

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра оптики и биофотоники

**ТЕПЛОВЫЕ НАГРУЗКИ МУТНЫХ СРЕД, СОДЕРЖАЩИХ ЗОЛОТЫЕ
НАНОЧАСТИЦЫ, ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛАЗЕРНОГО ТЕРМОЛИЗА**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 4 курса 435 группы

направления 12.03.04 «Биотехнические системы и технологии»
Физического факультета

Елисеевой Анастасии Сергеевны

Научный руководитель

Доцент, к.ф.-м.н. Скапцов А.А.

22.06.2017

должность, уч. степень, уч. звание дата, подпись инициалы, фамилия

Заведующий кафедрой

Профессор, д.ф.-м.н. Тучин В.В.

должность, уч. степень, уч. звание дата, подпись инициалы, фамилия

Саратов, 2017 год

Введение

Закономерности взаимодействия лазерного излучения с различными природными и техническими объектами изучаются достаточно давно. Главной особенностью, определяющей процессы распространения лазерного излучения в биологических объектах, является многократное рассеяние излучения, обусловленное неоднородностью строения биотканей. При этом поглощение в большинстве случаев значительно меньше, чем рассеяние. Появление в последние годы различных типов плазмонно-резонансных наночастиц и их использование в качестве термофотосенсибилизаторов привело к необходимости решения задачи распространения лазерного излучения в сильно рассеивающих средах, дополнительно включающих в себя сильно поглощающие частицы с различной локализацией. Такие среды, образованные частицами с сильно различающимися оптическими свойствами, когда один тип частиц преимущественно рассеивает излучение, а другой тип частиц сильно поглощает, обладают целым рядом специфических свойств, которые к началу работы над диссертацией были изучены недостаточно.

Лазерное излучение позволяет осуществлять локальный нагрев биотканей с наночастицами (фототермолиз), такой метод фототермической терапии применяется для лечения ряда онкологических заболеваний. В этом направлении уже достигнуты определенные успехи, и в перспективе речь идет о внедрении метода в клиническую практику. Однако развитие метода сдерживается наличием ряда нерешенных проблем. В частности необходимо обеспечить точный локальный нагрев в заданном температурном диапазоне, необходимо оптимизировать параметры лазерного воздействия и концентрацию наночастиц.

Нанотехнологии дают уникальную возможность синтезировать частицы, обладающие заданными оптическими свойствами. Например, могут быть созданы частицы, сильно поглощающие или рассеивающие в определенной спектральной области. При воздействии лазерным излучением,

соответствующей длины волны, системы таких наночастиц могут использоваться в качестве эффективного термофотосенсибилизатора при локальной гипертермии опухолей, а также существенно повышать эффективность диагностических методов, основанных на светорассеянии, например, темнопольной микроскопии, спектроскопии диффузного светорассеяния и оптической когерентной томографии.

В данной работе основное внимание уделено экспериментальным исследования взаимодействия лазерного излучения со сильно рассеивающими средами, содержащими золотые наночастицы, поскольку такие частицы наиболее широко применяются в настоящий момент в биомедицине. Это связано с тем, что золото как материал обладает высокой устойчивостью к окислительным реакциям, что существенно для биомедицины. Золотые наночастицы могут селективно накапливаться внутри или около биологической цели. Наличие оптического плазмонного резонанса, зависящего от формы, размера и структуры частиц, делает возможным использование золотых наночастиц в качестве настраиваемого селективного поглотителя или настраиваемого селективного рассеивателя. Ряд золотых наночастиц, например золотые наноболочки Au/SiO_2 и наностержни Au обладают резким резонансом в области "оптического окна прозрачности" биоткани 750-1100 нм. Золотые наночастицы могут эффективно использоваться в качестве контрастирующих агентов для рентгенографии и низко-когерентной томографии.

Целью работы является повышение эффективности лазерного термолиза биологических тканей.

Объектом исследования являлся фантом биологической ткани, в который помещались золотые наночастицы.

