

Перспективы применения кремниевых наночастиц, полученных методом лазерной абляции, для гипертермии злокачественных опухолей

О.И.Соколовская, С.В.Заботнов, Л.А.Головань, П.К.Кашкаров,
Д.А.Куракина, Е.А.Сергеева, М.Ю.Кириллин

Оценена эффективность использования кремниевых наночастиц, изготовленных методом лазерной абляции пористого кремния в жидкостях, в качестве агентов для гипертермии опухолей с применением лазерного излучения с длинами волн 633 и 800 нм. На основе оптических параметров суспензий наночастиц, определенных ранее методом спектрофотометрии, проведено численное моделирование нагрева опухолевой ткани с внедренными наночастицами. С помощью метода конечных элементов решено уравнение теплопроводности, в котором в качестве распределенного источника тепла используется объемное распределение поглощенной световой мощности, рассчитанное методом Монте-Карло. Проведенное моделирование свидетельствует, что внедрение кремниевых наночастиц с концентрацией до 5 мг/мл в опухоль позволяет повысить максимальную температуру последней по сравнению с нагревом опухоли без наночастиц на 0.2–4 °С в зависимости от длины волны и интенсивности облучения.

Ключевые слова: импульсная лазерная абляция в жидкости, рассеяние света, метод Монте-Карло, метод конечных элементов, гипертермия.

1. Введение

Гипертермия представляет собой метод терапии раковых опухолей, который состоит в нагреве опухоли до температуры в диапазоне 41–45 °С, что вызывает необратимые функциональные изменения, в том числе нарушение кровоснабжения, и гибель злокачественных клеток [1–5]. Для гипертермии большое значение имеет локальность повышения температуры исключительно в опухоли, что позволяет избежать негативного воздействия на окружающие здоровые ткани [6, 7]. Для этих целей представляется перспективным использование оптического излучения: локальность и адресность воздействия обеспечиваются возможностью конфигурирования профиля пучка засветки и фокусировки излучения только в области опухоли. Дополнительно адресность может быть обеспечена непосредственным введением в опухоль или накоплением в ней наночастиц, обладающих большим сечением поглощения излучения [8].

Гипертермия биотканей с использованием наночастиц различной формы и их комбинаций в качестве агентов для локального усиления поглощения активно обсуждалась в последнее время [9–14]. Необходимость внедрения

частиц в биоткань и их последующей биодеградации ограничивают их размер до 100 нм [15, 16]. Достаточно часто такие наночастицы изготавливаются на основе сред с большим сечением поглощения излучения в диагностическом окне прозрачности биотканей: углерода, золота, серебра, кремния, железа [17, 18], что и обеспечивает хороший контраст поглощения излучения и локализацию необходимого нагрева.

Однако для успешного терапевтического применения гипертермии чрезвычайно важно, чтобы указанные частицы были биосовместимыми и биодеградируемыми. В связи с этим большим потенциалом обладает использование в качестве агентов кремниевых наночастиц (КНЧ), которые эффективно выводятся из организма путем разложения в ортокремниевую кислоту – естественное для человеческого организма соединение [19, 20]. Особый интерес могут представлять КНЧ, сформированные с использованием пористого кремния – среды, образованной кремниевыми нанокристаллами с размерами 2–5 нм (микропористый кремний, МКПК) или 5–50 нм (мезопористый кремний, МЗПК), разделенными порами, размеры которых сравнимы с размерами нанокристаллов. Этот материал может быть изготовлен с помощью электрохимического травления пластин монокристаллического кремния в электролите, содержащем ионы фтора. При этом размеры пор и нанокристаллов будут в значительной мере определяться условиями травления (состав электролита, плотность тока травления) и степенью легирования исходных пластин (как правило, мезопористые слои кремния формируются на сильнолегированных подложках, а микропористые – на умеренно легированных) [21, 22]. Для получения наночастиц, необходимых для дальнейшего применения в биомедицине, изготовленные слои пористого кремния подвергаются дополнительному механическому помолу [23–27] или ультразвуковому измельчению [28–33], что, однако, в большинстве случаев

О.И.Соколовская, С.В.Заботнов, Л.А.Головань, П.К.Кашкаров, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы; e-mail: oi.sokolovskaja@physics.msu.ru
Д.А.Куракина, М.Ю.Кириллин, Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46; e-mail: mkirillin@yandex.ru
Е.А.Сергеева, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы; Институт прикладной физики РАН, Россия, 603950 Н.Новгород, ул. Ульянова, 46

не позволяет получать частицы со средним размером менее 100 нм. К настоящему моменту получены результаты, свидетельствующие об эффективной гипертермии опухолей с внедренными в них КНЧ, изготовленными на основе пористого кремния, при их нагреве ультразвуком [23], излучениями радиочастотного [24] и ближнего инфракрасного [29, 30] диапазонов. Однако эти исследования проведены для относительно крупных наночастиц со средним размером не менее 100 нм, для которых остается существенной проблема адресной доставки.

Альтернативным способом изготовления КНЧ является метод импульсной лазерной абляции в жидкостях, позволяющий изготавливать для биологических применений КНЧ с размерами в десятки нанометров, обладающие высокой степенью химической чистоты [34–38]. Использование пористого кремния в качестве мишеней для абляции дает возможность заметно понизить порог этого процесса по сравнению со случаем абляции кристаллического кремния [39] за счет худшей теплопроводности пористой матрицы, чем у объемного материала, и частичного разрушения Si–Si-связей в кристаллической решетке в ходе электрохимического травления. В итоге это существенно повышает эффективность формирования КНЧ по массе при тех же энергетических характеристиках лазерного излучения.

Недавно было показано, что при облучении одноклеточных организмов *Paramecium Caudatum*, взвешенных в водной суспензии, сфокусированным лазерным излучением с длиной волны 808 нм и интенсивностью 15 кВт/см² добавление КНЧ с размерами менее 50 нм, изготовленных методом лазерной абляции кристаллического кремния, приводит к увеличению нагрева по сравнению со случаем суспензии без наночастиц до 2.5 °С и к гибели клеток при соответствующем росте температуры [37]. В этой же работе для взвешенных в воде КНЧ без присутствия биологических организмов было проведено численное моделирование нагрева при использованных в эксперименте мощностях, показавшее принципиальную возможность нагрева таких взвесей в фокусе лазерного пучка от 30 °С до температур, превышающих 55 °С. В то же время описание гипертермии реальных биотканей, включающих в себя как опухоли, так и здоровые ткани, требует учета особенностей их поглощения, рассеяния и теплопроводности. Следует отметить, что и в работах по фотогипертермии с использованием КНЧ, полученных ультразвуковым измельчением матриц пористого кремния [29, 30], представлены лишь эмпирические данные по воздействию монохроматического света в диапазоне длин волн 780–1400 нм на клетки и опухоли в тканях без анализа влияния вышеперечисленных свойств на эффективность рассматриваемого вида терапии. В связи с этим представляется весьма актуальным моделирование нагрева биоткани с внедренными в нее КНЧ излучением непрерывного лазера, которое позволило бы оценить возможность применения КНЧ размером менее 100 нм в фотогипертермии. Дополнительным преимуществом рассматриваемых наночастиц является потенциальная возможность использования их в качестве контрастирующих агентов в методах оптической неинвазивной визуализации [26, 34, 38, 39], что позволит контролировать адресную доставку КНЧ перед проведением процедуры, реализуя таким образом принципы тераносттики – проведение диагностики и терапии посредством одних и тех же агентов.

В настоящей работе проведено численное моделирование нагрева непрерывным лазерным излучением с различными длинами волн и интенсивностями двухслойной среды, верхний слой которой моделирует кожу человека в норме, а нижний – опухоль, в которую внедрены КНЧ с характерными размерами менее 100 нм, полученные путем лазерной абляции пленок пористого кремния в воде и этаноле.

