

Лазерный фототермолиз биотканей с использованием плазмонно-резонансных наночастиц

И.Л.Максимова, Г.Г.Акчури, Г.С.Терентюк, Б.Н.Хлебцов, Г.Г.Акчури м.л.,
И.А.Ермолаев, А.А.Скапов, Е.М.Ревзина, В.В.Тучин, Н.Г.Хлебцов

Проведено численное моделирование пространственного распределения температуры в биологических тканях при лазерном взаимодействии с плазмонно-резонансными наночастицами. Получены экспериментальные термограммы модельных объектов и реальных биотканей in vivo при различной глубине локализации наночастиц и различных режимах лазерного воздействия. Представленные результаты необходимы для разработки методов лазерного фототермолиза злокачественных новообразований.

Ключевые слова: фототермолиз, плазмонный резонанс, биоткань, наночастицы.

1. Введение

Как известно, уникальные оптические свойства плазмонно-резонансных наночастиц совместно с высокой специфичностью биомолекулярного узнавания открывают новые возможности для их применений в биомедицинской диагностике [1], направленной доставки лекарств [2], оптической визуализации и фототермической терапии [3, 4]. В работах [5, 6] рассматриваются возможности оптимизации параметров наночастиц и режимов лазерного облучения для фототермического воздействия в онкологии.

Применение плазмонно-резонансных наночастиц в биомедицине имеет два основных аспекта: биоспецифическое «нацеливание» на определенные ткани или клетки и оптический плазмонный резонанс [1–5]. Адресное накопление частиц внутри биологической цели или около нее может быть достигнуто пассивным или активным путем. В первом случае нефункционализированные инертные частицы аккумулируются внутри заданной биологической цели вследствие размерно-обусловленных эффектов. Например, наночастицы с кремниевым ядром и золотой оболочкой с внешним диаметром 130 нм проникают через стенки сосудов и накапливаются в тканях злокачественных опухолей, имеющих высокую васкуляризацию вследствие неангиогенеза, а также повышенной пористости стенок сосудов [7]. Второй, активный подход основан на использовании конъюгатов частиц с биоспецифическими молекулами, например опухоль-специфи-

ческими антителами, которые могут обеспечить их специфическую доставку к злокачественным клеткам. Такая процедура образования конъюгатов называется функционализацией [8], и термин «конъюгат» часто используется для обозначения функционализированных наночастиц [9, 10]. Оптический плазмонный резонанс вызван когерентными колебаниями свободных электронов металла под действием электрической компоненты световой волны. Эти колебания приводят к увеличению рассеяния и поглощения света на резонансных длинах волн, обусловленных мультипольностью тензора поляризуемости. При воздействии лазерным излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения наночастиц, можно достичь локального нагрева наночастиц и окружающих их клеток или локализованного выделения инкапсулированного лекарственного вещества. Первый способ лежит в основе фототермической терапии [4], тогда как второй тесно связан с адресной доставкой лекарств [2, 11].

Для того чтобы осуществить эффективную фототермическую терапию злокачественных новообразований, необходимо согласовать три важных фактора: длину волны лазерного излучения, максимум поглощения излучения золотыми наноструктурами, которые используются как селективные поглотители, и спектральную прозрачность биоткани для лазерных импульсов. Как известно, оптическое окно прозрачности биоткани соответствует ближней ИК области спектра и ограничено диапазоном 750–1100 нм. Нижняя граница диапазона связана с сильным рассеянием коротковолнового излучения в биотканях и поглощением света меланином и кровью, а верхний предел обусловлен спектром поглощения воды. Спектральное смещение плазмонных резонансов в ближний ИК диапазон является принципиальным моментом для фототермической терапии и может быть осуществлено только при использовании структурированных наночастиц или наностержней [12, 13], т. к. обычные золотые наносферы обладают нерезким резонансом только в видимой области.

Использование золотых наностержней и нанооболочек позволяет перестраивать плазмонный резонанс в широком спектральном диапазоне (от 600 до 1500 нм) путем изменения осевого коэффициента наностержней или

И.Л.Максимова, Г.Г.Акчури, Г.С.Терентюк, Г.Г.Акчури, м.л.,
И.А.Ермолаев, А.А.Скапов, Е.М.Ревзина, В.В.Тучин. Саратовский
государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, Россия,
410012 Саратов, ул. Астраханская, 83;
e-mail: irina_mksmv@yahoo.com, AkchurinGG@mail.ru,
vetklinika@front.ru, iermolaev@rambler.ru, Skaptsov@yandex.ru,
lesya16@bk.ru, tuchin@sgu.ru

Б.Н.Хлебцов, Н.Г.Хлебцов. Саратовский государственный универ-
ситет им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астра-
ханская, 83; Институт биохимии и физиологии растений и микроор-
ганизмов РАН, Россия, 410049 Саратов, просп. Энтузиастов, 13;
e-mail: khlebtsov@ibppm.sgu.ru

Поступила в редакцию 7 марта 2008 г., после доработки – 25 апреля
2008 г.

соотношения между диаметром ядра (SiO_2) и толщиной золотой оболочки (Au). Для экспериментов, описанных в данной работе, использованы плазмонно-резонансные золотые наноболочки, изготовленные в лаборатории биосенсоров и наноразмерных структур ИБФРМ РАН (Саратов).

