

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Mesterségesen generált és légköri nanorészecskék méreteloszlás spektrumának vizsgálata és gyakorlati alkalmazása

Kun-Szabó Fruzsina Anna

Témavezető:

Dr. Ajtai Tibor

Tudományos főmunkatárs

Környezettudományi Doktori Iskola

Optikai és Kvantumelektronikai Tanszék

Szegedi Tudományegyetem, Természettudományi és Informatikai Kar



2025

Szeged

1. Bevezetés

Dolgozatom középpontjában a különböző forrásból származó, eltérő összetételű légköri és mesterségesen generált aeroszol részecskék darabszám- és méreteloszlás-koncentráció meghatározása áll. Aeroszolnak nevezzük a valamely gáznemű közegben finoman elosztatott szilárd és/vagy folyadék részecskék együttes rendszerét. Az aeroszol részecskék klimatikus hatása több szempontból is összetett, ugyanis van direkt- és indirekt-, hűtő- és fűtő hatásuk is. A részecskék a direkt hatásukat a fénysugárzás szórásán és elnyelésén, indirekt hatásukat pedig a felhőképződésben és az albedó megváltoztatásán keresztül érik el. A részecskék előidézhetik vagy súlyosbíthatják a légzőszervi- és keringési rendszer különböző megbetegedéseit. Ezáltal kialakulhat enyhe légúti elváltozás, allergia, légzésfunkció romlás, nőhet a légzőszervi, szív- és érrendszeri tünetek megjelenésének és súlyosbodásának valószínűsége és emelkedhet a tüdőrák kialakulásának kockázata. A részecskék mérete alapvetően befolyásolja a légköri tartózkodási idejüket, a felhőképződésben, és így a sugárzásos egyensúlyban betöltött szerepüket, valamint fontos paraméter az élettani hatásuk szempontjából is. A légköri aeroszol részecskék mérete széles skálán, néhány nanométertől akár 100 mikrométerig is terjedhet. A részecskék méretét a keletkezési folyamatok és a légkörben lejátszódó fizikai és kémiai folyamatok együttesen határozzák meg. Ezért a részecske méreteloszlásának mérése kiemelten fontos a légköri aeroszol eredetének és különböző hatásainak megértéséhez.

2. Célkitűzés

Disszertációmba foglalt munkáimban célul tűztem ki a részecskék darabszám- és méreteloszlás-koncentráció meghatározását különböző kísérleti körülmények között.

A kitűzött cél érdekében a következő kísérleteket végeztem el:

1. Megvizsgáltam a légköri eredetű részecskék légzőrendszeri hatásait állatmodellben. A méréseket patkányokon végeztük, mely légzőrendszeri kutatásokhoz elfogadott transzlációs modell. Debrecenben gyűjtött mintát inhaláltattunk az állatokkal, szigorúan felépített protokoll alapján, etikai engedély birtokában (I-74-50/2012). A részecskék méreteloszlását és darabszámkoncentrációját folyamatosan mértem. Céлом volt az inhaláltatott minta biológiai hatásait vizsgálni az állatok légzőrendszerében.
2. Disszertációm második részében három különböző nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyag nanoszekundumos lézeres ablációját végeztük. A vizsgált részecskék szerkezete roncsolódásmentesen csökkenthető ablációval, ezáltal gyógyszertechnológiai fejlesztésekben is alkalmazható nanonizációs módszerről beszélhetünk. A kisebb méretű gyógyszerhatóanyagok szervezetbe juttatása könnyebb, gyorsabb felszívódást eredményez és kevesebb mellékhatással jár. Céлом volt megvizsgálni a generált nanorészecskék karakterisztikus méretét és a generált részecskehalmaz méreteloszlás spektrumát.
3. Az előző rész folytatásaként a meloxicám gyógyszerhatóanyag femtoszekundumos lézeres ablációját is elvégeztük. A mikron alatti generált részecskék pulmonológiai szempontból meghatározóak. Céлом volt a keletkezett részecskehalmaz mikrofizikai tulajdonságait meghatározni.
4. Végül a fogászati kezelés során keletkező aeroszol részecskék vizsgálatát végeztük. A vírusterjedés szempontjából magas rizikófaktor miatt, a COVID-19 járvány kitörését követően különböző intézkedések léptek életbe a fogászati kezelések vonatkozásában. A koronavírus terjedésének mérséklése érdekében különböző aeroszol elszívó fogászati berendezések jelentek meg forgalomban. Céлом volt megvizsgálni a fogászati kezelés során keletkező aeroszol méreteloszlását és darabszámkoncentrációját, valamint azt, hogy a keletkezett halmaz koncentrációját milyen hatékonyan csökkentik a vizsgálatok során alkalmazott elszívó rendszerek.