2. Методы и материалы

Численное моделирование процесса нагрева опухоли с внедренными в нее КНЧ излучением непрерывного лазера с двумя длинами волн – 633 и 800 нм, лежащими в диагностическом окне прозрачности (600–1300 нм), обеспечивает проникновение излучения в биоткань на глубины порядка единиц миллиметров. Интенсивность излучения варьировалась в диапазоне 100–500 мВт/см², в котором, в соответствии со схемой Летохова [40], происходит только нагрев биоткани, что исключает более существенные эффекты, например тепловое разрушение. Более того, интенсивности этого диапазона широко используются в фотодинамической терапии и обеспечивают нагрев до температур, не превышающих или несущественно превышающих 42 °С (см., напр., [41, 42]). Сечение лазерного пучка задавалось в форме квадрата площадью 1 см², что позволяло обеспечивать равномерную засветку этой площади и соответствовало типичному применению гомогенизаторов лазерного излучения (см., напр., [43]). Моделирование проводилось для нескольких типов КНЧ, параметры которых соответствуют параметрам КНЧ, сформированным методом пикосекундной лазерной абляции пленок пористого кремния в воде и этаноле и подробно описанным в работе [38]. Для всех выбранных типов средний диаметр КНЧ варьировался от 14 до 65 нм.

Для проведения расчетов использовалось представление исследуемого объекта в виде двухслойной среды, моделирующей биоткань: оптические характеристики верхнего слоя соответствуют характеристикам кожи человека в норме, а нижнего – подкожной опухоли (рис. 1). В работе рассматривается случай адресной доставки КНЧ. В используемой модели предполагается, что после введения в биоткань КНЧ они содержатся только в нижнем слое среды, соответствующем опухоли. Толщина слоя кожи со-

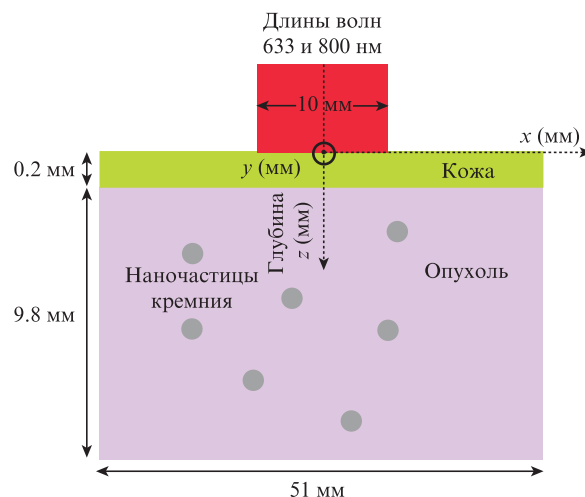


Рис. 1. Модель биоткани, используемой в численном эксперименте.

ставляла 0.2 мм (что соответствует толщине эпидермиса человека), толщина всего образца – 10 мм. В поперечном сечении рассматриваемая среда представляет собой квадрат с размерами 51 × 51 мм.

Оптические параметры верхнего и нижнего слоев модели биоткани на двух рассматриваемых длинах волн соответствуют параметрам кожи и базальноклеточной карциномы человека [44] и представлены в табл.1.

Табл.1. Оптические параметры слоев модели биоткани для длин волн 633 и 800 нм [44].

Слой	$\lambda = 633$ нм			$\lambda = 800$ нм		
	μ_a (см ⁻¹)	μ_t (см ⁻¹)	g	μ_a (см ⁻¹)	μ_t (см ⁻¹)	g
Кожа	2.5	177.5	0.8	1.9	136.9	0.8
Опухоль	1.7	151.7	0.8	0.9	100.9	0.8

Значения оптических параметров КНЧ выбраны в соответствии с результатами работы [38]. Величины коэффициентов поглощения μ_a и коэффициента экстинкции $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ (μ_s – коэффициент рассеяния), а также фактора анизотропии g для полученных суспензий КНЧ были восстановлены путем анализа измеренных спектров коллимированного пропускания, диффузного пропускания и отражения с использованием инверсного метода Монте-Карло [45] и представлены в табл.2.

Табл.2. Оптические параметры суспензий КНЧ, полученных методом лазерной абляции пористого кремния в жидкостях, и средние размеры КНЧ [36].

Длина волны (нм)	Тип мишени и буферная среда для абляции	μ_a (см ⁻¹)	μ_t (см ⁻¹)	g	Средний размер и дисперсия КНЧ (нм)
633	МКПК в воде	0.078	1.03	0.30	65±22
	МКПК в этаноле	0.201	1.12	0.31	28±22
	МЗПК в воде	0.586	2.32	0.19	14±10
	МЗПК в этаноле	0.371	2.72	0.40	25±13
800	МКПК в воде	0.040	1.35	0.38	65±22
	МКПК в этаноле	0.009	0.60	0.34	28±22
	МЗПК в воде	0.036	0.82	0.03	14±10
	МЗПК в этаноле	0.019	1.2608	0.36	25±13

В суспензиях, полученных методом лазерной абляции в жидкостях, основной объем занимает буферная жидкость: массовая доля наночастиц составляет ~0.5 мг/мл [38]. В работе [46] было показано, что при внутривенном введении массовая концентрация кремниевых частиц в различных органах, включая опухоль, может составлять 0.01%–0.08%, что приблизительно соответствует концентрациям 0.1–0.8 мг/мл. Следует отметить, что при локальной инъекции могут быть достигнуты более высокие концентрации вещества в опухоли; так, в работе [47] при оценке эффекта гипертермии рассмотрены концентрации апконверсионных наночастиц в диапазоне 2–9 мг/мл. В насто-

ящей работе нами рассмотрены концентрации КНЧ в опухоли в диапазоне 0.31–5.00 мг/мл. Парциальные коэффициенты рассеяния μ_s^{susp} и поглощения μ_a^{susp} света КНЧ в составе суспензии определяются следующим образом:

$$\mu_s^{\text{susp}} = \sigma_s^{\text{np}} C, \quad \mu_a^{\text{susp}} = \sigma_a^{\text{np}} C, \quad (1)$$

где σ_s^{np} , σ_a^{np} – сечения рассеяния и поглощения одиночной КНЧ; C – концентрация КНЧ в среде. В опухоли концентрация КНЧ C^{tum} возрастает в k раз по сравнению с концентрацией КНЧ C в суспензии, поэтому парциальные коэффициенты рассеяния и поглощения, учитывающие рассеяние и поглощение наночастицами, внедренными в опухоль, также увеличиваются в k раз соответственно. В расчетах предполагается, что при введении в опухоль объемная доля КНЧ остается малой, и коэффициенты рассеяния и поглощения можно считать аддитивными величинами [48]. Таким образом, опухоль будет характеризоваться коэффициентами рассеяния (μ_s), поглощения (μ_a), экстинкции (μ_t) и параметром анизотропии g :

$$\mu_s^{\text{tum+np}} = \mu_s^{\text{tum}} + k \mu_s^{\text{susp}}, \quad (2)$$

$$\mu_a^{\text{tum+np}} = \mu_a^{\text{tum}} + k \mu_a^{\text{susp}}, \quad (3)$$

$$\mu_t^{\text{tum+np}} = \mu_s^{\text{tum+np}} + \mu_a^{\text{tum+np}}, \quad (4)$$

$$g^{\text{tum+np}} = \frac{\mu_s^{\text{tum}} g^{\text{tum}} k \mu_s^{\text{susp}} g^{\text{susp}}}{g^{\text{tum}} + g^{\text{susp}}}, \quad (5)$$

где индексы tum и tum + np относятся к опухоли и опухоли с внедренными частицами соответственно. В расчетах, в соответствии с выбранными для исследования концентрациям КНЧ в опухоли, k варьировалось от 0.62 до 10. Оптические параметры содержащей КНЧ опухоли, рассчитанные в рамках сделанных предположений, представлены в табл.3.