Задача дипломной работы заключалась в установлении зависимости нагрева (поверхностной температуры) среды, содержащей наночастицы золота, от ее рассеивающих свойств.

Структура и объем работы

Дипломная работа состоит из введения, 3 глав, заключения и списка используемой литературы. Общий объем работы составляет 46 страниц.

Содержание работы

Во **введении** сформулированы цели и задачи выполняемой работы, обсуждается практическая значимость полученных результатов.

В **первой главе** описываются оптические характеристики однородных и мутных сред, а также методы измерения оптических параметров.

Во **второй главе** описываются методы синтеза наночастиц кремния и наностержней золота. Так же приведены оптические характеристики наночастиц.

В **третьей главе** описана экспериментальная установка, методы и материалы, используемые в работе.

Экспериментальная установка включает в себя полупроводниковый лазер AccuLaser (1) с длиной волны излучения 808 нм, у которого выходная мощность лазерного излучения 1,37 Вт, подается в волокно диаметром 200 мкм. После юстировки выходного излучения из волокна в перетяжку диаметром 2 мм, с помощью набора линз и зеркал, мощность излучения падающего на образец составляла 1 Вт, штатива для эппендорфа (2) и тепловизора IRISYS 4010 (3), закрепленного таким образом, чтобы угол между лазерным лучом и прямой, соединяющей наблюдаемую плоскость пробирки и окно тепловизора, равнялся 30°. Данный тепловизор имеет неохлаждаемую болометрическую матрицу, его чувствительность (разность температур, эквивалентная шуму) составляет 0,15 °С. Диапазон регистрируемых температур простирается от -10 до +250 °С.

Схема эксперимента:

Исходные растворы наностержней мы помещали в пробирки типа эппендорф и подвергались лазерному воздействию с длиной волны 810 нм.

Эксперименты проводились при различных концентрациях наночастиц диоксида кремния. Объем образца составлял 1.5 мл, плотность мощности непрерывного лазерного излучения была равной 1 Вт/см^2 . Пробирка закреплялась вертикально, а лазерное излучение подводилось сверху. Облучение проводили в течение 5 мин, с регистрацией распределения температуры каждые 10 сек.

По мере облучения пробирок с растворами наностержней осуществлялся неинвазивный мониторинг температуры при помощи тепловизора, расположенного в 32 см от пробирки. Пространственное распределение температуры регистрировалось тепловизором сверху пробирки.

Так же в данной главе представлены основные результаты проделанной работы. На рисунке 8 представлен пример динамики нагрева (а) и остывания (б) поверхности образцов:

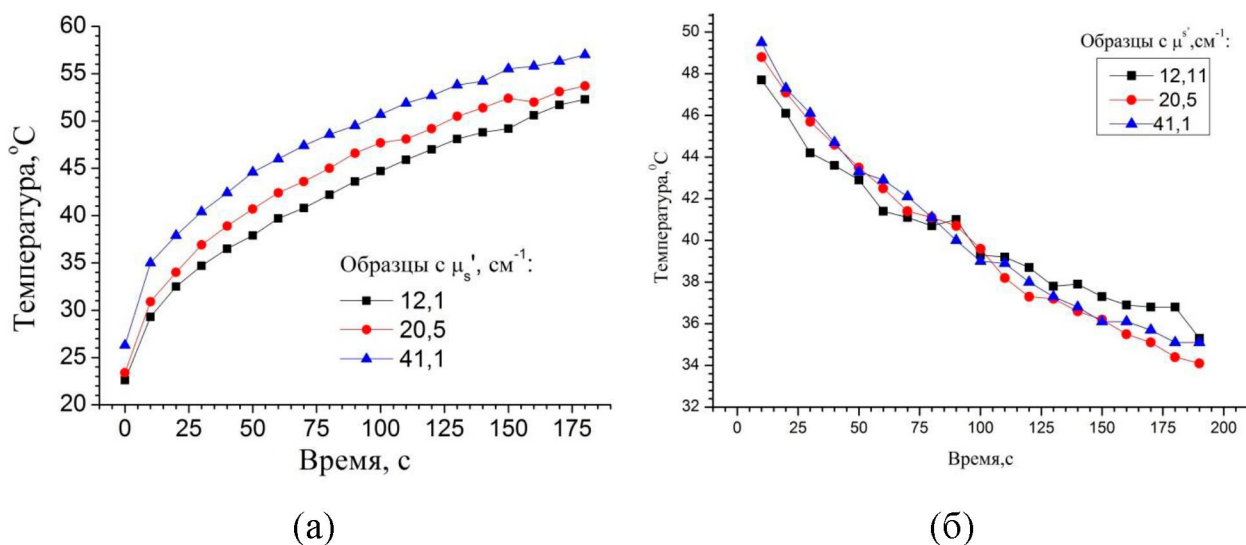


Рисунок 8. Динамика нагрева (а) и остывания (б) образцов.

На рисунке 9 представлен пример подгонки всех полученных экспериментальных данных по выражению (1.3.3) с помощью метода наименьших квадратов и получены коэффициенты А и Т (таблица 1). Отношение этих коэффициентов в соответствии с выражением (1.3.6) дает величину P' напрямую зависящую от источника тепла на поверхности

образца. Подгонка выполняется в программном обеспечении Wolfram Mathematica 10.3.

Таблица 1. Подгоночные коэффициенты

№	Транспортный коэффициент рассеяния, см^{-1}	T	A	P'
1.	78,29	94,4	29	0,31239
2.	41,34	122,3	31,9	0,26095
3.	20,45	138,9	33,4	0,24035
4.	12,11	120,5	26,3	0,2186

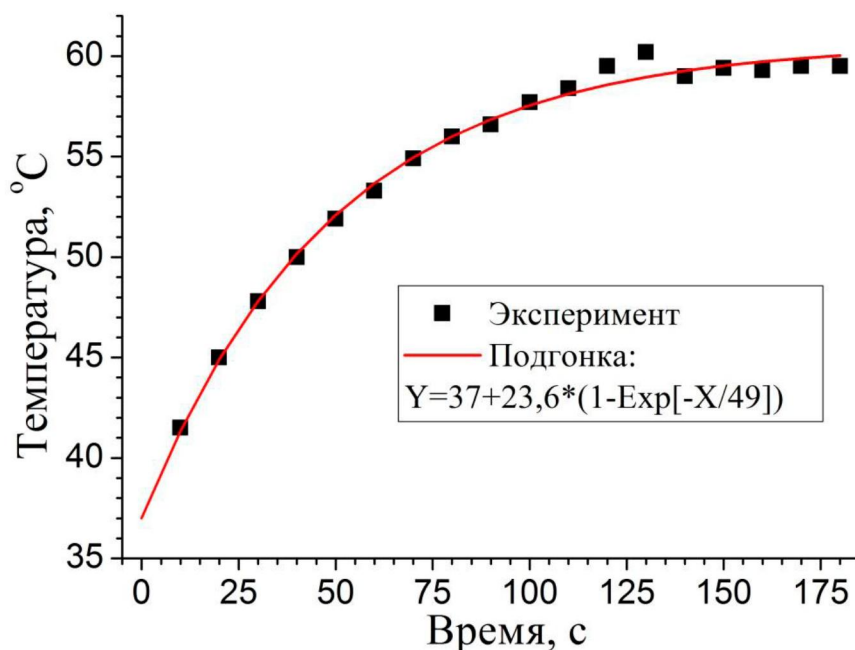


Рисунок 9. Пример подгонки измеренной температуры нагрева образца.

Далее, с помощью полученных значений $P^{\square}$ и транспортного коэффициента рассеяния для всех образцов был получен основной график (рисунок 10) зависимости мощности теплового источника, в данном случае это золотые наночастицы, от мутности образцов.

