

К проблеме управления локальной гипертермией биоткани: многомасштабное моделирование воздействия импульсного лазерного излучения на среду с внедренными наноразмерными частицами

Ю.А.Аветисян, А.Н.Якунин, В.В.Тучин

Развиты методы аналитического и численного решения задачи многомасштабного моделирования процессов лазерной гипертермии среды с наноразмерными частицами применительно к композитным наночастицам (нанооболочкам) сферической формы. Исследованы особенности локализации поля лазерного излучения на наноразмерных неоднородностях. Обсуждаются вопросы, связанные с управлением процессами гипертермии биоткани путем выбора параметров пространственно-временной локализации лазерного пучка и поглощающих наночастиц.

Ключевые слова: моделирование нестационарного температурного поля, лазерная гипертермия, композитные наночастицы.

1. Введение

Лазерная терапия принадлежит к числу перспективных направлений современной медицины. Во многих случаях терапевтическое действие лазерного излучения неразрывно связано с процессом гипертермии биоткани, который может являться как основным, так и сопровождающим эффектом [1–3]. Развитие моделей расчета температурного поля ткани при взаимодействии с лазерным излучением позволило провести исследования, на основе анализа результатов которых были предложены и обоснованы методы гипертермии не только поверхностных, но и подкожных слоев биоткани [1, 4, 5]. Однако существенным недостатком используемых в настоящее время методов лазерной гипертермии раковых опухолей является их ограниченная избирательность и низкое пространственное разрешение. Это означает, что при нагреве раковой опухоли одновременно происходит и нежелательный нагрев заметной по величине области здоровой ткани, окружающей эту опухоль.

Одним из новых и эффективных методов локализации наружных и внутренних областей тепловыделения является фототермическая маркировка раковой опухоли золотыми наночастицами различной формы и структуры, например нанооболочками, наностержнями, наноклетками и др. [6–14]. При этом вследствие сильного поглощения наночастицами лазерного излучения в определенных спектральных областях (так называемое плазмонно-резонансное поглощение) происходит локальный избирательный нагрев маркированных этими частицами кле-

ток. Тем самым существенно уменьшается вероятность нежелательного травмирования здоровой, окружающей опухоль биоткани.

Следует отметить, что в данном случае размеры поглощающих частиц и, следовательно, степень локализации распределения тепловых нагрузок измеряются десятками нанометров. Необходимость решения задачи одновременно для макро- (единицы и десятки миллиметров) и микрообъектов (доли микрометров) делает неприемлемыми существующие модели расчета температурного поля для практического применения и обеспечения эффективного управления процессами гипертермии.

В общем, взаимодействие излучения с биологической тканью, содержащей поглощающие наночастицы, является достаточно сложным, многоплановым процессом (см., напр., [3, 6, 7]). Сильное рассеяние самой биотканью существенным образом трансформирует характеристики зондирующего света. Так, при пикосекундной и меньшей длительностях облучающего импульса внутри биоткани происходит увеличение его длительности до наносекундной [3] и возможно установление близкого к изотропному углового распределения интенсивности рассеянного света (так называемый диффузионный режим [3]).

Нетривиален и анализ кинетики температурных полей, дополнително возникающих в биоткани при допировании ее поглощающими наночастицами. Для весьма малых частиц (с характерным размером менее 10 нм, см. ниже) их оптические и теплофизические характеристики уже не могут определяться экстраполяцией данных для массивных образцов соответствующих материалов и должны находиться на основе квантово-механического расчета. Далее, рассмотрение быстропротекающих тепловых процессов в конденсированной среде требует отдельного анализа динамики температур электронов и кристаллической решетки образца.

Разумеется, формулировка конкретных рекомендаций для клинической практики требует проведения целого комплекса исследований: моделирования гипертер-

Ю.А.Аветисян, А.Н.Якунин. Институт проблем точной механики и управления РАН, Россия, 410028 Саратов, ул. Рабочая, 24; e-mail: yuaavetisyan@mail.ru, anyakunin@mail.ru

В.В.Тучин. Институт проблем точной механики и управления РАН, Россия, 410028 Саратов, ул. Рабочая, 24; Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; e-mail: tuchinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 28 октября 2010 г.

мии биологической ткани с поглощающими наночастицами с учетом всех перечисленных выше факторов, тщательного тестирования полученных результатов на основе их сопоставления с результатами эксперимента и последующих предклинических испытаний. В настоящей работе, акцентируя внимание на методике расчета в рамках разрабатываемого двухмасштабного подхода (расчета как локально усредненного температурного поля, так и температурных перепадов в пределах самих наночастиц и в непосредственной близости от них), мы сознательно отвлекаемся от строгого учета некоторых из перечисленных факторов, используя следующие упрощения.

Ограничиваемся анализом сравнительно длинных облучающих импульсов (не менее чем наносекундной длительности), воздействующих на наночастицы с характерными размерами, заметно превышающими 10 нм. Как это обосновано в [15], расчет оптических характеристик указанных частиц еще не требует привлечения квантово-механического подхода, и они оказываются близкими к таковым для массивных образцов соответствующих материалов с коррекцией на плазмонно-резонансное поглощение [10]. То же можно сказать и о теплофизических характеристиках частиц [16], динамика нагрева которых вполне удовлетворительно описывается обычным классическим уравнением теплопроводности (без отдельного рассмотрения температур электронной и кристаллической фракций), что продемонстрировано в работе [11]. И наконец, для простоты мы пренебрегаем рассеивающими свойствами среды, окружающей наночастицы. Световое поле в среде моделируется локально плоской электромагнитной волной, что позволяет отчетливее представить детали распределения тепловых источников в рассматриваемых композитных наночастицах.

Заметим, что в силу линейности оптической части рассматриваемой задачи учет рассеяния излучения средой фактически сведется к суммированию воздействий на наночастицу континуума таких плоских волн с заданным угловым распределением их интенсивностей. Это распределение (близкое к изотропному в диффузионном режиме рассеяния) может быть найдено известными методами (см., напр., [3–5]). Кроме того, выбирая длительности нагревающих импульсов в наносекундном диапазоне, мы в значительной степени учитываем влияние рассеивающих свойств ткани на распространяющийся в ней импульс, который, каким бы коротким изначально он ни был, в глубь ткани попадает уже «уширенным», и для тканей толщиной несколько сантиметров такое «уширение» составляет единицы наносекунд.

