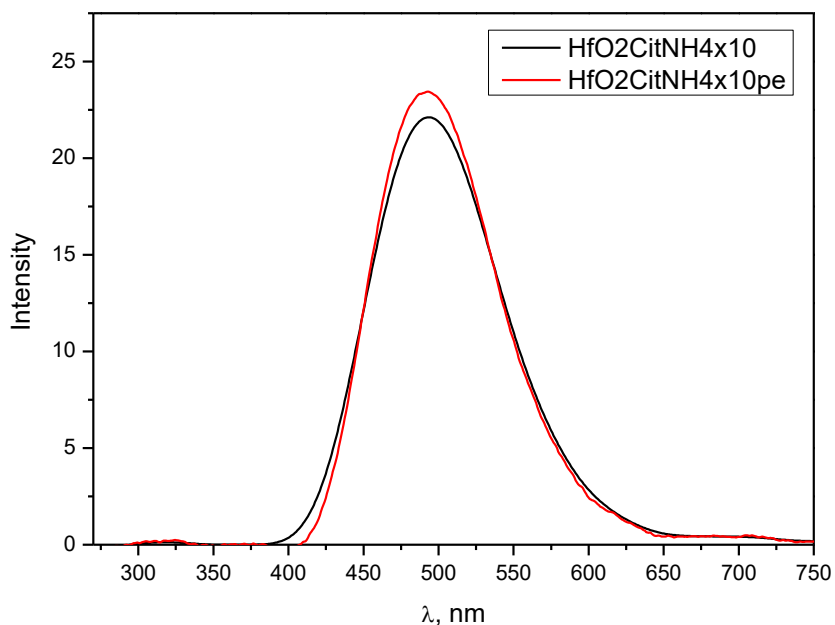


Рисунок 3.13 – Спектры фотолюминесценции цитратного золя до ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10$) и после редиспергирования ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10 \text{pe}$).

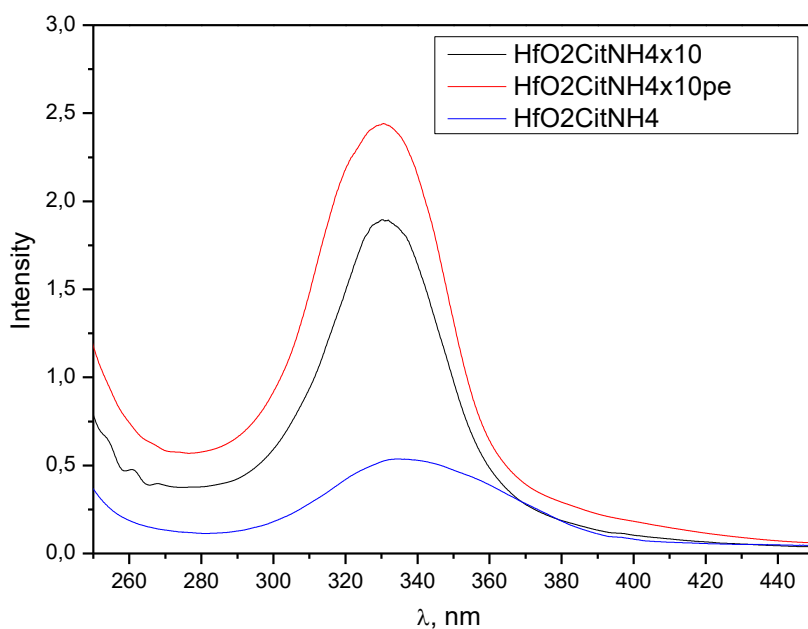


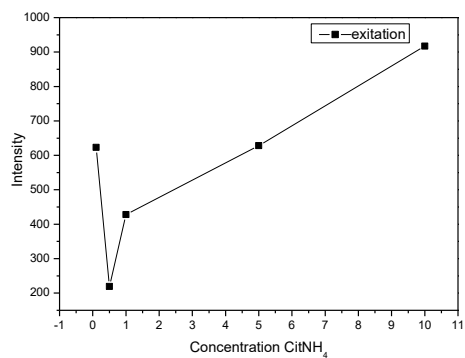
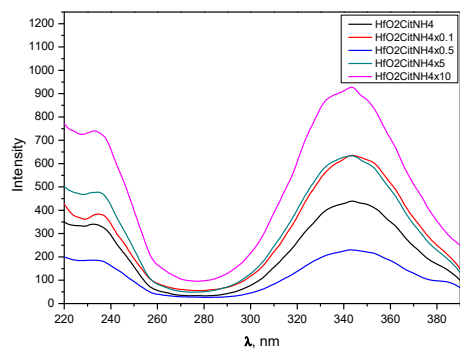
Рисунок 3.14 – УФ-видимые спектры поглощения для цитратного золя до ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10$) и после редиспергирования ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4 \times 10 \text{pe}$) и для сравнения $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$.

Таблица 3.6 – Данные динамического светорассеяния цитратного золя до ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4\text{x}10$) и после редиспергирования ($\text{HfO}_2\text{CitNH}_4\text{x}10\text{pe}$).

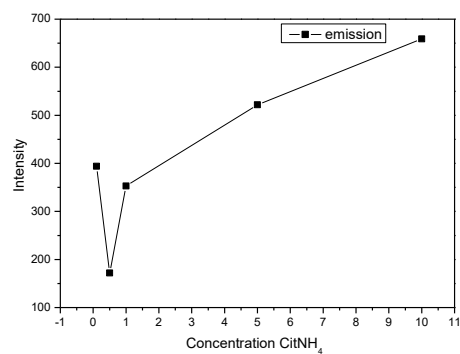
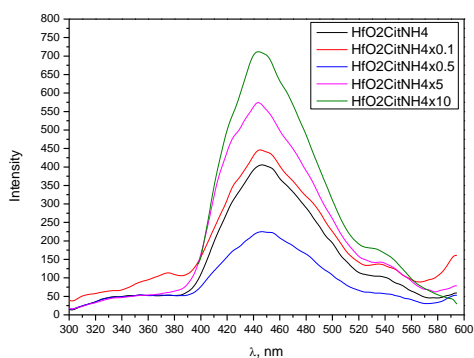
	R_{cp} , nm	STD
$\text{HfO}_2\text{CitNH}_4\text{x}10$	31	4
	348	55
$\text{HfO}_2\text{CitNH}_4\text{x}10\text{pe}$	52	8
	368	73

Из полученных данных можно сделать вывод, что увеличение концентрации цитрата в 10 раз не влечет никаких особых изменений в оптических свойствах зольей. Однако интенсивность фотолюминесценции у образца $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$, на несколько порядков ниже, чем у $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4\text{x}10$ и $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4\text{x}10\text{pe}$. Это может быть связано с увеличением числа квантовых точек с увеличением концентрации цитрата. Данные динамического светорассеяния указывают также на то, что с увеличением концентрации цитрата аммония, растет размер наночастиц.

