

ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА

Влияние интенсивности лазерного излучения и времени экспозиции на фототермическую терапию с использованием наночастиц, нагреваемых излучением диодного лазера на $\lambda = 793$ нм, и оптического просветления биоткани*

М.Аланнежади, М.Минбаши, В.В.Тучин

Лазерно-индуцированная термотерапия – перспективный метод лечения рака, на результат использования которого влияет время экспозиции. Неправильный выбор этого времени и интенсивности лазерного излучения приводят к неполному разрушению опухоли, к ее повторному росту и метастазированию. Возможно также необратимое повреждение окружающей ткани, т. е. гибель здоровых клеток, поэтому необходимы численные модели, чтобы обеспечить оптимальные интенсивность лазерного излучения и время экспозиции для различных опухолей. В настоящей работе модель на основе метода конечных элементов использована для решения биотеплового уравнения и уравнения Аррениуса, описывающего повреждение ткани. Рассматривается модель раковой опухоли в виде идеального цилиндра диаметром 20 мм и высотой 2, 3, 4 и 5 мм, содержащего сильно поглощающие наночастицы и окруженного здоровой тканью в виде цилиндра диаметром 40 мм и высотой 10 мм, которая вследствие оптического просветления имеет пониженный коэффициент рассеяния. Результаты показывают, что при лечении опухоли толщиной 3 мм с использованием излучения диодного лазера на $\lambda = 793$ нм с интенсивностью 0.75 Вт/см^2 при концентрации золотых наностержней 0.0001% безопасное время экспозиции составляет 243 с. В развитии этого результата на основе расширенного численного моделирования для опухолей различной толщины выявлена математическая связь между двумя критическими параметрами, входной мощностью и оптимальным временем экспозиции, а также представлены протоколы лечения.

Ключевые слова: термотерапия, наночастицы, оптическое просветление ткани, гибель клеток, раковая опухоль, биотепловое уравнение, уравнение Аррениуса для повреждения ткани.

1. Введение

Рак является главной причиной смертности в мире [1]. Раковые опухоли – результат аномальной пролиферации клеток, которые делятся и растут неуправляемо. Они поражают нормальные ткани и распространяются по телу человека в ходе метастазирования. Например, глиомы, поражающие мозг и центральную нервную систему, характеризуются способностью к быстрой пролиферации, ангиогенезу и инвазивному росту [1–3]. С точки зрения оптики биотканей различия между раковой и нормальной окружающей тканью более или менее одинаковы для разных типов рака, поскольку быстрая и потому нерегулярная пролиферация и инвазивный рост приводят к увеличению коэффициента рассеяния, а аномальный ангиогенез опухоли увеличивает коэффициент поглощения [4].

Для различных видов раковых опухолей был разработан ряд методов лечения, таких как химиотерапия, радиационная терапия, гормональная терапия, хирургия и

криохирurgia [5]. К сожалению, большинство этих методов не эффективны против метастазов, а кроме того, они имеют серьезные негативные последствия. Например, химиотерапия, т. е. лечение с помощью медикаментов, вводимых внутривенно или принимаемых перорально, убивает делящиеся клетки, причем не только раковые, но и здоровые. Она снижает количество лейкоцитов и производство эритроцитов костным мозгом. Еще одним негативным результатом может быть подавление иммунитета. При радиационной терапии для лечения различных типов раковых опухолей, например меланомы, используется ионизирующее излучение (рентгеновские и гамма-лучи, потоки протонов, нейтронов и альфа-частиц). Радиационная терапия приводит к тяжелым побочным эффектам, таким как ожоги кожи, полости в зубах, потеря памяти, рвота, подавление иммунитета и бесплодие [6].

При гипертермии нагрев раковой опухоли и ее разрушение осуществляются с помощью лазерного, СВЧ и радиочастотного излучения, а также сфокусированного высокоинтенсивного ультразвука [7–12]. В случае рака кожи перспективным методом лечения является использование лазерного излучения, тогда как другие методы имеют ряд недостатков. Например, при гипертермии с помощью радиотерапии нерегулярность облучаемой поверхности приводит к неравномерному распределению назначенной дозы, а следовательно, к возможности повторного роста раковой опухоли [13].

В 1963 г. Голдман и др. опубликовали первое исследование по применению лазера в дерматологии [14], после чего количество таких исследований с использованием различных лазеров, в том числе Nd:YAG- [13] и CO₂-лазеров [15], возросло. Их результаты показали, что ме-

* Перевод с англ. В.Л.Дербова

M. Aliannezhadi, M. Minbashi. Physics Department, Semnan University, Semnan, Iran; e-mail: m_aliannezhadi@semnan.ac.ir

В.В.Тучин. Научно-образовательный институт оптики и биофотоники СГУ им. Н.Г.Чернышевского, Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83; Институт проблем точной механики и управления РАН, Россия, 410028 Саратов, ул. Рабочая 24; Национальный исследовательский Томский государственный университет, Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 36; e-mail: tuchinvv@mail.ru

Поступила в редакцию 29 августа 2017 г., после доработки – 21 января 2018 г.