Настоящая работа посвящена дальнейшему развитию методов аналитического и численного решения задачи многомасштабного моделирования процессов лазерной гипертермии среды с наноразмерными частицами [13, 14, 17] применительно к композитным наночастицам (нанооболочкам) сферической формы. Исследованы особенности локализации поля лазерного излучения на наноразмерных неоднородностях и соответствующие распределения плотности тепловых потерь, а также проведен расчет нестационарных температурных полей при облучении в импульсном режиме. Определяются факторы, обуславливающие необходимость применения многомасштабного подхода для обеспечения надежного управления пространственным распределением температурного поля как в пределах самих поглощающих наночастиц, так и в окружающей их среде.

2. Математическая формулировка задачи

В соответствии с принятыми приближениями мы рассмотрели ансамбль наночастиц, помещенных в оптически изотропную и однородную субстанцию, облучаемую лазерным светом. Моделирование возникающего в такой системе теплового поля осуществлялось на основе решения нестационарного уравнения теплопроводности (см., напр., [3, 18])

$$c\rho \frac{\partial T}{\partial t} = \operatorname{div}(k \operatorname{grad} T) + Q. \quad (1)$$

Здесь c , ρ и k – локальные значения удельной теплоемкости, плотности и коэффициента теплопроводности среды соответственно; T – температура; t – время; $Q = \omega \varepsilon'' |E|^2 \times (8\pi)^{-1}$ – усредненная за период колебаний оптического поля интенсивность тепловых источников, обусловленных поглощением излучения [19]; ω и E – циклическая частота и локальное значение амплитуды электрического поля; ε'' – мнимая часть диэлектрической проницаемости среды.

Непосредственное решение уравнения (1) с соответствующими начальными и граничными условиями для макроскопически большого числа наночастиц представляет значительные математические трудности. Проблема осложняется резкими скачками оптических и теплофизических характеристик, наблюдающимися как при переходе от окружающей среды к наночастицам, так и в пределах самих наночастиц (что характерно, например, для нанооболочек). В связи с этим мы применили подход, аналогичный используемому в работе [8] для анализа теплового поля в системе наностержней. А именно, первоначально мы усреднили уравнение (1) по физически малым объемам. Решение полученного уравнения позволяет изучать кинетику нагрева среды для практически интересного случая макроскопически большого числа наночастиц. Однако, как обсуждалось выше, при этом теряется информация о мелкомасштабной неоднородности нагрева. Для устранения этого дефекта мы оценили кинетику температурных перепадов как в самих наночастицах, так и в окружающей их среде на основе решения уравнения (1) для одной нанооболочки при различных длительностях облучающего импульса.

Модель распределенной среды (макромасштабное моделирование). В типичных условиях эксперимента [6, 7] использовались взвеси наночастиц с малыми концентрациями: $N_0 \sim 10^9 - 10^{10} \text{ см}^{-3}$. В этом случае можно считать, что теплофизические характеристики (c , ρ , k) такой композитной среды совпадают с соответствующими характеристиками среды без наночастиц. При этом кинетика теплового поля будет по-прежнему описываться уравнением (1), в котором теперь под T и Q следует понимать не точные локальные значения температуры и интенсивности тепловых источников, а значения этих переменных, усредненные по физически малым объемам, содержащим в то же время достаточно большое число наночастиц.

Модель расчета мелкомасштабной неоднородности температурного поля (микромасштабное моделирование). При малых концентрациях наночастиц N_0 среднее расстояние между ними ($\sim N_0^{-1/3} \approx 10^4 \text{ нм}$) существенно превышает их характерный размер, равный $\sim 10^2 \text{ нм}$ [6, 7]. В этом случае мелкомасштабную неоднородность температурного поля можно оценить на основе решения

уравнения (1) для одной частицы. Естественно, что в отличие от модели распределенной среды теперь необходим учет теплофизических характеристик не только окружающей среды (c_m, ρ_m, k_m), но и самой наночастицы. В качестве наночастицы была рассмотрена сферическая оболочка с ядром из плавленого кварца (теплофизические характеристики c_1, ρ_1, k_1) и золотым покрытием (c_2, ρ_2, k_2). При этом решение уравнения (1) должно удовлетворять условиям непрерывности для температуры T и теплового потока $-k \text{grad } T$ на границах раздела сред.

3. Результаты моделирования

3.1. Аналитическое решение модельной макромасштабной задачи

Сначала мы рассмотрели упрощенную модель распределенной среды, допустив, что локализованные в некотором объеме V поглощающие наночастицы помещены в неограниченно протяженную непоглощающую среду. Тогда при произвольной пространственно-временной зависимости $Q(\mathbf{r}, t)$ решение уравнения (1) может быть записано в виде (см., напр., [18])

$$T(\mathbf{r}, t) = T_0 + \int_V d^3\mathbf{r}' \int_0^t dt' \frac{Q(\mathbf{r}', t')}{c\rho[2a\sqrt{\pi(t-t')}]^3} \times \exp\left[-\frac{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|^2}{4a^2(t-t')}\right]. \quad (2)$$

Здесь принято, что в начальный момент времени $t = 0$ температура во всех точках имеет одинаковое значение T_0 ; $a^2 \equiv k/(c\rho)$ – коэффициент температуропроводности среды.

Рассматривая облучающий импульс прямоугольной формы с длительностью t_p , на много порядков превышающей период колебаний оптического поля $\sim 1/\omega$, и пренебрегая пространственной неоднородностью поглощения излучения в пределах всего объема V , используем следующую аппроксимацию: $Q(\mathbf{r}, t) = Q_0$ при $0 < t \leq t_p$ и $Q(\mathbf{r}, t) = 0$ при $t > t_p$. И наконец, для простоты принимаем, что объем V имеет форму шара радиусом R .