В дополнение, для выявления зависимости концентрации цитратных зольей от интенсивности фотолюминесценции были синтезированы золи с различной массой навески цитрата аммония. Полученные золи были проанализированы на фотолюминесценцию, соответствующие спектры возбуждения и испускания представлены на рисунке 3.15. Спектры возбуждения, зарегистрированные при детектировании в соответствующих максимумах полос фотолюминесценции, существенно не отличаются для зольей с различными концентрациями цитрата и характеризуются одной интенсивной полосой при 450 нм. Увеличивается лишь интенсивность. В целом их графиков видно, что возрастание концентрации цитрата аммония коррелирует с интенсивностью люминесценции квантовых точек.



а)



б)

Рисунок 3.15 – Спектры возбуждения (а) и испускания (б) цитратных золей при различных концентрациях цитрата, увеличенной в: 0.1, 0.5, 1, 5, 10 раз.

Морфологию цитратного золя оценивали с помощью ПЭМ. На рисунке 3.16 представлена микрофотография образца $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$.

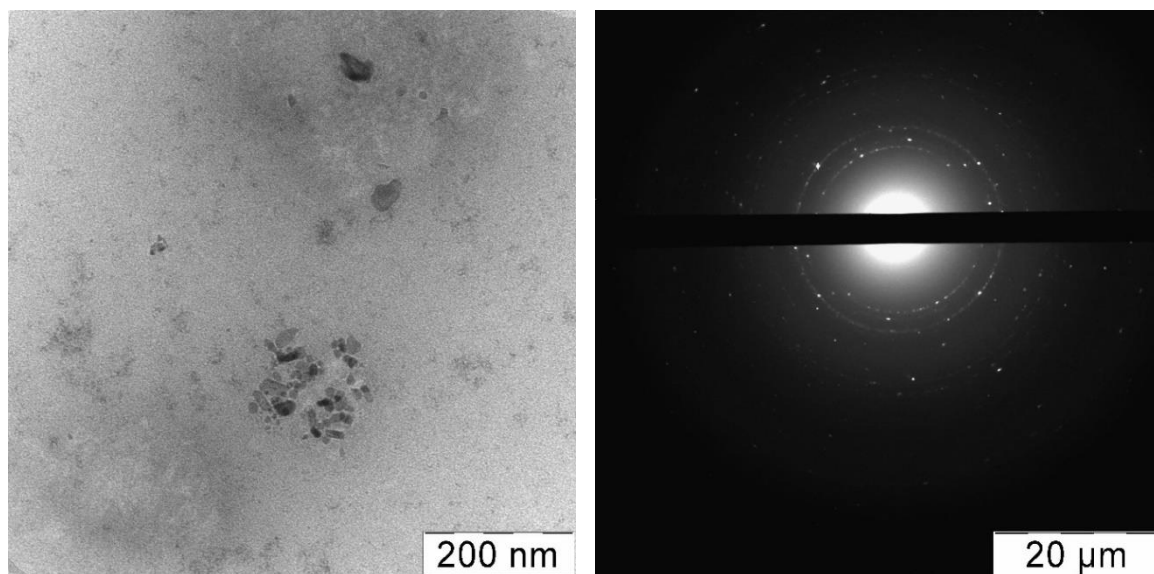


Рисунок 3.16 – Микрофотография и данные электронной дифракции для наночастиц цитратного золя $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$.

Размер частиц цитратных золей по данным ПЭМ варьируется в пределах 8-40 нм, что значительно меньше результатов образцов золей, полученных добавлением стабилизаторов после гидротермальной обработки суспензии гидратированного диоксида гафния в том числе в присутствии минерализаторов NaOH и NaCl . Однако из данных электронной дифракции видно, что кристаллизация образцов несколько ниже, возможно это связано с низкой концентрацией золя.

Для установления характера взаимодействия цитрата аммония с диоксидом гафния были проведены измерения ряда образцов методом ИК-спектроскопии (рисунок 3.17). В спектре образца моноклинного HfO_2 , синтезированного в гидротермальных условиях при 160°C в течение суток, наблюдаются полосы моноклинного HfO_2 , идентичные литературным данным [101, 102]. Так, две низкочастотных полосы с максимумами при 763 и 652 см^{-1} соответствуют модам валентных колебаний моноклинного диоксида гафния [103]. В области $3000\text{-}3500\text{ см}^{-1}$ наблюдается малоинтенсивная широкая

полоса валентных колебаний -ОН, которые относятся к воде и гидроксо- группам, сохранившемся в диоксиде гафния. Другие примеси по данным ИК- спектроскопии в HfO_2 отсутствуют.

Гидротермальная обработка гидратированного диоксида гафния в присутствии цитрата аммония приводит к смещению мод валентных колебаний моноклинного диоксида гафния до значений 779 и 681 см^{-1} . Такие изменения могут быть вызваны образованием оксокомплексов гафния с цитрат анионом. На спектре образца $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$ также сохраняется широкая полоса валентных колебаний -ОН, но на нее накладываются валентные (2500-3300 см^{-1}) и деформационные (1350-1500 см^{-1}) колебания N-H, присутствующие в цитрате аммония. Это указывает на то, что только часть карбоксильных групп участвует во взаимодействии с металлоцентрами гафния, остальные остаются связанными с катионами аммония. Расщепление валентных колебаний -COO (1595 и 1330 см^{-1}) в цитрате аммония уменьшается (1574 и 1351 см^{-1}) после гидротермальной обработки с диоксидом гафния, что указывает на образование бидентатных или мостиковых комплексов с участием цитрат аниона [ISBN 0 470 09307 2].