тод является эффективным, бескровным и стерильным. Контроль количества теплоты и предотвращение чрезмерного нагрева опухоли и нормальной ткани является одной из важнейших проблем в этой области, поскольку неуправляемое воздействие может привести к необратимому повреждению здоровой ткани пациента. В связи с этим внимание множества ученых сосредоточено на теоретических и экспериментальных исследованиях с использованием фантомов и лабораторных животных, включая нагрев опухоли за счет внедренных наночастиц, селективно и сильно поглощающих лазерное излучение [8, 9, 12, 16–30]. Исследовалась также зависимость эффективности воздействия от дискретности и реактивности кровеносных сосудов [31, 32].

На результаты лазерной термотерапии может влиять ряд принципиальных факторов, включая интенсивность и длину волны излучения, тип раковой опухоли и окружающей нормальной ткани, а также длительность лазерной экспозиции. Выбор длины волны лазерного излучения осуществляется в соответствии со спектром поглощения различных типов ткани и опухоли и определяется эффективностью маркировки опухоли наночастицами [27] и оптическим просветлением окружающей здоровой ткани [33, 34]. Неправильный выбор времени экспозиции и интенсивности лазерного излучения вместо лечебного эффекта может вызвать обратное действие. Необходимость полного разрушения раковой опухоли и минимального повреждения здоровых тканей требует проведения численного моделирования и экспериментальных исследований. Численное моделирование позволяет оценить оптимальные условия для опухолей всех типов и размеров в любой части человеческого тела с целью минимизации причиняемого пациенту вреда.

В настоящей работе численный подход используется для оценки лечения раковой опухоли посредством лазерно-индуцированной термической терапии. Целью исследования является нахождение оптимальных времен экспозиции при различных интенсивностях лазерного излучения и размерах опухоли, причем в опухоль внедрены сильно поглощающие наночастицы, а окружающая здоровая ткань оптически просветлена [35, 36]. По имеющимся у нас сведениям, такая задача ранее не решалась. Путем подробных численных исследований нами выявлена математическая связь между двумя критическими параметрами фототермической терапии – входной мощностью излучения и оптимальным временем экспозиции при различных размерах опухоли.

2. Материалы и методы

Падающее лазерное излучение взаимодействует с раковой опухолью и нормальной тканью, рассеивается и поглощается ими [37, 38]. Тепловые процессы внутри ткани можно описать биотепловым уравнением, известным как уравнение Пеннеса [37–40]:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla(-k \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{\text{met}} + Q_{\text{ext}}, \quad (1)$$

где ρ и ρ_b – плотности ткани и крови ($\text{кг}/\text{м}^3$); C и C_b – удельная теплоемкость ткани и крови ($\text{Дж} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$); k – теплопроводность ткани ($\text{Вт}/\text{К}$); ω_b – скорость перфузии крови (с^{-1}); T и T_b – температурное поле и температура крови (К); Q_{met} и Q_{ext} – метаболический источник тепла и

внешний источник тепла, создаваемый в результате поглощения лазерного излучения ($\text{Вт} \cdot \text{м}^{-3}$).

Для излучения ближнего ИК диапазона вдали от полос поглощения воды коэффициент поглощения ткани мал, поэтому с целью увеличения поглощения, в частности для того, чтобы пометить и отличить опухолевые клетки, используются резонансные наночастицы или фоточувствительные агенты [41–46]. В цилиндрических координатах внешний источник тепла, созданный поглощением лазерного излучения в опухоли, задается выражениями

$$Q_{\text{las}} = -\frac{\partial I(r, z)}{\partial z}, \quad (2)$$

$$I(z) = I_0 \exp[-(\mu_a + \mu_s)z], \quad (3)$$

где для описания ослабления интенсивности лазерного излучения использован закон Бугера–Ламберта–Бера, справедливый при $\mu_s = N\sigma_{\text{sca}} \ll 1/L$; N , σ_{sca} и L – концентрация числа рассеивающих частиц, сечение рассеяния и толщина слоя среды соответственно [27, 28]; I_0 – интенсивность лазерного излучения ($\text{Вт} \cdot \text{см}^{-2}$); r и z – пространственные цилиндрические координаты. Коэффициенты поглощения и рассеяния μ_a (см^{-1}) и μ_s (см^{-1}) определяются формулами [29]

$$\mu_a = \mu_{\text{am}} + \mu_{\text{an}}, \quad (4)$$

$$\mu_s = \mu_{\text{sm}} + \mu_{\text{sn}}. \quad (5)$$

Здесь μ_{am} и μ_{an} – коэффициенты поглощения, а μ_{sm} и μ_{sn} – коэффициенты рассеяния ткани человека и наночастиц соответственно. Величины μ_{an} и μ_{sn} можно вычислить по формулам [30]

$$\mu_{\text{an}} = 0.75 f_v \frac{Q_a}{r_{\text{eff}}}, \quad (6)$$

$$\mu_{\text{sn}} = 0.75 f_v \frac{Q_s}{r_{\text{eff}}}, \quad (7)$$

где f_v и r_{eff} – объемная доля и эффективный радиус наночастиц; Q_a и Q_s – безразмерные факторы эффективности поглощения и рассеяния для одной частицы.