Сделанные упрощения позволяют аналитически выполнить необходимое интегрирование в уравнении (2). В результате искомая температура оказывается зависящей только от расстояния r от центра сферы и времени t :

$$T(r, 0 < t \leq t_p) = T_0 + \frac{Q_0 R^2}{2k} \times \left[1 - \frac{1}{3} u^2 + \Phi(u_-, t) - \Phi(u_+, t)\right] \quad \text{при } 0 < u \equiv \frac{r}{R} < 1, \\ T(r, 0 < t \leq t_p) = T_0 + \frac{Q_0 R^2}{2k} \times \left[\frac{2}{3} \frac{1}{u} + \Phi(u_-, t) - \Phi(u_+, t)\right] \quad \text{при } u \equiv \frac{r}{R} \geq 1, \quad (3)$$

где $u_{\pm} \equiv u \pm 1$;

$$\Phi(u_{\pm}, t) \equiv \text{erf}(BRu_{\pm}) \left[\frac{1}{3} \frac{u_{\pm}^3}{u} - \frac{1}{2} u_{\pm}^2 - \frac{1}{4(BR)^2} \right] + \frac{1}{BR\sqrt{\pi}} \times$$

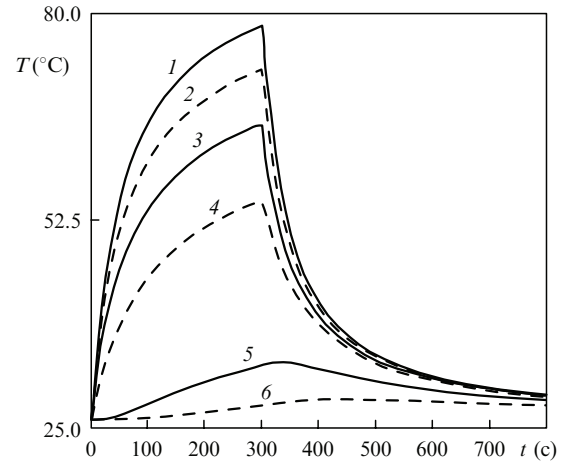


Рис.1. Кинетика нагрева сферической области ($R = 0.5$ см) локализации наноразмерных частиц (1–4) и окружающей среды (5, 6) под действием импульса излучения прямоугольной формы с интенсивностью 4 Вт/см^2 и длительностью 300 с на расстоянии от центра области локализации наночастиц $r = 0$ (1), $0.5R$ (2), $0.75R$ (3), R (4), $2R$ (5) и $3R$ (6).

$$\times \exp\left[-(BRu_{\pm})^2\right] \left[\frac{1}{3} \frac{u_{\pm}^2}{u} - \frac{1}{2} u_{\pm} - \frac{1}{6(BR)^2 u} \right]; \quad (4)$$

$$B \equiv \frac{1}{2a\sqrt{t}}; \quad \text{erf}(\xi) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\xi} \exp(-x^2) dx$$

– интеграл ошибок. Здесь мы ограничились записью решения в наиболее интересной области $0 < t \leq t_p$, а при $t > t_p$ решение быстро затухает (рис.1). Характер полученного решения частично отражен на рис.1 и 2.

В расчетах принято, что в прозрачной среде с показателем преломления $n_m = 1.33$ вдали от ее границ имеется область поглощения сферической формы радиусом $R = 0.5$ см, равномерно заполненная наночастицами с концентрацией $N_0 = 5 \times 10^9 \text{ см}^{-3}$. Как и в экспериментах [6, 7], эти частицы представляют собой оболочку с кремниевой сердцевиной (показатель преломления $n_1 = 1.46$, радиус $R_1 = 70$ нм), покрытые золотой оболочкой (показатель преломления $n_2 = 0.15 + i4.64$, толщина $\delta = 20$ нм, т. е. радиус сердцевины с покрытием $R_2 = 90$ нм). В начальный момент времени эта среда с наночастицами находится при температуре $T_0 = 26^\circ\text{C}$ и облучается лазерным импульсом прямоугольной формы с интенсивностью $I = 4 \text{ Вт/см}^2$ и длительностью $t_p = 300$ с. Длина волны лазерного излучения $\lambda = 800$ нм. Использовались следующие тепловые характеристики среды: $c = 4182 \text{ Дж}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{град}^{-1}$, $\rho = 10^3 \text{ кг/м}^3$, $k = 0.6 \text{ Вт}\cdot\text{град}^{-1}\cdot\text{м}^{-1}$. В соответствии с рассматриваемым приближением распределенной среды интенсивность тепловых источников усредняется по физически малому объему:

$$Q = 2\pi\tau N_0 V_{\text{cov}} \varepsilon_2''(\beta) I / \lambda. \quad (5)$$

Здесь $\tau \equiv |E_m|^2 / |E_0|^2$ – коэффициент пропускания окружающей наночастицы среды, на которую из вакуума падает лазерный пучок, аппроксимированный плоской линейно поляризованной волной с комплексной амплитудой E_0 ; E_m – комплексная амплитуда прошедшего в среду света; $\varepsilon_2 \equiv n_2^2 + i\kappa_2^2$ – диэлектрическая проницаемость золотого покрытия и ее мнимая часть соответственно; безразмерный коэффициент

$$\langle \beta \rangle \equiv V_{\text{cov}}^{-1} \int_{V_{\text{cov}}} d^3 r \beta$$

есть усредненная по объему покрытия наночастицы $V_{\text{cov}} = 4\pi(R_2^3 - R_1^3)/3$ величина $\beta \equiv |E_2|^2/|E_m|^2$, пропорциональная отношению плотности энергии электрического поля, дифрагировавшего в оболочку наночастицы, к аналогичной величине для облучающего поля в среде; E_2 – комплексная амплитуда вектора напряженности электрического поля в соответствующей области. Заметим, во-первых, что в формуле (5) учитываются только однократные акты рассеяния облучающего света ансамблем наночастиц, причем принимается во внимание поглощение излучения только в их золотой оболочке. Во-вторых, вместе с величиной E_2 характеристика β оказывается пространственно неоднородной, что обсуждается в конце настоящего подраздела. В-третьих, выражения для величин β и $\langle \beta \rangle$, полученные в результате расчета дифракции плоской электромагнитной волны на рассматриваемой нанооболочке в квазиэлектростатическом приближении (см., напр., [15]), приведены в Приложении. И наконец, в качестве τ нами использовался френелевский коэффициент пропускания $4/(1 + n_m)^2$.

