

NGHIÊN CỨU HIỆU ỨNG CHUYỂN ĐỔI QUANG – NHIỆT CỦA HẠT NANO VÀNG TRÊN MÔ THỊT

Đỗ Thị Huế

Trường Đại học Sư phạm – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Bài báo này trình bày việc khảo sát hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của các thanh nano vàng và các hạt vàng cấu trúc lõi/vỏ SiAu, FeSiAu dựa trên khả năng hấp thụ mạnh ánh sáng trong vùng hồng ngoại gần của chúng. Các thí nghiệm được tiến hành trên mô thịt sống với các kích thước khác nhau. Hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt được tiến hành trên hai thí nghiệm độc lập: i) khảo sát sự thay đổi nhiệt độ của mô khi được tiêm cùng lượng hạt nano vàng và ii) khảo sát sự thay đổi nhiệt độ của các hạt nano vàng SiAu và thanh nano vàng có cùng độ hấp thụ trên mô. Kết quả cho thấy các thanh nano vàng và các hạt nano SiAu với cùng độ hấp thụ tại bước sóng 808 nm có hiệu suất chuyển đổi quang – nhiệt tương đương nhau và cao hơn so với các hạt FeSiAu.

Từ khóa: *nano vàng, thanh nano vàng, nano cấu trúc lõi/vỏ, quang –nhiệt*

Ngày nhận bài: 07/10/2019; Ngày hoàn thiện: 06/11/2019; Ngày đăng: 20/11/2019

PHOTOTHERMAL THERAPY WITH GOLD NANOPARTICLES ON TUMOR

Do Thi Hue

University of Education - TNU

ABSTRACT

This paper investigates the photothermal effect of gold nanorods and core/shell gold nano as SiAu or FeSiAu based on their ability to absorb light in their near-infrared region. The experiments were conducted on live meat tissue of different sizes. The photothermal effect is performed on two independent experiments: i) investigated changes in tissue temperature when injected with the same amount of gold nanoparticles; and ii) investigated changes in tissue temperature when using SiAu and gold nanorods have the same absorption. The results show that gold nanorods and SiAu nanoparticles with the same absorption at 808 nm have the same photothermal conversion which is higher than that of FeSiAu particles.

Keywords: *nanogold, gold nanorods, core/shell gold nano, photothermal.*

Received: 07/10/2019; Revised: 06/11/2019; Published: 20/11/2019

1. Tổng quan

Hạt nano vàng đã được biết đến từ thời cổ đại về tính chất màu lý thú sử dụng trang trí trong các đồ dùng thủy tinh và kính xây dựng. Đặc tính ưu việt của các hạt nano vàng là có khả năng hấp thụ và tán xạ ánh sáng cao gấp 4-6 bậc so với các phân tử màu thông thường, hơn nữa chúng ổn định về cấu trúc, không độc, có khả năng tương hợp sinh học cao và nhất là chúng dễ dàng hoạt hoá để gắn kết với các phân tử sinh học như amino acid, protein, enzyme, DNA và các phân tử thuốc thông qua các chất có chứa nhóm -SH [1]. Với các đặc tính hoá học bề mặt đặc thù này, các nghiên cứu đang tập trung sử dụng hạt nano vàng làm tâm mang cho các hệ thống phân phối thuốc [2], đánh dấu và hiện ảnh [3-5], ứng dụng cho chẩn đoán và chữa trị một số bệnh như ung thư [6-9],... Bởi vì có độ ổn định lớn, đồng thời có tiết diện hấp thụ rất lớn trong vùng nhìn thấy nhờ vào hiệu ứng cộng hưởng plasmon bề mặt nên hạt nano vàng được sử dụng làm chất chỉ thị trong sensor chẩn đoán bệnh nhanh từ những năm 1980 [10-12]. Que thử ung thư sử dụng hạt nano vàng làm chất chỉ thị đang là vấn đề mới được thế giới quan tâm. Ở nước ta, các nghiên cứu ứng dụng vật liệu nano trong y - sinh đã bắt đầu từ khoảng 5 năm trở lại đây và đã đạt được một số kết quả đáng khích lệ. Trong đó có nhóm nghiên cứu của PGS.TS. Lê Quang Huân - Viện Công nghệ Sinh học - Viện KH&CNVN đã sử dụng công nghệ gen để tạo các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên ung thư bằng phương pháp tái tổ hợp phage display (đề tài nhà nước 2006-2008) nhằm tạo các KIT chẩn đoán nhanh cũng như tạo nguồn nguyên liệu cho chế phẩm điều trị một số dạng ung thư bằng liệu pháp kháng thể phage, trong đó có ung thư vú. Để điều trị ung thư vú có hiệu quả thì việc xây dựng phương pháp định tính và định lượng chính xác hàm lượng kháng nguyên tự do HER2 trong huyết thanh đóng vai trò then chốt, mang tính quyết định đối với hiệu quả của các phương pháp điều trị [5]. Nhằm tham gia phát triển việc sử dụng các hạt nano phát