Термическое повреждение, индуцируемое в опухоли, оценивалось как функция температуры, энергетического барьера и времени с использованием модели Аррениуса. Скорость повреждения k_d связана с безразмерным параметром повреждения α следующей формулой [41–47]:

$$k_d = \frac{d\alpha}{dt} = A \exp\left(\frac{-E_a}{RT(t)}\right), \quad (8)$$

где A – частотный фактор (с^{-1}); E_a – «активационный» энергетический барьер для необратимой реакции повреждения ($\text{Дж}/\text{моль}$); $R = 8.3143 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$ – универсальная газовая постоянная; $T(t)$ – абсолютная температура как функция времени t . Значение $\alpha = 1$ является пороговым для оценки протяженности зоны абляции, а величины A и E_a зависят от типа ткани. Объемная доля некротической ткани θ_d определяется выражением [46, 47]

$$\theta_d = 1 - \exp(-\alpha). \quad (9)$$

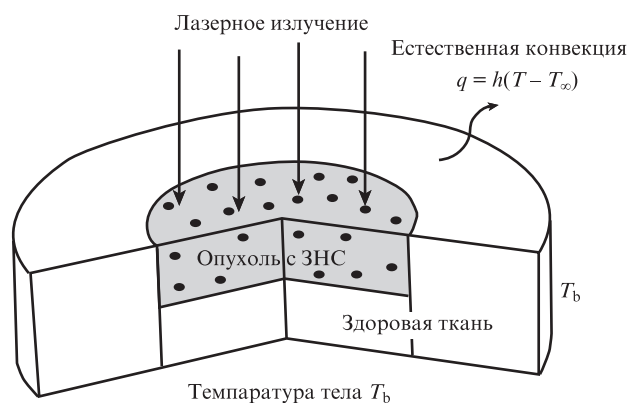


Рис.1. Геометрия модели взаимодействия лазерного пучка со здоровой тканью диаметром 40 мм и опухолью диаметром 20 мм и высотой 3 мм, содержащей золотые наностержни (ЗНС). Здоровая и опухолевая ткани оптически просветляются (см. табл.1), т.е. имеют малый коэффициент рассеяния, позволяющий использовать уравнение (3) для расчета ослабления интенсивности излучения в ткани.

На первом шаге моделирования рассматривается раковая опухоль в форме цилиндра диаметром 20 мм и высотой 3 мм, в дальнейшем высота цилиндра (толщина опухоли) варьируется. Опухоль окружена здоровой тканью и здоровой тканью с лазерным излучением на первом шаге исследования показана на рис. 1. Видно, что граничные условия для первого шага исследования можно сформулировать следующим образом. На верхней границе тепловой поток подчиняется конвективным и радиационным граничным условиям до и после охлаждения в переходном режиме. На дне цилиндра и его боковой поверхности при $r = 20$ мм в течение всего времени поддерживается постоянная температура $T_r = T_b$, где T_b – температура тела пациента.

Золотые наностержни (ЗНС) с отношением длины к толщине 3.9 и эффективным радиусом 11.43 нм подобраны так, чтобы обеспечить высокую эффективность поглощения лазерного излучения. Плазмонный резонанс суспензии наностержней лежит в ближнем ИК диапазоне вблизи $\lambda = 800$ нм, поэтому для вычисления коэффициентов рассеяния и поглощения на этой длине волны мы использовали диодный лазер с длиной волны излучения 793 нм и уравнения (4)–(7). Согласно работам [48, 49], эти уравнения удовлетворительно описывают реальные ткани. Для вычисления оптических свойств наностержней был использован один из наиболее мощных и гибких методов расчета оптических свойств частиц произвольной геометрии – метод дискретно-дипольного приближения (ДДП). Рассматривался наностержень в виде цилиндра с двумя полусферами на концах. Для характеристики размера и объема V цилиндрического наностержня был

введен эффективный радиус r_{eff} , равный радиусу сферы такого же объема V :

$$r_{\text{eff}} = (3V/4\pi)^{1/3}. \quad (10)$$

Тепловые и оптические параметры здоровой окружающей ткани и опухоли с ЗНС, использованные при моделировании, приведены в табл.1. В ней указана также удельная теплоемкость крови ($4200 \text{ Дж} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$) [50], а оптические свойства тканей и суспензии наночастиц соответствуют длине волны излучения диодного лазера 793 нм, использованной при моделировании. В силу специфики технологии оптического просветления [35] для опухолей более эффективна внутриопухолевая инъекция просветляющего агента, которая может быть совмещена с введением наночастиц в виде суспензии в глицерине, глюкозе, полиэтиленгликоле (ПЭГ) или иогексоле (OmnipaqueTM) – неионном водорастворимом рентгеноконтрастном агенте, содержащем иод [24, 25, 51–53]. Можно предположить, что через определенное время после такой инъекции наночастицы будут равномерно распределены внутри опухоли и, таким образом, коэффициент поглощения станет намного больше, чем до их введения (121 см^{-1} вместо 0.02 см^{-1}), коэффициент рассеяния существенно уменьшится (до 0.5 см^{-1}) вследствие выравнивания показателей преломления, а в результате диффузии просветляющего агента в окружающую ткань ее коэффициент рассеяния также уменьшится, хотя и не так значительно, до 6.5 см^{-1} , вместо типичного для $\lambda = 793$ нм значения $100\text{--}200 \text{ см}^{-1}$ [4].

