

Фототермический эффект лазерного нагрева наночастиц в биологических тканяхЕ. М. Касьяненко^{1,2,*}, А. И. Омельченко^{2†}¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
физический факультет, кафедра медицинской физики
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2²Институт Фотонных Технологий ФГУ «Научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» РАН
Россия, 142190, Москва, Троицк, ул. Пионерская, д. 2

(Статья поступила 26.02.2019; Подписана в печать 27.02.2019)

Существует операция по лазерному изменению формы хрящевой ткани, важным показателем которой является выживаемость клеток после процедуры. Именно поэтому уменьшение длительности и мощности лазерного воздействия остается первостепенной задачей. В настоящее время наночастицы активно применяются в медицине, и одной из возможных ниш их использования является усиление нагрева при лазерном воздействии на биологические ткани. В данной работе исследован фототермический эффект наночастиц оксидных бронз (Na_xTiO_2 , K_xMoO_3 , K_xWO_3 , H_xMoO_3) при нагреве Ег-волоконным лазером с длиной волны 1.56 мкм хрящевой реберной ткани свиньи, в диапазоне температур от -10°C до 40°C . Сравнение величины фототермического эффекта показало, что наибольший нагрев при воздействии лазерного излучения на хрящевую ткань происходит на образцах, импрегнированных наночастицами K_xMoO_3 . В данной работе подтверждено, что усиление нагрева образцов импрегнированных наночастицами зависит не только от их фотопоглощающей способности, но и от проникающей способности наночастиц в биологическую ткань.

PACS: 44.40.+a

УДК: 536.331.

Ключевые слова: лазерное воздействие, хрящевая ткань, наночастицы оксидных бронз, фототермический эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Лазерная технология по изменению формы хрящевой ткани позволяет достичь устойчивой формы облучаемой поверхности хряща в узком диапазоне терапевтических параметров лазерного воздействия [1]. Данная методика применяется в лазерной септохондрокоррекции [2], а также прошла клинические испытания по трансплантации кроликам изогнутых ребер [3]. Важным параметром данных процедур является выживаемость клеток хрящевой ткани [4], поэтому уменьшение длительности и мощности лазерного воздействия является важной задачей для успешности данных операций. В настоящее время наночастицы активно применяются в медицине для адресной доставки лекарственных средств, а также проведения локального термического воздействия на биологические ткани [5, 6].

Введение в ткань наночастиц, обладающих фототермическим эффектом, позволит использовать более щадящие режимы облучения, а также локализовать область лазерного воздействия при медицинских операциях, указанных ранее. Мелкодисперсные, в том числе наноразмерные, образцы оксидных бронз титана и вольфрама являются хорошими поглотителями излучения в оптической и ближней ИК-области спектра [7], поэтому могут использоваться как добавки к биологическим тканям для изменения их оптиче-

ских свойств. Предварительные результаты по исследованию фототермического эффекта этих наночастиц проводились в работе [8], где было показано что биогель с наночастицами водород-молибденовой оксидной бронзы приводит к пятикратному увеличению нагрева по сравнению с нагревом без наночастиц. Однако биологические ткани, а конкретно хрящевая ткань, очень устойчивы к проникновению наночастиц [9], а наложение биогелей на поверхность хряща может привести к перегреву поверхностного слоя. Поэтому важной задачей является исследование проникновения водных дисперсий различных наночастиц в биоткани и оказываемого ими фототермического эффекта при нагреве ткани от различных начальных температур до оптимальной для операции температуры.