quang trong y - sinh, nhóm nghiên cứu của Viện Vật lý đã đặt vấn đề nghiên cứu chế tạo hạt nano vàng làm chất đánh dấu phát hiện kháng nguyên ung thư vú HER2 nhằm ứng dụng xây dựng kit chẩn đoán bệnh nhanh [5]. Cùng với đó là một số kết quả về chế tạo và ứng dụng thanh nano vàng của nhóm GS.TS Nguyễn Hoàng Lương trong hiện ảnh tế bào ung thư vú và chế tạo senxơ điện hóa phát hiện gluco.

Về khía cạnh vật lý, nhờ vào hiệu ứng plasmon cộng hưởng nên các hạt nano vàng có tiết diện tắt (hấp thụ và tán xạ) rất mạnh trong vùng nhìn thấy [13-14]. Các hạt nano vàng được sử dụng nhiều trong các thí nghiệm theo dõi đơn phân tử và hiện ảnh các tế bào ung thư với khả năng hấp thụ mạnh ánh sáng trong vùng hồng ngoại gần được ứng dụng để tiêu diệt các khối ung thư bằng liệu pháp quang nhiệt [6,9,15].

Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt và được ứng dụng vào thực tế cuộc sống. Năm 2011 nhóm tác giả Colin M. Henssel đã công bố kết quả nghiên cứu hiệu ứng quang nhiệt của hạt nano vàng và các tinh thể nano $Cu_{2x}Se$ trong nước [16]. Tiến sĩ Jennifer West cùng với nhóm Halas ở Đại học Rice (Houston, Mỹ) đã công bố nghiên cứu diệt tế bào ung thư bằng hạt nanoshell [17].

2. Lý thuyết về hiệu ứng quang -nhiệt

Khi có sự kích thích của ánh sáng các hạt nano kim loại có khả năng sinh nhiệt với cơ chế sinh nhiệt như sau: trường điện của tia laser làm các điện tử của các nano tinh thể dao động và năng lượng do các điện tử thu được chuyển biến thành nhiệt, sau đó nhiệt sẽ khuếch tán khỏi hạt nano dẫn đến nhiệt độ môi trường xung quanh tăng lên. Quá trình sinh nhiệt trở nên mạnh hơn ở trường hợp các hạt nano kim loại hấp thụ mạnh ánh sáng hồng ngoại gần.

Hiệu suất truyền nhiệt được tính toán với giả thiết là các hạt nano phân tán trong nước và hệ hạt nano và nước nằm trong không khí. Hệ hạt nano này được chiếu sáng bằng laser, mô hình cân

bằng năng lượng tổng của một hệ được sử dụng. Khi các hạt nano vàng được kích thích quang thì phân bố nhiệt xung quanh hạt nano được mô tả bởi phương trình cân bằng nhiệt [9]:

$$\sum_i m_i C_{p,i} \frac{dT}{dt} = Q_{in,np} + Q_{surr} - Q_{out}$$

Trong đó: T là nhiệt độ; t là thời gian; m_i , $C_{p,i}$ là khối lượng và nhiệt dung riêng của hệ hạt nano và nước (vì khối lượng của hạt nano là nhỏ nên trong trường hợp này coi khối lượng và nhiệt dung riêng của hệ là khối lượng và nhiệt dung riêng của nước).