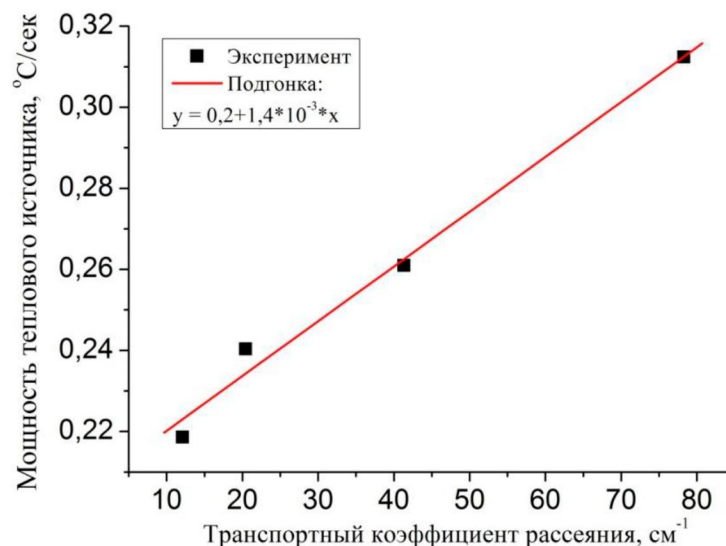


Рисунок 10. Зависимость мощности теплового источника от мутности образцов

Полученные результаты показывают, что увеличение транспортного коэффициента рассеяния приводит к линейному росту мощности теплового источника.

В **заключении** приводится перечень основных выводов, полученных в результате проведенных исследований, и кратко суммируются основные результаты, полученные при выполнении данной работы.

Список используемой литературы

1. Шефрин К.С. Рассеяние света в мутной среде. Государственное издательство технико-теоретической литературы. Москва. 1951 г. С.8-12.
2. Симоненко Г.В., В.В. Тучин. Оптические свойства биологических тканей .Учебно – методическое пособие. 2007. С. 48.
3. Красников И. В., В. Е. Привалов, А. Ю. Сетейкин, А. Э. Фотиади. Распространение оптического излучения в биологических тканях.//Вестник СПбГУ.2013.С 202-217.
4. Пушкарева А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани. Учебное пособие. СПб: СПбГУ ИТМО.2008. С. 103.

5. Mourant J. R., Fuselier T., Boyer J. et al. Predictions and measurements of scattering and absorption over broad wavelength ranges in tissue phantoms // *Applied Optics*. 1997. Vol. 36. P. 949–957.
6. Salzman G. C. Light scattering analysis of single cells in *Cell Analysis* / ed. by N. Catsimpoolas. Plenum. New York, 1982. Vol. 1. P. 111–143.
7. Fujime S., Takasaki-Oshito M., Miyamoto S. Dynamic light scattering from polydisperse suspensions of large spheres // *Biophys. J.* 1988. Vol. 54. P. 1179–1184.
8. Исимару А. Распространение и рассеяние волн в случайно-неоднородных средах. Т. 1: Однократное рассеяние и теория переноса. М.: Мир, 1981. 281 с.
9. Тучин В.В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2013. С.327.
10. Кочубей В.И., Башкатов А.Н. Спектроскопия рассеивающих сред: Учебное пособие. 2014. С.87
11. Pickering J.W., Prahl S.A., van Wieringen N., Beek J.F., Sterenborg H.J.C.M., van Gemert M.J.C. Double-integrating-sphere system for measuring the optical properties of tissue. // *Appl. Opt.*, 1993. – Vol.32. – P.399-410.
12. Pickering J.W., Moes C.J.M., Sterenborg H.J.C.M, Prahl S.A., van Gemert M.J.C. Two integrating spheres with an intervening scattering sample. // *J. Opt. Soc. Am.*, 1992. – Vol. A 9. – P.621-631.
13. Breasted J.H. The Edwin Smith surgical papyrus: vol.1. - Chicago: University of Chicago, 1930. P.-429.
14. Scott A. Prahl, Martin J. C. van Gemert, and Ashley J. Welch. Determining the optical properties of turbid media by using the adding-doubling method. // *Applied optics*. 1993. Vol. 32, No. 4. P.559-568.
15. Gazelle G.S., Goldberg S.N., Solbiati L., Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy // *Radiology* (Easton, Pa.). 2000. V.217. P.633 – 646.