Табл.3. Оптические свойства опухоли с введенными КНЧ.

Длина волны (нм)	Тип мишени и буферная среда для абляции	μ_a (см ⁻¹)	μ_t (см ⁻¹)	g
633	МКПК в воде	2.48	161.95	0.77
	МКПК в этаноле	3.71	162.83	0.77
	МЗПК в воде	7.56	174.89	0.74
800	МЗПК в этаноле	5.41	178.88	0.75
	МКПК в воде	1.30	106.76	0.79
	МКПК в этаноле	0.99	106.99	0.77
	МЗПК в воде	1.26	109.46	0.74
	МЗПК в этаноле	1.09	113.70	0.75

Численное моделирование объемного распределения температуры в среде при лазерном освещении проводилось в два этапа. На первом этапе методом Монте-Карло [49–51] моделировалось объемное распределение поглощенной световой мощности (карта поглощения) в рассматриваемой среде (рис.1) для непрерывного лазерного излучения. Суть метода заключается в расчете большого числа случайных траекторий фотонов в среде и в последующем статистическом обобщении полученных данных. Для повышения эффективности расчетов вместо единичного фотона при расчете траектории рассматривается

фотонный пакет (далее – фотон), которому при входе в среду приписывается вес $W = 1$. На каждом шаге алгоритма фотон продвигается в среде на расстояние

$$s = -\frac{\ln \xi}{\mu_t}, \quad (6)$$

где ξ – случайное число в диапазоне (0, 1) в направлении, определяемом текущим значением фактора анизотропии и фазовой функцией Хенни–Гринштейна. В результате фотон претерпевает упругое рассеяние, при котором изменяется направление его движения, и поглощение, при котором фотон теряет вес, пропорциональный убыли энергии:

$$\Delta W = \frac{\mu_a}{\mu_t} W. \quad (7)$$

Расчетная сетка для карты поглощения состоит из вокселей – трехмерных ячеек, имеющих форму параллелепипедов. На каждом шаге расчета очередного узла траектории энергия, соответствующая потерявшему весу на этом шаге, прибавляется к текущему значению элемента карты поглощения, соответствующего вокселю, в котором находится узел. Отношение поглощенной в каждом вокселе суммарной энергии фотонов к объему вокселя представляет собой дискретную функцию объемной плотности источников тепла $Q_{\text{ext}}(x, y, z)$ для среды, где x, y, z – координаты центров вокселей. Размер вокселей расчетной сетки составлял $1 \times 1 \times 0.1$ мм.

Моделирование проводилось для 10^5 фотонов (стандартное отклонение интеграла карты поглощения при такой статистике составило 1%).

На втором этапе моделирования полученные дискретные функции источников $Q_{\text{ext}}(x, y, z)$ были использованы для решения нестационарного уравнения теплопроводности для биоткани (биотепловое уравнение Пеннеса) [52]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} - \nabla \times (\kappa \nabla T) = \rho_{\text{bl}} C_{\text{bl}} \omega_{\text{bl}} (T_{\text{bl}} - T) + Q_{\text{met}} + Q_{\text{ext}}, \quad (8)$$

где ρ – плотность биоткани; C_p – теплоемкость биоткани при постоянном давлении; κ – коэффициент теплопроводности; $\rho_{\text{bl}}, C_{\text{bl}}, T_{\text{bl}}, \omega_{\text{bl}}$ – плотность, теплоемкость, температура и коэффициент перфузии (перенос крови через капилляры и внеклеточные пространства в живой ткани [53]) крови соответственно; Q_{met} – скорость генерации метаболического тепла в единице объема [54]. Решение уравнения (8) проводилось в пакете COMSOL Multiphysics® методом конечных элементов [55–57]. Граничные условия были следующими: постоянная температура 37°C на границах среды, находящихся внутри биоткани, и конвекция на границе кожа–воздух [58]; конвективный коэффициент теплопередачи $h = 18 \text{ Вт} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{К}^{-1}$, температура воздуха 25°C . Начальная температура всего модельного объема составляла 37°C , температура крови $T_{\text{bl}} = 37.15^\circ\text{C}$.

Значения параметров в уравнении теплопроводности, использованные при моделировании, представлены в табл.4.

Использованная при решении уравнения теплопроводности методом конечных элементов сетка совпадала с сеткой для расчета карт поглощения методом Монте-Карло. Проведенное моделирование позволило рассчитать тепловые поля в биоткани как для опухоли без КНЧ,

Табл.4. Теплофизические свойства исследуемых биологических сред [59].

Биологическая среда	C_p (Дж·кг ⁻¹ ·К ⁻¹)	ρ (кг/м ³)	κ (Вт·м ⁻¹ ·К ⁻¹)	ω_{bl} (с ⁻¹)	Q_{met} (Вт/м ³)
Кожа	2291	1180	0.580	0.0005	420
Опухоль	4200	1150	0.561	0.0036	420
Кровь	3770	1060	–	–	–

так и для опухолей с различными концентрациями КНЧ. Была исследована зависимость профиля температуры по глубине от мощности излучения и концентрации наночастиц в биоткани.

3. Результаты и их обсуждение

На рис.2 представлены центральные продольные сечения карты поглощения $Q_{\text{ext}}(x = 0, y = 0, z)$, представляющие собой зависимости объемной плотности поглощенной световой мощности по оси падающего лазерного пучка от глубины z для среды без КНЧ и с различными типами КНЧ при облучении на длинах волн 633 (рис.2,а) и 800 нм (рис.2,б). Результаты представлены для максимальной из рассмотренных интенсивностей $I = 500 \text{ мВт/см}^2$.

Наибольшие изменения в распределении плотности поглощенной мощности наблюдаются на границе слоев кожа–опухоль (обозначена на рис.2 вертикальной пунктирной линией), что обусловлено различием в оптических параметрах слоев. Поглощение излучения обоими слоями биоткани на длине волны 633 нм больше, чем на длине волны 800 нм; это следствие большего значения коэффициента поглощения для длины волны из видимого диапазона (см. табл.1). Добавление КНЧ в нижний слой увеличивает коэффициенты поглощения и рассеяния в нем (табл.1, 3), что ведет к увеличению поглощенной там мощности. Вполне ожидаемым является тот факт, что внедрение КНЧ с более высоким парциальным коэффициентом поглощения увеличивает объемную плотность поглощенной мощности. Наиболее сильно этот эффект проявляется на длине волны 633 нм (рис.2,а), где КНЧ, полученные абляцией мезопористого кремния в воде и этаноле, обеспечивают увеличение максимальной поглощенной мощности в опухоли в три и два раза соответственно, причем спад плотности поглощенной мощности с глубиной также более выражен для этих типов частиц. Примечательным является сопутствующий эффект, заключающийся в уменьшении поглощенной мощности в поверхностном слое, что вызвано повышенным поглощением излучения в нижнем слое и спадом интенсивности обратнорассеянной диффузной компоненты, приходящей в верхний слой из нижнего. Для КНЧ с меньшим поглощением (микропористый кремний, аблированный в воде и этаноле) этот эффект менее выражен.