2. Теоретическое моделирование

2.1. Пространственное распределение поглощенного лазерного излучения

Теоретическая часть нашего исследования состоит в моделировании пространственного распределения поглощенных фотонов при распространении электромагнитной волны через систему дискретных частиц с учетом многократного светорассеяния. С помощью компьютерного моделирования методом Монте-Карло рассчитано диффузное рассеяние лазерного излучения с длиной волны 808 нм в дисперсной системе золотых наночастиц. Моделирование осуществлялось для золотых сферических наноболочек с ядром из SiO_2 . Диаметр ядра составлял 140 нм, толщина золотой оболочки была равна 15 нм. Максимум экстинкции таких частиц расположен вблизи $\lambda \sim 800$ нм. При моделировании рассчитывались траектории 10^7 фотонов. Для каждого фотона с помощью генератора случайных чисел разыгрывалась цепочка случайных событий, состоящих в перемещении фотона на некоторые расстояния, в рассеянии на частице или поглощении. Вероятность рассеяния в заданном направлении при каждом акте рассеяния определялась согласно теории Ми для частицы с заданными диаметром кремниевого ядра и толщиной золотой оболочки. Реализация рассеяния или поглощения при каждом акте взаимодействия фотона с частицей также является случайным процессом, вероятность которого определяется соотношением между коэффициентами экстинкции и рассеяния. Значения действительной и мнимой частей коэффициента преломления золота с учетом дисперсии в интересующем спектральном диапазоне были взяты из экспериментальных работ [14–16].

При расчетах использовалась усредненная по поляризации угловая зависимость интенсивности рассеяния, эффектами поляризации пренебрегалось. Если учесть ре-

зультаты нашей работы [17], то такое усреднение в случае неполяризованного падающего пучка и многократного режима рассеяния приводит к погрешности, не превышающей нескольких процентов.

На рис.1 показано пространственное распределение поглощенной мощности оптического излучения, частота которого совпадает с частотой плазмонного резонанса для золотых наноболочек с ядром из SiO_2 , равномерно распределенных в воде. При моделировании предполагалось, что падающее излучение распространяется перпендикулярно поверхности бесконечно протяженного в горизонтальном направлении слоя, содержащего наночастицы (показано на рисунке стрелкой). Изменения концентрации частиц и, соответственно, режимов рассеяния (от однократного к многократному) приводят к изменениям в пространственном распределении поглощенной мощности. При высокой концентрации частиц излучение лазера поглощается преимущественно вблизи поверхности, а при малой концентрации оно может проникать значительно глубже. На рис.1 градации оттенков серого соответствуют различной плотности поглощенных в данной точке фотонов.

Допустимость использования модели бесконечной в поперечном направлении среды при расчетах пространственного распределения поглощенных фотонов обусловлена малостью диаметра лазерного пучка (2 мм) по сравнению с диаметром кюветы (10 мм), в которой находится суспензия наночастиц. Как показывают расчеты, доля фотонов, достигающих стенок кюветы, не превышает сотых долей процента, и пренебрежение граничными эффектами в данном случае практически не влияет на конечный результат.

В реальных случаях использования гипертермии новообразований наиболее вероятны ситуации, когда опухоль расположена не на поверхности биоткани, а на некоторой глубине. Следовательно, если удастся обеспечить селективное накопление частиц в опухолевой ткани, то их концентрация будет максимальной также на некотором расстоянии от поверхности. Задача состоит в гипертермии такой опухоли без повреждения вышележащих тканей. Представленные ниже модельные расчеты пространственного распределения поглощенных фотонов позволяют оценить, на какой максимальной глубине за-

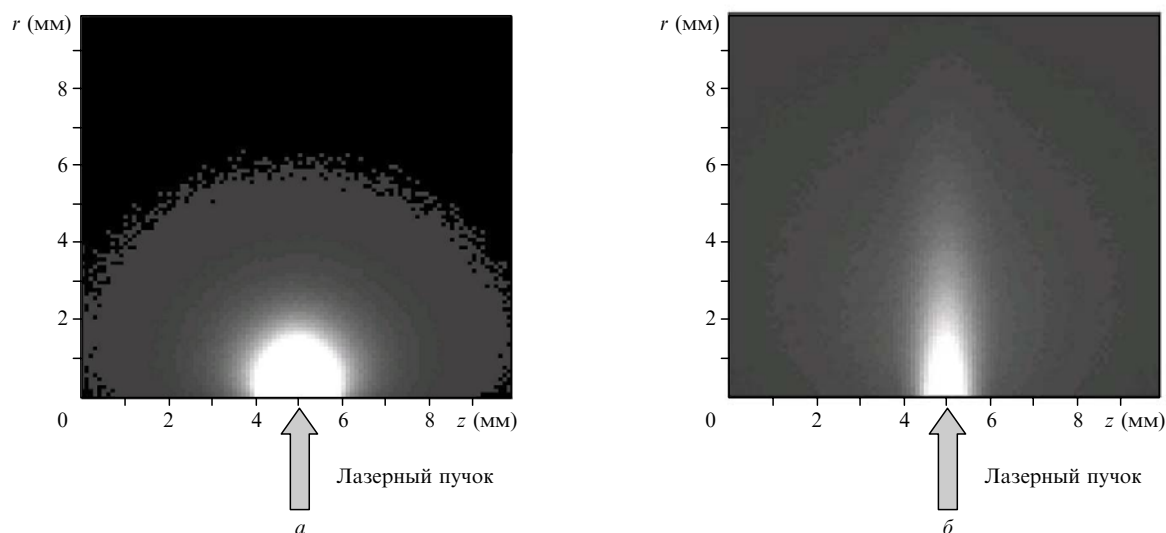


Рис.1. Компьютерное моделирование пространственного распределения поглощенной интенсивности в суспензии наночастиц при их концентрации 5×10^9 (а) и 1×10^9 мл⁻¹ (б).