Nhiệt lượng của hệ bao gồm năng lượng mà các hạt nano cung cấp do hấp thụ ánh sáng laser chiếu lên các hạt nano vàng ($Q_{in,np}$), phần năng lượng có được do môi trường chứa hạt nano hấp thụ trực tiếp ánh sáng laser (Q_{surr}) và phần năng lượng mất mát do truyền nhiệt ra môi trường ngoài (Q_{out}).

Phương trình cân bằng nhiệt có thể được viết gọn lại là:

$$\frac{dT^*}{dt} = A - BT^*$$

Trong đó: A ($^{\circ}\text{C/s}$) là vận tốc hấp thụ nhiệt lượng cho thấy sự tăng nhiệt độ khi bật ánh sáng laser chiếu đến hạt, B (s^{-1}) là vận tốc mất mát nhiệt được xác định bằng sự suy hao nhiệt độ ra môi trường xung quanh sau khi tắt laser kích thích và T^* là nhiệt độ $T - T_{surr}$ (T_{surr} là nhiệt độ môi trường xung quanh).

Khi laser chiếu đến hệ, các hạt nano và môi trường sẽ hấp thụ năng lượng của laser làm nhiệt độ của hệ tăng dần lên đến khi đạt được cân bằng giữa vận tốc cấp nhiệt và vận tốc tỏa nhiệt ra môi trường, nhiệt độ môi trường tăng dần đến khi đạt giá trị cân bằng.

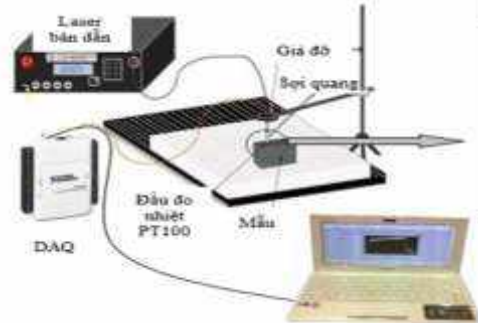
Khi có sự cân bằng nhiệt giữa nhiệt lượng thu vào và nhiệt lượng tỏa ra của hệ có biểu thức [9]:

$$I(1 - 10^{-A\lambda})\eta + Q_{surr} = hS(T_{max} - T_{surr})$$

Với T_{max} là nhiệt độ ổn định tối đa mà hệ đạt được, A_{λ} là độ hấp thụ tại bước sóng λ , h là hệ số truyền nhiệt, S là diện tích tiếp xúc giữa thể tích vùng hạt nano + nước và môi trường không khí xung quanh. Vì vậy hiệu suất quang nhiệt η có thể được tính trực tiếp từ sự gia tăng nhiệt độ ổn định [9]:

$$\eta = \frac{hS(T_{max} - T_{surr}) - Q_{surr}}{I(1 - 10^{-A\lambda})}$$

3. Thực nghiệm

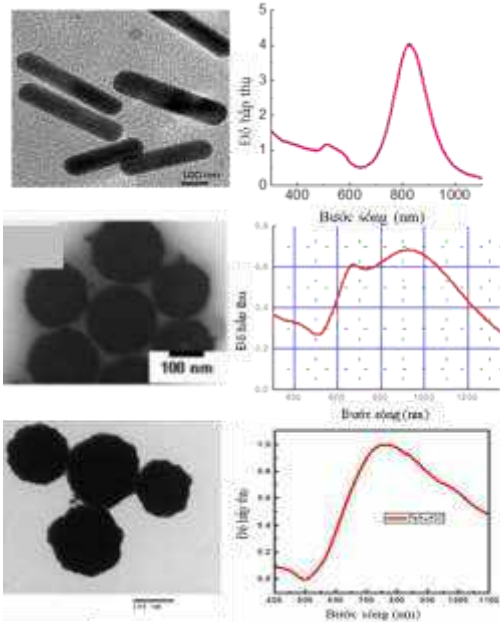


Hình 1. Sơ đồ bố trí thí nghiệm khảo sát hiệu ứng quang nhiệt trên mô thịt

Sử dụng hệ đo như mô tả trong hình 1 để khảo sát hiệu ứng quang nhiệt của các hạt nano vàng. Mẫu thí nghiệm được thực hiện trên mô cơ (thịt gà) lần lượt có kích thước $4 \times 4 \times 1$ mm, $4 \times 4 \times 2$ mm, $4 \times 4 \times 3$ mm, $4 \times 4 \times 4$ mm. Các hạt nano từ/silica/vàng (FeSiAu), silica/vàng (SiAu), thanh nano vàng (AuNR) được tiêm vào mẫu và được chiếu sáng với chùm laser song song.

Đặc trưng về hình thái, kích thước và tính chất quang của các hạt nano vàng được minh họa trên hình 2. Thanh nano vàng có chiều dài trung bình 45 nm và chiều rộng trung bình 10 nm, tỉ lệ các cạnh trung bình $R = 4.5$. Từ phổ hấp thụ có thể thấy các thanh nano vàng có độ hấp thụ cực đại OD = 4 tại bước sóng 830 nm và OD = 3.8 tại bước sóng 808 nm. Dải phổ hấp thụ của hạt nằm trong vùng hồng ngoại gần từ 600 nm đến 1100 nm, với đỉnh hấp thụ tại 910 nm có OD = 0,7; tại bước sóng 808 nm có OD = 0,62. Do có tính chất quang như vậy nên các hạt nano này cũng vừa có khả năng hiện ảnh tế bào và vừa có khả năng sinh nhiệt trong các ứng dụng quang - nhiệt. Các hạt nano SiAu có dạng cầu, kích thước hạt 185 ± 10 nm, tương đối đơn phân tán trong dung dịch. Hạt nano FeSiAu gồm có 3 lớp: lõi từ (Fe_3O_4), bọc silica (SiO_2) và lớp vỏ nano vàng (Au) bên ngoài. Bọc một lớp silica bên ngoài các hạt nano từ (Fe_3O_4) kích thước $8 \div 10$ nm có dạng cầu, đơn phân tán, để tạo thành các hạt nano từ/silica có dạng cầu, kích thước hạt 80 ± 10 nm. Sau đó phủ lên hạt từ/silica lớp vỏ vàng dày

~ 20 ÷ 30 nm để tạo thành hạt nano từ/silica/vàng (FeSiAu).



Hình 2. Ảnh TEM và phổ hấp thụ plasmon của các thanh nano vàng (AuNR), hạt silica/vàng (SiAu) và hạt nano từ/silica/vàng (FeSiAu) theo thứ tự từ trên xuống