3. Alkalmazott módszerek

3.1. Aeroszol mikrofizikai tulajdonságainak meghatározására alkalmazott műszerek

3.1.1. Méreteloszlás meghatározására alkalmazott műszerek

3.1.1.1. Pásztázó mozgékonyág szerinti részecskeszeparátor (SMPS)

A méreteloszlás meghatározására pásztázó mozgékonyág szerinti részecskeszeparátort (SMPS) használtam. Az SMPS moduláris szerkezetű mérőműszer, amely két egységből áll. A DMA (*Differential Mobility Analyzer*) a részecskéket, azok elektromos mozgékonyága szerint szeparálja. A CPC (*Condensation Particle Counter*) a méretszeparált részecskék szám-koncentrációját a részecskék gerjesztése során fellépő szórás intenzitása alapján határozza meg. A DMA-ban található egy neutralizáló egység, mely az aeroszol egyensúlyi töltéeloszlásáért felel. A vizsgált mérettartomány műszerenként eltérően, jellemzően kb. 1 nm-től 1 µm-ig terjed.

3.1.1.2. Optikai elven működő részecskeszámláló (OPC)

Az aeroszol spektrométer egy olyan kompakt, hordozható mérőműszer, melyet a levegőben lévő részecskék folyamatos monitorozására, valamint a részecskeszám eloszlásának mérésére terveztek. A műszer a durva frakció mérésére használható. Az OPC az egyes részecskékről szóródó fényt detektálja, melyek áthaladnak egy fókuszált lézernyalábon. Az általam használt mérőműszer (*Grimm, Model 1.109*) mérési tartománya 0,25-32 µm között van.

3.1.2. Aeroszol felporzására alkalmazott műszer

3.1.2.1. PALAS RBG 1000 diszperzer

A minta felporzáshoz a PALAS által gyártott RBG 1000 száraz diszperzert használtam. A műszer belsejében található egy forgó kefe, amely alatt a mintagyűjtő helyezkedik el. A mozgatható dugattyú adott sebességgel tolja ki az aeroszoltömeget a mintagyűjtőből a forgó kefe alsó részére, ahol a tömörített mintahalmaz fellazul és a nagy sebességű légáramnak

köszönhetően a kefe felületéről, aeroszol formájában, a kivezető fűvókán keresztül távozik a generátorból.

3.1.3. Tömegkoncentráció meghatározására alkalmazott műszer

3.1.3.1. Kúpos elemű oszcilláló mikromérleg (TEOM)

A tömegkoncentráció meghatározására kúpos elemű oszcilláló mikromérleget (TEOM) használtam. A műszerben a beszívott aeroszolelegy egy kvarcoszcillátorra rögzített filteren halmozódik fel. Ahogy változik az aeroszol tömege a kúpos elemen, úgy változik meg a rezgő kvarcszál frekvenciája. A szűrőre rakódott aeroszol tömeg és a szűrőn átáramló levegő térfogatának hányadosa adja a részecskék tömeg-koncentrációját.

3.2. Tüdőmechanikai paraméterek meghatározására alkalmazott műszerek

3.2.1. Teljestest pletizmográfia

A teljestest pletizmográfiával a funkcionális reziduális térfogat (FRC) határozható meg. FRC alatt a nyugodt kilégzés végén a tüdőben maradó gázelegy mennyiségét értjük. A mérés során a vizsgált alanyt egy zárt, merev falú, ismert térfogatú dobozba helyezzük. A dobozhoz és az állat légcsővéhez nyomásmérőket csatlakoztatunk. A mellkas mozgása a zárt dobozban nyomásváltozást eredményez. Vizsgálat során a dobozt kilégzés végi állapotban elzárva az alany spontán légzési erőfeszítéseket tesz. Mivel ismerjük a zárt doboz méreteit és a dobozba helyezett alany méreteit, így a kettő különbségeként kiszámítható a V_2 (dobozban lévő levegő térfogata). Mérésünk során P_1 (a tracheában mérhető nyomás) és P_2 (a dobozban mérhető nyomás) értékét is rögzítjük, így már csak kizárólag a V_1 (mellkasi térfogat) ismeretlen.

