

# Разогрев водных суспензий наночастиц кремния при воздействии излучения лазерного диода с длиной волны 808 нм для применений в методе локальной фотогипертермии

В.А.Олещенко, В.В.Безотосный, В.Ю.Тимошенко

*Проведено 3D моделирование распределения тепловых полей в водных суспензиях кремниевых наночастиц при облучении мощным лазерным диодом с длиной волны 808 нм в непрерывном и квазинепрерывном импульсно-периодическом режимах. Показано, что в импульсно-периодическом режиме при пиковой мощности лазерного излучения 10 Вт и длительности импульса 300 мс возможно создание температурной зоны с максимальной температурой свыше 42 °С, что перспективно для использования при локальном разогреве биоткани на заданной глубине в случае фотогипертермии рака.*

**Ключевые слова:** мощный диодный лазер, кремниевые наночастицы, гипертермия.

## 1. Введение

Благодаря уникальным структурным и физико-химическим свойствам, твердотельные наночастицы (НЧ) в последние годы привлекают все большее внимание, поскольку они могут быть использованы для решения задач биовизуализации [1], терапии [2] и биосенсорики [3]. НЧ на основе химически чистого кремния (Si) являются примером низкотоксичного наноматериала, биодеградирующего в биологических тканях с образованием ортокремниевой кислоты, выводимой из организма естественным путем [4, 5]. Уникальные оптические свойства кремниевых НЧ и нанокристаллов [6] открывают широкие возможности их биофотонных применений для визуализации клеток и тканей [7, 8], в том числе для нелинейно-оптической 3D биовизуализации [9]. НЧ на основе кристаллического и пористого Si могут использоваться для доставки лекарств [7, 10], а также в фотодинамической [11] и сонодинамической [12] терапии. Активно исследуется использование НЧ из пористого Si в качестве агентов для фотогипертермии и контролируемого нагревом выделения лекарств при терапии онкозаболеваний [13, 14].

Суть метода фотогипертермии заключается в том, что поглощённое тканями оптическое излучение превращается в тепло, которое при достаточно высокой температуре разрушает раковые клетки. Известно, что НЧ Si с размерами от 10 до 100 нм, которые достаточно хорошо поглощают свет в видимом и ближнем ИК диапазонах спектра [6], могут накапливаться в области опухоли вблизи клеточных мембран и проникать внутрь клеток [7–9]. Установлено, что поглощённая наночастицами энергия оптического излучения преобразуется в тепло, при этом рако-

вые клетки в области локализации НЧ подвергаются термическому разрушению [15]. Широкому внедрению метода фотогипертермии в медицинскую практику способствует также применение надёжных, недорогих и компактных излучателей на основе мощных одиночных лазерных диодов спектрального диапазона 800–808 нм, излучающих в окне прозрачности биотканей [16–19]. Для таких излучателей разработаны режимы квазинепрерывной и импульсной генерации, а также решены задачи обеспечения надёжности, простоты конструкции и невысокой стоимости требуемых драйверов питания и охлаждения [20]. Однако при фотогипертермии в непрерывном режиме облучения существует риск повреждения здоровых тканей, окружающих опухоль, что ограничивает использование этого метода.

Для повышения эффективности и безопасности применения метода фотогипертермии перспективным представляется использование импульсно-периодического режима облучения, препятствующего значительному повышению средней температуры ткани. При этом вследствие селективного поглощения энергии наночастицами локальная температура в зоне облучения может превысить 42 °С, что достаточно для термической деструкции нежелательных биотканей и клеток. Использование для пространственно-локализованной импульсной фотогипертермии НЧ Si с диаметром 20–50 нм и концентрацией от 0.1 до 1 г/л, разогреваемых непрерывным или импульсно-периодическим излучением с длиной волны  $\lambda = 808$  нм, исследовано в [16]. В этой работе было обнаружено усиление фотогипертермического повреждения одноклеточных организмов при возбуждении НЧ импульсно-периодическим излучением с длительностью импульсов сотни миллисекунд. Однако для понимания полученных в [16] результатов, особенно при импульсно-периодическом режиме, необходим теоретический анализ фоторазогрева НЧ Si в водных суспензиях.

