

# ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ НАГРЕВ ПОТОКА ВОДНОЙ СУСПЕНЗИИ НАНОЧАСТИЦ НИТРИДА ТИТАНА ПРИ ОБЛУЧЕНИИ СИНХРОНИЗОВАННЫМ СКАНИРУЮЩИМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ БЛИЖНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА

А. А. Бубнов<sup>1</sup>, В. А. Олещенко<sup>2</sup>, В. Ю. Тимошенко<sup>1,3,4</sup>

*Динамическая фотогипертермия – метод фотогипертермии, основанный на синхронизации движущегося потока жидкости и лазерного луча. В работе было проведено моделирование и экспериментальная проверка метода для потока водной суспензии наночастиц (НЧ) нитрида титана (TiN) при облучении непрерывным лазерным излучением в области спектрального поглощения НЧ. Построена модель, учитывающая оптические и фототермические эффекты, связанные с НЧ TiN: рассеяние, поглощение и теплообмен в воде. Для фотонагрева водной суспензии НЧ использовался полупроводниковый лазерный диод с длиной волны 808 нм и мощностью 0.35 Вт. Было установлено, что величина фотонагрева потока водной суспензии НЧ возрастает при синхронизации сканирующего лазерного луча и движущегося потока НЧ TiN.*

**Ключевые слова:** динамическая фотогипертермия, наночастицы нитрида титана, сканирующий лазерный луч, лазерно-индуцированный нагрев.

*Введение.* Фотогипертермия (ФГТ) один из наиболее быстроразвивающихся методов лечения как злокачественных патологий, так и доброкачественных новообразований в организме человека [1–3]. В основе данного метода лежит преобразование энергии

<sup>1</sup> НИЯУ «МИФИ», ИФИБ, 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31; e-mail: bubnov96@mail.ru.

<sup>2</sup> Vac & Las Laboratory, Тбилиси, Грузия.

<sup>3</sup> МГУ им. М. В. Ломоносова, физический факультет, 119991 Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

<sup>4</sup> ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53.

гии лазерного излучения в тепло [4]. При этом термодеструкция патологической ткани достигается за счёт нагрева ткани до температуры выше 41 °С. На сегодняшний день в клинической практике могут быть реализованы только два режима ФГТ, основанные на использовании непрерывного и импульсно-периодического лазерного излучения [5]. В то же время, для усиления терапевтического эффекта, связанного с пространственно-локализованной ФГТ, было предложено использовать наночастицы (НЧ). Однако, несмотря на преимущества лазерно-индуцированной ФГТ, существуют риски, ассоциированные с термическими повреждениями здоровой ткани, окружающей патологическую. Также наблюдается снижение эффективности терапии данным методом из-за диссипации энергии лазерного излучения из исследуемого объема за счет гиперваскуляризации области патологического образования [6].

В работе Oleshchenko et al. (2023) был предложен новый метод ФГТ (Динамическая Фотогипертермия), основанный на синхронизации движущегося потока жидкости и сканирующего лазерного луча [7]. Данный метод потенциально может решить проблему, связанную с утечкой тепла из системы за счёт движения потока жидкости. Авторами было проведено численное моделирование лазерно-индуцированного нагрева крови и окружающих тканей с помощью программного пакета COMSOL Multiphysics при облучении участка кровотока сканирующим непрерывным лазерным излучением с длиной волны 1064 нм при синхронизации скоростей движения лазерного луча и крови. Новый способ показал рост температуры нагрева практически в 2 раза по сравнению со случаем стационарного лазерного излучения. Также было показано, что введение НЧ способно усилить эффект локального лазерно-индуцированного нагрева, что ставит задачу по подбору НЧ, обладающих существенным поглощением в ближней инфракрасной области спектра. Однако экспериментальное подтверждение результатов моделирования отсутствует.

В настоящей работе было проведено исследование лазерно-стимулированного нагрева потока водной суспензии НЧ нитрида титана (TiN) при облучении непрерывным лазерным излучением с длиной волны 808 нм при синхронизации лазерного луча и потока НЧ в жидкости.