Таким образом, очевидна существенная неоднородность нагрева как самой области, в которой происходит поглощение излучения, так и окружающей эту область среды (рис.1). Заметим, что все зависимости получены в сравнительно простом аналитическом виде и удовлетворительно согласуются с соответствующими экспериментальными кривыми, приведенными в работах [6, 7] (см., в частности, рис.5 из работы [6]). Распределение температуры, которая оказывается максимальной в центре области поглощения излучения, имеет наиболее простую форму в установившемся режиме. Такой режим реализуется при длительности импульса $t_p \gg R^2/(4a^2)$ в интервале $t_p > t \gg R^2/(4a^2)$, когда в выражении (3) оказывается несущественным вклад функций $\Phi(u_{\pm}, t)$, описывающих переходный процесс.

Соответствующая иллюстрация представлена на рис.2 для установившихся распределений температуры T и модуля плотности теплового потока $|J| = |-k\nabla T|$.

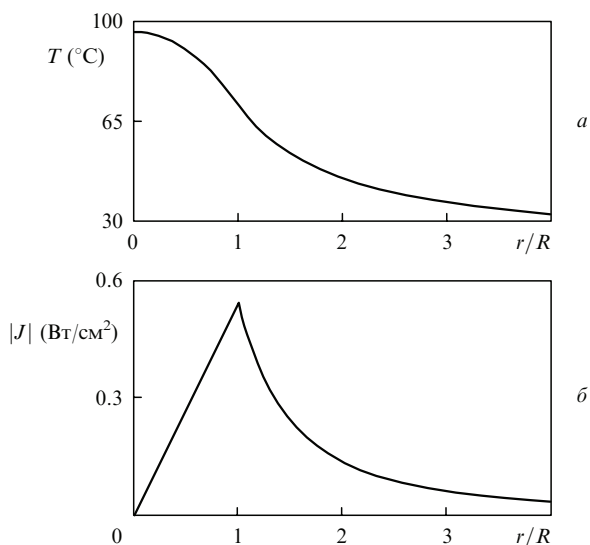


Рис.2. Пространственное распределение в установившемся режиме температуры T (а) и модуля теплового потока $|J|$ (б) для поглощающей среды, параметры которой приведены на рис.1.

Так, на рис.2,а в пределах шара ($0 \leq r \leq R$) радиальное распределение температуры описывается параболическим законом. При этом на границе поглощающей области превышение температурой ее начального значения $T_0 = 26^\circ\text{C}$ составляет 2/3 от соответствующего превышения в центре. Вне шара ($r > R$) с ростом r температура убывает по гиперболическому закону (рис.2,а). Соответственно этому плотность теплового потока нарастает линейно в пределах шара и убывает как $\sim 1/r^2$ вне его (рис.2,б). Эффективность преобразования световой энергии в тепловую в установившемся режиме можно характеризовать отношением плотности теплового потока на границе области поглощения к интенсивности облучающего света. Тогда для рассмотренного случая эта эффективность составляет $\sim 14\%$ (рис.2,б).

Рассмотрим далее поглощение излучения в пределах золотой оболочки отдельной наночастицы, что будет использовано в п.3.3 для анализа температурных перепадов в рамках микромасштабного подхода. Локальную интенсивность тепловых источников в этом случае можно представить в виде

$$Q_1 = 2\pi\epsilon_2''\beta I/\lambda. \quad (6)$$

Результаты расчета по формуле (6) для линейно поляризованного облучающего света частично представлены на рис.3. Наряду с осесимметричностью картины (отсутствие зависимости от азимутального угла φ) имеется выраженная неоднородность поглощения света как по толщине оболочки, так и, в особенности, по полярному углу: поглощение максимально «на экваторе» (при $\theta = 90^\circ$) и фактически отсутствует «на полюсах» (при $\theta = 0$ и 180°). Это легко увидеть непосредственно из приведенного в Приложении выражения для β в рассматриваемом случае $|\epsilon_2| \gg |\epsilon_1|, |\epsilon_m|$ для относительно тонкой оболочки ($R_2 - R_1 \ll R_1$), когда грубая оценка дает $Q_1(\theta) \sim \sin^2 \theta$ (см. выражение (П2)).

Таким образом, анализ температурных перепадов в нанооболочках рассмотренной структуры и окружающей их среде требует, вообще говоря, учета отмеченной пространственной неоднородности локальной интенсивности тепловых источников в пределах этих оболочек.

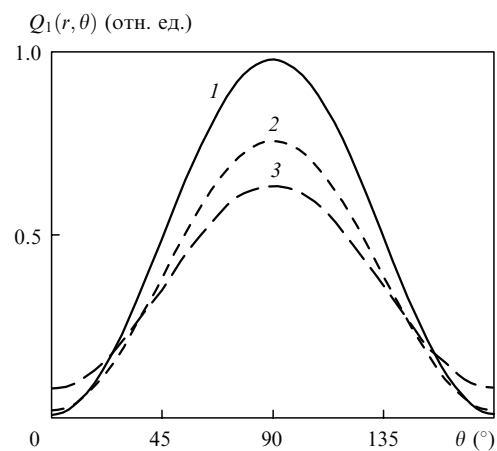


Рис.3. Распределение локальной интенсивности тепловых источников в сферической нанооболочке на расстоянии от ее центра $r = R_1$ (1), $r = (R_1 + R_2)/2$ (2) и $r = R_2$ (3) в зависимости от полярного угла θ между вектором поляризации облучающего света и направлением на точку наблюдения. Геометрические и оптические характеристики нанооболочки имеют прежние значения.

Проведение такого уточненного анализа планируется нами в будущем. В настоящей же работе в п.3.3 для простоты мы ограничиваемся рассмотрением постоянной в пределах наноболочки интенсивности тепловых источников

$$\langle Q_1 \rangle = 2\pi\tau\epsilon_2''\langle\beta\rangle I/\lambda, \quad (7)$$

где выражение для $\langle\beta\rangle$ приведено в Приложении.