легания области повышенной концентрации частиц можно добиться существенного уровня поглощенной энергии, достаточного для повышения в этой области температуры на заданную величину. При расчетах биоткань моделировалась системой слабопоглощающих сферических частиц с показателем преломления $1.44 + i0.0001$, погруженных в среду с показателем преломления 1.34. Одним из способов увеличения объемной плотности поглощенной лазерной энергии в требуемой области является фокусировка лазерного пучка. Компьютерное моделирование должно помочь оценить эффективность такой фокусировки в реальной биоткани, когда пучок размыт вследствие рассеяния. При моделировании рассмотрены случаи параллельного пучка падающего излучения и пучка, сфокусированного в центре слоя или сферического объема с наночастицами.

Интересно также рассмотреть ситуации, когда диаметр лазерного пучка сравним с диаметром области высокой концентрации наночастиц или больше него. При расчетах форма области скопления наночастиц считалась сферической. Как видно из представленных на рис.2 ре-

зультатов, при освещении широким параллельным пучком большая часть фотонов поглощается в передней половине указанной области (область II), тогда как при фокусировке пучка в ее центр поглощенные фотоны локализованы вблизи перетяжки пучка и на передней поверхности данной сферической области. Оттенки серого (шкала справа) соответствуют плотности поглощенных фотонов на площади 10 мкм^2 в диапазоне $0 - 0.01\%$ от полного числа падающих фотонов.

2.2. Расчет температурных полей

При расчете температурных эффектов, возникающих в результате поглощения наночастицами энергии лазерного излучения, необходимо учитывать ограниченность объема суспензии золотых частиц и эффекты теплоотдачи на границах кюветы, поскольку вследствие термодиффузии область повышенных температур значительно превышает область, в которой локализована большая часть поглощенных фотонов.

Осевая симметрия расчетной области позволяет моделировать тепловые процессы на основе двумерного