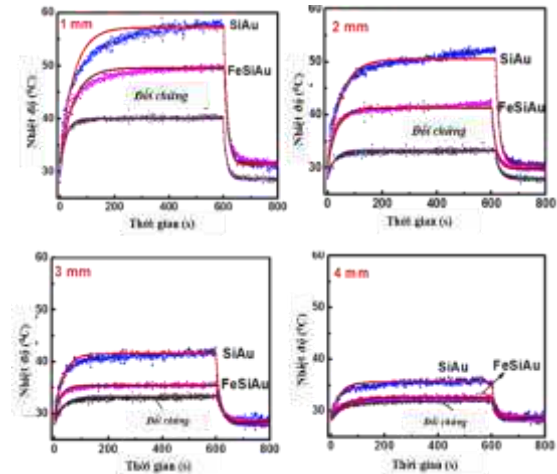
4. Kết quả và thảo luận

4.1. Khảo sát sự thay đổi nhiệt độ của mô khi được tiêm cùng lượng hạt nano vàng

Khảo sát nhiệt độ của các hạt nano FeSiAu và hạt SiAu khi được tiêm cùng lượng hạt như nhau là 1.10^8 hạt (~ 0.25 μ l dung dịch hạt nano vàng) vào các mẫu thịt gà có kích thước lần lượt là 4x4x1 mm, 4x4x2 mm, 4x4x3 mm, 4x4x4 mm. Mật độ công suất chiếu của laser trên bề mặt mẫu được giữ cố định là $P = 7,3 \text{ W/cm}^2$ và mật độ công suất laser chiếu đến hạt thay đổi phụ thuộc chiều dày mẫu. Các mẫu đối chứng (không tiêm hạt) có độ dày tương ứng với các mẫu tiêm hạt cũng được khảo sát sự thay đổi nhiệt độ trong cùng điều kiện laser và thời gian chiếu là 600s.

Kết quả cho thấy đường biểu diễn sự ảnh hưởng của nhiệt độ vào độ dày mẫu và loại hạt nano vàng theo thời gian chiếu của các mẫu thịt đều có dạng giống nhau: tăng gần như tuyến tính lúc bắt đầu chiếu, sau đó đạt đến nhiệt độ cân bằng và giảm về nhiệt độ ban đầu sau khi tắt chiếu sáng (hình 3). Cụ

thể với mẫu có độ dày 1 mm: trong 100 giây đầu chiếu sáng, mẫu tiêm hạt SiAu nhiệt độ tăng từ 28°C (nhiệt độ phòng) đến 56°C. Ở mẫu có tiêm hạt nano FeSiAu nhiệt độ tăng từ 28°C đến 49°C. Ở thời gian chiếu tiếp theo từ 100 đến 600 giây, nhiệt độ của mẫu gần như không đổi, có thể coi đây là trạng thái cân bằng nhiệt của mẫu (nhiệt lượng được sinh ra bằng với nhiệt lượng tỏa ra môi trường). Khi ngừng chiếu laser, nhiệt độ mẫu giảm về nhiệt độ phòng trong vòng 100 giây.



Hình 3. Sự thay đổi nhiệt độ của các mẫu tiêm hạt nano vàng SiAu, FeSiAu với cùng lượng hạt như nhau 1.10^8 hạt, các mẫu có độ dày là 1mm, 2mm, 3mm, 4mm.

Hiện tượng trên có thể giải thích như sau: do chùm tia laser có bước sóng 808 nm nằm trong vùng “cửa sổ mô” nên ánh sáng đi qua lớp mô tới vị trí có hạt nano vàng, kích thích hấp thụ plasmon trên hạt. Vì hạt vàng có hệ số hấp thụ rất lớn, khoảng 3 ÷ 4 bậc, lớn hơn của các tâm mô thông thường nên khi ánh sáng laser gặp hạt vàng thì gần như 100% năng lượng của chùm tia laser 808 nm được truyền cho hạt vàng để kích thích plasmon cộng hưởng. Nhiệt độ của mô tăng lên nhờ 03 nguồn: i) do mô hấp thụ trực tiếp ánh sáng laser hồng ngoại 808 nm, ii) do ánh sáng tán xạ từ hạt nano vàng có bước sóng trùng với bước sóng của laser kích thích 808 nm, iii) do hạt vàng hấp thụ ánh sáng laser 808 nm (hấp thụ cộng hưởng plasmon) rồi truyền năng lượng đó ra môi trường bằng hồi phục nhiệt. Trong thí nghiệm này, nguyên nhân thứ hai và ba đóng vai trò chủ yếu vì mô không hấp thụ mạnh ánh sáng bước sóng 808 nm. Trong

100 giây đầu chiếu sáng nhiệt độ tăng nhanh gần tuyến tính là do độ dẫn nhiệt của vàng rất lớn $\alpha_{Au} = 310 \text{ w/m.K}$, còn của nước chỉ là $\alpha_{H_2O} = 0,6 \text{ w/m.K}$. Khi trong mô có sự cân bằng giữa vận tốc cấp nhiệt và vận tốc tỏa nhiệt thì nhiệt độ không tăng nữa và đạt giá trị cân bằng nhiệt. Khi ngừng chiếu laser, nguồn cấp nhiệt không còn, nhiệt độ mẫu giảm về nhiệt độ môi trường.