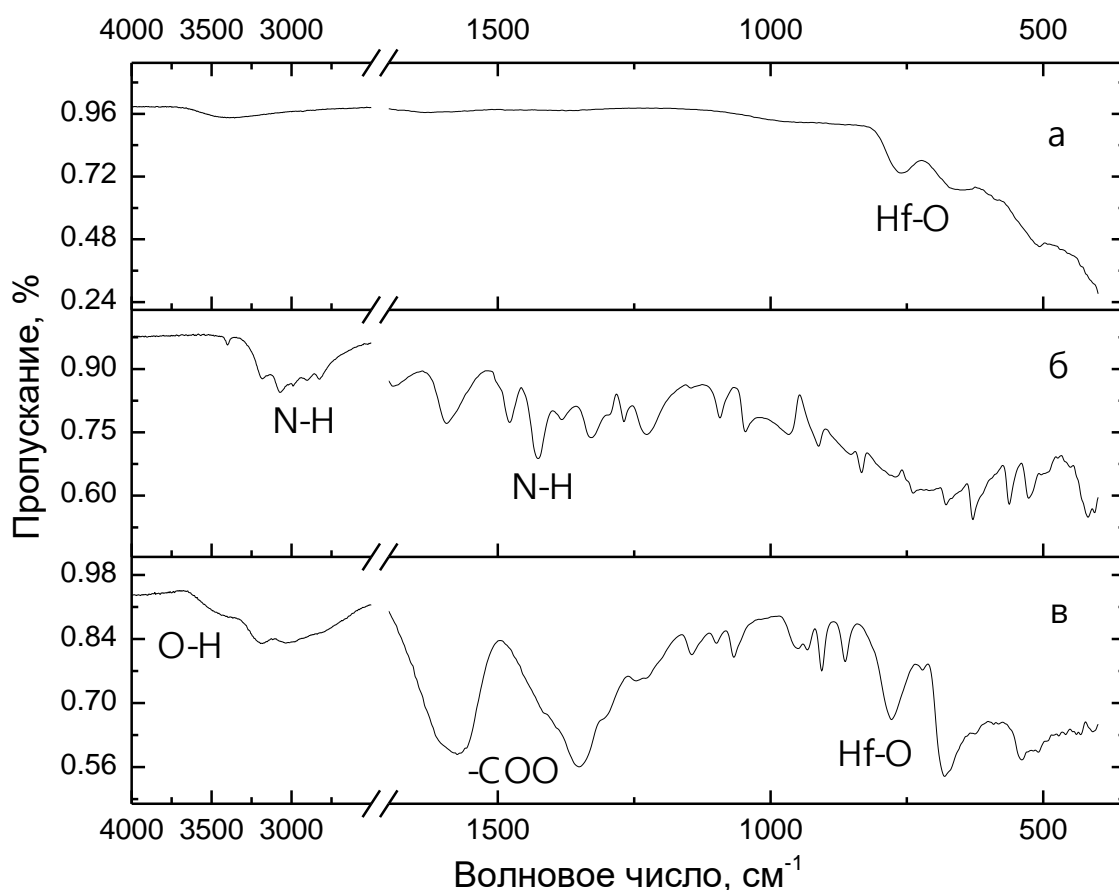


Рисунок 3.17 – ИК-спектры образцов (а) HfO_2 , (б) цитрата аммония и (в) $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$.

3.4 Исследование цитотоксичности клеток в присутствии золь на основе HfO_2 .

Для исследования применения полученных золь для биомедицинских приложений была произведена оценка цитотоксичности наночастиц золь HfO_2 , полученных по методике, описанной в 2.4 (таблица 3.7) на клетках пульпы зуба и глиобластомы человека, а также исследование влияния рентгеновского облучения на эффективность усиления цитотоксического эффекта.

Таблица 3.7 – Образцы оксида гафния (HfO_2) для анализа

1 группа (0.5 г/л)	2 группа (0.5 г/л)	3 группа (0.5 г/л)	HfO ₂ CitNH ₄ (16.5 г/л)
HfO ₂	HfO ₂ _NaCl	HfO ₂ _NaOH	
HfO ₂ _PVP	HfO ₂ _NaCl_PVP	HfO ₂ _NaOH_PVP	
HfO ₂ _dextran	HfO ₂ _NaCl_dextran	HfO ₂ _NaOH_dextran	

Анализ дегидрогеназной активности клеточных культур после инкубации с наночастицами показал различный клеточный ответ на внесение наночастиц в культуру. В частности, культура мезенхимальных стволовых клеток была более чувствительна к наночастицам нежели клеточная культура глиобластомы. Наиболее яркий ингибирующий эффект проявил образец HfO₂CitNH₄, который в дозозависимой манере снижал жизнеспособность клеточной культуры МСК человека и в дозе 8.25 мг/мл показало 50% ингибирующий эффект, в то время как культура глиобластомы не проявляла отклика на внесение наночастиц, что может быть связано с различной эффективностью эндоцитоза наночастиц. Образец HfO₂NaOH не показал снижения жизнеспособности во всех исследованных концентрациях. Образец HfO₂_NaCl показал незначительное снижение жизнеспособности только в максимальных концентрациях 0.1 мг/мл. Культура U251 снижала жизнеспособность при внесении образца HfO₂_NaOH. На рисунке 3.18 представлены результаты МТТ-теста.

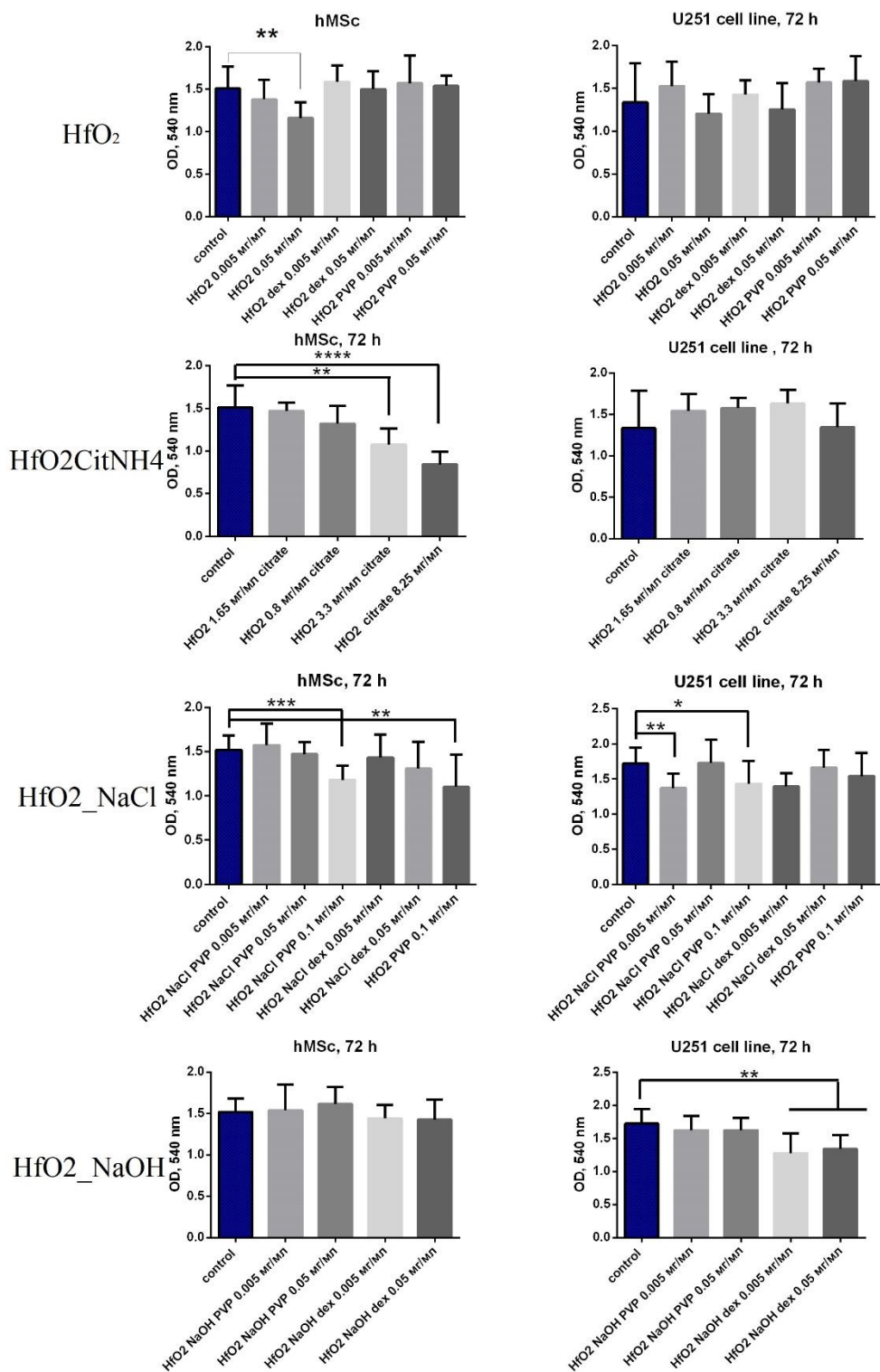


Рисунок 3.18 – Анализ уровня жизнеспособности клеточной культуры мезенхимальных стволовых клеток и культуры клеток глиобластомы U251 после инкубации с наночастицами оксида гафния через 72 часа культивирования по данным МТТ теста.