Распределение тепла и степень термического повреждения определяются путем решения биотеплового уравнения с одновременным расчетом функции термического повреждения. В расчетах тепловых процессов успешно применяется метод конечных элементов (МКЭ) [8, 12, 17, 18, 46, 47, 50, 54–58]. Уравнения (1)–(9) решались численно с помощью МКЭ, реализованного в программном пакете COMSOL Multiphysics® software (Heat Transfer module) (COMSOL Inc., США). Численное моделирование процесса фототермической терапии с целью определения оптимальных условий лечения раковой опухоли также проводилось на основе МКЭ.

3. Результаты и их обсуждение

Прежде всего, для проверки достоверности сравним полученные результаты с результатами работы [27], используемая в которой модель структуры, схематически показана на рис.2,а. Геометрические размеры те же, что и в работе [27], а для моделирования взяты: время лазерной экспозиции 150 с, интенсивность лазерного излучения 0.5 Вт/см^2 , объемная доля ЗНС 0.001%. На рис.2,б показаны контуры постоянной температуры 40, 50 и 60 °С. Для

Табл.1. Тепловые параметры здоровой ткани и опухоли с ЗНС, использованные при моделировании.

Тип слоя	ρ (кг·м ⁻³)	k (Вт/мК)	ω_b (с ⁻¹)	C_b (Дж·кг ⁻¹ ·К ⁻¹)	μ_a (см ⁻¹)	μ_s (см ⁻¹)	A (с ⁻¹)	E_a (мДж/моль)
Здоровая ткань, частично оптически просветленная	1000 [50]	0.5 [50]	1×10^{-3} [50]	4200 [50]	0.02 [50]	6.5 [4, 27, 50]	5.24×10^{91} [58]	6.28×10^5 [58]
Оптически просветленная ткань опухоли с объемной долей ЗНС 0.001%	1100 [50]	0.55 [50]	9.1×10^{-4} [50]	4200 [50]	121 [27, 50]	0.5 [4, 27, 50]	5.24×10^{91} [58]	6.28×10^5 [58]

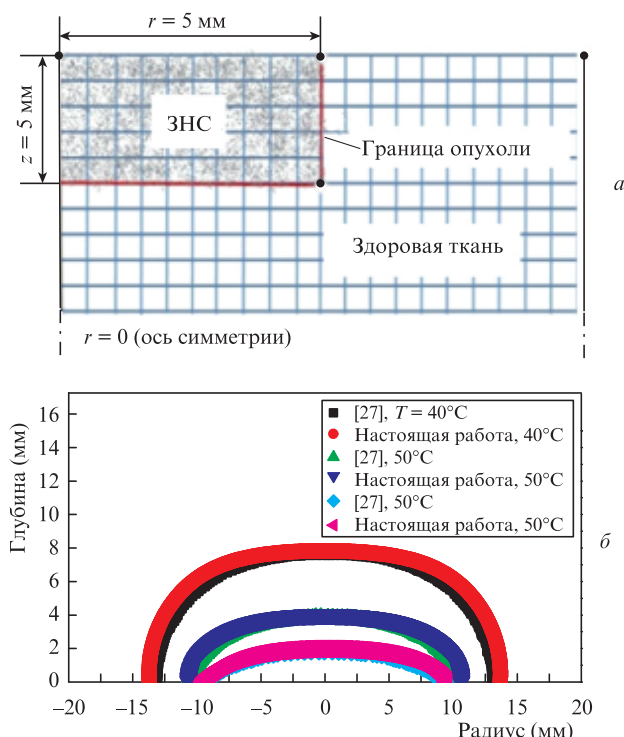


Рис.2. Схематическое изображение структуры из работы [27] (а) и контуры постоянной температуры 40, 50 и 60 °С по результатам наших расчетов и по данным работы [27] (б). Цветные изображения рис.2,б, рис.3, рис.5 и рис.7 помещены на сайте нашего журнала <http://www.quantum-electron.ru>.

сравнения показаны также результаты работы [27]. Видно отличное согласие результатов, что свидетельствует в пользу правильности нашей модели.