Поскольку для длины волны 800 нм коэффициент поглощения как биотканей, так и КНЧ гораздо меньше, чем для 633 нм, то в этом случае вклад в поглощенную мощность обратнорассеянной диффузной волны является несущественным, и добавление КНЧ практически не влияет на плотность поглощенной мощности в верхнем слое (рис.2,б), тогда как увеличение поглощенной мощности на глубинах более 0.4 мм во втором слое монотонно зависит от величины парциального коэффициента поглощения КНЧ. Наибольшие значения объемной плотности погло-

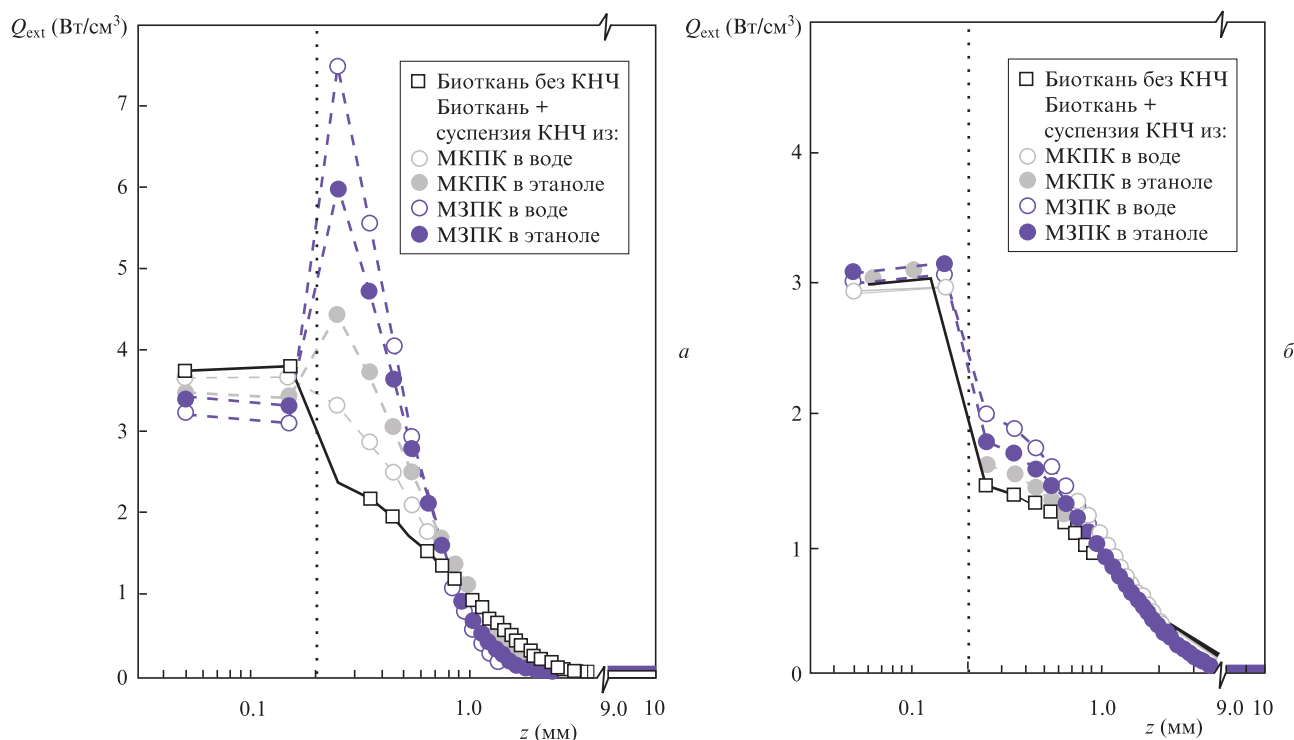


Рис.2. Влияние добавления КНЧ в опухоль на распределение по глубине z объемной плотности поглощенной биотканью мощности лазерного излучения Q_{ext} на оси лазерного пучка ($x, y = 0$) в двухслойной биоткани (пунктирные линии – границы кожи и опухоли) при ее облучении непрерывным лазерным излучением с интенсивностью 500 мВт/см^2 и длинами волн 633 нм (а) и 800 нм (б).

щенной мощности при этом достигаются при использовании КНЧ, полученных в результате лазерной абляции микро- и мезопористого кремния в воде, что обусловило выбор данных типов частиц для дальнейших расчетов.

На рис.3,а,б показаны двумерные распределения $Q_{ext}(x, y = 0, z)$ при облучении на длине волны 633 нм (равномерная засветка на площади $10 \times 10 \text{ мм}$) в среде без КНЧ (рис.3,а) и при добавлении суспензии КНЧ из аблированного в воде мезопористого кремния в опухоль (рис.3,б). Как уже было показано выше, добавление указанных КНЧ в слой опухоли локализует поглощение излучения, при этом плотность мощности поглощенного излучения при $I = 500 \text{ мВт/см}^2$ растет до трех раз (рис.2,а). На рис.3,в,г показаны двумерные распределения $Q_{ext}(x, y = 0, z)$ при облучении на длине волны 800 нм в среде без КНЧ (рис.3,в) и в случае добавления суспензии КНЧ из микропористого кремния, аблированного в воде (рис.3,г). Для длины волны 800 нм эффект локализации поглощения в слое опухоли значительно слабее, но также имеет место – наблюдается небольшой (до 1.5 раз) рост поглощенной энергии в присутствии КНЧ (рис.2,б).

Для рассчитанных методом Монте-Карло распределенных источников тепла было численно решено биотепловое уравнение (8) для двухслойной биоткани в присутствии КНЧ в опухоли и без них. Рассчитанные карты распределения температур, соответствующих представленным на рис.3,а–г случаям, показаны на рис.3,д–з.

Можно видеть, что практически для всех рассмотренных режимов обеспечивается нагрев среды до температур в диапазоне $42\text{--}50^\circ\text{C}$, достаточных для проведения фотогипертермии, на глубинах до 5 мм .

Для более детального анализа на рис.4 представлены профили распределений температурного поля по глубине среды (центральные сечения), содержащей наночастицы

различных типов, при облучении на длинах волн 633 нм (рис.4,а) и 800 нм (рис.4,б) с интенсивностью 500 мВт/см^2 . Без введения КНЧ нагрев биоткани выше в случае ее освещения излучением с длиной волны 633 нм из-за более сильного, чем на длине волны 800 нм , поглощения излучения слоем опухоли.

Присутствие в опухоли КНЧ, полученных абляцией из мезопористого кремния в воде, в концентрации 5 мг/мл приводит к ее большему нагреву по сравнению с опухолью без КНЧ (рис.4,а,б): для длины волны 633 нм и интенсивности 500 мВт/см^2 прирост температуры ΔT по сравнению с нагревом двухслойной биоткани без КНЧ составляет $1\text{--}4.2^\circ\text{C}$, для длины волны 800 нм $\Delta T = 0.2\text{--}1.3^\circ\text{C}$. Довольно предсказуемым является тот факт, что максимальный дополнительный нагрев обеспечивают КНЧ с наибольшими коэффициентами поглощения на соответствующих длинах волн. Следует отметить, что в случае присутствия КНЧ благодаря переносу тепла эффект понижения плотности поглощенной мощности на длине волны 633 нм в верхнем слое практически не влияет на температурное поле, а изменения температуры с глубиной ничтожны как в верхнем слое, так и в слое опухоли на глубинах до 1 мм , тогда как прирост температуры пропорционален парциальному коэффициенту поглощения КНЧ.