3.2. Конечно-элементное макромасштабное моделирование нагрева биоткани с поглощающими наночастицами

Далее рассматривается более общий случай, когда область локализации наночастиц имеет форму эллипсоида вращения с длиной большей оси 15 мм и длинами поперечных осей 10 мм, причем одна из последних двух совпадает с осью лазерного пучка (ось z). Уравнение теплопроводности (1) решается методом конечных элементов с применением программного комплекса COMSOL [20]. При этом по-прежнему учитывается поглощение излучения лишь наночастицами, попадающими в область лазерного пучка. Предполагается, что тепловыделение в биоткани, свободной от наночастиц, пренебрежимо мало. Форма расчетной области (геометрическая модель) и ее разбиение на конечные элементы приведены на рис.4.

На плоской наружной поверхности S_1 среды, через которую осуществляется облучение лазерным пучком, задано адиабатическое граничное условие $\partial T_1/\partial n|_{S_1} = 0$, где $T_1 = T - T_0$; T_0 – температура среды в невозмущенной области (вдали от тепловых источников); \mathbf{n} – вектор нормали к поверхности S_1 . На остальной поверхности S_2 расчетной области задано граничное условие $T_1|_{S_2} = 0$. Начальное условие при $t = 0$ в расчетной области V задано в виде $T_1|_V = 0$. Результаты расчета нестационарного температурного поля приведены на рис.5–7.

Анализ полученных результатов расчета позволяет заключить, что они достаточно хорошо соответствуют кинетике изменения температуры облучаемой лазерным пучком среды с наночастицами, которая наблюдается в эксперименте [6, 7]. Быстрый рост температуры в начале

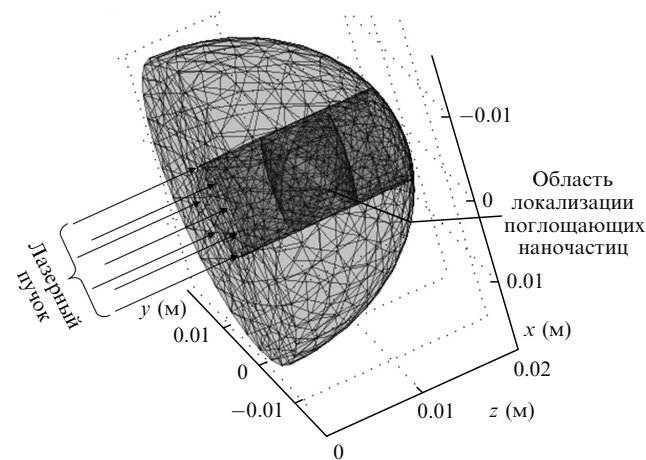


Рис.4. Трехмерная сетка конечно-элементного разбиения расчетной области. Шаг сетки уменьшен в зоне прохождения лазерного пучка, дополнительное сгущение сетки проведено в области введения поглощающих наночастиц для уменьшения погрешности [17] численного расчета.

экспозиции существенно замедляется в следующие 1–2 мин. Достижение стационарного состояния сопровождается скоростями подъема температуры порядка единиц градусов Цельсия в минуту и менее. Как показывают оценки, выход в стационарный режим при принятых параметрах лазерного пучка и концентрации наночастиц может длиться десятки минут.

Вместе с тем из рис.5 и 6 видно, что температурное поле в области нахождения наночастиц, облученных лазерным пучком, характеризуется значительной пространственной неоднородностью (в интервале $5\text{ мм} < z < 15\text{ мм}$ к концу экспозиции температурный перепад достигает $18\text{ }^\circ\text{C}$). Этот эффект обязательно должен учитываться при оценке воздействия процессов гипертермии или фототермолиза на ткань и выборе длительности облучения. Очевидно, что уменьшение пространственной неоднородности температурного поля в области введения наночастиц будет способствовать повышению управляемости процессов гипертермии и фототермолиза, снижению критичности влияния различных факторов при определении длительности облучения. Расширение потенциальных возможностей управления воздействием лазерного пучка на среду обеспечивается при переходе от непрерыв-

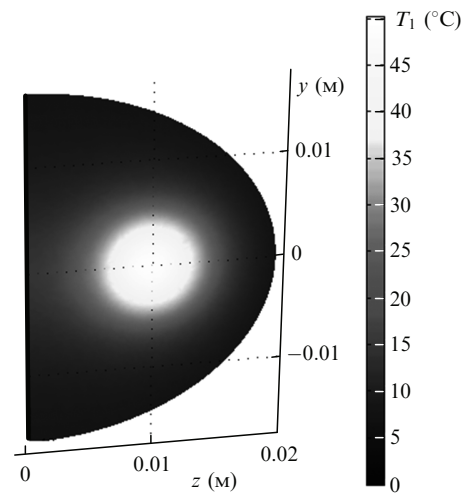


Рис.5. Распределение температуры T_1 в продольном сечении расчетной макрообласти (проходящем через ось пучка) в момент времени $t = 300\text{ с}$, соответствующий концу экспозиции. Максимальная температура $T_1^{\text{max}} = 50.3\text{ }^\circ\text{C}$. Ноль тоновой шкалы соответствует температуре $T_0 = 26\text{ }^\circ\text{C}$.

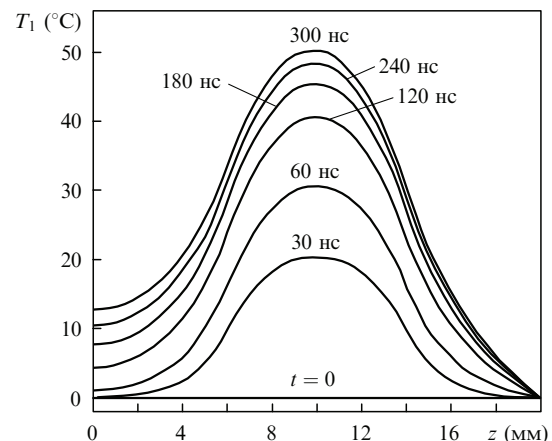


Рис.6. Кинетика распределения температуры T_1 по оси лазерного пучка в процессе облучения среды с наночастицами.