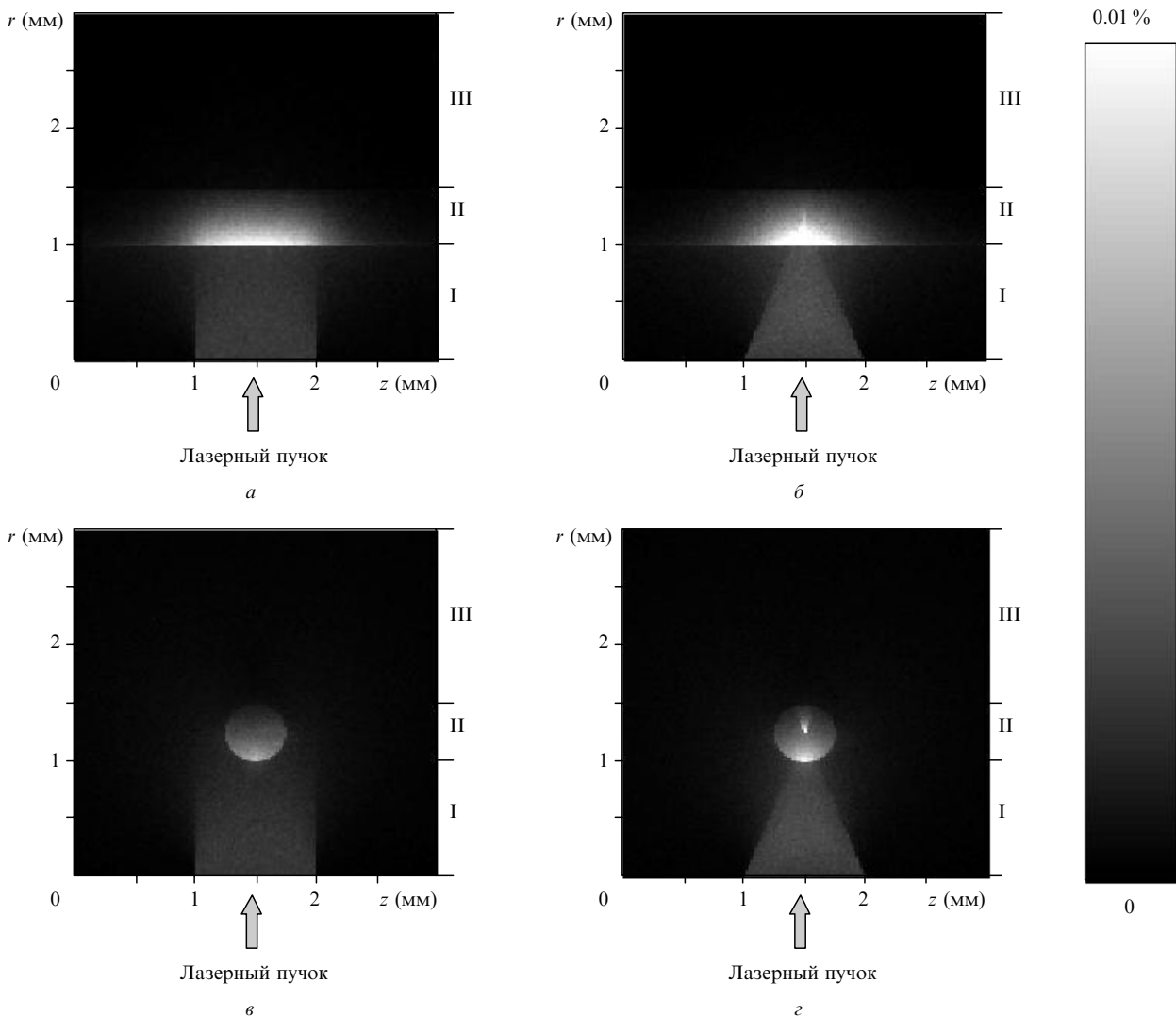


Рис.2. Компьютерное моделирование пространственного распределения поглощенной мощности в структурированных системах, содержащих наночастицы: *a, б* – слоистая структура, слой I толщиной 1 мм содержит слабопоглощающие рассеивающие частицы (объемная доля частиц 0.1, диаметр 0.5 мкм), слой II толщиной 0.5 мм помимо слабопоглощающих частиц содержит золотые наноболочки толщиной 15 нм с диаметром кремниевого ядра 140 нм, слой III, как и слой I, содержит слабопоглощающие рассеивающие частицы; *в, з* – внутри среды с рассеивающими частицами расположена сфера диаметром 0.5 мм, в которой помимо рассеивающих частиц содержатся плазмонно-резонансные золотые наноболочки с теми же параметрами, что и на рис.*a, б*.

уравнения Пуассона, записанного в цилиндрической системе координат [20]:

$$\operatorname{div}[\lambda \operatorname{grad} T(r, z)] = Q(r, z),$$

где λ – коэффициент теплопроводности; r и z – поперечная и продольная координаты; $T(r, z)$ – распределение температуры; $Q(r, z)$ – мощность внутреннего тепловыделения, обусловленного поглощением лазерного излучения. Тепловые свойства воды и стенки кюветы считались постоянными, ось симметрии расчетной области совпадала с оптической осью лазерного пучка.

Теплообмен на границах моделировался граничными условиями

$$\lambda \frac{\partial T}{\partial r} \Big|_{r=R} = \alpha_1 (T|_{r=R} - T_0), \quad \lambda \frac{\partial T}{\partial z} \Big|_{z=0} = \alpha_2 (T|_{z=0} - T_0),$$

где α_1, α_2 – коэффициенты теплоотдачи на боковых и открытой границах области; T_0 – температура окружающей среды, которая при моделировании принималась равной 25°C .

Уравнение Пуассона решалось методом конечных элементов Галеркина (слабая формулировка). Температура аппроксимировалась линейной комбинацией базисных функций (функций формы) на линейных треугольных конечных элементах. При решении системы алгебраических уравнений применялся метод Гаусса для ленточных матриц. Расчеты проводились на неравномерной конеч-элементной сетке с общим числом узлов 1800.

Были рассчитаны изотермы стационарных температурных полей для тепловых источников $Q(r, z)$, полученных в результате компьютерного моделирования для частиц с концентрациями 5×10^9 и 1×10^9 мл $^{-1}$, которые содержатся внутри цилиндрических объемов с теми же геометрическими размерами, что и у используемых в эксперименте кювет типа «эппендорф» (диаметр кюветы 10 мм, высота 40 мм). В случае большей концентрации частиц максимум температуры находится близко к поверхности жидкости и равен 63.4°C . У боковых стенок в верхней части кюветы температура снижается до 62.2°C вследствие теплоотдачи как с поверхности, так и через боковые стенки. В рассматриваемом рассеивающем объ-

еме наибольший перепад температур $T_{\max} - T_{\min} = 24.5^\circ\text{C}$. Во втором случае, когда концентрация частиц равна 1×10^9 мл $^{-1}$, общий нагрев меньше, однако максимум температуры, равный 45.4°C , находится на расстоянии около 4 мм от поверхности, т. е. значительно глубже, чем при высокой концентрации частиц. Наибольший перепад температур составляет 15.2°C . У боковых стенок со стороны входной части кюветы температура на 1.1°C ниже, чем в центре кюветы.

Уменьшение температуры вдоль оси кюветы связано с экстинкцией лазерного излучения по мере распространения в глубь среды. Более низкая температура у боковых стенок со стороны передней поверхности кюветы объясняется теплоотдачей как через боковые стенки, так и с поверхности жидкости, однако на глубине более 8 мм теплоотдача с поверхности жидкости практически перестает сказываться. Полученные в результате численного моделирования температурные распределения хорошо согласуются с результатами экспериментов и свидетельствуют о том, что при высокой концентрации частиц область повышенной температуры локализована вблизи поверхности и нагрева нижележащих слоев почти не происходит. Существенным результатом данного моделирования является также подтверждение того факта, что вследствие поверхностной теплоотдачи даже при равномерном распределении наночастиц в среде максимальный нагрев может наблюдаться не на поверхности слоя, а на некоторой глубине. Еще более выражены эти эффекты при неравномерном распределении наночастиц в исследуемом объеме. Данной ситуации соответствуют результаты расчета температурных полей, представленные на рис.3. Следовательно, истинная температура глуболежащих слоев биоткани может быть выше поверхностной температуры, регистрируемой тепловизором.