В настоящей работе теоретически исследуется нагрев водной суспензии НЧ Si под действием непрерывного и импульсно-периодического лазерного излучения с длиной волны 808 нм для нахождения режимов, обеспечивающих реализацию пространственной и временной локализации гипертермии для биомедицинских целей.

**В.А.Олещенко, В.В.Безотосный.** Физический институт им. П.Н.Лебедева РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 53

**В.Ю.Тимошенко.** Физический институт им. П.Н.Лебедева РАН, Россия, 119991 Москва, Ленинский просп., 53; Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Россия, 115409 Москва, Каширское ш., 31; Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, физический факультет, Россия, 119991 Москва, Воробьевы горы; e-mail: timoshen@physics.msu.ru

Поступила в редакцию 9 января 2020 г.

## 2. Используемая модель и методика эксперимента

Для моделирования тепловыделения, вызванного поглощением света диспергированными в воде НЧ Si, в программной среде ComSol численно решалось уравнение теплопроводности, которое можно записать в следующем виде:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = D \nabla^2 T + \frac{H}{\rho c}, \quad (1)$$

где  $T$  – температура;  $t$  – время;  $D = 1.43 \times 10^{-7}$  м/с – коэффициент тепловой диффузии (температуропроводности) воды;  $c = 4.2$  Дж·г<sup>-1</sup>·К<sup>-1</sup> – теплоёмкость воды;  $\rho = 1$  г/см<sup>3</sup> – плотность воды;  $H$  – функция источника тепла.

В случае воздействия на водные суспензии НЧ лазерного излучения с длительностью импульсов сотни миллисекунд необходимо учитывать, что, с одной стороны, длина диффузии тепла в водной среде за 100 мс составляет ~100 мкм, что является приемлемой точностью для локализованного гипертермического разрушения опухолей. С другой стороны, при такой длительности импульсов нет необходимости рассматривать каждую НЧ как отдельный источник тепла, но можно рассчитать интегральный эффект от всего ансамбля НЧ в суспензии при условии, что профиль распределения температуры однороден на масштабе расстояния между НЧ.

В рассматриваемой модели геометрические параметры лазерного пучка в суспензии НЧ были заданы в виде перевёрнутого усечённого конуса (рис.1) с геометрическими размерами, соответствующими условиям эксперимента в работе [16], в частности диаметру пятна на входе в кювету 0.5 мм и углу расходимости 10°.

При расчётах использовались следующие граничные условия: температура внешней поверхности воды и всех стенок кюветы постоянна и равна 22.5°С, что соответствует условиям эксперимента. Отметим, что теплопроводность и теплоёмкость материала (полистирол) пластиковой кюветы были заложены в параметры расчётной модели. Функция тепловыделения зависела от времени и координаты  $z$ , нулевое значение которой находилось в плоскости вершины усечённого конуса, что в условиях эксперимента примерно соответствовало положению сфокусированного лазерного пятна на входе в кювету.

Изменение интенсивности лазерного излучения, распространяющегося вдоль направления  $z$ , может быть описано законом Бугера–Ламбера–Бера:

$$\frac{dI}{dz} = -I_0 k \exp(-kz), \quad (2)$$

где  $I_0$  – начальная интенсивность лазерного излучения;  $k$  – коэффициент поглощения света.

Функция источника тепла получается из взятого с противоположным знаком выражения (2) с учётом расходимости пучка (см.рис.1), умноженного на безразмерную функцию временного профиля интенсивности лазерного излучения  $M(t)$ ,

$$H(z, t) = I_0 \frac{S_0}{S(z)} M(t) k \exp(-kz), \quad (3)$$

где  $S_0$  и  $S(z)$  – площади сечения лазерного пучка на входе в кювету с суспензией НЧ и в точке с координатой  $z$ . В