*Модель Динамической Фотогипертермии.* Моделирование динамического лазерно-индуцированного нагрева водной суспензии НЧ TiN реализуется с использованием программного пакета Comsol Multiphysics (версия 6.2). Данный пакет позволяет создавать модели, которые сочетают в себе расчеты, учитывающие совместное протекание

различных физических процессов, в рамках одной задачи. В основе модели лежит расчёт динамического фотонагрева движущегося водного квазиламинарного потока НЧ TiN за счет поглощения энергии синхронизованного с ним лазерного луча. В качестве источника тепла брался лазерный диод, работающий в непрерывном режиме с мощностью 0.35 Вт и диаметром лазерного пятна 2 мм. Модуль “Laminar flow” решает задачу движения ламинарного потока водной суспензии НЧ TiN с заданной постоянной скоростью на входе в кювету, в которой происходит сканирование потока. Для расчёта распределения тепла по стенкам кюветы и в движущемся квазиламинарном потоке НЧ был применен модуль “The Heat Transfer in Solids and Fluids”. В настоящей работе решалось уравнение теплопроводности, описывающее температурное распределение в исследуемой области пространства и её изменение во времени:

$$\rho_{NP} \cdot C_{NP} \cdot \frac{\partial T}{\partial t} + \rho_w \cdot C_w \cdot u \cdot \nabla T = k \cdot \nabla^2 T + \kappa \cdot G, \quad (1)$$

где  $\rho_{NP}$  и  $\rho_w$  – плотности НЧ TiN и воды, соответственно,  $C_{NP}$  и  $C_w$  – удельная теплоемкость НЧ TiN и воды,  $k$  – коэффициент теплопроводности,  $T$  – температура,  $t$  – время,  $u$  – скорость квазиламинарного потока водной суспензии НЧ TiN,  $\kappa G$  – источник тепла (моделируемый источник тепла зависит от коэффициента поглощения для НЧ TiN ( $\kappa$ ) и величины локальной мощности лазера ( $G$ )). В качестве граничного условия была выбрана комнатная температура на границе кюветы при вхождении лазерного луча в кювету. Температура равнялась 20 °С. Кроме того, локальное значение величины мощности лазерного излучения в зависимости от глубины проникновения можно найти из следующего уравнения:

$$G = \int_0^{4\pi} I(\Omega) d\Omega, \quad (2)$$

где  $I$  – интенсивность лазерного излучения,  $\Omega$  – угол расхождения лазерного луча. Вторичным источником тепла является поглощенная на стенках кюветы и суспензией НЧ энергия лазерного излучения. Модуль “The Radiation in Absorbing-Scattering Media” учитывает поглощение совместно с эффектом рассеяния в условиях данной задачи. При этом в условиях данной задачи за счет значительного поглощения выполняется условие оптически толстой среды:

$$\tau = \int_0^s \kappa ds, \quad (3)$$

где  $\tau$  – оптическая толщина, определенная как интеграл коэффициента поглощения  $\kappa$  вдоль всего оптического пути  $s$ . Средняя оптическая толщина  $\tau \gg 1$ . Распределение интенсивности падающего излучения описывалось при помощи уравнения переноса энергии:

$$\Omega \cdot \Delta I(\Omega) = \kappa \cdot I_b(T) - \beta \cdot I(\Omega) + \frac{\sigma_s}{4\pi} \cdot \int_0^{4\pi} I(\Omega_s) \cdot \phi(\Omega_s, \Omega) d\Omega_s, \quad (4)$$

где  $I_b$  – интенсивность теплового излучения абсолютно черного тела, описываемая функцией Планка,  $\phi(\Omega_s, \Omega)$  – функция рассеяния (безразмерная),  $\beta$  – коэффициент экстинкции ( $\beta = \kappa + \sigma_s$ ),  $\sigma_s$  – коэффициент ослабления излучения за счёт рассеяния [7]. Функция рассеяния дает вероятность того, что световой луч, распространяющийся вдоль направления  $\Omega_s$ , рассеется в направлении  $\Omega$ . Угловая зависимость интенсивности лазерного излучения  $I(\Omega)$  в данной точке пространства зависит от коэффициента экстинкции  $\beta$ . Все параметры модели были взяты из эксперимента. Уравнения (1)–(4) решены численно с использованием метода конечных элементов в программном пакете Comsol Multiphysics.