Для более детального изучения процесса нагрева была рассчитана кинетика нагрева биоткани на разных глубинах: на границе раздела кожа–опухоль (рис.5,а,з), а также на глубинах $z = 1 \text{ мм}$ (рис.5,б,д) и $z = 4 \text{ мм}$ (рис.5,в,е) в толще опухоли. Можно видеть, что наиболее существенный рост температуры происходит в первые 200 с засветки, после чего скорость нагрева существенно замедляется. Для всех рассмотренных глубин локальный нагрев опухоли стремится к насыщению после 300 с . Таким образом, приведенный на рис.4 случай засветки в течение 600 с со-

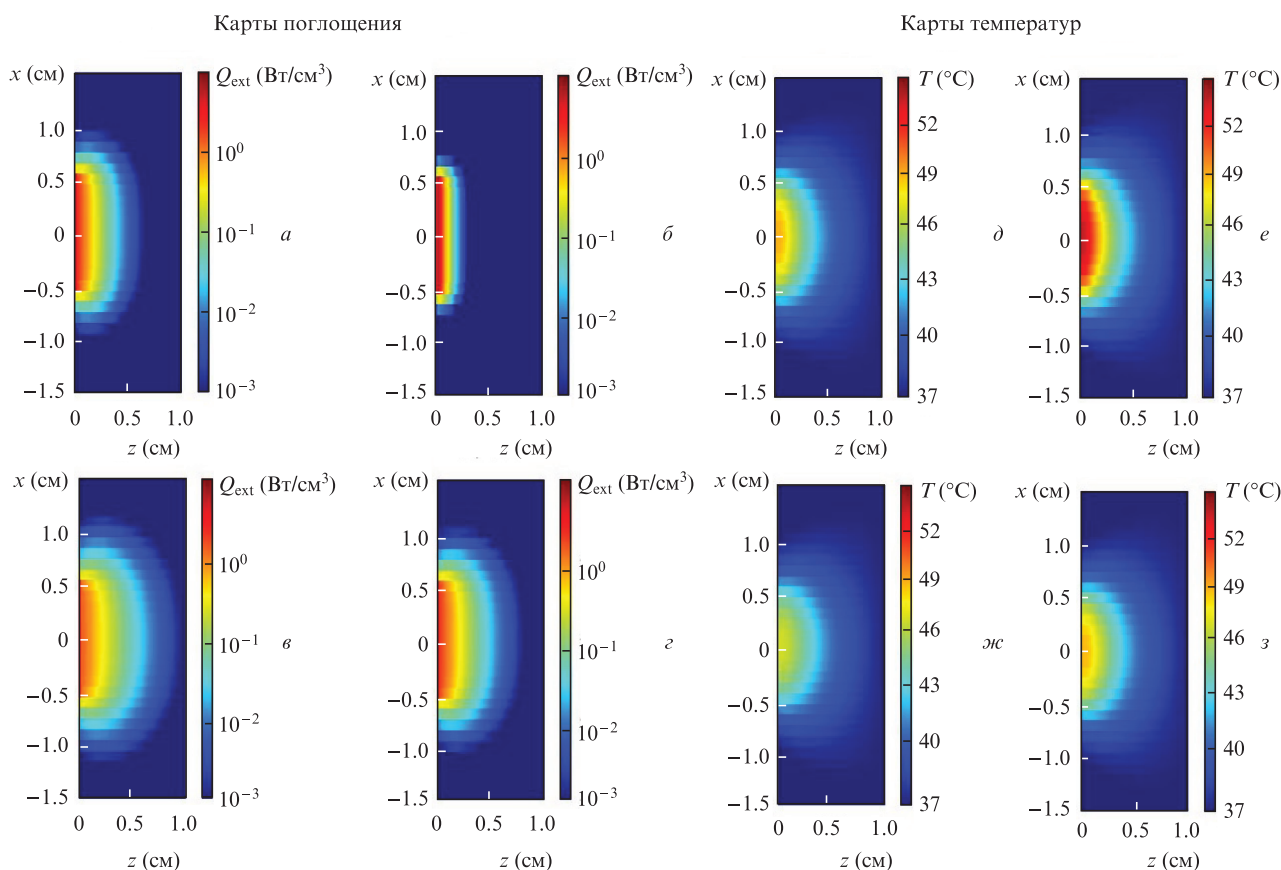


Рис.3. Карты двумерных распределений плотности мощности поглощенного в среде излучения ($a-d$) и температуры ($d-z$) при засветке на длине волны 633 нм (a, b, d, e) и 800 нм ($e, z, ж, з$): без КНЧ ($a, b, d, ж$) и в случае присутствия в нижнем слое КНЧ, сформированных методом лазерной абляции мезопористого кремния в воде, в концентрации 5 мг/мл ($b, z, e, з$). Карты рассчитаны для облучения среды в течение 10 мин пучком излучения сечением 10×10 мм с равномерным распределением интенсивности $I = 500$ мВт/см². Цветной вариант рис.3 помещен на сайте нашего журнала <http://www.quantum-electron.ru>.

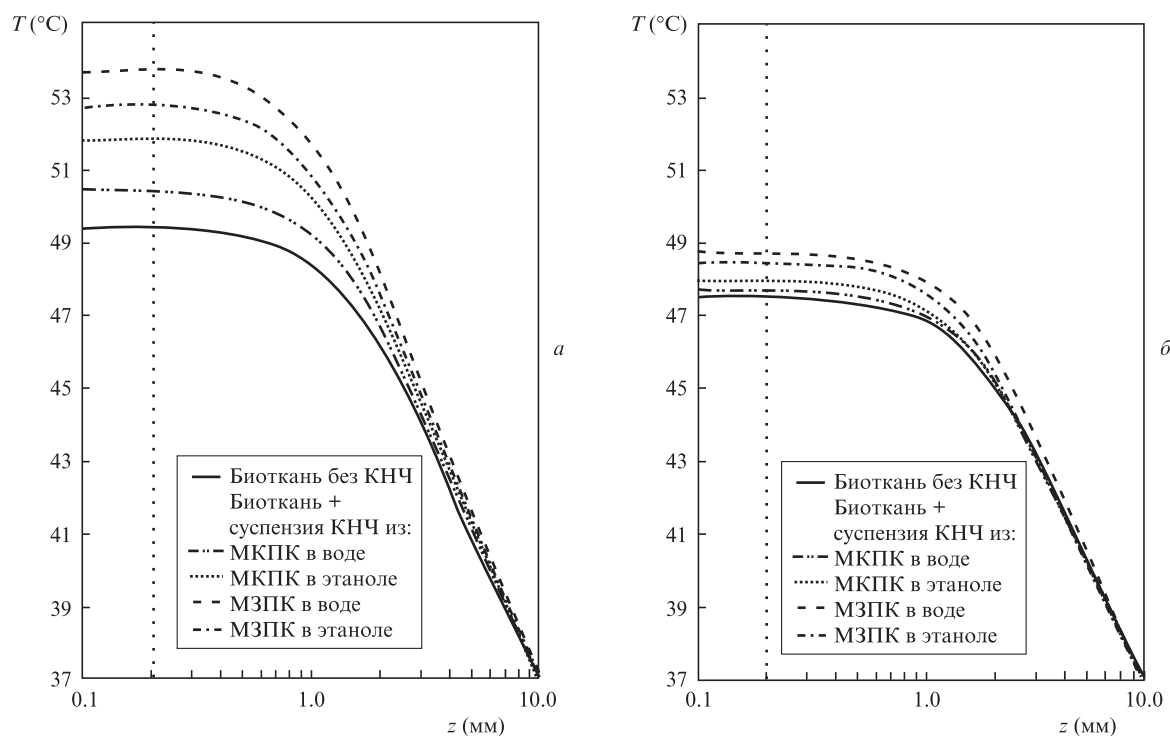


Рис.4. Распределение температуры в среде по глубине в отсутствие КНЧ и в присутствии различных типов КНЧ в опухоли при засветке излучением с длинами волн 633 (a) и 800 нм (b) интенсивностью 500 мВт/см² спустя 600 с после начала облучения. Вертикальные пунктирные линии – границы раздела кожа – опухоль.