3.2.2. Kényszerített oszcillációs technika (FOT)

A légzőrendszer bemeneti impedanciáját (Z_{rs}), kényszerített oszcillációs technika (FOT) alkalmazásával mértük. A lélegeztetőgépet leállítottuk a kilégzés végén és a tracheához csatlakoztatott kanül csapját úgy állítottuk be, hogy a légzőrendszert a gerjesztő nyomásjelet előállító hangszóróval nyissuk össze. A hangszóró egy számítógéppel generált gerjesztőjelet adott le egy ismert mechanikai paraméterekkel rendelkező hullámcsövön

keresztül. A mérési elrendezésben két nyomásmérőt használtunk, melyek a hullámcső hangszóró felőli (P_1) és trachea felőli végénél (P_2) mérték a nyomást. Az ismert adatokból a Z_{rs} meghatározható. A légutak és azok szöveteinek mechanikai tulajdonságait a Z_{rs} spektrumra illesztett modellből határoztuk meg a mért és modellezett impedanciaértékek közötti súlyozott különbségek minimalizálásával. A modell magában foglal egy frekvenciafüggetlen légúti ellenállást (R_{aw}) és légúti inertanciát (I_{aw}), valamint szöveti csillapítást (G) és szöveti rugalmasságot (H).

4. Új tudományos eredmények tézispontszerű megfogalmazása

T1. Városi eredetű aeroszolrészecskék inhalációja patkánymodellben

Mérési elrendezést állítottam össze városi környezetben gyűjtött aeroszolminta laboratóriumi, kontrollált körülmények közötti, egészséges patkányokon végzett inhalációs vizsgálatához. A mérési elrendezéssel 6 hetes expozíciós idejű kísérletet végeztem. Légzésfunkciós és tüdő-kórszövettani vizsgálatokkal igazoltam, hogy az EU szabványokban rögzített, PM₁₀-re vonatkozó riasztási küszöbérték alatti és városi környezetre jellemző méreteloszlású aeroszol elegyek légúti túlérzékenységet és enyhe légúti gyulladást okoztak felnőtt patkányokban.

T2. Nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres ablátumának mikrofizikai jellemzése

Mérési elrendezést állítottam össze, nagy nyomáson pasztillált nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres gerjesztéssel keltett részecskehalmozásának méreteloszlás és darabszám-koncentrációjának meghatározására. A lézeres ablációval előállított gyógyszerhatóanyag-részecskék méreteloszlásának vizsgálatára két, eltérő mérési módszert alkalmaztam. A mérési eredmények igazolták, hogy a generált részecskehalmozás részecskéinek mérete jellemzően <1µm (10-450 nm), valamint azt, hogy a két mérőmódszer átfedő mérettartományában a mért adatok a mérési hibahatáron belüli egyezést mutatnak.

T3. Meloxicám gyógyszerhatóanyag femtoszekundomos ablálása során keletkező részecskehalmozás karakterisztikus vizsgálata

Az általam tervezett méreteloszlás mérésére szolgáló elrendezésben, a pulmonológiai szempontból kiemelt fontosságú mikron alatti mérettartományban vizsgáltam pasztillált gyógyszerhatóanyagból lézeres ablációval keltett részecskehalmozás darabszám-koncentrációját és méreteloszlását. A mérések eredményeivel igazoltam, hogy a generált részecskék a <1µm, jellemzően a 100-600nm-es mérettartományba esnek. Igazoltam továbbá, hogy az általam felvett méreteloszlás spektrumokra minden alkalmazott energiasűrűség esetén logaritmikusan normális függvény illeszthető, melynek paraméterei függenek az energiasűrűség értékektől.

T4. Fogászati kezelések során használt orvostechnikai eszközök által keltett részecskehalmozások darabszám-koncentrációjának és méreteloszlásának összehasonlító vizsgálata

Mérési elrendezést állítottam össze fogászati kezelések során használt fűrőfej és fogkö-elávolító berendezés turbinájának hűtésére szolgáló vízpermet méreteloszlás és darabszám-koncentrációjának vizsgálatára a mikron alatti és a SARS-CoV-2 vírusterjedés szempontjából

releváns 60-300 nm-es mérettartományban. A mérési eredményekkel igazoltam, hogy a vizsgált fizikai paraméterek függenek az elszívó fejek típusától és azok beállításának módjától. A legkevesebb aeroszolt a fogkőeltávolító berendezés termelte, míg a legtöbb aeroszol a közvetlen módon irányított turbina használata közben keletkezett. A kísérleti eredmények igazolták, hogy a lefelé irányított fúrófej használata közben a fogászati elszívó, míg a felfelé irányított fúrófej esetén a részecske elszívó bizonyult hatékonyabbnak. A fogkőeltávolító berendezés esetén a két elszívó hatásfoka közt jelentős eltérést nem tapasztaltunk.