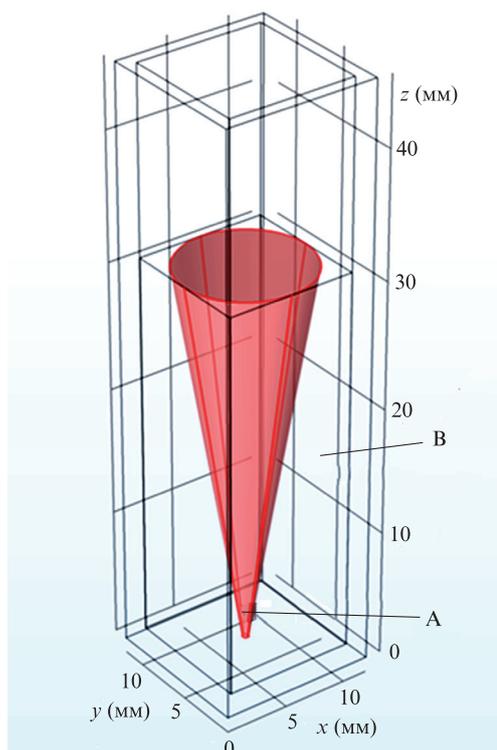


Рис.1. Схематичное изображение решаемой задачи фотоиндуцированного нагрева жидкости с диспергированными в ней НЧ Si в прозрачной кювете квадратного сечения 10 × 10 мм с источником тепла в виде усеченного конуса (затемнённая область). Температура на стенках кюветы и над поверхностью жидкости принималась постоянной. А и В – точка на оси пучка с координатой  $z = 2$  мм и точка вне области фотозвозбуждения с  $z = 10$  мм, для которых в дальнейшем проводился детальный анализ кинетик изменения температуры.

случае импульсно-периодического режима функция  $M(t)$  в соответствии с условиями эксперимента [16] задавалась прямоугольной периодической функцией с соотношением между длительностью импульса и паузой 3:7 при частоте следования импульсов 1 Гц.

Отметим, что используемая модель не учитывает рассеяние света на НЧ, что вполне обосновано при их средних размерах ~10 нм, характерных, например, для НЧ, получаемых методами фемтосекундной лазерной абляции-фрагментации или плазмохимическим синтезом [9, 16]. В то же время для более крупных НЧ Si, формируемых, например, пикосекундной лазерной абляцией или механическим измельчением слоёв пористого кремния [21], по-видимому, необходим учёт светорассеяния при анализе распространения лазерного излучения и вызванного им тепловыделения.

3D моделирование нагрева водных суспензий НЧ Si и дистиллированной воды (для сравнения) проводилось для непрерывного (CW) и квазинепрерывного импульсно-периодического (QCW) режимов облучения. При этом средняя мощность лазера в QCW режиме выбиралась равной таковой при непрерывном облучении. Так, например, QCW воздействие с мощностью 10 Вт при коэффициенте заполнения 30% (длительность импульса 0.3 с, пауза 0.7 с) сравнивалось с CW режимом мощностью 3 Вт. Отметим, что уровни мощности в CW и QCW режимах были выбраны для обеспечения требуемого нагрева среды.

В расчётах коэффициент поглощения света с  $\lambda = 808$  нм в воде принимался равным 0.02 см<sup>-1</sup> [22], а для вод-

ных суспензий НЧ Si его величина определялась экспериментально и зависела от концентрации НЧ. Исследовались водные суспензии НЧ Si, полученных плазмохимическим синтезом (ACS Materials, США), со средними размерами 15 нм и концентрацией 0.4 мг/мл, что близко к НЧ в работе [16], а также к НЧ, получаемым фемтосекундной лазерной абляцией-фрагментацией кремниевых мишеней в воде [9]. Оценка коэффициента поглощения света в суспензии НЧ Si выполнялось путём измерения доли мощности излучения лазерного диода на длине волны 808 нм, прошедшего через пластиковую кювету, аналогичную представленной на рис.1 и заполненную исследуемой суспензией. Для измерений использовался широкоапертурный пироэлектрический измеритель мощности с измерительной головкой UP25N-40S-H9-D0 и монитором SOLO-PE (Gentec, Канада). Результаты измерений с учётом потерь на отражение от стенок кюветы и на границе кювета/вода позволили оценить коэффициент поглощения, который оказался пропорциональным концентрации НЧ в исследованном диапазоне 0.1–1 мг/мл и составил  $0.20 \pm 0.01 \text{ см}^{-1}$  для концентрации НЧ Si, равной 0.4 мг/мл.