Khi chiếu laser vào mẫu đối chứng không tiêm hạt nano vàng, nhiệt độ của mẫu có tăng nhưng nhỏ hơn so với nhiệt độ của mẫu có tiêm hạt nano. Phần tăng nhiệt độ này là do mô hấp thụ trực tiếp từ chùm laser. Thí nghiệm trên mẫu có độ dày 1 mm cho thấy ở mẫu đối chứng nhiệt độ đạt được 39°C , trong khi nhiệt độ của mẫu có tiêm hạt nano SiAu và FeSiAu tăng tới 49°C và 56°C . Từ đó có thể khẳng định sự chênh lệch nhiệt độ này là do hạt nano vàng quyết định.

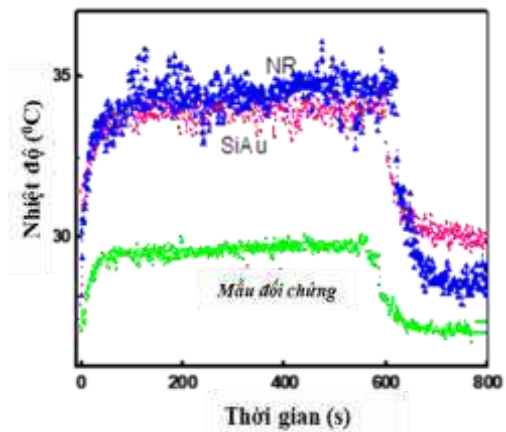
Theo kết quả trên hình 3 nhận thấy nhiệt độ đạt được của mẫu T_{\max} phụ thuộc vào độ dày mẫu. Điều này có thể giải thích như sau: khi laser đi qua mô thịt, năng lượng của laser bị suy hao do bị mô thịt hấp thụ nên vận năng lượng của laser đến vùng hạt nano vàng giảm. Chiều dày mẫu càng tăng thì mật độ công suất chùm laser tại vùng có tiêm hạt càng nhỏ. Chính vì vậy mà nhiệt độ của mẫu có độ dày 4 mm chỉ tăng lên tới 35°C với mẫu được tiêm hạt SiAu và 33°C với mẫu tiêm hạt FeSiAu. Mẫu có độ dày là 3 mm, 2 mm và 1 mm thì nhiệt độ đạt được tăng lên và đạt cân bằng lần lượt tại 42°C , 50°C , 56°C với mẫu tiêm hạt SiAu và đạt nhiệt độ 36°C , 42°C , 49°C với mẫu tiêm hạt FeSiAu. Sự chênh lệch nhiệt độ đạt được giữa các mẫu có tiêm hạt với mẫu không tiêm hạt ở các độ dày khác nhau 4 mm, 3 mm, 2 mm và 1 mm là 5°C , 10°C , 16°C , 17°C với mẫu tiêm hạt SiAu và 3°C , 4°C , 8°C , 10°C với mẫu tiêm hạt FeSiAu.

Các mẫu được tiêm với cùng lượng hạt như nhau là 1.10^8 hạt nhưng nhiệt độ đạt được của mẫu tiêm hạt SiAu luôn cao hơn mẫu tiêm hạt FeSiAu từ 2°C đến 7°C . Nguyên nhân dẫn đến sự chênh lệch nhiệt độ của hai loại hạt này là do đỉnh hấp thụ của chúng khác nhau. Đỉnh hấp thụ của hạt FeSiAu ở khoảng bước sóng 750 nm còn hạt SiAu ở khoảng bước sóng 810 nm gần với bước sóng laser kích

(808 nm), nên hạt SiAu sẽ có hiệu suất hấp thụ ở bước sóng laser kích lớn hơn do đó nhiệt sinh ra trên mẫu tiêm hạt SiAu luôn cao hơn nhiệt sinh ra trên mẫu tiêm hạt FeSiAu.