При проведении моделирования были получены изображения распределения температуры лазерного луча мощностью 0.35 Вт во фронтальной и сагиттальной плоскостях для случая синхронизации лазерного луча и потока водной суспензии НЧ TiN (рис. 1).

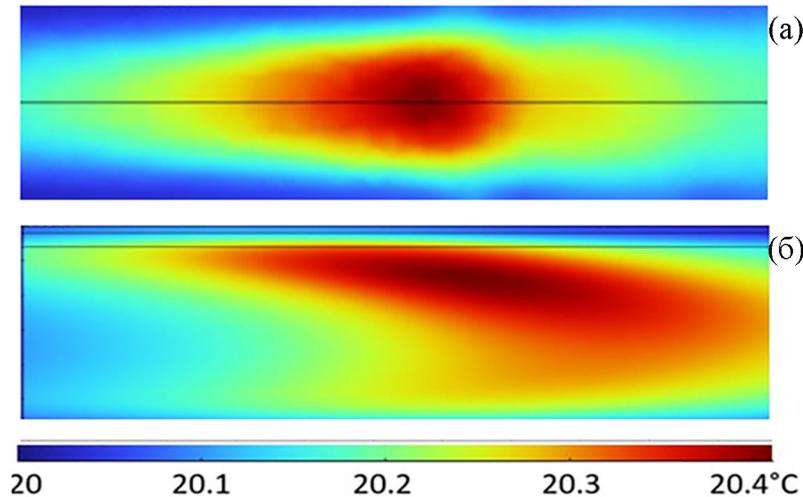


Рис. 1: Промоделированное температурное картирование в случае синхронизации лазерного луча и потока НЧ TiN в кювете. Поток НЧ движется слева направо: (а) фронтальный (со стороны падающего луча) вид ( $2 \times 10$  мм<sup>2</sup>); (б) вид сверху ( $3 \times 10$  мм<sup>2</sup>).

Изображения получены с учетом рассеяния и поглощения в водной суспензии НЧ, а также распределения скоростей ламинарного потока. При этом повышение температуры движущегося потока водной суспензии НЧ TiN составило всего  $0.4\text{ }^{\circ}\text{C}$  в пределах рассматриваемой области. На рис. 1(а) представлен фронтальный вид области нагрева, т. е. вид со стороны падающего луча, используя который можно оценить поверхностный нагрев суспензии НЧ, ожидаемый в эксперименте. В то же время моделирование позволяет получить информацию о распределении температуры с глубиной в случае движения потока водной суспензии НЧ по сагиттальной плоскости (рис. 1(б)). Стоит отметить, что с глубиной температурное поле вытянуто и имеет параболическую форму. Данный факт объясняется движением слоев жидкости в соответствии с законом Стокса.