3. Эксперимент

Экспериментальные исследования включали в себя измерение пространственного распределения температуры суспензии золотых частиц различной концентрации в пробирках типа эппендорф и биотканях *in vivo* при различной глубине введения наночастиц. Для бесконтактного измерения и регистрации пространственного распределения температуры исследуемых объектов в ра-

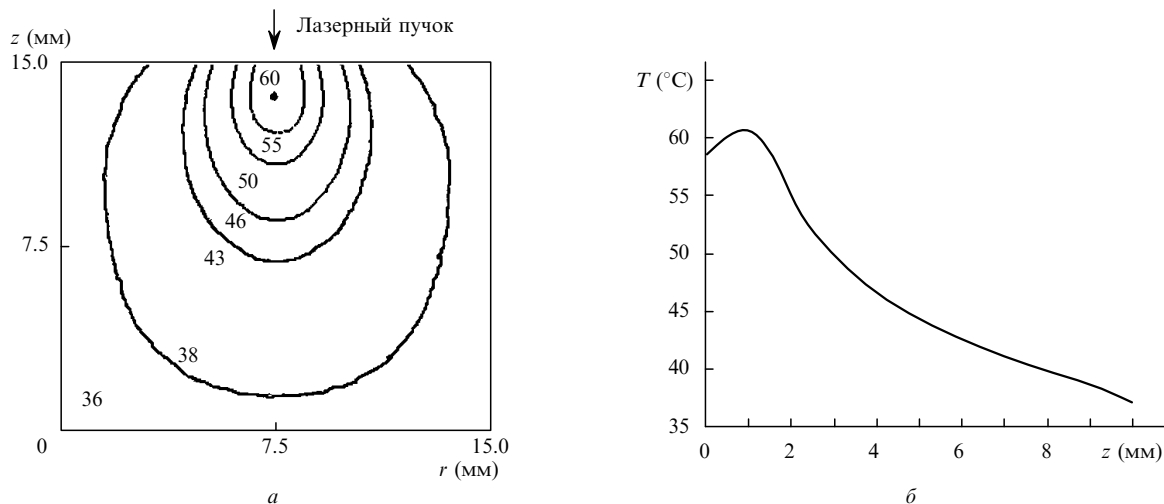


Рис.3. Результаты температурных расчетов для случая лазерного воздействия на слоистую систему, представленную на рис.2,а: изотермы, цифры у кривых соответствуют температуре в градусах Цельсия (а), и распределение температуры по глубине (б).

боте использовался ИК тепловизор IRISYS 4010 (Infrared Integrated System Ltd, Великобритания). Этот тепловизор имеет неохлаждаемую болометрическую матрицу, его чувствительность (разность температур, эквивалентная шуму) составляет 0.15°C , диапазон регистрируемых температур простирается от -10 до $+250^\circ\text{C}$. Скорость сканирования составляет восемь кадров в секунду, карта памяти тепловизора позволяет регистрировать до 6000 термограмм размером 120×160 пикселей. Минимальное расстояние от объектива до поверхности объекта для достижения отчетливой фокусировки составляет 15 см, пространственное разрешение – не менее 0.3 мм. Анализ получаемых термограмм осуществляется с помощью программного пакета Imager IRISYS 4000.

Для объективного контроля температуры при лазерном воздействии необходимо, чтобы на результаты тепловизионных измерений не влияло рассеянное лазерное излучение. Данное условие выполняется, так как диапазон длин волн, воспринимаемых тепловизором IRISYS 4010, составляет 8–14 мкм, а длина волны используемого в данной работе полупроводникового лазера равна 808 нм.

На рис.4 представлены термограммы, измеренные для коллоидного раствора золотых наночастиц с ядром из SiO_2 в цилиндрической кювете. Четкие границы нагретой области соответствуют границам кюветы. Излучение лазера распространялось параллельно оси кюветы, термограммы регистрировались с ее боковой стороны. Такая конфигурация позволяет получить профиль распределения температуры по глубине кюветы с некоторой постоянной погрешностью. Независимые оценки температуры с помощью термодпары показали, что в рассматриваемом диапазоне температур данная погрешность не превышает 2°C . Отсутствие резонансного поглощения стенками кюветы в спектральном диапазоне 6–12 мкм позволяет сопоставить температуру в центре кюветы и на ее боковой поверхности. Образцы облучались непрерывным полупроводниковым лазером PhotoThera с длиной волны 808 нм и выходной мощностью 2 Вт. Диаметр гауссова пучка на уровне $1/e^2$ составлял около 5 мм, что соответствует средней плотности мощности примерно 10 Вт/см^2 . Слева и снизу от термограмм представлены профили распределений температуры вдоль светлых линий на термограмме (направление лазерного пучка показано стрелкой).