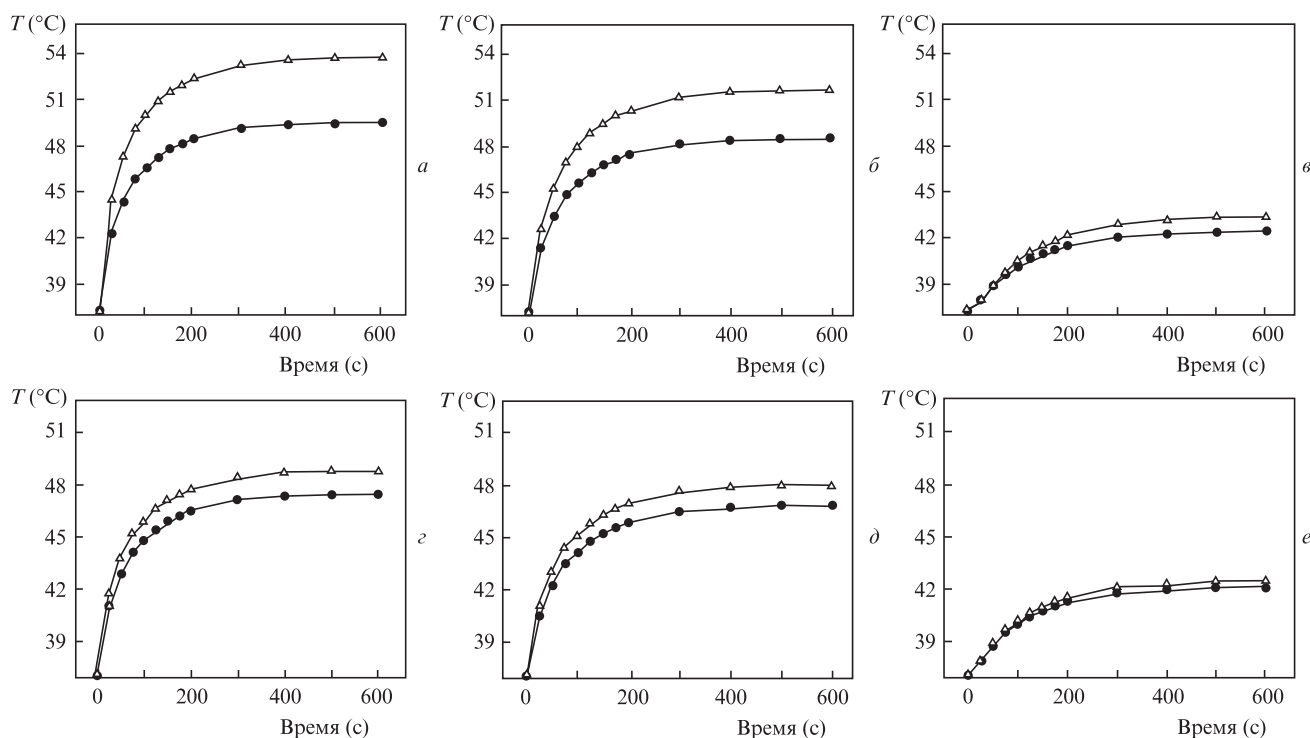


Рис.5. Кинетика нагрева опухоли без КНЧ (●) и в присутствии КНЧ (Δ ; 5 мг/мл) из мезопористого кремния, аблированного в воде, на глубинах $z = 0.2$ (a, c), 1.0 (б, d) и 4.0 мм (в, e) при облучении на длинах волн 633 (a–в) и 800 нм (г–e) с интенсивностью 500 мВт/см².

ответствует стационарной фазе рассматриваемого процесса. В целом же информация о кинетике нагрева биоткани полезна при разработке протоколов проведения гипертермии, в рамках которой необходимо выработать рекомендации по оптимальному времени воздействия, поскольку излишний нагрев может привести к нежелательному нагреву окружающих здоровых тканей.

Как было показано выше, введение в слой опухоли суспензии КНЧ из мезопористого кремния, аблированного в воде, в концентрации 5 мг/мл при использовании излучения с интенсивностью 500 мВт/см² приводит к нагреву модельного объекта вплоть до температуры 54°C (рис.4), тогда как для успешной реализации гипертермии необходима температура $\sim 42^\circ\text{C}$. Следовательно, эффективная гипертермия возможна и при меньших интенсивностях излучения. Дополнительные оценки показали, что интенсивности, необходимые для нагрева рассматриваемой среды до температуры 42°C в отсутствие КНЧ, составляют 200 и 250 мВт/см² для излучений с длинами волн 633 и 800 нм соответственно.

На рис.6 представлены результаты моделирования профиля температуры биоткани без КНЧ и с КНЧ, полученными абляцией мезопористого кремния в воде, с различными концентрациями при облучении модельной среды с $I = 200$ мВт/см² на длине волны 633 нм и с $I = 250$ мВт/см² на длине волны 800 нм. Максимальная толщина слоя опухоли L_{42} , в котором выполняется условие проведения гипертермии, т.е. температура превышает 42°C [6], увеличивается с ростом концентрации КНЧ в опухоли (вставки на рис.6).

При увеличении массовой концентрации КНЧ в опухоли с нуля до 5 мг/мл максимальная глубина нагрева L_{42} меняется от 0.3 до 1.8 мм для длины волны 633 нм и от 0.9 до 1.6 мм для длины волны 800 нм. Полученный результат свидетельствует о том, что, несмотря на большее поглощение на длине волны 633 нм (табл.3) и, соответствен-

но, меньшую глубину проникновения излучения в ткань по глубине (см. рис.3), нагрев опухоли происходит более эффективно, чем в случае использования лазерного пучка с длиной волны 800 нм, по той же причине – большего поглощения излучения.

Рассмотрим точку А ($x = 0, y = 0, z = 1$ мм) внутри слоя опухоли и проследим за влиянием интенсивности излучения и концентрации КНЧ в опухоли на ее температуру. Выбор данной точки обусловлен ее нахождением на оси лазерного пучка и максимальной глубиной, на которой еще возможен эффективный нагрев опухоли (рис.6). На рис.7 показаны изотермы в точке А в двух координатах: интенсивность лазерного излучения и концентрация КНЧ во втором слое.

Одна и та же температура опухоли может быть достигнута при различных концентрациях КНЧ и интенсивностях лазерного излучения. Так, характерная для гипертермии температура 42°C достигается при концентрациях от 0 до 5 мг/мл и интенсивностях от 220 до 170 мВт/см² для длины волны лазерного излучения 633 нм (рис.7,а) и от 255 до 225 мВт/см² для длины волны 800 нм (рис.7,б). Полученный результат в полной мере подтверждает адекватность выбора интервала интенсивностей для проведенных расчетов распределения температур по глубине модельного объекта, представленных на рис.6.

Следует отметить, что полученные оценки величины нагрева хорошо согласуются с результатами других работ, посвященных мониторингу температуры биоткани при нагреве оптическим излучением с близкими характеристиками. Так, в работе [41] при воздействии на ухо кролика излучением с длиной волны 660 нм и интенсивностью 200 мВт/см² нагрев составил от 3.5 до 8°C при полной световой дозе 50–100 Дж/см². Следует сказать, что теплопроводность уха кролика меньше и облучаемая ткань тоньше (около 1 мм), чем в рассмотренном нами случае, что приводит к большему нагреву по сравнению с