После этой проверки мы используем для моделирования нашу структуру, граничные условия, приведенные на рис.1, и объемную долю ЗНС 0.001 %. Распределения температуры в опухоли и в здоровой ткани представлены на

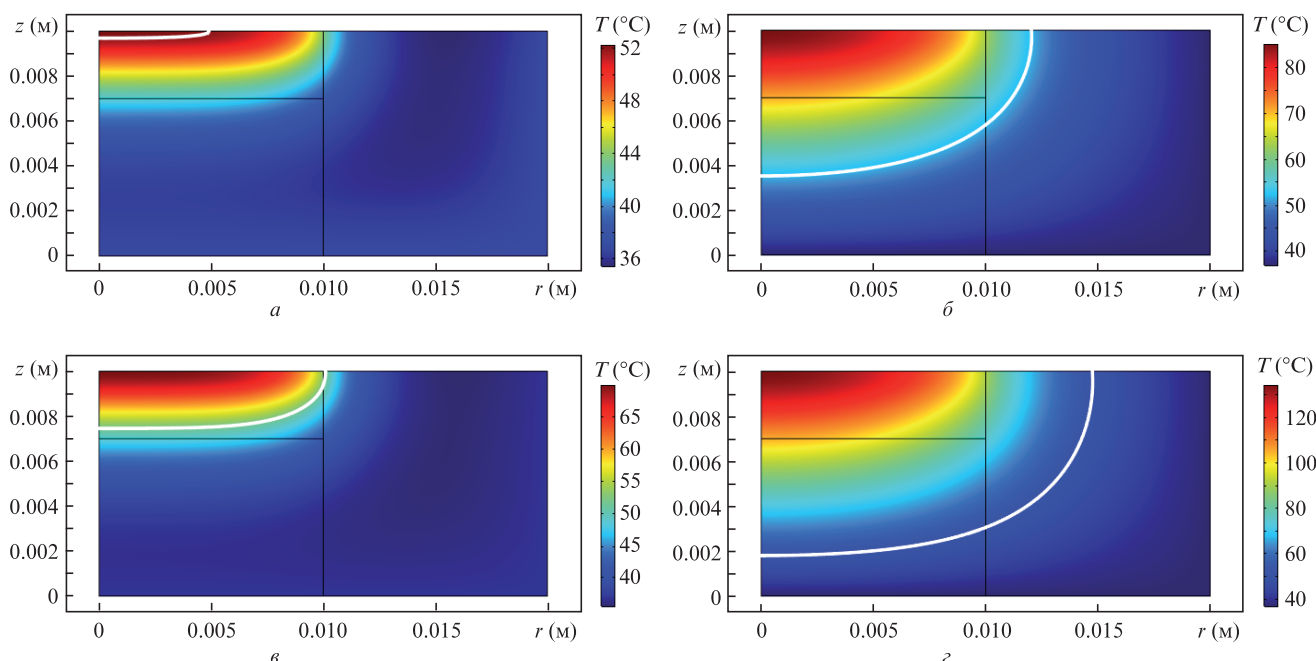


Рис.3. Распределения температуры в опухоли и в здоровой ткани при $I = 0.5$ Вт/см² и времени экспозиции $t = 50$ с (а); $I = 0.5$ Вт/см², $t = 500$ с (б); $I = 1$ Вт/см², $t = 500$ с (в) и $I = 1$ Вт/см², $t = 500$ с (г). Белые линии – контуры постоянной температуры 52 °С.

рис.3 для двух интенсивностей и времен экспозиции 50 и 500 с. Результаты показывают, что для каждого времени экспозиции температура максимальна в центре опухоли и уменьшается к ее краям. Например, при интенсивности 0.5 Вт/см² и времени экспозиции 50 с температура в центре опухоли составляет 52.3 °С, а на краю она равна 38.6 °С. Видно также, что с увеличением времени экспозиции температура везде растет. Сравнение рис.3,а и б или 3,б и г показывает, что интенсивность лазерного излучения сильно влияет на температуру различных областей при каждом времени экспозиции. На рис.3 представлены также контуры постоянной температуры 52 °С.

Зависимости температуры от времени в четырех точках опухоли, облучаемых центральной частью пучка лазерного излучения с интенсивностью $I = 0.5$ Вт/см², показаны на рис.4 для сравнения с нашими предыдущими экспериментальными результатами [21]. Сначала во всех точках температура быстро растет, затем наклон кривых уменьшается и, наконец, температура в каждой точке достигает постоянного значения (режим насыщения). Эти результаты согласуются с нашими экспериментальными данными, полученными в работе [21].

На рис.5 показаны распределения доли некротической ткани θ_d при интенсивности лазерного излучения 0.5 Вт/см² и временах экспозиции 50 и 1000 с. Видно (рис.5,а), что при времени экспозиции 50 с разрушается лишь малая часть опухоли, а значительная ее часть остается неповрежденной, так что если процесс облучения прервать на этой стадии, то опухоль снова начнет расти. В зависимости от типа опухоли в результате метастазирования вдали от первичной могут образовываться новые раковые опухоли, поражающие жизненно важные органы. На рис.5,б представлен эллипс с длинами большой и малой осей 25 и 13.8 мм, внутри которого после облучения в течение 1000 с опухоль разрушена полностью.