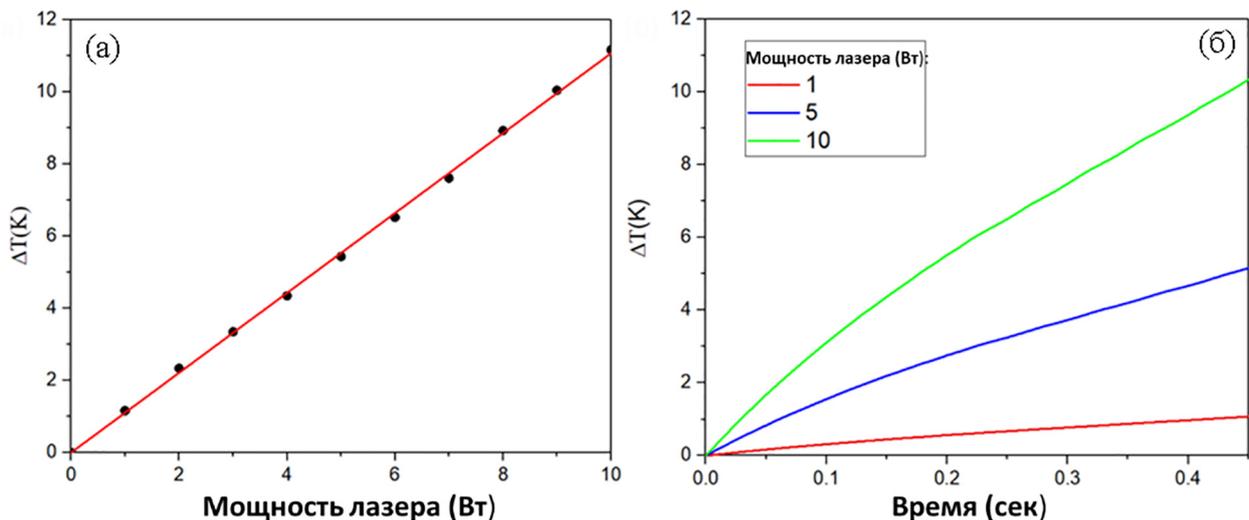


Рис. 2: (а) моделирование зависимости роста максимальной температуры от мощности лазерного излучения, действующего на водную суспензию НЧ TiN в случае синхронизации сканирующего лазерного луча; (б) моделирование зависимости роста температуры от времени в водной суспензии НЧ TiN для различных мощностей лазерного излучения.

Для оценки возможности достижения пространственно-локализованной ФГТ в случае синхронизации скоростей сканирования лазерного луча и движения потока водной суспензии НЧ была получена зависимость максимальной температуры в области нагрева от мощности лазерного излучения (рис. 2). Из рис. 2 видно, что зависимость имеет линейный характер. Причём с ростом мощности увеличивается максимальная

температура нагрева. Однако при увеличении только мощности действующего лазерного излучения возможен перегрев окружающих тканей. Для того чтобы избежать этого, необходимо не только увеличить мощность лазерного источника, но и длину пути сканирования. Это позволит накопить большую дозу внутри сосуда и снизить температуру окружающих его тканей.

На рис. 2(б) представлены кинетики нагрева при воздействии лазерного излучения разной мощности в случае синхронизации лазерного луча и потока водной суспензии НЧ. Из рис. 2(б) видно, что для мощности 1 Вт зависимость роста температуры нагрева от времени имеет линейный характер. Однако при последующем повышении мощности наблюдается отклонение кинетики нагрева от линейности. Данный эффект можно объяснить наличием температурного градиента, который появляется в малом объеме, где происходит определение максимальной температуры. Из-за градиента температуры происходит диффузия тепла в объеме.

*Экспериментальная установка.* Схема установки по изучению динамического лазерно-индуцированного нагрева водной суспензии НЧ TiN представлена на рис. 3. Для получения эффекта нагрева выбраны НЧ TiN, проявляющие свои плазмонные свойства под действием лазерного излучения БИК-области спектра [8, 9]. В качестве модели сосудов выбраны силиконовые трубки из-под капельницы толщиной 1 мм и