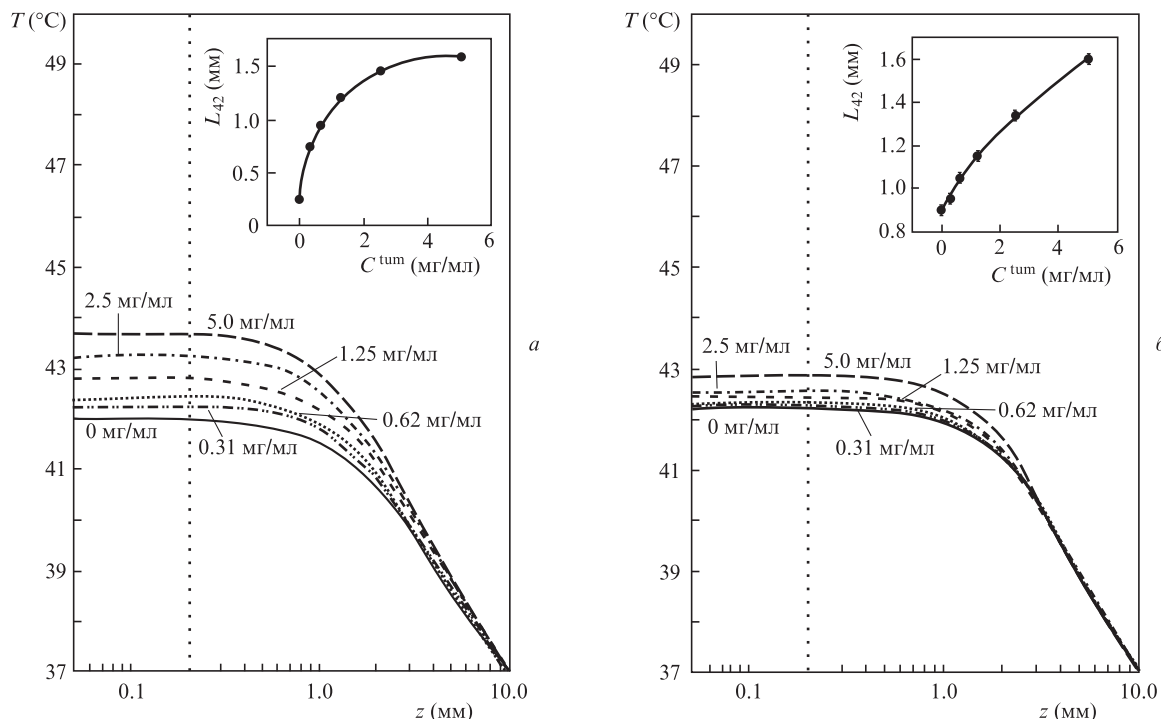


Рис.6. Профили распределения температуры по глубине в модельной среде при различных концентрациях КНЧ, полученных методом лазерной абляции мезопористого кремния в воде, в опухоли при засветке излучением с интенсивностью 200 мВт/см² на длине волны 633 нм (а) и 250 мВт/см² на длине волны 800 нм (б). На соответствующих вставках показаны зависимости максимальных глубин, где температура превышает 42 °С, от концентрации КНЧ во втором слое. Указанная на вставках погрешность равна половине размера воксела в направлении z.

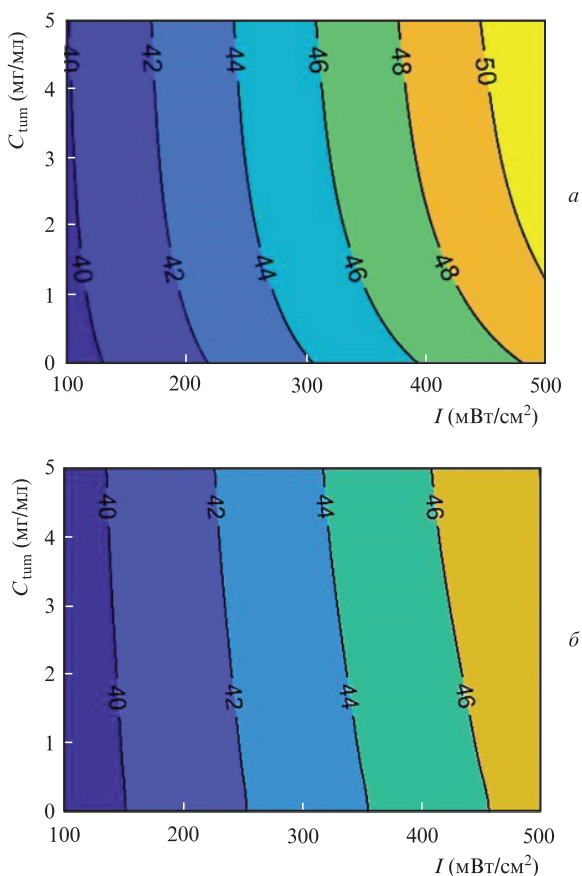


Рис.7. Изотермы нагрева биоткани в точке А (0, 0, 1 мм) для различных концентраций КНЧ в опухоли и интенсивностей лазерных излучений с длинами волн 633 (а) и 800 нм (б).

полученными в настоящей работе оценками. Результаты температурного мониторинга фотодинамической терапии базальноклеточной карциномы в работе [42] показали, что температура ткани при облучении на длине волны 660 нм с интенсивностью 300 мВт/см² в течение 480 с достигала 42 °С, что также довольно хорошо согласуется с полученными в нашей работе результатами для близкой длины волны (633 нм).

4. Заключение

В настоящей работе методом численного моделирования процесса нагрева модельной двухслойной среды с использованием методов Монте-Карло и конечных элементов для расчета карт поглощения и решения нестационарного уравнения теплопроводности соответственно показано, что кремниевые наночастицы, полученные ранее экспериментально методом пикосекундной лазерной абляции микро- и мезопористого кремния в воде и этаноле, являются перспективными для фотогипертермии опухолей. Присутствие КНЧ в биоткани увеличивает эффективность поглощения непрерывного лазерного излучения с длинами волн 633 и 800 нм на глубинах до 1 мм. Продемонстрирована возможность роста максимальной температуры в опухоли, по сравнению с опухолью без КНЧ, на 0,2–4 °С в зависимости как от длины волны и интенсивности лазерного излучения, так и от типов мишеней, используемых при производстве частиц методом лазерной абляции. Наилучший нагрев опухоли достигается при введении в нее КНЧ с максимальными коэффициентами поглощения на соответствующих длинах волн: КНЧ, полученных абляцией мезопористого кремния в воде (для нагрева опухоли излучением с длиной волны

633 нм) и КНЧ, полученных абляцией как мезо-, так и микропористого кремния в воде (для нагрева опухоли излучением с длиной волны 800 нм). Численное моделирование показало, что температуры, при которых реализуется гипертермия ($\sim 42^\circ\text{C}$), могут быть достигнуты при использовании непрерывного лазерного излучения с интенсивностями 200 и 250 мВт/см² для длин волн излучения 633 и 800 нм соответственно. Добавление КНЧ с концентрацией 5 мг/мл в слой опухоли при облучении непрерывным лазерным излучением с длиной волны 633 нм и интенсивностью 200 мВт/см² увеличивает глубину гипертермического воздействия на опухоль с 0.3 до 1.8 мм.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-12-00192).