С целью нахождения времени экспозиции, оптимального для успешной терапии, на рис.6 показаны положения девяти точек опухоли, а на рис.7 – временные зависи-

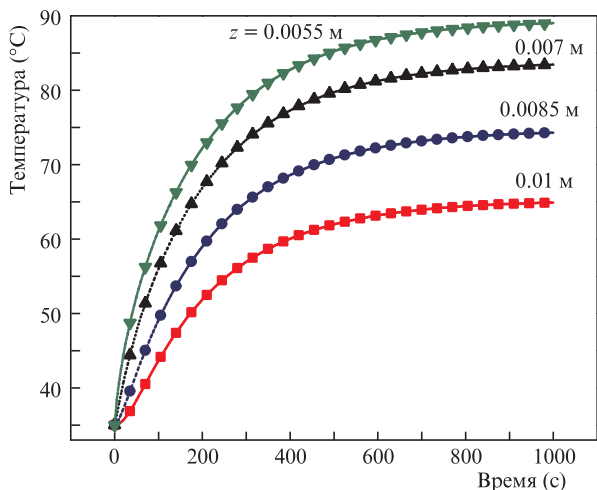


Рис.4. Временная зависимость температуры в четырех точках опухоли, облучаемых центральной частью пучка лазерного излучения с интенсивностью $I = 0.5 \text{ Вт/см}^2$ при $r = 0$ и разных значениях z .

мости доли некротической ткани в этих точках при интенсивности лазерного излучения 0.75 Вт/см^2 . Видно, что доля некротической ткани быстро растет и достигает максимального значения в каждой точке опухоли. В точках с координатами $r = 0, z = 0.01 \text{ м}$ и $r = 0.01 \text{ м}, z = 0.007 \text{ м}$ эта доля быстро увеличивается со средней скоростью 1.82×10^{-4} и $7.96 \times 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ и достигает единицы при временах экспозиции 48 и 243 с соответственно, так что оптимальное время, за которое раковые клетки разрушаются полностью, а здоровая ткань испытывает наименьшее повреждение, составляет 243 с.

Таким образом, мы нашли оптимальное время экспозиции лишь для интенсивности лазерного излучения 0.75 Вт/см^2 . На следующем шаге развития модели были проведены подробные численные исследования для поиска оптимального времени экспозиции при разных значениях интенсивности и толщине опухоли 3 мм. Затем область поиска была расширена для нахождения оптимальных параметров при разных толщинах раковой опухоли

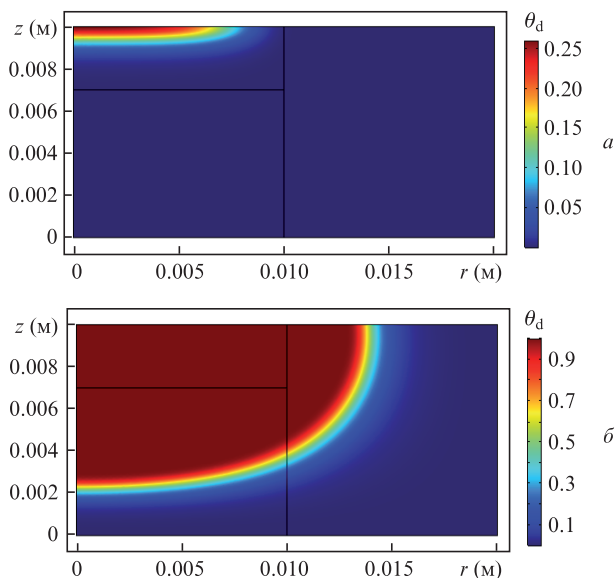


Рис.5. Распределения доли некротической ткани θ_d в опухоли и здоровой ткани при интенсивностях лазерного излучения 0.5 Вт/см^2 и временах экспозиции 50 (а) и 1000 с (б).

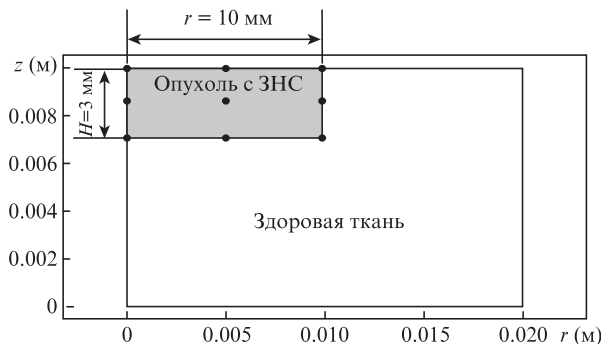


Рис.6. Девять точек опухоли, в которых доля некротической ткани моделировалась как функция времени.

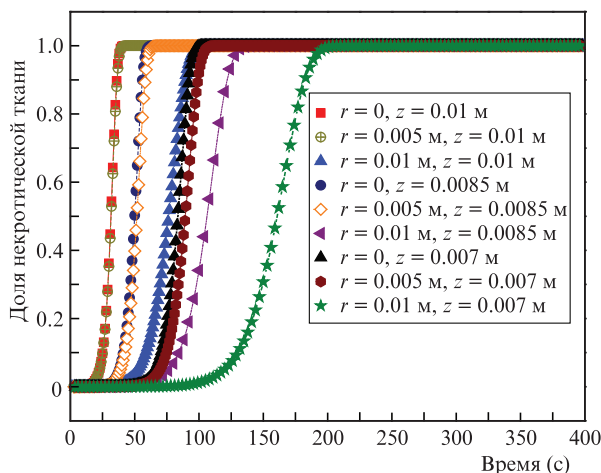


Рис.7. Временные зависимости доли некротической ткани θ_d в девяти различных точках опухоли, показанных на рис.6, при интенсивности лазерного излучения 0.75 Вт/см^2 .