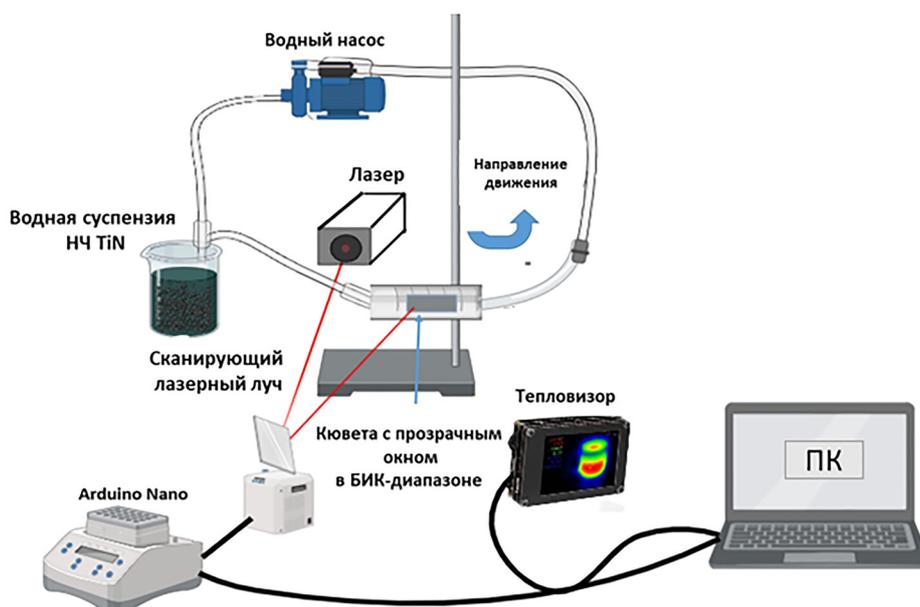


Рис. 3: Схематическое представление экспериментальной установки для исследования динамического лазерно-индуцированного нагрева.

шприц диаметром 10 мм. Область сканирования представлена окном прямоугольной формы  $1 \times 0.5$  см, вырезанным в шприце (кювета). Движение суспензии НЧ в системе осуществляется за счет погружного водяного электронасоса. Контроль скорости потока водной суспензии НЧ обеспечивается программируемым источником питания. Связь источника питания и компьютера происходила по протоколу ModBus. Режим сканирования лазерного луча по направлению движения потока водной суспензии НЧ достигается за счет закрепленного на шаговом двигателе зеркала из алюминия, двигающегося с заданной скоростью. Контроль работы шагового двигателя производится при помощи платы ArduinoNano. Синхронизация скоростей движения потока НЧ и лазерного луча достигалась при помощи программы, которая управляет всеми подвижными узлами системы. Написание управляющего скрипта произведено в среде программирования Python (версия 3.12.0) с использованием визуальных оболочек PyCharm Community Edition 2020.2.2  $\times$  64 и среды разработки Arduino IDE (версия 2.0.3). Все данные об изменении температуры были получены с помощью тепловизионной камеры FLIR C3 (FLIR Systems, Уилсонвилл, Орегон, США) и программного обеспечения Flir tools (версия 6.4). В ходе обработки тепловизионных изображений был использован пакет ImageJ (версия 1.53t). Для борьбы с образовавшимися внутри системы воздушными пузырями используется гидрозатвор. Для герметичности системы окно сканирования закрыто пленкой из полиэтилена высокого давления. При проведении спектрофотометрического анализа пленки было установлено, что в БИК-области спектра пропускание составляет 85–90%.

*Материалы и методы.* В качестве исследуемых НЧ были выбраны полупроводниковые плазмонные НЧ TiN (TiN, 97%, CAS No.: 25583-20-4), произведённые компанией SkySpring Nanomaterials, Inc. (Houston, TX, USA). Дистиллированная вода использовалась как растворитель.

Физический размер НЧ был определен методом просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе Jeol JEM-2100 (JEOL Ltd., Tokyo, Japan) с рабочим напряжением 200 кВ. Средний размер НЧ TiN составляет 6 нм.

Оптические и фототермические свойства были измерены для водной суспензии НЧ с концентрацией 0.125 мг/мл. Изменение показателя оптической экстинкции регистрировалось в диапазоне длин волны 400–1100 нм при помощи спектрометра PSI-MC 2 spectrophotometer (Sol. Instruments, Minsk, Belarus) в пластиковой кювете с длиной оптического пути 10 мм (рис. 4). Отметим, что величина спектрального максимума поглощения достигается на длине волны 980–1000 нм. Этот результат обусловлен взаи-