- Song C.W., Kang M.S., Rhee J.G., Levitt S.H. *Br. J. Cancer*, **41** (2), 309 (1980).
- Fuller K.J., Issels R.D., Slosman D.O., Guillet J.-G., Soussi T., Polla B.S. *Eur. J. Cancer*, **30** (12), 1884 (1994).
- Harmon B.V., Takano Y.S., Winterford C.M., Gobe G.C. *Int. J. Radiat. Biol.*, **59** (2), 489 (1991).
- Abe M., Hiraoka M. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Physics, Chem. Med.*, **47** (4), 347 (1985).
- Kim J.H., Hahn E.W. *Cancer Res.*, **39** (6), 2258 (1979).
- Chatterjee D.K., Diagaradjane P., Krishnan S. *Ther. Deliv.*, **2** (8), 1001 (2011).
- Jha S., Sharma P.K., Malviya R. *Achiev. Life Sci.*, **10** (2), 161 (2016).
- Nomura S., Morimoto Y., Tsujimoto H., et al. *Sci. Rep.*, **10** (1), 1 (2020).
- Behnam M.A., Emami F., Sobhani Z., et al. *Adv. Pharm. Bull.*, **8** (1), 49 (2018).
- Behnam M.A., Emami F., Sobhani Z., Dehghanian A.R. *Iran. J. Basic Med. Sci.*, **21** (11), 1133 (2018).
- Norouzi H., Khoshgard K., Akbarzadeh F. *Lasers Med. Sci.*, **33** (4), 917 (2018).
- Cherukuri P., Glazer E.S., Curley S.A. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62** (3), 339 (2010).
- Tolstik E., Osminkina L.A., Matthäus C., Burkhardt M., et al. *Nanomed. Nanotechnol., Biol. Med.*, **12** (7), 1931 (2016).
- Vervald A.M., Burikov S.A., Scherbakov A.M., et al. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **6** (8), 4446 (2020).
- Howard G.P., Verma G., Ke X., et al. *Nano Res.*, **12**, 837 (2019).
- De Jong W.H., Hagens W.I., Krystek P., et al. *Biomaterials*, **29** (12), 1912 (2008).
- Adabi M., Naghibzadeh M., Adabi M., et al. *Artif. Cells, Nanomed. Biotechnol.*, **45** (4), 833 (2017).
- Skandalakis G.P., Rivera D.R., Rizea C.D., Bouras A., Jesu Raj J.G., Bozec D., Hadjipanayis C.G. *Int. J. Hyperth.*, **37** (2), 3 (2020).
- Ксенофонтова О.И., Васин А.В., Егоров В.В. и др. *ЖТФ*, **84** (1), 67 (2014) [*Techn. Phys. J.*, **59** (1), 66 (2014)].
- Park Y., Yoo J., Kang M.-H., Kwon W., Joo J. *J. Mater. Chem. B*, **7** (41), 6271 (2019).
- Bisi O., Ossicini S., Pavesi L. *Surf. Sci. Rep.*, **38** (1), 1 (2000).
- Pavesi L. *La Riv. del Nuovo Cim.*, **20** (10), 1 (1997).
- Sviridov A.P., Andreev V.G., Ivanova E.M., et al. *Appl. Phys. Lett.*, **103** (19), 193110 (2013).
- Tamarov K.P., Osminkina L.A., Zinovyev S.V., et al. *Sci. Rep.*, **4** (1), 1 (2014).
- Sviridov A.P., Osminkina L.A., Kharin A.Yu., et al. *Nanotechnol.*, **28** (10), 105102 (2017).
- Заботнов С.В., Кашаев Ф.В., Шулейко Д.В. и др. *Квантовая электроника*, **47** (7), 638 (2017) [*Quantum Electron.*, **47** (7), 638 (2017)].
- Osminkina L.A., Tamarov K.P., Sviridov A.P., et al. *J. Biophoton.*, **5** (7), 529 (2012).
- Park J.-H., Gu L., von Maltzahn G., Ruoslahti E., Bhatia S.N., Sailor M.J. *Nature Mater.*, **8**, 331 (2009).
- Lee C., Kim H., Hong C., Kim M., et al. *J. Mater. Chem.*, **18** (40), 4790 (2008).
- Hong C., Lee J., Zheng H., Hong S.-S., Lee C. *Nanoscale Res. Lett.*, **6** (1), 321 (2011).
- Chaix A., Cheikh K.E., Bouffard E., et al. *J. Mater. Chem. B*, **4** (21), 3639 (2016).
- Belamie E., Maillard P., Sailor M.J., Garcia M., Durand J.-O., Cunin F. *Chem. Commun.*, **49** (39), 4202 (2013).
- Xiao L., Gu L., Howell S.B., Sailor M.J. *ACS Nano*, **5** (5), 3651 (2011).
- Заботнов С.В., Куракина Д.А., Кашаев Ф. В. и др. *Квантовая электроника*, **50** (1), 69 (2020) [*Quantum Electron.*, **50** (1), 69 (2020)].
- Al-Kattan A., Nirwan V.P., Popov A., et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **19** (6), 1563 (2018).
- Kharin A.Yu., Lysenko V.V., Rogov A., et al. *Adv. Opt. Mater.*, **7** (13), 1801728 (2019).
- Oleshchenko V.A., Kharin A.Yu., Alykova A.F., et al. *Appl. Surf. Sci.*, 145661 (2020).
- Zabotnov S.V., Skobelkina A.V., Sergeeva E.A., et al. *Sensors*, **20** (17), 4874 (2020).
- Скобелкина А.В., Кашаев Ф.В., Колчин А.В. и др. *Письма в ЖТФ*, **46** (14), 13 (2020) [*Techn. Phys. Lett.*, **46**, 687 (2020)].
- Тучин В.В. *Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях* (М.: Физматлит, 2010, с.47).
- Kurakina D., Khilov A., Shakhova M., Orlinkaya N., Sergeeva E., Meller A., Turchin I., Kirillin M. *J. Biomed. Opt.*, **25** (6), 063804 (2019).
- Мироньчева А.М., Кирилин М.Ю., Хилов А.В. и др. *СТМ*, **12** (3), 47 (2020) [*Sovremennye Tehnologii v Medicine*, **12** (3), 47 (2020)].
- Kana E.T., Bollanti S., Di Lazzaro P., Murra D., Bouba O., Onana M.B. *Opt. Commun.*, **264** (1), 187 (2006).
- Salomatina E.V., Jiang B., Novak J., Yaroslavsky A.N. *J. Biomed. Opt.*, **11** (6), 64026 (2006).
- Roggan A., Friebel M., Doerschel K., Hahn A., Mueller G.J. *J. Biomed. Opt.*, **4** (1), 36 (1999).
- Brocato T.A., Coker E.N., Durfee P.N., Lin Y.-S., Townson J., Wyckoff E.F., Cristini V., Brinker C.J., Wang Z. *Sci. Rep.*, **8**, 7538 (2018).
- Krylov I.V., Akasov R.A., Rocheva V.V., et al. *Front. Chem.*, **8**, 295 (2020).
- Kirillin M.Yu., Shirmanova M.V., Sirotkina M.A., et al. *J. Biomed. Opt.*, **14** (2), 21017 (2009).
- Wang L., Jacques S.L., Zheng L. *Comput. Methods Programs Biomed.*, **47** (2), 131 (1995).
- Loginova D.A., Sergeeva E.A., Fiks I.I., Kirillin M.Yu. *J. Biomed. Photon. Eng.*, **3** (1), 10303 (2017).
- Manuchehrabadi N., Chen Y., LeBrun A., Ma R., Zhu L. *J. Biomech. Eng.*, **135** (12), 2013 (2013).
- Pennes H.H. *J. Appl. Physiol.*, **1** (2), 93 (1948).
- Ricketts P.L., Mudaliar A.V., Ellis B.E., Pullins C.A., Meyers L.A., Lanz O.I., Scott E.P., Diller T.E. *Int. J. Heat Mass Transf.*, **51** (23), 5740 (2008).
- Xu F., Lu T.J., Seffen K.A., Ng E.Y.K. *Appl. Mech. Rev.*, **62** (5), 2009 (2009).
- Bass L.P., Nikolaeva O.V., Bykov A.V., Kirillin M.Yu. *J. Biomed. Photon. Eng.*, **3** (1), 10311 (2017).
- Deng Z.-S., Liu J. *Numer. Heat Transf. Part A Appl.*, **46** (6), 587 (2004).
- Gnyawali S.C., Chen Y., Wu F., et al. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **46** (2), 159 (2008).
- Ng E.Y.K., Tan H.M., Ooi E.H. *Burns*, **35** (7), 987 (2009).
- Xu Y., Long S., Yang Y., Zhou F., et al. *Theor. Biol. Med. Model.*, **16** (1), 1 (2019).