Таким образом, можно сделать вывод, что синтезированные образцы проявляли различную цитотоксичность в отношении нормальных и трансформированных клеточных линий, при этом все исследуемые концентрации, кроме $\text{HfO}_2\text{CitNH}_4$, не вызывали ярко выраженного ингибирующего эффекта.

3.5 Исследование воздействия рентгеновского излучения на клетки с золей HfO_2

В эксперименте использовали 2 типа клеток: клеточная линия U251 MG глиобластома человека и клеточная линия фибробластов мыши L929. В качестве исследуемого образца был взят золь HfO_2 , полученный по методике, представленной в пункте 2.4.

На рисунках 3.19 и 3.20 представлены результаты МТТ-теста через 72 часа после облучения клеток рентгеном.

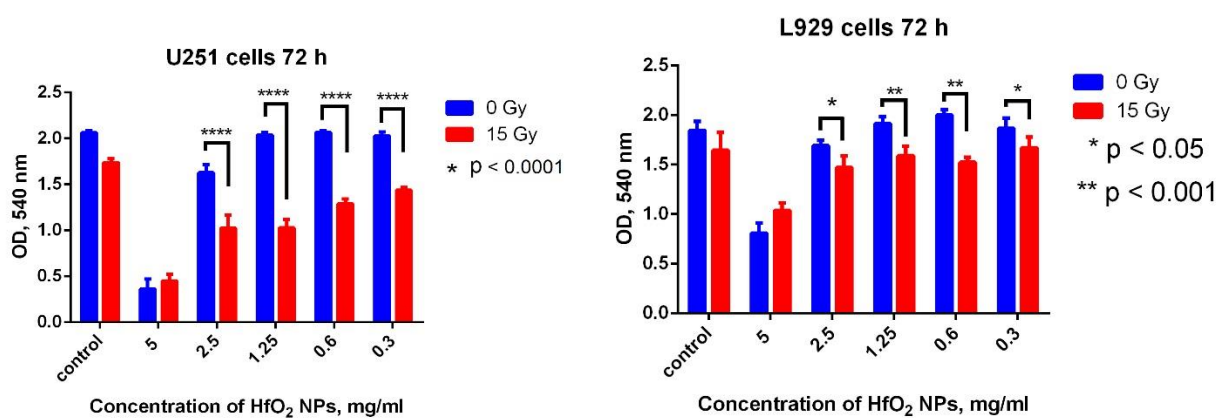


Рисунок 3.19 – Анализ уровня жизнеспособности клеточной культуры фибробластов мыши (L929) и культуры клеток глиобластомы человека (U251) после облучения рентгеном с наночастицами оксида гафния через 72 часа культивирования по данным МТТ-теста.

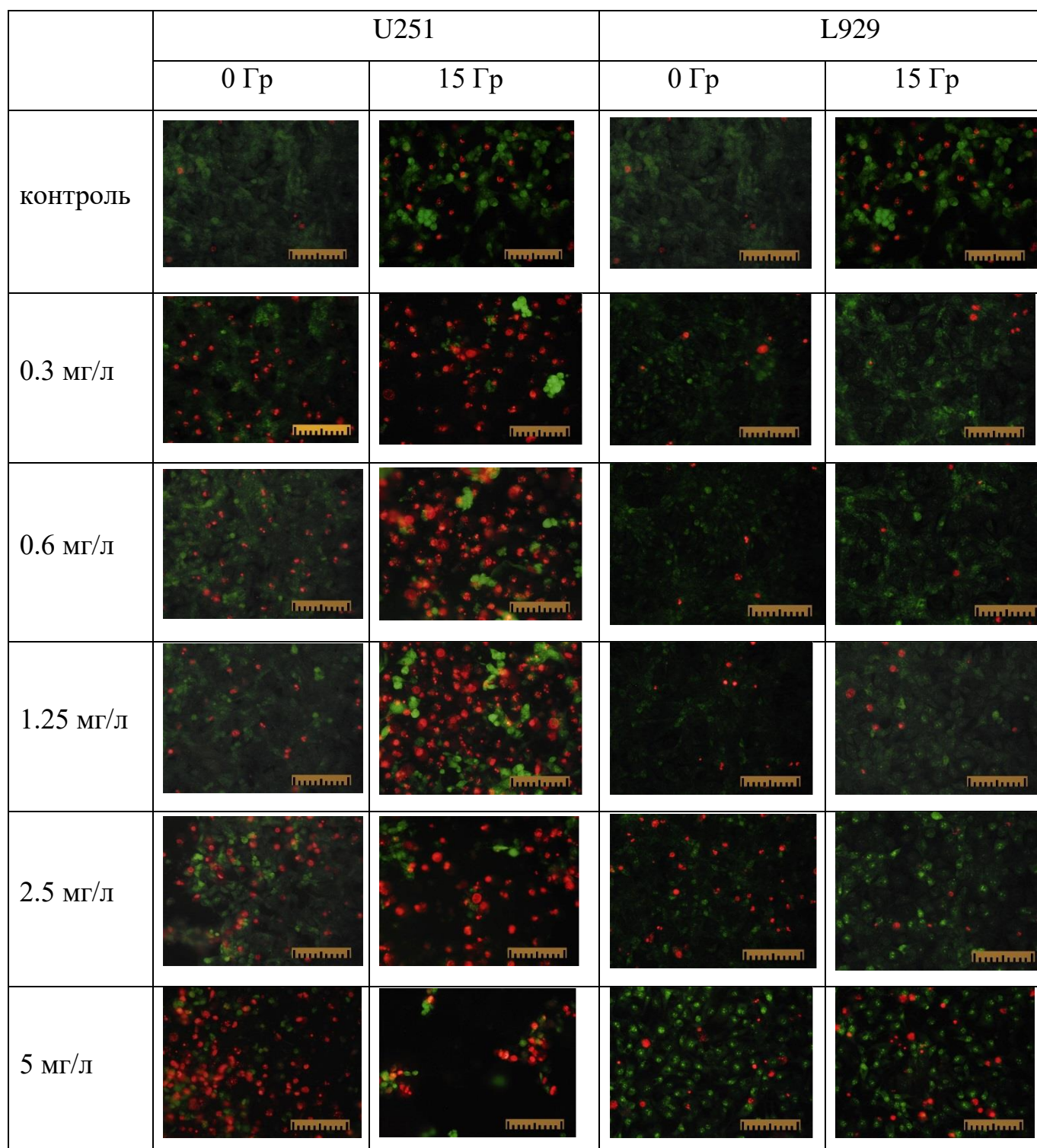


Рисунок 3.20 – Конфокальные флуоресцентные изображения, полученные до и через 72 часа после облучения в дозе 15 Гр клеток глиобластомы U251 и клеток фибробласов мыши L929 с наночастицами оксида гафния.