Согласно вышеописанной модели, для экспериментальной проверки результатов расчётов тепловых полей суспензия НЧ Si облучалась лазерным диодом ( $\lambda = 808 \text{ нм}$ ) [16–20] со стороны дна кюветы, а температура измерялась цифровым медицинским термометром ТМЦП-1 (МИРЭА, Россия) с миниатюрным ( $1 \times 2 \text{ мм}$ ) датчиком температуры (Ehason Scientific, Дания), имеющим диапазон измерений 5–50 °С, погрешность измерения 0.01 °С и частоту дискретизации 15 Гц. Температурный датчик был помещён в периферийную область кюветы (точка В на рис.1) для минимизации воздействия на распространение лазерного пучка.

### 3. Результаты расчётов и их обсуждение

Как показали результаты расчётов (рис.2,*a*), облучение в CW режиме в течение 5 мин приводит к формированию области повышенной температуры, достигающей максимального значения 28 °С в области на 1–2 мм выше дна кюветы (точка А на рис.1). В то же время при облучении в QCW режиме в момент окончания лазерного импульса максимальная температура возрастает до 29 °С и заметно увеличивается размер данной области (рис.2,*б*). Данный эффект можно объяснить низкой теплопроводностью воды, что замедляет отток тепла из области поглощения лазерного излучения к стенкам кюветы, внешние поверхности которых в соответствии с выбранными граничными условиями находятся при фиксированной температуре.

На рис.3 приведены результаты моделирования для суспензии НЧ Si с концентрацией 0.4 мг/мл, что соответствует данным работы [16]. Видно, что при облучении в течение 5 мин температура в наиболее горячей области может превышать 70 °С, что существенно выше, чем в случае чистой воды (см. рис.2). При этом в случае НЧ область с температурой выше 40 °С занимает значительную часть объёма жидкости, которая дополнительно увеличивается при облучении в QCW режиме (рис.3,*б*) в сравнении с CW облучением (рис.3,*a*). Эти результаты позволяют понять экспериментальные данные по преимущественному гипертермическому разрушению клеток при импульсно-периодическом воздействии лазерным излучением с длиной волны 808 нм в присутствии кремниевых НЧ [16].

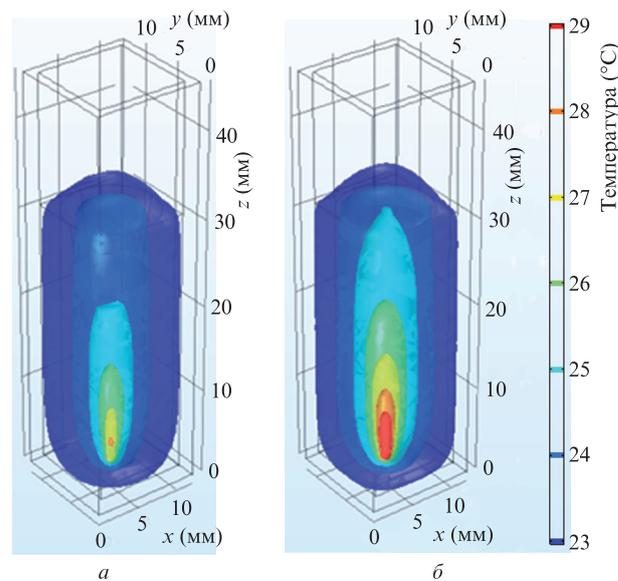


Рис.2. Изотермические поверхности в кювете с водой ( $k = 0.02 \text{ см}^{-1}$ ), облучаемой в течение 5 мин в режимах CW излучением мощностью 3 Вт (*a*) и QCW с пиковой мощностью 10 Вт и коэффициентом заполнения 30% в момент окончания импульса (*б*). Цветные варианты рис.2 и 3 помещены на сайте нашего журнала <http://www.quantum-electron.ru>.