1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовались наночастицы оксидных бронз с общей формулой $\text{A}_x\text{O} \cdot \text{BO}_y$ ($\text{A}=\text{K}, \text{H}, \text{Na}$; $\text{B}=\text{Ti}, \text{Mo}, \text{W}$; $0 < x < 2$; $y = 2, 3$), полученных из продуктов самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС) [10]. Порошки наночастиц оксидных бронз растворялись в дистиллированной воде в концентрации 10 мг/мл, а затем подвергались седиментации и центрифугированию. В качестве биологического объекта использовались срезы реберного хряща свиньи, полученные с бойни. Образцы подготавливались при помощи специальных резакков, позволяющих получить образцы одинакового размера и массы, причем нарезка ткани проводилась поперек оси роста хряща. Образцы хранились в физиологическом растворе не более

*E-mail: ekkassianenko@gmail.com†E-mail: alexio1954@mail.ru

недели при температуре 2°C . Импрегнация наночастиц проводилась двумя способами: для наночастиц, обладающих магнитными свойствами (Na_xTiO_2), импрегнация проводилась при воздействии полем с постоянным градиентом магнитной индукции 5 Тл/м в течение 20 мин, тогда как наночастицы не обладающие магнитными свойствами импрегнировались методом осаждения в течение 60 мин. Часть образцов оставалась не тронутой, интактной, и служила контролем.

Экспериментальная установка (рис. 1) была сконструирована на базе модуля Пельтье TEC1-12705 (Shenzhen HWS Technology Co., Ltd.), который позволяет быстро охлаждать (нагревать) образцы биологической ткани кондуктивным способом за счет интенсивного теплоотвода $\approx 3\text{ Вт/см}^2$ в охлаждающую пластинку 4 см на 4 см . Образцы тканей, охлаждались на поверхности модуля Пельтье от комнатной до температуры -10°C . Температура образцов контролировалась с помощью тепловизора TESTO 875-1 с точностью $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$. Замороженные образцы тканей были подвергнуты воздействию импульсно-периодического и непрерывного излучения Эрбиевого волоконного лазера с длиной волны $\lambda = 1.56\text{ мкм}$ «SCALPEL LASER LS-1.56» (IRE-Polyus, Russia). Два режима лазерного облучения использовались из-за того, что импульсно-периодический режим применяемый в медицинских операциях, не может корректно использоваться для ИК-термометрии, так как при определении мгновенной скорости нагрева, точка в которой производится измерения может попасть на паузу между импульсами, что может внести ошибку в результат. Поэтому было решено, так же проводить эксперимент в непрерывном режиме облучения с равной средней мощностью. Для импульсно-периодического режима мощность излучения $P = 1\text{ Вт}$, длительность импульса 0.5 с , частота повторения 1 Гц . Интенсивность излучения 25 Вт/см^2 . Длительность облучения составляла от 5 до 25 с. Для непрерывного режима мощность излучения $P = 1\text{ Вт}$, длительность облучения составляла от 5 до 25 с. Интенсивность излучения 25 Вт/см^2 .

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате эксперимента были получены графики тепловой динамики в точке облучения ткани для пяти видов образцов: четырех образцов, импрегнированных наночастицами Na_xTiO_2 , K_xMoO_3 , K_xWO_3 , H_xMoO_3 , и интактного. Условно графики были разделены на несколько отрезков по температуре: нагрев от -10°C до 0°C и нагрев от 0°C (рис. 2), для каждого отрезка была рассчитана скорость нагрева, также была рассчитана мгновенная скорость нагрева при 0°C (рис. 3). Результаты представлены в табл. 1. При сравнении величин скорости нагрева было выявлено, что в диапазоне от -10°C до 0°C наибольшая скорость нагрева у образцов, импрегнированных наночастицами K_xMoO_3 , а другие виды наночастиц не дают никакого увели-