Из результатов видно, что раковые клетки были более чувствительны к воздействию наночастиц в концентрациях от 0.2 до 2.5 мг/мл, и данный цитотоксический эффект значительно усиливается после облучения

рентгеновским излучением. Максимальная концентрация наночастиц (5 мг/мл) приводила к значительному снижению жизнеспособности в обоих типах клеточных культур в равной мере. Таким образом, можно говорить о селективной цитотоксичности данного типа наночастиц.

Выводы

1. Предложены методики получения водных золей на основе нанокристаллического диоксида гафния, основанные на использовании гидротермальной обработки. Гидродинамический радиус частиц золей HfO_2 , стабилизированных декстраном и поливинилпирролидоном, составляет ~ 100 нм.

2. Проанализировано влияние природы минерализатора (NaOH , NaCl), температуры (120 - 260°C) и продолжительности гидротермальной обработки (от 1 до 7 суток) на размер частиц нанокристаллического диоксида гафния, формирующегося из аморфного гидратированного диоксида гафния. Показано, что кристаллизация HfO_2 может происходить в ходе длительной (7 суток) низкотемпературной (120°C) гидротермальной обработке как в присутствии минерализатора, так и без него. Увеличение продолжительности гидротермальной обработки в присутствии минерализаторов приводит к увеличению размера кристаллитов HfO_2 (в диапазоне 8-50 нм).

3. Предложена оригинальная методика получения водных золей оксосоединений гафния, характеризующихся гидродинамическим радиусом частиц ~ 10 нм, основанная на гидротермальной обработке аморфного гидратированного диоксида гафния в присутствии цитрата аммония. Полученные золи обладают выраженными люминесцентными свойствами. Длина волны максимума люминесценции составляет 450 нм при длине волны возбуждения 345 нм.

4. Проведен анализ цитотоксичности полученных водных золей на основе оксида гафния *in vitro* на культурах клеток. Показано, что водные золи нанокристаллического диоксида гафния, полученные гидротермальным методом с различными минерализаторами (NaOH и NaCl) не обладают выраженной цитотоксичностью по отношению к мезенхимальным стволовым клеткам (hMSC) и культуре клеток глиобластомы человека (U251).

5. Показано, что наночастицы диоксида гафния, синтезированные в гидротермальных условиях при 160°C в течение суток проявляют селективные

радиосенсибилизационные свойства. Наибольшее повышение цитотоксического эффекта наночастиц $m\text{-HfO}_2$ после облучения рентгеновским излучением наблюдается для опухолевых клеток (U251).

Список использованной литературы

1. Шека И.А. Химия гафния / И.А. Шека, К.Ф. Карлышева – Киев: Наук. думка, 1973. – 458 с.
2. Пат. RU 2509040, F42B15/34 B64G1/58 B64C1/38. Термостойкая система теплозащиты поверхности гиперзвуковых летательных и возвращаемых космических аппаратов / Н.И. Бакланова, А.В. Уткин. – опубл. 10.03.2014.
3. Giacobbe, J. New Developments in the Fabrication of Hafnium Control Rods / J. Giacobbe, D.N. Dunning // Nucl. Sci. Eng. – 1958. – V. 4. – P. 467-480.
4. Cunningham, G.W. Development of a Composite Control Rod / G.W. Cunningham, A.K. Foulds, D.L. Keller, W.E. Ray // Nucl. Sci. Eng. – 1958. – V. 4. – P. 449-457.
5. Smirnova, T.P. Chemical Vapour Deposition and Characterization of Hafnium Oxide Films / T.P. Smirnova, L.V. Yakovkina, V.N. Kitchai // J. Phys. Chem. Solids. – 2008. – V. 69. – P. 685-687.
6. Lee B.H. Thermal Stability and Electrical Characteristics of Ultrathin Hafnium Oxide Gate Dielectric Reoxidized with Rapid Thermal Annealing / B.H. Lee, L. Kang, R. Nieh, W.J. et. al. // Appl. Phys. Lett., 2000, V. 76, P. 1926-1928.
7. Villa I. Size-Dependent Luminescence in HfO₂ Nanocrystals: Toward White Emission from Intrinsic Surface Defects / I. Villa, A. Vedda, M. Fasoli, et. al. // Chem. Mater. – 2016. – V. 28. – P. 3245-3253.
8. Larkin J. Slow DNA Transport through Nanopores in Hafnium Oxide Membranes / J. Larkin, R. Henley, D.C. Bell et. al. // ACS Nano. – 2013. – V. 7 (11). – P. 10121-10128.
9. Shim J., J.A. Rivera and R. Bashir. Electron beam induced local crystallization of HfO₂ nanopores for biosensing applications. / J. Shim, J.A. Rivera, R. Bashir. // Nanoscale. – 2013. – V. 5. – P. 10887 – 10902.
10. Maggiorella L. Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles / L. Maggiorella, G. Barouch, L. Levy et al. // Future oncology. – 2012. – V.8 (9). – P.1167-1181.

11. Ackermann R.J. Vaporization of oxides / R.J. Ackermann, R. Thorn. // *Progr. Ceram. Sci.* – 1961. – V. 1. – P. 39-43.
12. Щукарев, С.А. Об испарении двуокиси гафния / С.А. Щукарев, Г.А. Семенов // *Изв. Вузов. Химия и химические технологии.* – 1965. – №5. – С. 845-849.
13. Гурвич, Л.В. Термодинамические свойства индивидуальных веществ / Л.В. Гурвич, И.В. Вейц, В.А. Медведев, и др. – Москва: Наука, 1982. – Т. 4 – К. 1 – 622 с.
14. Глушкова В. Б. Диоксид гафния и его соединения с оксидами редкоземельных элементов / В. Б. Глушкова, М. В. Кравчинская, А. К. Кузнецов, П. А. Тихонов. – Москва: Наука, 1984. – 176 с.
15. Curtis, C.E. Some properties of Hafnium oxide, Hafnium Silicate, Calcium Hafnate, and Hafnium Carbide / C.E. Curtis Doney, J.R. Johnson // *J. Amer. Cer. Soc.* – 1954. – V. 37. – P. 458-465.
16. Перевалов Т. В. Применение и электронная структура диэлектриков с высокой диэлектрической проницаемостью / *УФН*, 2010. – Т. 180 (6). – 588 – 602 с.
17. Панфилов В.И. Строение и физические свойства аблированных наночастиц диоксида гафния: дис. на соиск. учен. степ. канд. физ-мат. наук (01.04.07) / Панфилов Виктор Игоревич; ДВГУПС. – Хабаровск, 2015. – 116 с.
18. Adam, J. The crystal structure of ZrO_2 and HfO_2 / J. Adam, M. D. Rogers // *Acta Crystallogr.* – 1959. – V. 12 (11). – P. 951.
19. Ruh, R. Proposed Phase Relations in the HfO_2 -Rich Portion of the System $Hf-HfO_2$ / R. Ruh, V. A. Patel // *J. Amer. Ceram. Soc.* – 1973. – V. 56 (11). – P. 606-607.
20. Liu L.-G. New high pressure phases of ZrO_2 and HfO_2 // *Phys. Chem. Solids.* – 1980. – V. 41 (4). – P. 331-334.
21. Holmberg B., Dagerhamn T. X-ray studies on solid solutions of oxygen in α -zirconium // *Acta Chem. Scand.* – 1961. – V.15. – P. 214.