На рис.4,*a* приведены расчётные кривые изменения температуры водной суспензии НЧ на начальном периоде лазерного облучения для области с максимальной температурой (точка А на рис.1) и для места расположения термодатчика (точка В на рис.1). Полученные экспериментальные данные для аналогичного времени воздействия лазерного излучения представлены на рис.4,*б*. Из рис.4,*a* видно, что уже через 5 с после начала облучения в CW режиме максимальная температура может превышать 42 °С, а в QCW режиме во время действия лазерного импульса она может достигать 50 °С. Как видно из рис.4,*б*, экспериментальные зависимости фотоиндуцированного нагрева

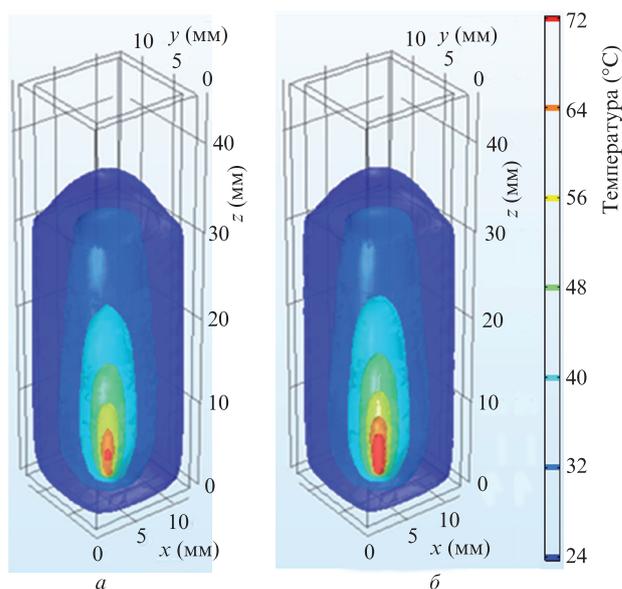


Рис.3. Изотермические поверхности в кювете с водной суспензией НЧ Si ( $k = 0.2 \text{ см}^{-1}$ ), облучаемой в течение 5 мин в режимах CW излучением мощностью 3 Вт (*a*) и QCW с пиковой мощностью 10 Вт и коэффициентом заполнения 30% в момент окончания импульса (*б*).