4.2. Khảo sát sự thay đổi nhiệt độ của các hạt nano vàng SiAu và thanh nano vàng có cùng độ hấp thụ trên mô

Điều chỉnh nồng độ hạt nano SiAu và thanh nano vàng (AuNR) sao cho chúng có cùng độ hấp thụ (OD=12) tại bước sóng 808 nm. Sau đó tiêm các hạt nano vàng này vào mẫu thịt gà và khảo sát hiệu ứng quang nhiệt tương tự như đối với khảo sát hiệu ứng nhiệt của các hạt nano vàng với cùng lượng hạt. Các mẫu đối chứng cũng được chiếu laser với cùng điều kiện. Kết quả đo được biểu diễn như trên hình 4.



Hình 4. Sự thay đổi nhiệt độ của các mẫu tiêm các hạt nano vàng SiAu, NR có cùng độ hấp thụ và mẫu đối chứng, các mẫu có độ dày 4mm. Thí nghiệm được thực hiện ở nhiệt độ phòng 28°C

Đường biểu diễn sự thay đổi nhiệt độ vào độ dày mẫu và loại hạt nano vàng theo thời gian cũng tương tự với kết quả nghiên cứu khi mô được tiêm với cùng một lượng hạt, nhiệt độ tăng nhanh sau 100 giây chiếu laser và đạt trạng thái cân bằng nhiệt ở các thời gian chiếu tiếp theo. Sau 100 giây ngừng chiếu sáng laser, nhiệt độ của mẫu cũng giảm về nhiệt độ phòng. Kết quả cho thấy với cùng điều kiện chiếu sáng thì nhiệt độ của các mẫu tiêm hạt AuNR, SiAu đều đạt được trong khoảng là $33\div 35^\circ\text{C}$ đối với mẫu dày 4 mm. Như vậy các mẫu tiêm hạt nano AuNR, SiAu ở cùng mật độ quang tại bước sóng kích thích thì nhiệt độ mẫu có cùng độ dày là gần như nhau.

Với các mẫu có độ dày khác (1 mm, 2 mm, 3 mm) cũng cho kết quả tương tự.

5. Kết luận

Trong công việc này chúng tôi đã khảo sát được hiệu ứng chuyển đổi quang – nhiệt của thanh nano vàng và các cấu trúc lõi/vỏ như hạt nano FeSiAu và SiAu trên các mô thật với độ dày khác nhau. Các kết quả thu được chứng tỏ các hạt nano vàng này có hiệu ứng chuyển đổi quang nhiệt tốt, nhiệt độ gia tăng tại chỗ của mẫu được tiêm hạt so với mẫu đối chứng cao hơn từ 4^oC đến 12^oC. Sau 10 phút chiếu sáng với mật độ công suất chiếu là 7,3 W/cm² các mẫu được tiêm với cùng lượng hạt là 1.10⁸ hạt thì nhiệt độ đạt được của mẫu tiêm hạt SiAu hoặc thanh nano vàng luôn cao hơn mẫu tiêm hạt FeSiAu từ 2^oC đến 7^oC.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu khoa học này được thực hiện nhờ sự hỗ trợ của đề tài cấp Bộ B2018- TNA-03-CtrVL.