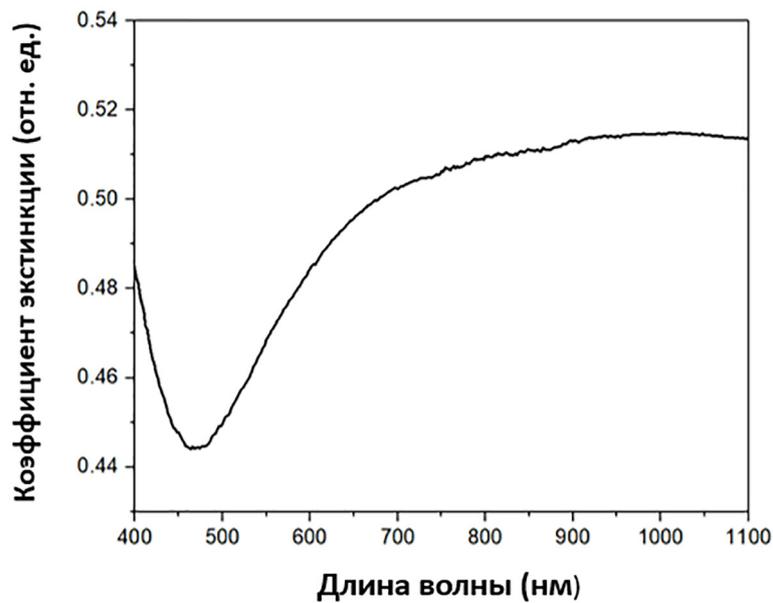


Рис. 4: Спектр экстинкции водной суспензии НЧ TiN (концентрация 0.125 мг/мл).

модействием света с подвижными носителями заряда в условиях локализованного плазмонного резонанса в НЧ [10].

Фототермические свойства были определены при облучении водной суспензии НЧ (25 мл, 0.125 мг/мл) непрерывным лазерным излучением с длиной волны 808 нм, мощностью 0.35 Вт и диаметром пятна лазерного луча 2 мм. Длина волны лазерного излучения была выбрана в соответствии с максимумом прозрачности биотканей [11]. Скорость сканирования лазерного луча и потока НЧ были выбраны на основе данных о скоростях кровотока в реальных сосудах [12]. Синхронизованная скорость лазерного луча и потока НЧ составила 1 см/с, т.е. скорость движения лазерного луча и потока водной суспензии НЧ TiN были одинаковыми. Для исследования роста температуры в случае нарушения синхронизации были выбраны скорости 0.5 и 2 см/с. Температура нагрева измерялась при помощи тепловизионной камеры (точность 0.01 °С и частота кадров 9 Гц). Коэффициенты поглощения и ослабления за счёт рассеяния для НЧ TiN составили 1.13 и 2.2 см<sup>-1</sup>. Этот последний коэффициент был получен из величины фототермической конверсионной эффективности для НЧ TiN, который составил 30% для соответствующей концентрации [10].

*Результаты эксперимента и обсуждение.* В ходе эксперимента было получено фронтальное изображение области нагрева потока НЧ TiN при лазерном облучении с длиной волны 808 нм (рис. 5(а)). Отметим, что фронтальные изображения области