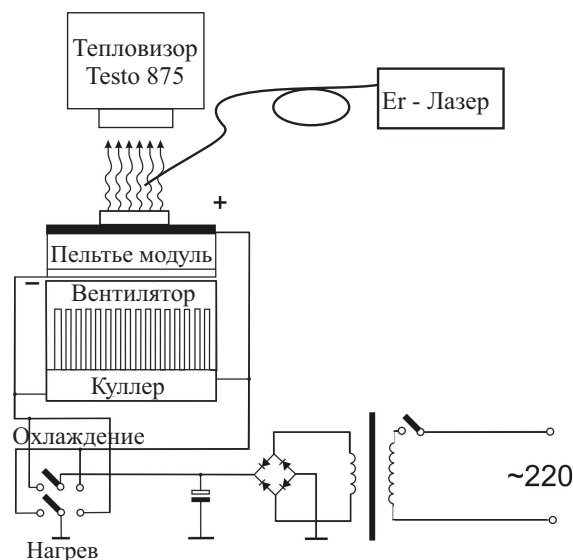


Рис. 1: Экспериментальная установка

чения скорости нагрева. Общая скорость нагрева за весь период лазерного воздействия для образцов, импрегнированных наночастицами K_xMoO_3 и Na_xTiO_2 , больше скорости нагрева интактного образца на 30% и 15%, соответственно. Мгновенная скорость нагрева для образцов при непрерывном лазерном воздействии была определена с помощью первой производной зависимости температуры от времени. Так же было замечено, что образцы, импрегнированные наночастицами K_xMoO_3 , имеют существенно меньшую статистическую ошибку.

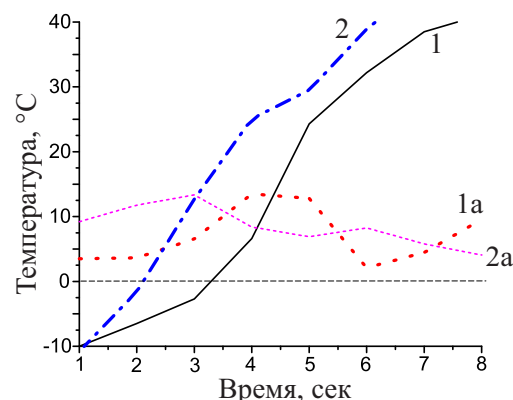
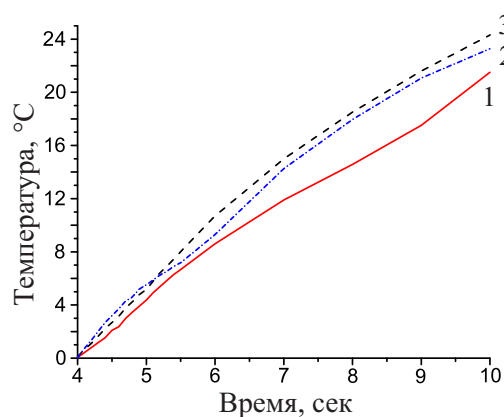


Рис. 2: Тепловая динамика образцов (1 — интактного и 2 — импрегнированных наночастицами H_xMoO_3 , 1a — первая производная по времени интактного образца, 2a — первая производная по времени образца с наночастицами) при непрерывном лазерном воздействии

Таблица I: Скорости нагрева образцов при лазерном нагреве

Образец	Скорость нагрева при импульсно–периодическом лазерном нагреве от 10°C до 0°C, К/с	Средняя скорость нагрева при лазерном воздействии, К/с	Мгновенная скорость нагрева в 0°C при непрерывном лазерном воздействии, К/с
Итактный	2.79 ± 0.05	1.66 ± 0.27	7.68 ± 1.6
K_xWO_3	2.65 ± 0.05	1.64 ± 0.25	7.35 ± 1.3
Na_xTiO_2	2.68 ± 0.05	1.9 ± 0.27	8.78 ± 0.87
K_xMoO_3	3.16 ± 0.05	2.14 ± 0.04	9.18 ± 1.2
H_xMoO_3	2.65 ± 0.05	1.64 ± 0.25	11.04 ± 0.85

Рис. 3: Тепловая динамика образцов (1 — интактного и импрегнированных наночастицами 2 — Na_xTiO_2 , 3 — K_xMoO_3) при импульсно–периодическом лазерном воздействии

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ?