5. Összefoglalás

Az aeroszol részecskék klimatikus hatásán túl, az egészségügyi szerepük is kiemelkedően fontos kutatási téma napjainkban. Arról már többször beszámoltak, hogy a légköri eredetű aeroszolrészecske milyen hatással van a szervezetre, viszont az EU szabványban rögzített PM_{10} -re vonatkozó riasztási küszöbértéket betartva, az egészségügyi kockázat szempontjából rizikósabb PM_1 mérettartomány szervezetre gyakorolt hatását még nem vizsgálták.

A részecskék negatív, szervezetünkre ártalmas tulajdonságait említik legtöbbször a szakirodalomban, viszont a hátrányukat előnyükre is lehet fordítani. A részecskék légzőrendszeri kiülepedése leginkább a méretüktől függ. Megfelelő mérettartományú, azaz nanonizált részecskéket létrehozva olyan gyógyszerek készíthetők, melyek célzottan, s leggyorsabban a légzőrendszer megfelelő régiójában tudják a hatásukat kifejteni.

A COVID-19 kirobbanását követően a jelentős részecskeképződéssel járó szakterületeken korlátozását vezették be a vírusterjedés kockázatának csökkentése céljából. Ilyen korlátozás alá tartoztak a fogászati kezelések is (kivéve a sürgős ellátást igénylő esetek). A piacon egyre több típusú részecske elszívó jelent meg, melyek hatékonyságáról gyakorlati tapasztalat nem állt rendelkezésre.

A doktori értekezésemben különböző forrásból származó aeroszol részecskék karakterizálást végeztem. Megvizsgáltam a városi eredetű aeroszolrészecskék légzőrendszeri hatását; különböző nem szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres ablátumának mikrofizikai tulajdonságait; végül a fogászati kezelések során használt eszközök által keltett részecskéket karakterizáltam. Eredményeimet négy tézispontban foglaltam össze.

6. Summary

The term aerosol refers to a collection of solid or liquid particles dispersed in a gas phase medium. One of the most important properties of an aerosol particle is its size. Atmospheric aerosol particles can range in size from a few nanometres up to 100 micrometres. Particle size also influences the side effects of inhaled aerosol, such as respiratory health effects or deposition on different surfaces. The effects on regional and global climate also depend on particle size, so measuring particle size distributions is important for understanding the origin and effects of atmospheric aerosol. Particles can cause or aggravate various diseases of the respiratory and circulatory systems. The effects of aerosol particles on the mammalian body have been studied previously. However, the high health hazard of PM_1 below the alert threshold level for PM_{10} (established by EU standards) has not been investigated yet. The health risks of aerosol particles are mostly mentioned in the literature, but they can have advantages as well. The deposition of particles in the respiratory system mostly depends on their size. The creation of nanonized particles allows the preparation of medicines that can exert their effects locally and rapidly in the target site of the respiratory system.

During COVID-19, restrictions were introduced in areas of expertise where there is significant particle generation to reduce the risk of virus spread. Dental treatment was also restricted (except for emergency care). More and more types of aerosol exhaustor appeared, but their efficiency was unknown.

In my doctoral thesis, I did a characterization of aerosol particles from different sources. I examined the effect of urban particulate matters on the respiratory system; the microphysical properties of various non-steroidal anti-inflammatory drugs which were produced by laser ablation; finally, I characterized the particles which were produced during dental treatments.

7. Publikációk

7.1 A disszertációhoz kapcsolódó folyóiratcikkek

Filep, Á., Fodor, G. H., Kun-Szabó, F., Tiszlavicz, L., Rázga, Z., Bozsó, G., Bozóki, Z., Szabó, G., Peták, F. (2016). Exposure to urban PM1 in rats: development of bronchial inflammation and airway hyperresponsiveness. *Respiratory Research*, 17, 1-11.

IF: 3,841

Gera T, Nagy E, Smausz T, Budai J, Ajtai T, Kun-Szabó F, Homik Z, Kopniczky J, Bozóki Z, Szabó-Révész P, Ambrus R and Hopp B (2020). Application of pulsed laser ablation (PLA) for the size reduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scientific Reports* 10, 15806.