Các tác giả xin chân thành cảm ơn Phòng thí nghiệm trọng điểm Quang tử thuộc Viện Vật lý, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã cung cấp các trang thiết bị cho các phép đo của nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Prashant K. J., Kyeong S. L., Ivan H. E., Mostafa A. E., “Calculated Absorption and Scattering Properties of Gold Nanoparticles of Different Size, Shape, and Composition: Applications in Biological Imaging and Biomedicine”, *J. Phys. Chem. B*, 110 (14), pp. 7238–7248, 2006.
- [2]. Adnan N. N. M., Cheng Y. Y., Ong N. M. N., “Effect of gold nanoparticle shapes for phototherapy and drug delivery”, *Polym Chem.*, **7(16)**, pp. 2888–2903, 2016.
- [3]. Cole L. E., Ross R. D., Tilley J. M., “Gold nanoparticles as contrast agents in x-ray imaging and computed tomography”, *Nanomed*, 10(2), pp. 321–341, 2015.
- [4]. Jain P. K., Lee K. S., El-Sayed I. H., “Calculated Absorption and Scattering Properties of Gold Nanoparticles of Different Size, Shape, and Composition: Applications in Biological Imaging and Biomedicine”, *J. Phys. Chem. B*, 110(14), pp. 7238–7248, 2006.
- [5]. Shanbhag P. P., Iyer V., Shetty T., “Gold nano shell: A ray of hope in cancer diagnosis and treatment”, *Nucl. Med. Biomed Imaging*, 56(2), pp. 67-73, 2017.
- [6]. Chen C. L., Kuol. R., Lee S. Y., “Photothermal cancer therapy via femtosec on-laze-excited FePt nanoparticles”, *Biomaterials*, 34(4), pp. 1128-1134, 2013.
- [7]. Ge S., Kojio K., Takahara A., Kajiyama T., “Bovine serum albumin adsorption onto immobilized organotrichlorosilane surface: influence of the phase separation on protein adsorption patterns”, *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition*, 9(2), pp. 131–150, 1998.
- [8]. Mohd S., cK Prashant., Dinda A. K., Dinda A. N., Indu A., “Synthesis and characterization of gold nanorods and their application for photothermal cell damage”, *International Journal of Nanomedicine*, 6, pp. 1825–1831, 2011.
- [9]. Richardson H. H., Carlson M. T., Tandler P. J., “Experimental and Theoretical Studies of Light-to-Heat Conversion and Collective Heating Effects in Metal Nanoparticle Solutions”, *Nano Lett*, 9(3), pp. 1139–1146, 2009.
- [10]. Agasti S. S., Rana S., Park M. H., “Nanoparticles for detection and diagnosis”, *Adv. Drug Deliv Rev*, **62(3)**, pp. 316–32, 2010.
- [11]. Dong., Shin M. M., El-Sayed A., “Toxicity and Efficacy of Gold Nanoparticle Photothermal Therapy in Cancer”, *National institutes of health*, 12(6), pp. 458-462, 2014.
- [12]. Haruta M., Kobayashi T., Sano H., “Novel Gold Catalysts for the Oxidation of Carbon Monoxide at a Temperature far Below 0^oC”, *Chem Lett*, 16, pp. 405-408, 1987.
- [13]. Jin Z. Z., *Optical Properties of Metal Nanomaterials, Optical properties and spectroscopy of nanomaterials*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, ISBN-13 978-981-283-664-9, 2008.
- [14]. Reather., Heinz., “Surface Plasmons on Smooth and Rough Surfaces and on Gratings”, *Springer Tracts in Modern Physics*, 117, pp. 1-3, 1988.
- [15]. Terry B. H., Ling T., Matthew N.H., “Hyperthermic effects of gold nanorods on tumor cells”, *Nanomedicine*, 2(1), pp. 125-132, 2007.
- [16]. Colin M. H., Varun. P., Michael. R., Matthew G. P., Bonil K., James W. T., Brian A. K., “Copper Selenide Nanocrystals for Photothermal Therapy”, *Nano Lett*, 10(1), pp.176-180, 2010.
- [17]. Pham T., Jackson J. B., Halas N. J. “Preparation and Characterization of Gold Nano shell Coated with Self-Assembled Monolayers”, *Langmuir*, 18(12), pp. 4915–4920, 2002.