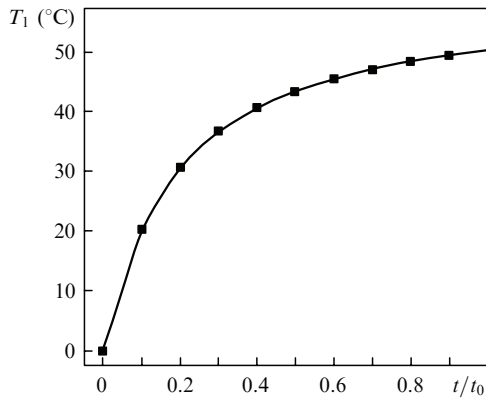


Рис. 7. Изменение температуры T_1 в точке расчетной области с максимальной температурой в зависимости от безразмерного времени, нормированного на время экспозиции $t_0 = 300$ с.

ного к импульсному режиму работы лазера, особенности процессов нагрева ткани в этих режимах рассматриваются ниже.

3.3. Конечно-элементное микромасштабное моделирование нагрева среды с поглощающими наночастицами

В соответствии с описанным выше подходом микромасштабное моделирование используется для того, чтобы учесть локальные температурные перепады T_2 , возникающие вследствие локального же тепловыделения при поглощении электромагнитного излучения в оболочках наноразмерных частиц. Несмотря на существенное термическое сопротивление окружающего отдельную наночастицу слоя среды (толщина его определяется концентрацией наночастиц и, как правило, составляет $10^3 - 10^4$ нм [3, 8]), сам температурный перепад обусловлен как удельной плотностью тепловых нагрузок в оболочке наночастицы, так и инерционными свойствами среды (важные параметры теплопроводности).

На рис. 8 приведены результаты расчета локальных температурных перепадов T_2 (приращений температуры к концу лазерного импульса) в микрообласти наночастица – окрестность наночастицы как функции длительности импульса накачки и интенсивности лазерного излучения, обеспечивающей одинаковую величину теплового

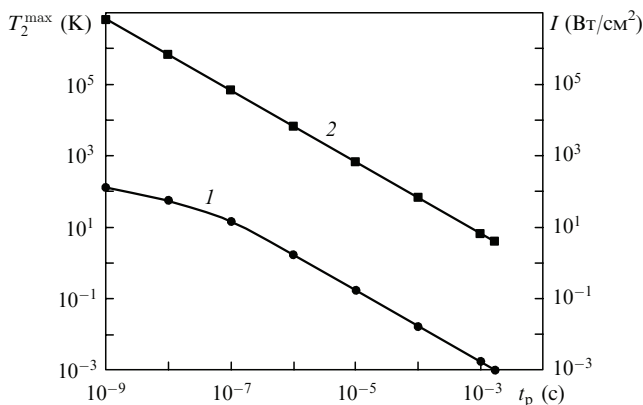


Рис. 8. Максимальное приращение температуры T_2^{\max} в микрообласти наночастица – окрестность наночастицы (1) и интенсивность лазерного излучения I , обеспечивающая одинаковую величину теплового импульса (2), в зависимости от длительности импульса накачки.

импульса (количество тепловой энергии). Геометрические параметры композитных наночастиц и теплофизические свойства среды указаны в п. 3.1. Использовались следующие теплофизические параметры: $k_1 = 1.4$ Вт·м⁻¹·К⁻¹, $c_1 = 2400$ Дж·кг⁻¹·К⁻¹, $\rho_1 = 2200$ кг·м⁻³ для ядра из плавленного кварца и $k_2 = 300$ Вт·м⁻¹·К⁻¹, $c_2 = 130$ Дж·кг⁻¹·К⁻¹, $\rho_2 = 19300$ кг·м⁻³ для золотой оболочки. Размеры конечных элементов при разбиении расчетной области составляют не менее 0.1 толщины золотой оболочки, в которой происходит тепловыделение, объем расчетной области на два порядка превышает объем наночастицы.

Несмотря на то, что уменьшение длительности импульса с одновременным увеличением интенсивности I в соответствии с кривой 2 на рис. 8 не приводит к изменению количества выделившейся за импульс в наночастице тепловой энергии, температурной эквивалентности режимов не наблюдается – приращение температуры T_2^{\max} в окрестности наночастицы существенно растет, как показывает кривая 1 на рис. 8. Если в качестве критерия значимости теплового воздействия принять дополнительное повышение температуры на 1 °C за счет быстропротекающих процессов нагрева и релаксации вследствие воздействия импульса накачки, то, как следует из кривой 1, длительность импульса 10 мкс является граничной. Кривая 2 позволяет определить соответствующую этой длительности импульса интенсивность лазерного излучения I (~ 1 кВт/см²). При длительности импульса 2 нс и интенсивности $I = 5$ МВт/см² приращение T_2 достигает уже 100 °C и т. д.

Следствием полученных результатов является вывод о возможности радикального уменьшения величины тепловых импульсов при переходе к использованию режимов наносекундных длительностей импульсов лазерного излучения при обеспечении требуемого уровня гипертермии. В этом случае неоднородность температурного распределения в зоне облучения, обусловленная макродиффузионными процессами (рассмотрены в предыдущих двух подразделах), может быть минимизирована. Одновременно уменьшается зона нежелательного перегрева здоровых тканей. Указанные факторы свидетельствуют о перспективности использования эффектов локализации поглощенной мощности лазерного излучения.

Результаты расчета температурного поля в микрообласти, представленные на рис. 9 и 10, позволяют оценить пространственно-временные параметры переходных тепловых процессов в композитной наночастице и ее окрестности.

В начале импульса накачки в центральной части ядра наночастицы наблюдается минимум приращения температуры T_2 (рис. 10, нижние кривые). К концу импульса этот минимум фактически исчезает и температура в пределах всего ядра практически сравнивается с температурой золотой оболочки (верхние кривые на рис. 10 и распределение T_2 на рис. 9).