По нашему мнению, различный фототермический эффект возникает из-за разницы в проникании наночастиц в биоткань. Так, проведенные ранее исследования [11] показали, что при одинаковом по времени и мощности лазерном воздействии на высушенные на поверхности бумаги капли растворов различных наночастиц одинаковой концентрации их фототермический эффект различен (рис. 4). Из графиков видно, что у высушенной капли раствора наночастиц K_xWO_3 наибольший фототермический эффект, следующим по амплитуде ИК излучения идет раствор наночастиц K_xMoO_3 , затем Na_xTiO_2 и наименьший нагрев дает раствор H_xMoO_3 .

В результате нашего эксперимента оказалось, что импрегнация наночастиц K_xWO_3 никак не влияет на нагрев биоткани. Таким образом, можно предположить, что данный вид наночастиц не импрегнирует хрящевую ткань и смывается с ее поверхности, не вызывая фототермического эффекта. Импрегнация же наночастиц H_xMoO_3 в хрящевую ткань увеличивает скорость таяния ткани при 0°C за счет фототермического эффекта. А это говорит том, что данные нано-

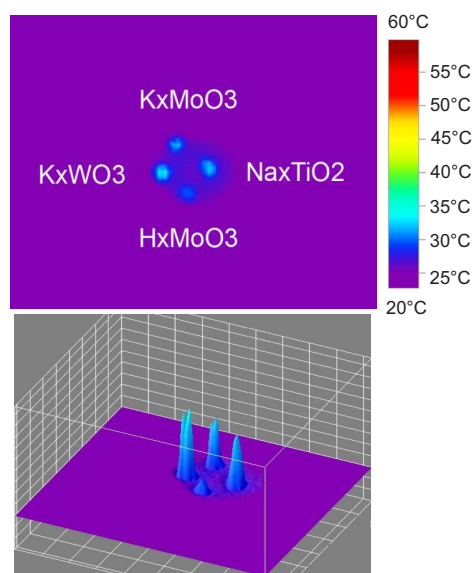


Рис. 4: Фототермический эффект различных бронз при облучении кольцевым источником лазерного излучения. Облучение проводилось одновременно источником, специально созданным при помощи кольцевого преобразователя гауссового пучка

частицы адсорбируются на поверхности хрящевой ткани, и эффект от их нагрева заметен в первый момент времени. В том случае, если они и проникают внутрь ткани, то в целом фотоэффект от их импрегнации никак не выражается в силу их малой фотопоглощающей способности. Безусловно, эти утверждения необходимо проверять с помощью дополнительных методов, например, электронной микроскопии. Однако уже сейчас можно говорить о различном фототермическом эффекте при импрегнации в хрящевую ткань наночастиц различных оксидных бронз, полученных методом СВС–синтеза. Этот эффект зависит не только от фотопоглощающей способности, но и от проникающей способности наночастиц в биологическую ткань, приводящей к увеличению концентрации в ее объеме. Введение наночастиц стабилизирует величину поглощающей способности модифицированной биологической ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы было обнаружено, что импрегнация наночастиц Na_xTiO_2 увеличивает температуру нагрева ткани на 15%, а наночастиц K_xMoO_3 на 30%. Так же наночастицы K_xMoO_3 увеличивают продолжительность контролируемого линейного нагрева образцов. Таким образом, данные наночастицы позволяют использовать щадящие — меньшие по интенсивности — режимы облучения для достижения необходимых целей при лазерном изменении формы и регенерации хрящевой ткани. А также они могут использоваться для быстрого оттаивания замороженных имплантатов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Югорского Государственного университета профессору Гуляеву П. Ю. и доценту Котвановой М. К. за предоставление порошков бронз для приготовления растворов наночастиц, использованных в данной работе.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования в рамках выполнения работ по Государственному заданию ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН в части создания экспериментальной установки и Гранта РФФИ «18-29-02124мк» в части изучения фототермического эффекта модифицированной наночастицами хрящевой реберной ткани.