16. Goldberg S.N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques// Eur. J. Ultrasound. 2001. V.13. I.2. P.129–147.
17. Sato M., Watanabe Y., Ueda S., Iseki S., Abe Y., Sato N., Kimura S., Okubo K., Onji M. Microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma// Gastroenterology. 1996. V.110. I.5. P.1507 – 1514.
18. Seegenschmiedt M.H., Brady L.W., Sauer R. Interstitial thermoradiotherapy: review on technical and clinical aspects// Am. J. Clin. Oncol. 1990. V.13. I.4. P.352–363.
19. Хараджа Ф. Общий курс рентгентехники: 3 изд. - М.-Л.: Энергия, 1966. – С.568.
20. Svaasand L.O., Gomer C.J., Morinelli E. On the physical rationale of laser induced hyperthermia// Lasers. Med. Sci. 1990. V.5. P.121 – 128.
21. Kapany N.S., Peppers N.A., Zweng H.C., Flocks M. Retinal photocoagulation by Lasers. //Nature. 1963. V.199. P.146 – 149.
22. Minton J.P., Carlton D.M., Dearman J.R., McKnight W.B., Ketcham A.S. An evaluation of the physical response of malignant tumor implants to pulsed laser radiation// Surg. Gynaecol. Obstet. 1965. V.121. P.538 – 544.
23. Sultan R.A. Tumour ablation by laser in general surgery// Lasers. Med. Sci. 1990. V.5. P.185 – 193.
24. Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K. Photodynamic therapy for cancer// Nat. Rev. Cancer. 2003. V.3. I5. P.380 – 387.
25. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbélik M., Moan J., Peng Q. Photodynamics therapy// J. Natl. Cancer Inst. 1998. V.90. I.12. P.889 – 905.
26. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work?// Photochem. Photobiol. 1992. V.55 I.1. P.145–157.
27. Parrish J.A., Anderson R.R., Harrist T., Paul B., Murphy G.F. Selective thermal effects with pulsed irradiation from lasers: from organ to organelle// J. Invest. Dermatol. 1983. V.80. P.75 – 80.

28. Soncin M., Busetti A., Fusi F., Jori G., Rodgers M.A.J. Irradiation of amelanotic melanoma cells with 532 nm high peak power pulsed laser radiation in the presence of the photothermalsensitizer Cu [II] haematoporphyrin: a new approach to cell photoinactivation// *Photochem. Photobiol.* 1999. V.69. P.708 – 712.
29. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation// *Science*. 1983. V.220. P.524–527.
30. Ara G., Anderson R., Mandel K., Oseroff A.R. Absorption of ns photoradiation of melanosomes generates acoustic waves and induces pigmented melanoma cell toxicity// *Photochem Photobiol.* 1988. V.47. P.375–405.
31. Chen W.R., Adams R.L., Heaton E., Dickey D.T., Bartels K.E., Nordquist R.E. Chromophore-enhanced laser tumor tissue photothermal interaction using an 808 nm diode laser// *Cancer Lett.* 1995. V.88. P.15 – 19.
32. Jori G., Spikes J.D. Photothermal sensitizers: possible use in tumour therapy// *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 1990. V.6 I.1. P.93 – 101.
33. El-Sayed M.A. Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes// *Acc. Chem. Res.* 2001. V.34. P.257 – 264.
34. Niemeyer C.M. Nanoparticles, proteins, and nucleic acids: Biotechnology meets materials science// *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2001. V.40. P.4128 – 4158.
35. Parak W.J., Gerion D., Pellegrino T., Zanchet D., Micheel C., Williams S.C., Boudreau R., Le Gros M.A., Larabell C.A., Alivisatos A.P. Biological applications of colloidal nanocrystals// *Nanotechnology*. 2003. V.14. P.15 – 27.
36. Huang X., Jain P.K., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. Determination of the minimum temperature required for selective photothermal destruction of