Это вызвано тем, что конечная скорость распространения теплового потока в материале ядра (характеризуется коэффициентом теплопроводности [21]) и размер самого ядра определяют предельную длительность импульса t_p^{lim} , при превышении которой температурными перепадами внутри ядра композитной наночастицы можно пренебречь (при сохранении тепловой энергии импульса постоянной). Если принять в качестве критерия значимости температурного перепада величину

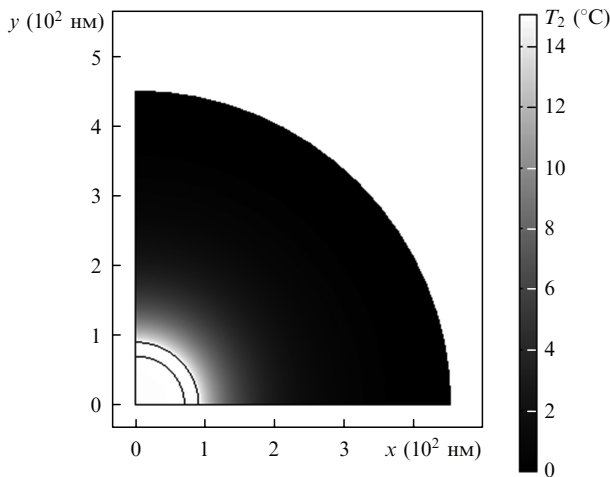


Рис.9. Распределение приращения температуры T_2 в микрообласти золотая наноболочка – окрестность наноболочки в момент окончания импульса накачки длительностью 100 нс при облучении лазерным пучком с интенсивностью $I = 100 \text{ кВт/см}^2$ (в силу симметричности распределения рассмотрена четверть сечения сферической микрообласти; $0 \leq r < 70 \text{ нм}$ – ядро, $70 \leq r \leq 90 \text{ нм}$ – оболочка наночастицы, $90 < r \leq 450 \text{ нм}$ – микрообласть среды, окружающей наночастицу). Максимальная температура $T_2^{\text{max}} = 15 \text{ }^\circ\text{C}$.

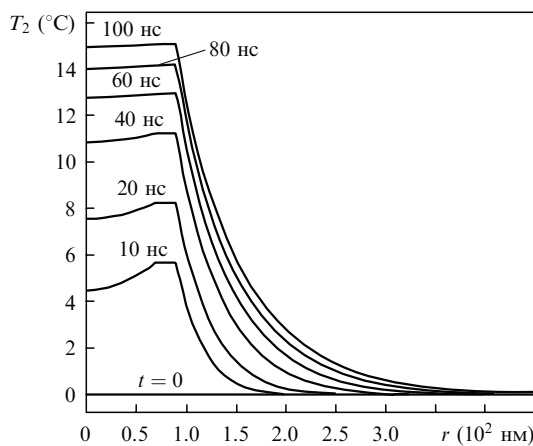


Рис.10. Кинетика распределения приращения температуры T_2 по радиальной координате в микрообласти композитная наночастица – окрестность наночастицы во время импульса накачки длительностью 100 нс.

$1 \text{ }^\circ\text{C}$, то для рассмотренных наночастиц, как следует из анализа кривых на рис.10, предельная длительность импульса $t_p^{\text{lim}} = 20 \text{ нс}$. Уменьшение длительности импульса по сравнению с t_p^{lim} при одновременном увеличении интенсивности I приводит к заметной пространственной неоднородности температурного поля уже в течение всего времени воздействия облучающего импульса. Это отражено на рис.11, где представлены результаты расчета для импульса длительностью 1 нс. Отчетливо видно существенное запаздывание нагрева основной массы материала ядра от нагрева золотой оболочки наночастицы, и к моменту окончания импульса соответствующий температурный перепад в пределах наночастицы достигает $\sim 130 \text{ }^\circ\text{C}$.

Существенная неоднородность распределения температуры в композитной наночастице в течение импульсов с длительностью $t_p < t_p^{\text{lim}}$ позволяет прогнозировать возможность расплавления оболочки, прежде чем ядро наночастицы нагреется до температуры размягчения мате-

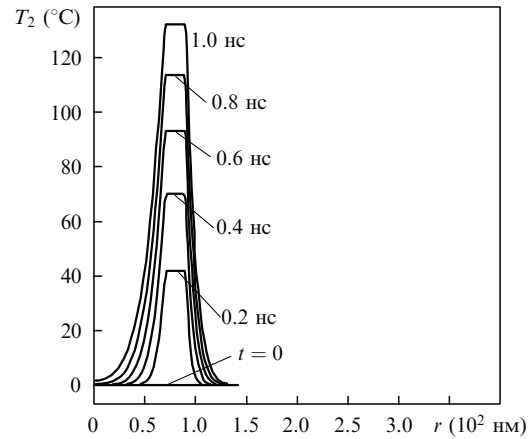


Рис.11. Кинетика распределения приращения температуры T_2 по радиальной координате в микрообласти золотая наноболочка – окрестность наноболочки во время импульса накачки длительностью 1 нс.

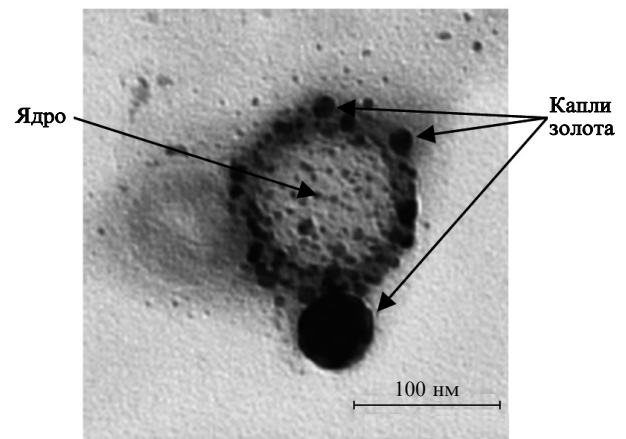


Рис.12. Изображение наноболочки после ее разрушения лазерным импульсом, полученное методом просвечивающей электронной микроскопии. Рисунок взят из работы [22].

риала ядра. Найденный расчетным путем результат объясняет наблюдавшуюся экспериментально [22], но не получившую физической интерпретации картину разрушения композитных наночастиц – расплавления оболочки и формирования капель золота на ядре наночастицы (рис.12).

4. Выводы

На основе рассмотренного двухмасштабного моделирования изучены характерные особенности нестационарных температурных полей, формирующихся в средах с поглощающими наноразмерными частицами. Предложенные методика использования эффектов локализации поглощенной мощности лазерного излучения и алгоритмы расчета параметров пространственно-временного термического воздействия представляются плодотворными для синтеза и развития компьютеризированных систем, обеспечивающих оценку уровня и адаптивное управление процессами дозированной гипертермии как сравнительно обширных областей биоткани, так и отдельных клеток (например, при инъекции того или иного поглотителя непосредственно в опухолевую ткань или при накоплении функционализированных частиц в опухолевой ткани при их системном введении).