22. Rudy E. , Stecher P. Zum aufbau des systems hafnium-sauerstoff // J. of the Less Common Metals. – 1963. – V.5. – P.78.
23. Fischer, D. Stabilization of the high-k tetragonal phase in HfO₂: The influence of dopant and temperature from ab initio simulations / D.Fischer, A. Kersch // Journal of Applied Physics. – 2008. – V. 104 (8). – P. 084104.
24. Gao, L. Stabilization of cubic structure in Mn-doped hafnia / L. Gao, L. Zhou, J. Feng et. al // Ceramics International. – 2012. – V. 38 (3). – P. 2305 – 2311.
25. Matovi, B. Synthesis and characterization of nanometric yttrium-doped hafnia solid solutions / B. Matovi, D. Buceva, M. Prekajski et. al // Journal of the European Ceramic Society. – 2012. – V. 32 (9). – P. 1971–1976.
26. Choong, K. L. First-principles study on doping and phase stability of HfO₂ / K. L. Choong, C. Eunae, S. L. Hyo et. al // Phys. Rev. B. – 2008. – V. 78 (1). – P. 012102.
27. Aarik, J. Phase transformations in hafnium dioxide thin films grown by atomic layer deposition at high temperatures / J. Aarik, A. Aidla, H. Mandar, T. et. al // Appl. Surf. Sci. – 2001. – V. 173 (1-2). – P. 15 – 21.
28. Mukhopadhyay, A. B. First-Principles Investigation of the Structure, Energetics, and Electronic Properties of Ru/HfO₂ Interfaces / A. B. Mukhopadhyay, J. F. Sanz, C. B. Musgrave // J. Phys. Chem. C. – 2007. – V. 111 (26). – P. 9203 – 9210.
29. Баранцев, Н. С. Реактивное импульсное лазерное осаждение тонкопленочных слоев HfO₂ на Si / Н. С. Баранцев, А. В. Зенкевич, Ю. Ю. Лебединский и др. // Перспективные материалы. – 2008. – № 6. – С. 26 – 32.
30. Navrotsky, A. Thermochemical insights into refractory ceramic materials based on oxides with large tetravalent cations // J. Mater. Chem. – 2005. – V. 15 (19). – P. 1883 – 1890.
31. Ramana, C. V. Growth, Structure, and Thermal Conductivity of Yttria- Stabilized Hafnia Thin Films / C. V. Ramana, M. Noor-A-Alam, J. J. Gengler, J. G. Jones // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2012. – V. 4 (1). – P. 200 – 204.

32. Kohn, W. Statistical Mechanics of an Assembly of Quasiparticles / W. Kohn, L. J. Sham // *Phys. Rev.* – 1965. – V. 140 (4 A). – P. A1133 – A1139.
33. Balog, M. Chemical vapor deposition and characterization of HfO₂ films from organo-hafnium compounds / M. Balog, M. Schieber, M. Michman, S. Patai // *Thin Solid Films.* – 1977. – V. 41 (3). – P. 247 – 259.
34. Robertson, J. / High dielectric constant oxides / J. Robertson // *Eur. Phys. J. Appl. Phys.* – 2004. – V. 28 (3). – P. 265 – 291.
35. Hausmann D.M. Atomic Layer Deposition of Hafnium and Zirconium Oxides Using Metal Amide Precursors / D. M. Hausmann, E. Kim, J. Becker, R. G. Gordon // *Chem. Mater.* – 2002. – V. 14 (10). – P. 4350 – 4358.
36. Gilo M. Study of HfO₂ films prepared by ion-assisted deposition using a gridless end-hall ion source / M. Gilo, N. Croitoru // *Thin Solid Films.* – 1999. – V. 350 (1-2). – P. 203–208.
37. Elizario S.A. Morphology and Photoluminescence of HfO₂ Obtained by Microwave-Hydrothermal / S. A. Elizario, L. S. Cavalcante, J. C. Sczancoski et. al // *Nanoscale Res. Lett.* – 2009. – V. 4 (11). – P. 1371 – 1379.
38. Wright S. EPR characterization of defects in m-HfO₂ / S. Wright, R. C. Barklie // *J. Mater Sci: Mater Electron.* – 2007. – V. 18 (7). – P. 743 – 746.
39. Allpress J.G. Fluorite-related phases in the system CaO-HfO₂ / J.G. Allpress, H.J. Rossell, H.G. Scott // *Mater. Res. Bull.* – 1975. – V. 9 (4). – P. 455 – 468.
40. Kuznetsov A.K. Subsolidus equilibrium diagram and stability of fluoritelike solid solutions in the HfO₂-MgO system / A.K. Kuznetsov, P.A. Tikhonov, M.V. Kravchinskaya // *J. Inorg. Chem.* – 1975. – V. 20 (3). – P. 425 – 426.
41. Andrievskaya E.R. Isothermal section of the phase diagram of the HfO₂- Y₂O₃- La₂O₃ system at 1600°C / E.R. Andrievskaya, L.M. Lopato, V.P. Smirnov, I.E. Kiryakova // *Pow. Metall. M. Cer.* – 1996. – V. 35 (7-8). – P. 452 – 461.
42. Duclot M. Mise en evidence et etude de la phase ordonnee Y₂Hf₇O₁₇ dans le systeme HfO₂ - Y₂O₃ / M. Duclot, I. Vicat, C. H. deportes // *J. Solid State Chem.* – 1970. – V. 2 (2). – P. 236 – 249.