-
- [1] Baum O. I., Soshnikova Yu. M., Sobol E. N., Korneychuk A. Y., Obrezkova M. V., Svistushkin V. M., Timofeeva O. K., Lunin V. V. *Las. Surg. Med.* 2011. **46**, N 6. P. 511.
- [2] Sobol E., Baum O., Alexandrovskaya Yu., Shekhter A., Selezneva L., Svistushkin V. *Proc. of SPIE*. 2017. **10039**. P. 100390U-1.
- [3] Bourolia C., Prokopakis E., Sobol E., Moschandreass J., Velegarakis G. A., Helidonis E. *Rhinology*. 2008. **46**, N 1. P. 62.
- [4] Sobol E., Vorobieva N., Baum O., Shekhter A., Guller A. *Lasers Surg. Med.* 2011. **43**. P. 911.
- [5] Berry C., Curtis A. J. *Phys. D: Appl. Phys.* 2003. **36**. P. 198.
- [6] Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S. K., Dobson J. J. *Phys. D: Appl. Phys.* 2003. **36**. P. 167.
- [7] Хуболов Б. М., Хоконова Ж. Х., Подлинов В. П. *Поверхность, рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования*. 2004. **2**. P. 95.
- [8] Гуляев П. Ю., Котванова М. К., Павлова С. С., Соболев Э. Н., Омельченко А. И. *Российские нанотехнологии*. 2012. **7**, № 3–4. P. 62.
- [9] Баум О. И., Голубев В. В., Омельченко А. И., Соболев Э. Н., Шехтер А. Б. В материалах III-Евразийского конгресса по медицинской физике. 2010. **3**. P. 222.
- [10] Гуляев П. Ю., Котванова М. К., Омельченко А. И. *Физика и химия обработки материалов*. 2017. **4**. P. 74.
- [11] Гуляев П. Ю., Омельченко А. И. *Ползуновский альманах*. 2017. **3**. № 4. P. 61.
-

Photothermal laser heating effect of nanoparticles in biological tissues

E. M. Kasianenko^{1,2a}, A. I. Omelchenko^{2b}¹Department of Medical Physics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia²Institute of Photon Technologies of Federal Scientific Research Centre «Crystallography and Photonics» of RAS
Moscow 142190, Russia.E-mail: ^aekkassianenko@gmail.com, ^balexio1954@mail.ru

In medical practice, there is surgical intervention for laser cartilage reshaping, important criteria of this is the viability of cells after procedure. That's why the reducing of duration and power of laser radiation still a central problem. In present time, nanoparticles are actively using in medicine, and one of the possible niches theirs using is an amplification of laser heating of biological tissues. In this paper, the photothermal effect of metal oxide bronze nanoparticles (Na_xTiO_2 , K_xMoO_3 , K_xWO_3 , H_xMoO_3) observed at the heating from -10°C to $+40^\circ\text{C}$ of pig's rib cartilage by radiation of Er-doped fiber laser with wavelength $1.56\ \mu\text{m}$ has been studied. Comparison of the values of photothermal effect showed, that the most result of laser heating is observed for the samples of cartilaginous tissue impregnated by K_xMoO_3 nanoparticles. This paper confirms, that the amplification of laser heating of the samples impregnated by nanoparticles depends not only on photo absorption, but on nanoparticle's diffusion into biological tissue.

PACS: 44.40.+a.

Keywords: laser exposure, cartilage tissue, nanoparticles, photothermal effect.

Received 26 February 2019.

Сведения об авторах

1. Касьяненко Екатерина Михайловна — науч. сотрудник; e-mail: ekkassianenko@gmail.com.

2. Омельченко Александр Иванович — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (499) 135-63-11, e-mail: alexio1954@mail.ru.