Тепловое воздействие лазерного излучения на биоткани основывается на поглощении излучения и преобразовании его энергии в тепло. Эффективность воздействия зависит как от его температуры, так и от длительности. При температуре до 45°C каких-либо необратимых повреждений ткани не ожидается (гибель клеток может произойти лишь при достаточно длительном нагреве).

При температуре около 60°C достаточно быстро наступает денатурация белков. Она может быть полной или частичной, обратимой или необратимой. Во многом степень денатурации зависит от времени воздействия. Скорости денатурации различных белковых структур могут сильно различаться. В реальных условиях критическая температура начала денатурации большинства компонентов ткани составляет около 57°C .

Заметное обезвоживание биологических тканей начинается при температуре около 70°C . При достижении температуры кипения воды внутритканевая вода превращается в пар, при этом создается значительное избыточное давление. При медленном нагреве образующийся пар успевает выйти из объема биоткани через множество пор, которые в ней обычно имеются или образуются под напором пара, а также в результате термической деградации матрикса. Такой процесс называют фотопарением. Скорость нагрева ткани, имеющей температуру около 100°C , существенно уменьшается из-за значительных затрат энергии на парообразование. После испарения воды высушенная ткань быстро нагревается до температуры 150°C , при которой начинается процесс карбонизации. При карбонизации из органических молекул выходит водород и образуется мелкодисперсный углерод (сажа), т. е. происходит обугливание.

В работе представлены результаты экспериментальных исследований температуры кожи лабораторных животных *in vivo* при подкожном и внутримышечном введении суспензии золотых наночастиц. Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах в соответствии с нормами гуманного обращения с животными по методике, одобренной комитетом по этике ГОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета (протокол № 13 от 10.04.2007). Находящиеся под общей анестезией животные фиксировались в горизонтальном положении на спине, перед введением наночастиц живот выбривался от диафрагмы до лонного сочленения. Сим-

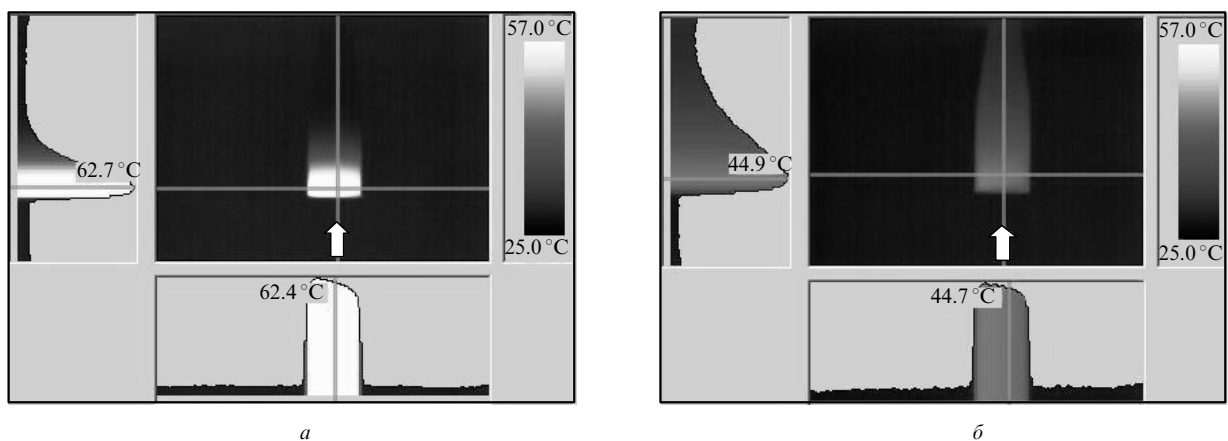


Рис.4. Термограмма суспензии плазмонно-резонансных золотых наночастиц в стандартной пробирке типа эппендорф объемом 1.5 мл после облучения в течение 2 мин в непрерывном режиме излучением мощностью 2 Вт при концентрации частиц 5×10^9 (а) и 0.61×10^9 мл $^{-1}$ (б); направление распространения излучения показано стрелкой.

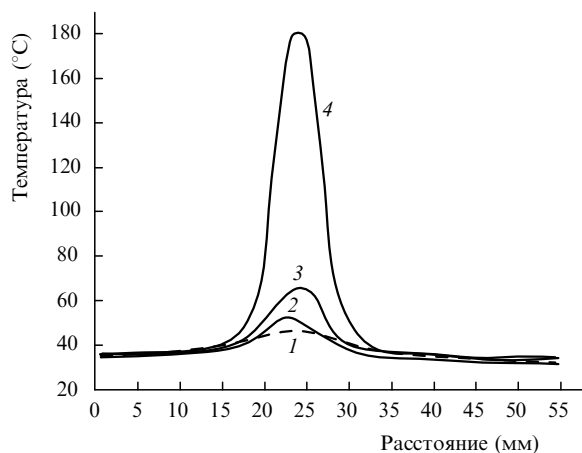


Рис.5. Термограммы кожи крысы *in vivo* непосредственно после лазерного облучения в течение 30 с: 1 – лазерное воздействие на участок без наночастиц; 2 – внутримышечное введение 0.1 мл золотых наночастиц на глубину около 5 мм от поверхности кожи; 3 – подкожное введение (1 мм от поверхности); 4 – внутрикожное введение (0.5 мм от поверхности).