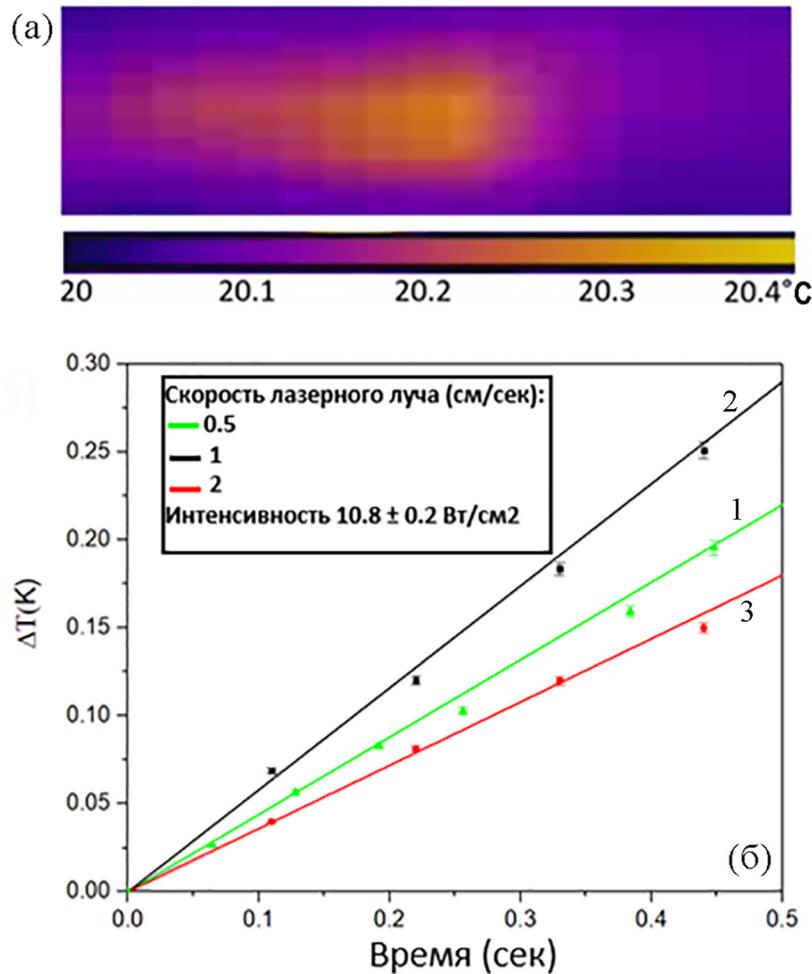


Рис. 5: (а) фронтальное изображение в тепловизоре, полученное в ходе эксперимента, кюветы с водной суспензией НЧ TiN при воздействии лазерного излучения мощностью 0.35 Вт в случае синхронизации; (б) зависимость роста температуры от времени (точки – экспериментальные данные, линии – данные моделирования) в водной суспензии НЧ TiN со скоростью потока 1 см/с под действием лазерного излучения с различной скоростью сканирования (зеленый цвет (1) – 0.5 см/с, черный цвет (2) – 1 см/с, красный цвет (3) – 2 см/с).

нагрева, полученные при моделировании и в эксперименте, схожи при синхронизации лазерного луча и потока НЧ TiN. На рис. 5(б) представлены данные эксперимента и моделирования роста температуры нагрева от времени действия лазерного излучения. Максимальная скорость нагрева и температура в эксперименте составляют 0.56 К/с и 0.3 К для лазера с длиной волны 808 нм и мощностью 0.35 Вт для случая синхрониза-

ции. В то же время, при нарушении синхронизации скорость нагрева снижается до 0.44 и 0.38 К/с для скоростей сканирования 0.5 и 2 см/с, соответственно, т. е. наблюдается падение скорости нагрева на 30–35%, а изменение температуры составляет 0.1 К.

Как было сказано выше, ламинарный поток водной суспензии НЧ можно рассматривать в виде слоев, движущихся с разной скоростью. В связи с этим тепловая карта в сагиттальной плоскости выглядит как показано на рис. 1(б). Скорость слоя увеличивается от края к центру. Максимальный нагрев наблюдается в слое, который движется со скоростью лазерного луча. Если скорость потока выше скорости синхронизации, то происходит вымывание тепла из системы. Для низких скоростей потока наблюдается формирование приповерхностной зоны нагрева, температура которой выше, чем для случая больших скоростей. В силу того, что нагрев фиксируется тепловизионной камерой, температура падает не так сильно, как в случае потока НЧ, движущегося со скоростью, меньшей скорости сканирования лазерного луча.

Сравнивая результаты моделирования и эксперимента, можно увидеть незначительные различия в скоростях нагрева для соответствующей скорости движения лазерного луча (рис. 5(б)). Они могут быть объяснены влиянием сторонних эффектов в условиях реального эксперимента: ошибка в определении угла падения лазерного луча на зеркало, ошибка в определении скоростей движения потока НЧ и сканирующего лазерного луча, эффекты рассеяния излучения на НЧ, отражение от пленки на входе в кювету.

Рассмотренная в работе модель достаточно хорошо описывает результаты эксперимента и подтверждает наличие динамического нагрева в случае небольшого нагрева. В то же время, чтобы экспериментально получить значительный нагрев, необходимо увеличивать мощность лазерного излучения, длину пути, по которому происходит сканирование, а также использовать НЧ с большей эффективностью преобразования энергии лазерного излучения в тепло.