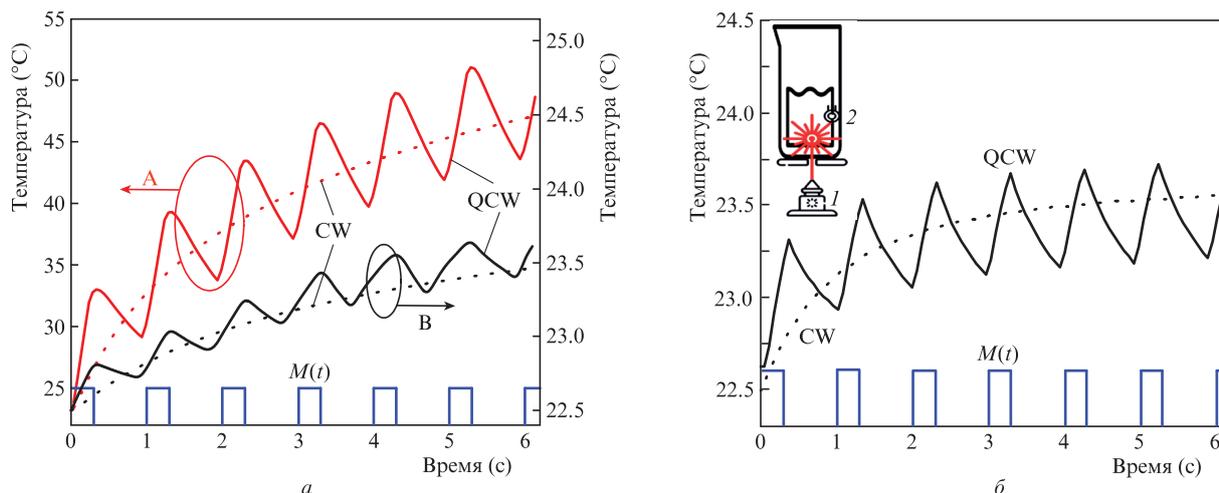


Рис.4. Расчётные зависимости температуры в области максимального нагрева (точка А) и в области расположения термодатчика (точка В) в кювете с водной суспензией НЧ Si (0.4 мг/мл) при облучении в CW (пунктир) и QCW (сплошная кривая) режимах с коэффициентом заполнения 30% (а), а также экспериментальные зависимости температуры в точке В при тех же режимах облучения (на вставке – схема эксперимента: 1 – лазер, 2 – термодатчик) (б). Временная зависимость интенсивности лазерного излучения в QCW режиме изображена последовательностью прямоугольных импульсов  $M(t)$ .

хорошо соответствуют результатам моделирования для обоих режимов. Количественные различия между расчетными и экспериментальными значениями могут быть связаны с конечной точностью определения места расположения термодатчика, а также с использованием упрощенной модели, в которой не учитывались конвекционные процессы и испарение с поверхности жидкости. Отметим, что учёт конвекции в модели, вероятно, может привести к лучшему согласию с результатами экспериментов. Однако наши измерения температуры в процессе облучения с помощью бесконтактного термометра показали, что рост температуры стенок кюветы незначителен и находится в пределах погрешности измерений ( $\pm 0.1$  °C). Поэтому в исследуемых диапазонах значений температурных полей эффектом переноса тепла на стенки за счёт конвекции можно пренебречь.

Полученные результаты указывают на преимущество QCW режима облучения для усиления и локализации фотогипертермии, обусловленной поглощением света НЧ Si. Действительно, порогом коагуляции белка и гибели клеток считается температура выше 41–42 °C, для достижения которой при исходной температуре 37 °C требуется локальный нагрев на 5–6 °C. В связи с этим предсказываемая моделью возможность достижения гораздо более высокой температуры при фотовозбуждении в присутствии НЧ Si, особенно в QCW режиме облучения, представляется весьма перспективной для реализации фотогипертермии. К сожалению, в биотканях, в отличие от исследованных водных суспензий НЧ, имеет место как сильное рассеяние света, так и интенсивный теплоотвод, обусловленный кровообращением, вследствие чего достижение фотогипертермии осложняется. Одним из путей повышения эффективности фоторазогрева могло бы быть увеличение концентрации НЧ Si, что, однако, затруднительно при системном (внутривенном) введении. Отметим, что выбранная в нашей работе концентрация кремния 0.4 мг/мл соответствует безопасным уровням для применений *in vitro* и *in vivo* наночастиц как на основе пористого Si [11–13], так и полученных методом лазерной абляции [8, 9, 23].

#### 4. Выводы

Полученные трёхмерные распределения температуры при облучении водных суспензий наночастиц кремния излучением лазерного диода с длиной волны 808 нм, находящейся в области «окна прозрачности» биологических тканей, свидетельствуют о возможности реализации пространственно-локализованной гипертермии при относительно низких мощностях излучения и безопасных концентрациях наночастиц. Установлено, что при пиковой мощности лазерного излучения 10 Вт в импульсно-периодическом режиме облучения с длительностью импульсов порядка десятых долей секунды возможно создание локальной зоны с температурой, существенно превышающей 40 °C, что позволяет проводить гипертермическое воздействие на биоткани. Полученные результаты демонстрируют потенциальное преимущество использования импульсно-периодического режима работы лазерных диодов по сравнению с непрерывным режимом и могут быть полезны для разработки новых методик локальной фотогипертермической терапии опухолей, обеспечивающих минимизацию теплового воздействия на окружающие здоровые ткани.

Работа частично поддержана Министерством науки и высшего образования РФ (госзадание №16.2969.2017/4.6) в части теоретического исследования фотогипертермии и РНФ (проект №19-14-00171) в части экспериментальной проверки выводов модели.