метрично средней линии живота маркировалось по три участка с каждой стороны. В участки справа от средней линии вводилось по 0.1 мл суспензии золотых наночастиц на глубину от 0.5 до 5 мм. Симметричные участки слева от средней линии использовались для контроля температуры при лазерном воздействии без наночастиц. Расстояние от торца волоконного световода лазера до поверхности кожи составляло 10 мм. Временной интервал между введением наночастиц и началом лазерного воздействия составлял 2–4 мин.

На участке с глубиной введения наночастиц 0.5 мм коагуляция ткани наблюдалась уже спустя 10 с при непрерывном лазерном воздействии. Визуально это проявлялось в появлении белого ожогового пятна. При дальнейшем воздействии на этом участке происходило выпаривание жидкости и обугливание биоткани. Регистрируемая при этом максимальная температура в центре пятна достигала 180 °С (рис.5). Контрольный участок без на-

ночастиц при том же режиме лазерного облучения нагревался только до 46 °С. Такая температура не приводит к необратимым повреждениям ткани, если длительность нагрева не превышает нескольких минут.

При введении наночастиц на глубину 1 мм максимальная температура в центре пятна после 30-секундного лазерного воздействия достигала 65 °С. В большинстве случаев это приводило к визуально наблюдаемым ожоговым проявлениям, подтверждаемым также данными последующих гистологических анализов.

При внутримышечном введении наночастиц на глубину около 5 мм визуальных изменений на поверхности кожи животного после лазерного воздействия не наблюдалось, однако регистрируемая тепловизором температура в центре пятна достигала 52 °С, что в среднем на 6 °С выше температуры, регистрируемой при тех же условиях облучения на контрольном участке без наночастиц. Согласно результатам компьютерного моделирования, при такой локализации участка с наночастицами температура в глубоких слоях биоткани может существенно превышать регистрируемую тепловизором поверхностную температуру (см. рис.3,б). Данный эксперимент имеет большое значение для обоснования возможности гипертермии не только поверхностных, но и более глубоко расположенных опухолей. Полученные результаты доказывают, что фототермолиз таких опухолей возможен без повреждения вышележащих тканей. Данный вывод подтверждается также результатами гистологических исследований.

Независимо от способа введения наночастиц и температуры, достигаемой в центре области нагрева, размер самой области, в которой температура превышает температуру окружающих тканей (ширина температурного распределения на полувысоте), практически одинаков и составляет около 1 см. Полученные в экспериментах на животных *in vivo* значения температуры при местном инъекционном введении наночастиц превышают температуры, наблюдаемые в аналогичных экспериментах по лазерному нагреву коллоидного раствора золотых наночастиц в кювете (см. рис.4). Это может объясняться вы-

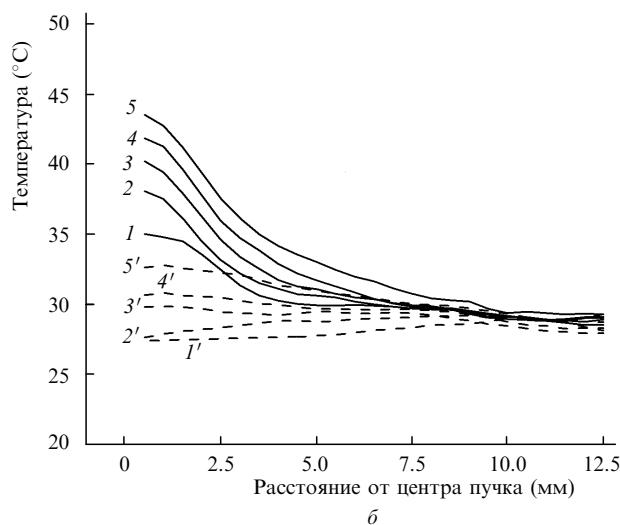
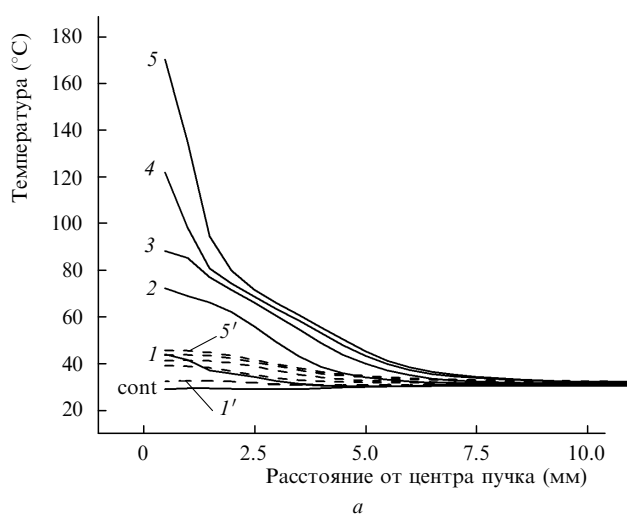


Рис.6. Температура поверхности кожи крысы *in vivo* в области лазерного нагрева при непрерывном режиме облучения излучением лазера с выходной мощностью 2 Вт (а) и при импульсном режиме облучения с пиковой мощностью 2 Вт, длительностью импульса 1 мс и скважностью 7 (б); 1'–5' – облучение в отсутствие наночастиц; 1–5 – облучение при подкожном введении 0.1 мл суспензии наночастиц (диаметр кремниевого ядра 140 нм, толщина золотой оболочки 15 нм) на глубину 1 мм; cont – контрольное распределение температуры до начала нагрева.