Работа частично поддержана грантом № 2.2.1.1/2950 Федерального агентства по образованию РФ и грантом № 224014 PHOTONICS4LIFE-FP7-ICT-2007-2, а также госконтрактами 02.740.11.0484 и 02.740.11.0879.

Приложение

Используя в настоящей работе величину β , пропорциональную отношению плотности энергии электрического поля, дифрагировавшего в оболочку наночастицы, к аналогичной величине для распространяющегося в среде облучающего поля, несложно найти, как это хорошо известно (см., напр., [15]), в рамках квазиэлектростатического приближения:

$$\beta \equiv \frac{|E_2|^2}{|E_m|^2} = |C|^2 + \frac{1 - 3 \cos^2 \theta}{r^3} 2\text{Re}(DC^*),$$

$$+ \frac{1 + 3 \cos^2 \theta}{r^6} |D|^2, \quad (\text{П.1})$$

$$C = \frac{-3\varepsilon_m(\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2)}{A}, \quad D = \frac{3\varepsilon_m(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)R_1^3}{A},$$

$$A = (\varepsilon_1 + 2\varepsilon_2)(\varepsilon_2 + 2\varepsilon_m) + 2\left(\frac{R_1}{R_2}\right)^3 (\varepsilon_1 - \varepsilon_2)(\varepsilon_2 - \varepsilon_m).$$

Здесь E_m – комплексная амплитуда электрического поля распространяющейся в среде электромагнитной волны, линейно поляризованной в направлении вектора \mathbf{v} ; θ – угол между этим вектором и направлением на точку наблюдения, находящуюся на расстоянии r ($R_1 \ll r \ll R_2$) от центра сферической наноболочки; $\varepsilon_j = n_j^2$ – диэлектрические проницаемости соответствующих сред ($j = 1, 2, m$).

В случае $|\varepsilon_2| \gg |\varepsilon_1|, |\varepsilon_m|$ для относительно тонкой оболочки ($R_2 - R_1 \ll R_1$) выражение для β существенно упрощается и из (П1) следует грубая оценка

$$\beta(\theta) \approx \frac{9}{4} |C|^2 \sin^2 \theta. \quad (\text{П2})$$

Элементарное усреднение (П1) по объему покрытия наночастицы $V_{\text{cov}} = 4\pi(R_2^3 - R_1^3)/3$ приводит к выражению

$$\langle \beta \rangle \equiv V_{\text{cov}}^{-1} \int_{V_{\text{cov}}} d^3 r \beta = |C|^2 + \frac{2}{(R_1 R_2)^3} |D|^2. \quad (\text{П3})$$

- Müller G., Roggan A. (Eds) *Laser-Induced Interstitial Thermotherapy* (Bellingham, WA: SPIE Press, 1995).
- Лазерная инженерия хрящей*. Под ред. В.Н.Баграташвили, Э.Н.Соболя, А.Б.Шехтера (М.: Физматлит, 2006).
- Tuchin V.V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (Bellingham, WA: SPIE Press, 2007).
- Щербаков Ю.Н., Якунин А.Н., Ярославский И.В., Тучин В.В. *Оптика и спектроскопия*, **76**, 845 (1994).
- Щербаков Ю.Н., Якунин А.Н., Ярославский И.В., Тучин В.В. *Оптика и спектроскопия*, **76**, 851 (1994).
- Terentyuk G.S., Maslyakova G.N., Suleymanova L.V., Khlebtsov N.G., Khlebtsov B.N., Akchurin G.G., Maksimova I.L., Tuchin V.V. *J. Biomed. Opt.*, **14** (2), 021016 (2009).
- Terentyuk G.S., Maslyakova G.N., Suleymanova L.V., Khlebtsov B.N., Kogan B.Ya., Akchurin G.G., Shantrocha A.V., Maksimova I.L., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V. *J. Biophoton.*, **2**, 292 (2009).
- Richardson H.H., Carlson M.T., Tandler P.J., Hernandez P., Govorov A.O. *Nano Lett.*, **9**, 1139 (2009).
- Ratto F., Matteini P., Rossi F., Menabuoni L., Tiwari N., Kulkarni S.K., Pini R. *Nanotechnology: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, **5**, 143 (2009).
- Хлебцов Н.Г. *Квантовая электроника*, **38**, 504 (2008).
- Letfullin R.R., George T.F., Duree G.C., Bollinger B.M. *Adv. Opt. Technol.*, Article ID 251718 (2008).
- Girard C., Dujardin E., Baffou G., Quidant R. *New J. Phys.*, **10**, 105016 (2008).
- Avetisyan Yu.A., Yakunin A.N., Tuchin V.V. *Digest of Workshop on Laser Physics and Photonics XI (SFM'09)* (Saratov, Russia, 2009).
- Аветисян Ю.А., Якунин А.Н., Тучин В.В. *Тез. докл. научно-практической конф. «Нанотехнологии – производству-2009»* (Фрязино, Россия, 2009, с. 69).
- Борен К., Хафмен Д. *Поглощение и рассеяние света малыми частицами* (М.: Мир, 1986).
- Buffat Ph., Borel J.-P. *Phys. Rev.*, **13**, 2287 (1976).
- Резчиков А.Ф., Якунин А.Н. *Конечно-элементное моделирование объектов прецизионного приборостроения при силовых и тепловых воздействиях* (Саратов: Издательский центр «Наука», 2008).
- Владимиров В.С. *Уравнения математической физики* (М.: Наука, 1976).
- Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. *Электродинамика сплошных сред* (М.: ГИФМЛ, 1959).
- Zimmerman W.B.J. *Multiphysics Modeling with Finite Element Methods* (New Jersey–London–Singapore: World Scientific Publ. Comp., 2006).
- Исаченко В.П., Осипова В.А., Сукомел А.С. *Теплопередача* (М.: Энергия, 1975).
- Akchurin G., Khlebtsov B., Akchurin G., Tuchin V., Zharov V., Khlebtsov N. *Nanotechnol.*, **19**, 015701 (2008).