IF: 4,379

Nagy, E., Andrásik, A., Smausz, T., Ajtai, T., Kun-Szabó, F., Kopniczky, J., Bozóki, Z., Szabó-Révész, P., Ambrus, R., Hopp, B. (2021). Fabrication of submicrometer-sized meloxicam particles using femtosecond laser ablation in gas and liquid environments. *Nanomaterials*, 11(4), 996.

IF: 5,719

Kun-Szabó, F., Gheorghita, D., Ajtai, T., Hodovány, S., Bozóki, Z., Braunitzer, G., Antal, M. Á. (2021). Aerosol generation and control in the dental operator: an in vitro spectrometric study of typical clinical setups. *PLoS One*, 16(2), e0246543.

IF: 3,752

Összesített IF: 17,691

7.2. A disszertációhoz kapcsolódó egyéb közlemények

Kun-Szabó, F., Gera, T., Ajtai, T., Hopp, B. Size reduction laser procedure of non-steroidal anti-inflammatory drugs. EAC 2023, Málaga.

Antal, M. Á., Gheorghita, D., Kun-Szabó, F., Ajtai, T., Hodovány, S., Bozóki, Z., Braunitzer, G. An in vitro spectrometric study of the aerosol-reducing efficacy of two extraoral scavenger devices during modeled dental treatment. EUGLOHRIA 2022, Online (Lund).

Antal, M. Á., Braunitzer, G., Ajtai, T., Kun-Szabó, F. Aerosol generation and management in the dental operatory. FDI World Dental Federation 2021, Webinar (Zürich).

Filep, Á., Fodor, G. H., Kun-Szabó, F., Tiszlavicz, L., Rázga, Z., Bozóki, Z., Szabó, G., Peták, F. Pulmonary consequences of concentrated atmospheric nanoparticle inhalation in rats. EAC 2015, Milánó.

Filep, Á., Fodor, G. H., Kun-Szabó, F., Tiszlavicz, L., Rázga, Z., Bozóki, Z., Szabó, G., Peták, F. Pulmonary consequences of concentrated atmospheric nanoparticle inhalation in rats. 12th Multinational Congress on Microscopy 2015, Eger.

Filep, Á., Fodor, G. H., Kun-Szabó, F., Bozóki, Z., Szabó, G., Peták, F. Respiratory consequences of concentrated urban aerosol inhalation in rats. IAC 2014, Busan (Dél-Korea).

7.3. Egyéb referált folyóiratcikkek

Gheorghita, D., Kun-Szabó, F., Ajtai, T., Hodovány, S., Bozóki, Z., Braunitzer, G., Antal, M. Á. (2022). Aerosol reduction of 2 dental extraoral scavenger devices in vitro. *International dental journal*, 72(5), 691-697.

IF: 3,2 (2023)

Pálfi, A., Zöllei, É., Varga, Z., Tomozi, L. B., Schulcz, D., Bari, G., Peták, F., Kun-Szabó, F., Baráth, K., Rudas, L., Balogh, Á., Babik, B. (2024). Veno-Venous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 in postpartum patients: 1-year outcome. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*.

IF: 2,3 (2023)

Társszerzői nyilatkozat

Alulírott, Homik Zsolt, nyilatkozom arról, hogy **Kun-Szabó Fruzsina Anna** *Mesterségesen generált és légköri nanorészecskék méreteloszlás spektrumának vizsgálata és gyakorlati alkalmazása* című doktori értekezésének téziseit, amelyekről közös tudományos publikációnk jelent meg, a jelölt kutatómunkájaként ismerem el. Kijelentem, hogy ezen eredményt korábban nem használtam fel és ezt a jövőben sem teszem, tudományos fokozat megszerzésekor. Aláírással támogatom, hogy a jelölt az említett eredményt a doktori disszertációjában felhasználja.

Tézispont:

T2. Nem-szteroid alapú gyulladáscsökkentő gyógyszerhatóanyagok lézeres ablátumának mikrofizikai jellemzése

Tézisponthoz tartozó közös publikáció:

Gera, T., Nagy, E., Smausz, T., Budai, J., Ajtai, T., Kun-Szabó, F., Homik, Zs., Kopniczky, J., Bozóki, Z., Szabó-Révész, P., Ambrus, R. & Hopp, B. (2020). **Application of pulsed laser ablation (PLA) for the size reduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).** *Scientific Reports*, 10(1), 15806.

Szeged, 2024. 08. 06.



Homik Zsolt