теснением воды из области инъекции, тогда как наночастицы остаются. Резкий рост температуры наблюдается после испарения воды, однако из кюветы объемом 2 мл за время облучения 2–3 мин испаряется только незначительная часть жидкости. Тем не менее следует отметить, что и при экспериментах в кюветах в центре пятна вблизи поверхности в нескольких случаях наблюдалось образование островковых структур коагулированных наночастиц.

На рис.6 представлены результаты исследования динамики температурного распределения при непрерывном и импульсном лазерном воздействии. Термограммы поверхности кожи крысы регистрировались в процессе нагрева с интервалом 6 с. На рисунках представлена половина симметричного профиля термограмм от осевой линии. Полная длительность облучения во всех случаях составляла 30 с. Импульсный режим облучения с пиковой мощностью 2 Вт и скважностью 7 использовался для получения температур в диапазоне 40–45 °С. Такой температурный режим оптимален для стимуляции апоптоза в клетках биоткани, при этом нагрева биоткани на участках, не содержащих наночастиц, практически не происходит.

4. Заключение

В настоящей работе представлены результаты компьютерного моделирования пространственного распределения интенсивности поглощенного лазерного излучения в образцах, содержащих плазмонно-резонансные наночастицы. На основе результатов данного моделирования определены параметры тепловых источников в рассматриваемой среде, и для этих тепловых источников проведены расчеты температурных полей. Экспериментально исследованы тепловые эффекты при лазерном воздействии на коллоидный раствор золотых наночастиц в кюветах и при различной глубине инъекционного введения наночастиц лабораторным животным *in vivo*. Показано, что присутствие наночастиц существенно увеличивает температуру облучаемого объекта. Исследова-

на динамика лазерной гипертермии при непрерывном и импульсном режимах воздействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-02-01434-а, 07-04-00301а, 07-04-00302а и 08-02-00399а). Работа Б.Н.Хлебцова поддержана грантами Президента РФ МК 2637.2007.2 и Фонда содействия отечественной науке.

1. Yonzon C.R., Zhang X., Zhao J., van Duyne R.P. *Spectroscopy*, **22**, 42 (2007).
2. Kubik T., Bogunia-Kubik K., Sugisaka M. *Cur. Pharmaceutical Biotechnol.*, **22**, 17 (2005).
3. Gobin A.M., Lee M.H., Halas N.J., James W.D., Drezek R.A., West J.L. *Nano Lett.*, DOI: 10.1021/nl070610y (2007).
4. Huang X., Jain P.K., El-Sayed M.A. *Lasers in Medical Science*, DOI: 10.1007/s10103-007-0470-x (2007).
5. Khlebtsov B.N., Zharov V.P., Melnikov A.G., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G. *Nanotechnology*, **17**, 5267 (2006).
6. Harris N., Ford M.J., Cortie M.B. *J Phys Chem B*, **110**, 10701 (2006).
7. O'Neal D.P. et al. *Cancer Lett.*, **2009**, 171 (2004).
8. Glomm W.R. *J. Disp. Sci. Tech.*, **26**, 389 (2005).
9. Богатырев В.А., Дыкман Л.А. *Коллоид. журн.*, **76**, 181 (2007).
10. Khlebtsov N.G., Melnikov A.G., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., in *Photopolarimetry in Remote Sensing. NATO Science Series, II. Mathematics, Physics, and Chemistry*. Videen G., Yatskiv Ya.S., Mishchenko M.I. (eds.) (Dordrecht: Kluwer, 2004, Vol. 161, pp. 265–308).
11. Paciotti G.F., Myer L., Weinreich D., Goia D., Pavel N., McLaughlin R.E., Tamarkin L. *Drug. Delivery*, **11**, 169 (2004).
12. Hirsch L.R., Gobin A.M., Lowery A.R., Tam F., Drezek R.A., Halas N.J., West J.L. *Ann. Biomed. Eng.*, **34**, 15 (2006).
13. Kalele S., Gosavi S.W., Urban J., Kulkarni S.K. *Cur. Nanoscience*, **91**, 1038 (2006).
14. Irani G.B., Huen T., Wooten F. *J. Opt. Soc. Am.*, **61**, 128 (1971).
15. Otter M.Z. *Physik*, **161**, 163 (1961).
16. Johnson P.B., Christy R.W. *Phys. Rev. B*, **12**, 4370 (1973).
17. Изотова В.Ф., Максимова И.Л., Романов С.В. *Оптика и спектроскопия*, **89**, 86 (2000).
18. Розенфельд Л.Г., Колотилов Н.Н. *Онкология*, **3**, 103 (2001).
19. Maksimova I.L., Akchurin G.G., Khlebtsov B.N., Terentyuk G.S., Akchurin G.G., Ermolaev I.A., Skaptsov A.A., Soboleva E.P., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V. *Med. Laser Applications*, **22**, 199 (2007).
20. Зенкевич О., Морган К. *Конечные элементы и аппроксимация* (М.: Мир, 1986).