- cancer cells using immunotargeted gold nanoparticles// Photochem. Photobiol. 2006. V.82 I.2. P.412 – 417.
37. Zharov V.P., Letfullin R.R., Galitovskaya E.N. Microbubbles-overlapping mode for laser killing of cancer cells with absorbing nanoparticle clusters// J. Phys. D. Appl. Phys. 2005. V.38. P.2571 - 2581.
 38. Takahashi H., Niidome T., Nariai A., Niidome Y., Yamada S. Photothermal reshaping of gold nanorods prevents further cell death// Nanotechnology. 2006. V.17. P.4431 – 4435.
 39. O’Neal D.P., Hirsch L.R., Halas N.J., Payne J.D., West J.L. Photothermal tumor ablation in mice using near infrared absorbing nanoshells// Cancer Lett. 2004. V.209. P.171 – 176.
 40. Hu M., Petrova H., Chen J., McLellan J.M., Siekkinen A.R., Marquez M., Li X., Xia Y., Hartland G.V. Ultrafast laser studies of the photothermal properties of gold nanocages// J. Phys. Chem. B . 2006. V.110 I.4. P.1520 – 1524.
 41. Shi Kam N.W., O’Connell M., Wisdom J.A., Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and nearinfrared agents for selective cancer cell destruction// Proc. Natl. Acad. Sci. 2005. V.102. I.33. P.11600 – 11605.
 42. Huang X., Jain P.K., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. Plasmonicphotothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles //Lasers. Med. Sci. 2008. V.23. P.217 – 228.
 43. Link S, El-Sayed M.A. Shape and size dependence of radiative, non-radiative and photothermal properties of gold nanocrystals// Int. Rev. Phys. Chem. 2000. V.19. P.409 – 453.
 44. Pitsillides C.M., Joe E.K., Wei X., Anderson R.R., Lin C.P. Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles // Biophys J. 2003. V.84. I.6. P.4023 – 4032.
 45. Svaasand L.O., Norvang L.T., Fiskerstrand E.J., Stopps E.K.S., Berns M.W., Nelson J.S. Tissue parameters determining the visual appearance of normal

- skin and port-wine stains // *Lasers in Medical Science*. 1995. V.10. P. 55 - 65.
46. Zharov V.P., Mercer K.E., Galitovskaya E.N., Smeltzer M.S. Photo-thermal nanotherapeutics and nanodiagnostics for selective killing of bacteria targeted with gold nanoparticles// *Biophys. J.* 2006. V.90. P.505619 – 505627.
 47. Zhao L.L., Kelly K.L., Schatz G.C. The extinction spectra of silver nanoparticle arrays: influence of array structure on plasmon resonance wavelength and width // *J. Phys. Chem. B*. 2003. V.107. P.7343 - 7350.
 48. Peng Z., Walther T., Kleinermanns K. Influence of intense pulsed laser irradiation on optical and morphological properties of gold nanoparticle aggregates produced by surface acid-base reactions// *Langmuir*. 2005. V.21. P.4249 – 4253.
 49. Ratto F., Matteini P., Rossi F., Menabuoni L., Tiwari N., Kulkarni S.K., Pini R. Photothermal effects in connective tissues mediated by laser-activated gold nanorods // *Nanomedicine*. 2009. V.5. I.2. P.143 – 151.
 50. Lakhtakia A., Mulholland G.W. On two numerical techniques for light scattering by dielectric agglomerated structures // *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* 1993. V. 98. P. 699 – 716.
 51. Ratto F., Matteini P., Rossi F., Menabuoni L., Tiwari N., Kulkarni S.K., Pini R. Photothermal effects in connective tissues mediated by laser-activated gold nanorods // *Nanomedicine*. 2009. V.5. I.2. P.143 – 151.
 52. Hleb E.Y., Lapotko D.O. Photothermal properties of gold nanoparticles under exposure to high optical energies// *Nanotechnology*. 2008. V.19. P.1 – 10.
 53. Takahashi H., Niidome T., Nariai A., Niidome Y., Yamada S. Gold nanorod-sensitized cell death: Microscopic observation of single living cells irradiated by pulsed near-infrared laser light in the presence of gold nanorods// *Chem. Lett.* 2006. V.35. I.5. P.500 – 501.