($H = 2, 3$ и 4 мм). Протоколы лечения для $H = 2, 3, 4$ и 5 мм и различных значений интенсивности лазерного излучения представлены на рис.8. Согласно этим результатам, при малой интенсивности оптимальные времена экспозиции сильнее зависят от толщины опухоли, чем при большой.

Анализ оптимальных значений t_{exp} на рис.8 выявляет математическую связь между двумя критическими параметрами для каждой из четырех толщин опухоли. Указанные четыре группы данных можно достаточно точно аппроксимировать функцией $t_{\text{exp}} = a + bc^I$. Подгоночные константы для различных групп данных собраны в табл.2.

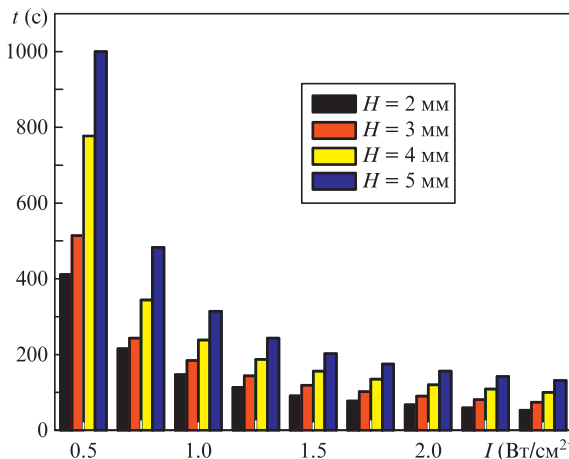


Рис.8. Протоколы лечения для разных толщин раковой опухоли.

Табл.2. Постоянные экспоненциальной зависимости для различных толщин раковой опухоли.

H (мм)	a	b	c
2	62.9	1453.9	0.0558
3	87.38	1952.8	0.0464
4	123.6	4333.1	0.02227
5	154.67	4665.1	0.03227

Найденная зависимость позволяет легко находить оптимальные параметры и определять протокол лечения для различных условий.

4. Заключение

Любая аномальная пролиферация клеток и неспособность организма исправить положение ведут к возникновению раковых опухолей. Многие существующие методы лечения имеют серьезные побочные эффекты. Фототермическая терапия с использованием плазмонных наночастиц – перспективный метод лечения рака. В статье рассмотрена термотерапия с лазерно-индуцированным нагревом внедренных в опухоль плазмонных наночастиц при оптическом просветлении окружающей здоровой ткани. На первом шаге исследований для моделирования взят диодный лазер с длиной волны излучения 793 нм и интенсивностью 0.5 Вт/см², а затем и с другими интенсивностями. Рассмотрена цилиндрическая модель раковой опухоли диаметром 20 мм и толщиной 3 мм, исследованы также опухоли другой толщины. Для решения биотеплового уравнения использована двумерная модель на основе метода конечных элементов, а для оценки доли некротической опухолевой ткани при лазерной абляции – модель Аррениуса. Выявлено, что исход лечения зависит от интенсивности лазерного излучения и времени экспозиции; в результате численного исследования нам удалось получить математическую связь между ними и представить протоколы лечения для четырех толщин опухоли ($H = 2, 3, 4$ и 5 мм). Полученный результат соответствует многим типам мягких тканей, включая мозг, предстательную железу, молочную железу, благодаря маркировке опухоли наночастицами и снижению коэффициента рассеяния исследуемых тканей. Обе процедуры нивелируют исходные рассеивающие и поглощающие свойства тканей и делают их универсальными и управляемыми, обеспечивая сильное поглощение в опухоли и слабое рассеяние как в опухоли, так и в окружающей здоровой ткани.

Работа В.В.Т. была поддержана Министерством образования и науки РФ (грант № 17.1223.2017/АР) и РФФИ (гранты № 17-02-00358 и 17-00-00272 (17-00-00275 (К))).

1. <http://www.medicalnewstoday.com/info/cancer-oncology>.
2. Raizer J., Parsa A. (Eds.) *Current Understanding and Treatment of Gliomas* (Switzerland: Springer International Publishing, 2015).
3. Zavadskaya T.S. *Exp. Oncol.*, **37** (4), 234 (2015).
4. Tuchin V.V. *Tissue Optics: Light Scattering Methods and Instruments for Medical Diagnosis* (Washington: SPIE Press, 2015).
5. <https://www.cancer.gov/about-cancer>.
6. Sudhakar A. *Cancer Sci. Ther.*, **1** (2), 1 (2009).
7. Lepock J.R. *Int. J. Hyperthermia*, **19** (3), 252 (2003).
8. Alisoy H.Z., Us B.S., et al. *Optik*, **124** (21), 5218 (2013).
9. Wang T., Zhao G., et al. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **90**, 81 (2015).
10. Poon S., Cooper R., et al. *Int. J. Card.*, **222**, 772 (2016).
11. Johnson S., Dillon C., et al. *Int. J. Hyperthermia*, **32** (7), 723 (2016).