43. Thornber M.R. Mixed oxides of the type $\text{MO}_2(\text{fluorite})\text{-M}_2\text{O}_3$. V. Phase studies in the systems $\text{ZrO}_2\text{-M}_2\text{O}_3$ ($\text{M} = \text{Sc, Yb, Er, Dy}$) / M.R. Thornber, D.J.M. Bevan, E. Summerville // *J. Solid State Chem.* – 1970. – V. 2 (3-4). – P. 545 – 553.
44. Рехвиашвили С.Ш. О температуре плавления наночастиц и наноструктурных веществ / С. Ш. Рехвиашвили, Е. В. Кишტიкова // *Письма в ЖТФ.* – 2006. – Т. 32., В.10. – С. 50 – 55.
45. Garvie R.C. The Occurrence of Metastable Tetragonal Zirconia as a Crystallite Size Effect // *J. Phys. Chem.* – 1965. – V. 69 (4). – P. 1238 – 1243.
46. Tsunekawa S. Critical size of phase transition from cubic to tetragonal in pure zirconia nanoparticles / S. Tsunekawa, S. Ito, Y. Kawazoe, J.-T. Wang // *Nano Lett.* – 2003. – V.3 (7). – P. 871 – 875.
47. Yizhu X. The influence of mixed phases on optical properties of HfO_2 thin films prepared by thermal oxidation / X. Yizhu, M. Ziwei, S. Yurong, L. et. al // *J. of Mat. Res.* – 2011. – V. 26 (1). – P. 50 – 54.
48. Реми Г. Курс неорганической химии / Т.2. Пер. с нем. - М.: Мир, 1966. – 838 с.
49. Cooley R.A. The Aqueous Solubility of Hafnium Oxide by the Radioactive Isotope Technique / R.A. Cooley, H.O. Banks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73 (8). – P. 4022.
50. Делимарский Ю.К., Будераская Г.Г. Растворимость двуокисей титана, циркония и гафния в расплавленных фторидах щелочных металлов. / *Укр. хим. журн.* – 1962. – Т. 28. – № 5. – С. 565 – 570.
51. Bernier J. Radiation oncology: a century of achievements / J. Bernier, E.J. Hall, A. Giaccia // *Nature Review Cancer.* – 2006. – V. 4. – P.737 – 747.
52. Furasova A.D. Synthesis of a rare-earth doped hafnia hydrosol: Towards injectable luminescent nanocolloids / A.D. Furasova, A.F. Fakhardo, V.A. Milichko et. al // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2017. – V. 154. – P. 21 – 26.
53. Тезисы докл. Пятой международной конференции стран СНГ «Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных

- функциональных материалов и дисперсных систем» / Университет ИТМО.
– Санкт-Петербург, 2018. – 72 с.
54. Fendler J.H. Nanoparticles in solids and solutions. / J.H. Fendler, I. Dekany // Acad. Publ. – 1996. – P. 644.
55. Lu J.S. Synthesis and Thermal Properties of Ultrafine Powders of iron Group Metals. / J.S. Lu, H.B. Yang, S. Yu, G.T. Zou // Mater. Chem. Phys. – 1996. – V.45 (3). – P. 197 – 203.
56. Ananthapadmanabhan P.V. Characterization of Plasma-synthesized Alumina. / P.V. Ananthapadmanabhan, K.P. Sreekumar., N. Venkatramani et. al. // J. Alloy. Compd. – 1996. – V. 244 (1-2). – P. 70 – 74.
57. Shinde S.R. Synthesis of Ultrafine/Nanosize Powders of Iron Oxides by Pulsed Laser Ablation and Cold Condensation. / Banpurkar A.G., Adhi K.P. et. al // Mod. Phys. Lett. B. – 1996. – V. 10 (30). – P. 1517 – 1527.
58. Menovsky A.A Sputtering on He cooled substrate: A New Method for Producing Nanometre-size Materials. / ., Liu J.P., Gelders H.J., Harrison B.J., et. Al // Mater. Sci. Eng. A - Struct. Mater. Prop. Microstruct. Process. – 1996. – V. 217. – P. 227 – 231.
59. Fendler J.H. Self-assembled Nanostructured Materials. // Chem. Mat. – 1996. – V. 8 (8). – P. 1616 – 1624.
60. Pileni M.P. Ferrofluid of Cobalt Ferrite Differing by Their Particle Sizes. Nanoparticles in Solids and Solutions. / J.H. Fendler, I. Dekany. // Kluwer Acad. Publ. – 2002. – P. 123 – 146.
61. Dekany I. Preparation of Nanoparticles in the Interfacial Layer of Binary Liquids on Solid Support. Nanoparticles in Solids and Solutions. / J.H. Fendler, I. Dekany. // Kluwer Acad. Publ. – 1996. – P. 293 – 32.
62. Dekany I. Preparation and Characterization of FeS and Fe₂O₃ Nanoparticles on Silica and Silicate Support. Nanoparticles in Solids and Solutions. / J.H. Fendler, I. Dekany. // Kluwer Acad. Publ. – 1996. – P. 555 – 568.
63. Raman N.K. Template-based Approaches to the Preparation of Amorphous, Nanoporous Silicas. // Chem. Mat. – 1996. – V. 8 (8). – P. 1682 – 1701.

64. Kane R.S. Synthesis of PbS Nanoclusters within Block Copolymer Nanoreactors. / Kane R.S., Cohen R.E., Silbey R. // Chem. Mat. – 1996. – V. 8 (8). – P. 1919 – 1924.
65. Fendler J.H. The Colloid-chemical Approach to Nanostructures. // Adv. Mater. – 1995. – V. 7 (7). – P. 607 – 632.
66. Jain R.K., Lind R.C. Degenerate Four-wave-mixing in Semiconductor-doped Glasses. // J. Opt. Soc. Am. – 1983. – V. 73. – P. 647 – 653.
67. Min K.S. The Role of Quantum-confined Excitons vs Defects in the Visible Luminescence of SiO₂ Films Containing Ge Nanocrystals. // Appl. Phys. Lett. – 1996. – V. 68 (18). – P. 2511 – 2513.
68. Yoshimura M., Livage J. Soft Processing for Advanced Inorganic Materials. // MRS Bulletin. – 2000. – V. 25 (9). – P. 12 – 13.
69. Ananthakumar R. Novel synthesis of hafnium oxide nanoparticles by precipitation method and its characterization / Ananthakumar R., Karthikeyan K., Sang Jae Kim. // Mat. Res. Bull. – 2012. – V. 47. – P. 2680 – 2684.
70. Rauwel P. One step synthesis of pure cubic and monoclinic HfO₂ nanoparticles: Correlating the structure to the electronic properties of the two polymorphs / P. Rauwel, E. Rauwel, C. Persson et. al // J. Appl. Phys. – 2012. – V. 112. – P. 104107.
71. Pat. US6683011 Smith R.C. Process for forming hafnium oxide films / 27.01.04.
72. Кострикин А.В. Гидроксо- и гидроксооксоединения элементов подгруппы германия и титана: синтез, строение и свойства: дисс. на соиск. ст. д.х.н. (02.00.01) / Кострикин Александр Валентинович; РУДН. – Москва, 2015. – 341 с.
73. Pat. US4153469 V.I. Alexandrov, V.V. Osiko, V.M. Tatarinsev, V.T. Udovenchik. Monocrystals based on stabilized zirconium or hafnium dioxide and method of production thereof / 27.01.78. – pub. 8.05.79.
74. Пат. RU2631080C1. Способ получения монокристаллов моноклинного диоксида гафния / Лозанов В.В., Бакланова Н.И. – опубл. 24.03.2016.