1. So M.K., Xu C., Loening A.M., Gambhir S.S., Rao J. *Nat. Biotechnol.*, **24**, 339 (2006).
2. Lal S., Clare S. E., Halas N.J. *Acc. Chem. Res.*, **41** (12), 1842 (2008).
3. Kabashin A.V., Evans P., Pastkovsky S., Hendren W., Wurtz G.A., Atkinson R., Zayats A.V. *Nat. Mater.*, **8**, 867 (2009).
4. Canham L.T. *Nanotechnol.*, **18**, 185704 (2007).
5. Choi J., Zhang Q., Reipa V., Wang N.S., Stratmeyer M E., Hitchins V.M., Goering P.L. *J. Appl. Toxicol.*, **29**, 52 (2009).
6. Kovalev D., Heckler H., Polisski G., Koch F. *Phys. Stat. Sol. (b)*, **215**, 871 (1999).
7. Park J.H., Gu L., Von Maltzahn G., Ruoslahti E., Bhatia S.N., Sailor M.J. *Nat. Mater.*, **8** (4), 331 (2009).

8. Gongalsky M.B., Osminkina L.A., Pereira A., Manankov A.A., Fedorenko A.A., Vasiliev A.N., Solovyev V.V., Kudryavtsev A.A., Sentis M., Kabashin A.V., Timoshenko V.Yu. *Sci. Rep.*, **6**, 24732 (2016).
9. Kharin A.Yu., Lysenko V.V., Rogov A., Ryabchikov Yu.V., Geloan A., Tishchenko I., Marty O., Sennikov P.G., Kornev R.A., Zvestovskaya I.N., Kabashin A.V., Timoshenko V.Yu. *Adv. Opt. Mater.*, **7**, 1801728 (2019).
10. Anglin E.J., Cheng L., Freeman W.R., Sailor M.J. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 1266 (2008).
11. Тимошенко В.Ю., Кудрявцев А.А., Осминкина Л.А., Воронцов А.С., Рябчиков Ю.В., Белогорохов И.А., Ковалев Д., Кашкаров П.К. *Письма в ЖЭТФ*, **83**, 492 (2006) [*JETP Lett.*, **83**, 423 (2006)].
12. Osminkina L.A., Nikolaev A.L., Sviridov A.P., Andronova N.V., Tamarov K.P., Gongalsky M.B., Kudryavtsev A.A., Treshalina N.M., Timoshenko V.Yu. *Micropor. Mesopor. Mater.*, **210**, 169 (2015).
13. Tamarov K., Xu W., Osminkina L., Zinovyev S., Soininen P., Kudryavtsev A., Gongalsky M., et al. *J. Controll. Rel.*, **241**, 220 (2016).
14. Xia B., Zhang Q., Shi J., Li J., Chen Z., Wang B. *Coll. Surf. B: Biointerf.*, **164**, 291 (2018).
15. Lee C., Kim H., Hong C., Kim M., Hong S.-S., Lee D.H., In Lee W. *J. Mat. Chem.*, **18**, 4790 (2008).
16. Alykova A.F., Karpov N.V., Oleshenko V.A., et al. *J. Phys. Conf. Ser.*, **1189**, 012035 (2019).
17. Безотосный В.В., Бондарев В.Ю., Крохин О.Н. и др. *Квантовая электроника*, **39**, 241 (2009) [*Quantum Electron.*, **39**, 241 (2009)].
18. Безотосный В.В., Бондарев В.Ю., Кривонос М.С. и др. *Кр. сообщ. физ. ФИАН*, **37**, 143 (2010).
19. Ашкинази Е.Е., Безотосный В.В., Бондарев В.Ю. и др. *Квантовая электроника*, **42**, 959 (2012) [*Quantum Electron.*, **42**, 959 (2012)].
20. Безотосный В.В., Крохин О.Н., Олещенко В.А. и др. *Квантовая электроника*, **44**, 899 (2014) [*Quantum Electron.*, **44**, 899 (2014)].
21. Заботнов С.В., Кашаев Ф.В., Шулейко Д.В. и др. *Квантовая электроника*, **47**, 638 (2017) [*Quantum Electron.*, **47**, 638 (2017)].
22. Curcio J.A., Petty C.C. *J. Opt. Soc. Am.*, **41**, 302 (1951).
23. Tamarov K.P., Osminkina L.A., Zinovyev S.V., et al. *Sci. Rep.*, **4**, 7034 (2014).