54. Kalambur V.S., Longmire E.K., Bischof J.C. Cellular level loading and heating of superparamagnetic iron oxide nanoparticles.// *Langmuir* . 2007. V.23. P.12329 – 12336.
55. Takahashi H., Niidome T., Nariai A., Niidome Y., Yamada S. Gold nanorod-sensitized cell death: Microscopic observation of single living cells irradiated by pulsed near-infrared laser light in the presence of gold nanorods// *Chem. Lett.* 2006. V.35. I.5. P.500 – 501.
56. Letfullin R.R., Iversen C.B., George T.F. Modeling nanophotothermal therapy: kinetics of thermal ablation of healthy and cancerous cell organelles and gold nanoparticles // *Nanomedicine*. 2011. V.7. I.2. P. 137-145.
57. Hirsch L.R., Stafford R.J., Bankson J.A., Sershen S.R., Rivera B., Price R.E., Hazle J.D., Halas N.J., West J.L. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance // *PNAS*. 2003. V. 23. P. 13549 – 13554.
58. Hleb E.Y., Lapotko D.O. Photothermal properties of gold nanoparticles under exposure to high optical energies// *Nanotechnology*. 2008. V.19. P.1 - 10.
59. Khlebtsov B.N, Zharov V., Melnikov A.G., Tuchin V.V., Khlebtsov N.G. Optical amplification of photothermal therapy with gold nanoparticles and nanoclusters // *Nanotechnology*. 2006. V.17. P. 5167 – 5179.
60. Niemz M.H. *Laser – Tissue interactions: Fundamentals and Applications*. – Berlin, 1996. P.-305.
61. Трачук Л.А. Оптические свойства наночастиц золота и серебра в связи с задачами биодиагностики: Дисс...канд. физ.-мат. наук. - Саратов, 2007. С.138.
62. Hayat M.A. *Colloidal gold: Principles, Methods and Applications*. - San Diego: Academic Press, 1989. P.- 484.

63. Loo C., Lowery A., Halas N.J., West J.L., Drezek R. Immunotargeted nanoshells for integrated cancer imaging and therapy// Nano. Lett. 2005. V.5. P.709 – 711.
64. Khlebtsov B., Khanadeev V., Pylaev T., Khlebtsov N. A new t-matrix solvable model for nanorods: tem-based ensemble simulations supported by experiments // J. Phys. Chem. C. 2011. V.115. I.14. P. 6317-6323.
65. Елисеева А.С.,Алебастрова А.А. Козлова Е.А., Аткин В.С., Скапцов А.А. Спектральный метод исследования скорости гидролиза тетраэтоксисилана по кинетике роста наночастиц диоксида кремния//Взаимодействие сверхвысокочастотного, терагерцового и оптического излучения с полупроводниковыми микро- и наноструктурами, метаматериалами и биообъектами.2017.С.15.
66. Stober W., Fink A. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in Silica Spheres in the Micron Size Range // Journal of colloid and interface science. 1968. V.26. P.62-69.
67. Terentyuk G., Maslyakova G., Khlebtsov N., Akchurin G., Maksimova I., Tuchin V. // Journal of Biomedical Optics. 2009.Vol. 14(2) P. 021016-1-021016-9.