75. Maksimov V.D. Hydrothermal-microwave synthesis of fine disperse powders of simple and complex zirconium and hafnium oxides / V.D. Maksimov, P.E. Meskin, B.R. Churagulov // *J. of Surf. Invest. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques.* – 2008. – V.2 (1). – P. 146 – 151.
76. Komarneni. Microwave-hydrothermal synthesis of ceramic powders. // *Mat. Res. Bull.* – 1992. – V. 27 (12). – P. 1393 – 1405.
77. Komarneni, S. Microwave-Hydrothermal Synthesis of Nanophase Ferrites / Komarneni, S., D'Arrigo, M. C., Leonelli et. al // *J. of the American Cer. Soc.* – 2005. – V. 81(11). – P. 3041 – 3043.
78. Rao K.J. Synthesis of Inorganic Solids Using Microwaves. / Rao K.J., Vaidhyanathan B., Ganguli M., Ramakrishnan P. A // *Chem. Mater.* – 1999. – V. 11. – P. 882 – 895.
79. Richter R.C. Microwave-Enhanced Chemistry. // *Anal. Chem.* – 2001. – V. 73 (1). – P. 31A – 37A.
80. Иванов В.К. Функциональные наноматериалы на основе диоксидов церия и элементов подгруппы титана: синтез, исследование структуры и размерных эффектов: дисс. на соиск. уч. ст. д.х.н. (02.00.21) / Иванов Владимир Константинович; ИОНХ РАН. – Москва. – 2011. – 292 с.
81. Stefanic G. The crystallization process of HfO₂ and ZrO₂ under hydrothermal conditions / G. Stefanic, S. Music, K. Molcanov // *J. of Alloys and Comp.* – 2005. – V.387. – P. 300 – 307.
82. Komarneni S. Microwave-Hydrothermal Processing of Titanium Dioxide. // *Mater. Chem. Phys.* – 1999. – V. 61 (1). – P. 50 – 54.
83. Byrappa K., Yoshimura M. Handbook of hydrothermal technology A technology for crystal growth and materials processing // William Andrew Publishing. – 2001. – P. 875.
84. Коленько Ю.В., Бурухин А.А., Чурагулов Б.Р. и др., Синтез гидротермальным методом нанокристаллических порошков различных кристаллических модификаций ZrO₂ и TiO₂ // *Журн. неорг. Химии.* – 2002. – Т.47 (11). – С. 1755.

- 85.Бурухин А.А. Синтез нанокристаллических ферритовых порошков из гидротермальных и сверхкритических растворов / Чурагулов Б.Р., Олейников Н.Н., Мескин П.Е. // Журн. неорг. Химии. – 2001. – Т.46 (5). – С. 737 – 741.
- 86.Мескин П.Е., Баранчиков А.Е., Иванов В.К., Кистеров Э.В. и др. Синтез наноразмерных порошков Co_3O_4 в гидротермальных условиях с одновременным ультразвуковым воздействием / Док. Ак. Наук. – Серия «Химия». – 2003. – Т. 389 (2). – С. 207 – 210.
- 87.Мескин П.Е., Баранчиков А.Е., Иванов В.К., Афанасьев Д.Р. и др. - Синтез высокодисперсных оксидных порошков в гидротермальных условиях при одновременном ультразвуковом воздействии / Неорг. Материалы. – 2004. – Т.40 (10). – С. 1208 – 1215.
- 88.Yoshimura M. Functionally Graded SrTiO_3 - BaTiO_3 Thin Films Prepared by the Hydrothermal-Electrochemical Method under Flowing Solution. / Suchanek W., Watanabe T., Sakurai B., Abe M. //J. Mater. Res. – 1998. – V. 13 (4). – P. 875 – 879.
- 89.Suslick K.S., Price G.J. Applications of Ultrasound to Materials Chemistry// Ann. Rev. Mater. Sci. – 1999. – V. 29. – P. 295 – 326.
- 90.Мескин П.Е. Гидротермальный синтез высокодисперсных порошков на основе оксидов титана, циркония и гафния с использованием ультразвукового и микроволнового воздействий: дисс. на соиск. уч. ст. к.х.н. (02.00.01) /Мескин Павел Евгеньевич; МГУ им. М.В. Ломоносова. – Москва. – 2007. – 150 с.
- 91.D.W. Matson, R.D. Smith Supercritical Fluid Technologies for Ceramic - Processing Application. // J. Amer. Ceram. Soc. – 1989. – V. 72 (6). – P. 871 – 881.
- 92.Коленько Ю.В. Синтез нанокристаллических материалов на основе диоксида титана с использованием гидротермальных и сверхкритических растворов: дисс. на соиск. уч. ст. к.х.н. (02.00.01) / Коленько Юрий Васильевич; МГУ М.В. Ломоносова. – Москваю – 2004. – 161 с.

93. Semaltionos N. Oxide or carbide nanoparticles synthesized by laser ablation of a bulk Hf target in liquids and their structural, optical, and dielectric properties // *J. of App. Physics.* – 2016. – V. 119(21). – P. 1423 – 1430.
94. Li Y., Musaev O.R. Laser ablation in liquids of germanium in externally applied electric fields // *J. of Laser Applications.* – 2016. – V. 28 (2). – P. 3420 – 3431.
95. Yang G.W. Laser ablation in liquids: Applications in the synthesis of nanocrystals // *Prog. Mater. Sci.* – 2007. – V. 52(4). – P. 648 – 698.
96. Прокип В.Э. Физико-химическое исследование германатов гафния, 02.00.21, дисс. на соиск. уч. ст. к.х.н. (02.00.01) / Прокип Владислав Эдвардович; ИХТТМ СО РАН. – Новосибирск. – 2017. – 130 с.
97. Пат. RU1282463. Способ получения золя гидратированного диоксида циркония / Шарыгин Л.М., Третьяков С.Я., Галкин В.М. и др. – опубл. 27.12.2000.
98. G. Stefanic, S. Music, K. Molcanov, The crystallization process of HfO₂ and ZrO₂ under hydrothermal conditions / *J. of Alloys and Comp.* – 2005. – V.387. – P. 300 – 307.
99. Zholobak, N.M. Facile fabrication of luminescent organic dots by thermolysis of citric acid in urea melt, and their use for cell staining and polyelectrolyte microcapsule labelling / Zholobak, N.M., Popov A.L., Shcherbakov A.B et. al // *Beilstein Journal of Nanotechnology.* – 2016. – V. 7. – P. 1905 – 1917.
100. Masoud M.S. Spectral, Magnetic and Thermal Properties of Some Thiazolylazo Complexes / M.S. Masoud, G.B. Mohamed, Y.H. Abdul et. al // *J. Korean Chem. Soc.* – 2002. – V. 46 (2). – P. 99-116.
101. Zhao X. First-principles study of structural, vibrational, and lattice dielectric properties of hafnium oxide // *Phys. Rev.B.* – 2002. – V. 65. – P. 233106.
102. Padma Kumar H. Optical properties of nanocrystalline HfO₂ synthesized by an auto-igniting combustion synthesis / Padma Kumar H., Vidya S., Saravana Kumar S. et. al // *J. of Asian Ceramic Soc.* – 2015. – V. 3. – P. 64 – 69.

103. Rochat N. Infrared spectroscopy of high k thin layer by multiple internal reflection and attenuated total reflection / N. Rochat, K. Dabertrand, V. Cosnier et. al // *Physica Status Solid.* – 2003. – V. 0 (8). – P. 2961 – 2965.