12. Mi Y., Rui S., et al. *Med. Biol. Eng. Comput.*, **55** (7), 1109 (2017).
13. Moskalik K., Kozlov A., et al. *Photomed. Laser Surg.*, **27** (2), 345 (2009).
14. Goldman L., Blaney D., et al. *Nature*, **197**, 912 (1963).
15. Hibler B.P., Sierra H., et al. *Br. J. Dermatol.*, **174** (6), 1359 (2016).
16. Mochnacki B., Majchrzak E. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **108**, 1 (2017).
17. Vyas C.M.D., Kumar S. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **99**, 122 (2016).
18. Sánchez S., Bautista O., et al. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **90**, 728 (2015).
19. Bhowmik A., Repaka R. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **98**, 81 (2016).
20. Kumar S., Srivastava A. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **90**, 466 (2015).
21. Terentyuk G.S., Maslyakova G.N., et al. *J. Biomed. Opt.*, **14** (2), 021016-1-8 (2009).
22. Feng Y., Fuentes D., et al. *Eng. Comput.*, **25** (1), 3 (2009).
23. Mackey M.A., Ali M.R.K., et al. *J. Phys. Chem. B*, **118** (5), 1319 (2014).
24. Bucharskaya A., Maslyakova G., et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **17** (8), 1295 (2016).
25. Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., et al. *BioNanoSci.*, **7** (1), 216 (2017).
26. Yakunin A.N., Avetisyan Y.A., et al. *J. Biomed. Opt.*, **20** (5), 051030 (2015).
27. Soni S., Tyagi H., et al. *J. Therm. Biol.*, **43**, 70 (2014).
28. Gaponenko S.V. *Introduction to Nanophotonics* (Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2010).
29. Vera J., Bayazitoglu Y. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **52** (3), 564 (2009).
30. Dombrovsky L.A., Timchenko V., et al. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **54** (25), 5459 (2011).
31. Lubashevsky I.A., Priezhev A.V. *J. Biomed. Opt.*, **4** (2), 248 (1999).
32. Datsko B.Y., Gafiychuk V.V., et al. *J. Med. Eng. Technol.*, **30** (6), 390 (2006).
33. Genina E.A., Bashkatov A.N., et al. *Expert Rev. Med. Devices.*, **7** (6), 825 (2010).
34. Genina E.A., Bashkatov A.N., et al. *J. Biomed. Photon. Eng.*, **1** (1), 22 (2015).
35. Tuchin V.V. *Optical Clearing of Tissues Blood* (Bellingham, WA: SPIE Press, 2006).
36. Lee S., Bindokas V., et al. *Sci. Rep.*, **7** (1), 1 (2017).
37. Niemi M.H. *Laser-Tissue Interactions: Fundamentals Applications* (Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2007).
38. Welch A.J., van Gemert M.J.C. *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue* (Berlin, Heidelberg, New York: Springer Sci. + Business Media, 2011).
39. Pennes H. *J. Appl. Physiol.*, **1** (2), 93 (1948).
40. Wissler E. *J. Appl. Physiol.*, **85** (1), 35 (1998).
41. Jacques S.L. *J. Biomed. Opt.*, **11** (4), 041108-7 (2006).
42. Pearce J.A. *Proc. SPIE.*, **7181**, 718104-15 (2009).
43. Thomsen Sh., Pearce J.A., in *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue* (Berlin, Heidelberg, New York: Springer Sci. + Business Media, 2011, Ch. 13, p. 487).
44. Pearce J.A. *Int. J. Hyperthermia*, **29** (4), 262 (2013).
45. van Rhoon G.C. *Int. J. Hyperthermia*, **32** (1), 50 (2016).
46. Schutt D.J., Haemmerich D. *Med. Phys.*, **35**, 3462 (2008).
47. He X., McGee S., Coad J.E., et al. *Int. J. Hyperthermia*, **20**, 567 (2004).
48. Jain P.K., Lee K.S., et al. *J. Phys. Chem. B*, **110** (14), 7238 (2006).
49. Kannadorai R., Liu Q. *Med. Phys. J.*, **40** (10), 103301-11 (2013).
50. Ren Y., Qi H., et al. *Int. J. Heat Mass Transfer*, **106**, 212 (2016).
51. Genina E.A., Bashkatov A.N., et al. *J. Biomed. Photon. Eng.*, **1** (1), 22 (2015).
52. Sdobnov A., Darvin M.E., et al. *J. Biophoton.*, **10** (9), 1115 (2017).
53. Sdobnov A.Yu., Tuchin V.V., et al. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **50** (28), 1 (2017).
54. Chen G., Gu X., et al. *Optik*, **127**, 10115 (2016).
55. Chen G., Bi J. *Optik*, **131**, 574 (2017).
56. Xu F., Lu T.J. *Introduction to Skin Biothermomechanics Thermal Pain* (Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2011).
57. Jesús Cepeda Rubio M.F. *Nanomed. J.*, **3**, 2 (2011).
58. Xu F., Seffen K., Lu T. *IAENG Int. J. Comput. Sci.*, **35** (1), 92 (2008).