Говоря об оценке потенциала предложенной методики, необходимо знать, в каком объеме крови и за какое время можно получить пространственно-локальный фотогипертермический эффект. В частности, это позволит оценить время, необходимое для облучения всего объема крови при ее очистке от патогенных микроорганизмов и чужеродных белков. Основываясь на результатах, полученных в настоящем исследовании и согласованности данных эксперимента и моделирования, сделаем оценку времени облучения всего объема крови организма человека. Предположим, что облучение проходило в условиях, схожих с теми, что приведены в эксперименте. При этом увеличим мощность непрерывного лазерного излучения в 10 раз до 3 Вт, объем облучаемой крови

5 л. Для достижения эффекта фототермического нагрева при начальной температуре 36.6 °С объема крови, равного 2.5 см<sup>3</sup>, необходимо время 0.9 сек. Таким образом, облучение всего объема крови составит около 30–40 минут, что делает привлекательным использование данного метода ФГТ. Также можно предположить, что для более прецизионной ФГТ необходимо применение тепловизионных камер с большей частотой кадрирования, быстродействующих сканирующих лазерных зеркал и современных вычислительных мощностей для оптимизации процедуры, что позволяет в перспективе создать автоматизированный комплекс по проведению динамической ФГТ.

*Заключение.* Моделирование динамической ФГТ, основанной на синхронизации сканирующего лазерного луча и движущегося потока жидкости, показало значимый результат и продемонстрировало потенциальную возможность практического применения данного метода. Используемая в работе модель учитывала мощность и длину волны лазерного излучения, время облучения, рассеяние и поглощение излучения в водной суспензии НЧ TiN, скорость потока НЧ и сканирующего лазерного луча. Моделирование показало практически линейное увеличение нагрева с ростом мощности в диапазоне 1–10 Вт. Фактически оно подтверждает тот факт, что синхронизация позволяет нагревать жидкость, а не поверхность. Также стоит отметить, что рассмотренная в работе модель достаточно хорошо описывает результаты эксперимента и подтверждает наличие динамического нагрева в случае использования лазера небольшой мощности. В то же время, чтобы экспериментально получить значительный нагрев, необходимо увеличивать мощность лазерного излучения, длину пути, по которому происходит сканирование, а также использовать НЧ с большей эффективностью преобразования энергии лазерного излучения в тепло. Исследование демонстрирует перспективность предлагаемого метода ФГТ в медицине и позволяет прогнозировать исследования *in vivo* с сосудами диаметром 2–10 мм.

Бубнов А. А. выражает благодарность Покрышкину Н. С. за помощь в разработке экспериментальной установки. Все авторы признательны Сюю А. В. за помощь в получении ПЭМ-изображений НЧ TiN.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] T. Gupta, B. Pawar, N. Vasdev, et al., *Technology in Cancer Research & Treatment* **22**, (2023). <https://doi.org/10.1177/15330338231186388>.

- [2] M. Ashrafizadeh, A. Zarrabi, H. Karimi-Maleh, et al., *Bioeng Transl. Med.* **8**, 1 (2022).  
<https://doi.org/10.1002/btm2.10353>.
- [3] O. Taratula, O. R. Taratula, *Pharmaceutics* **15**(1), 244 (2023).  
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010244>.
- [4] R. Yatao, Y. Yuying, Q. Hong, *Advances in Colloid and Interface Science* **30**, 102753 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.cis.2022.102753>.
- [5] M. Michalik, J. Szymańczyk, M. Stajnke, et al., *Micromachines (Basel)* **12**, 710 (2021).  
<https://doi.org/10.3390/mi12060710>.
- [6] E. Belykh, K. Yagmurlu, N. L. Martirosyan, et al., *Surg. Neurol. Int.* **8**, 274 (2017).  
[https://doi.org/10.4103/sni.sni\\_489\\_16](https://doi.org/10.4103/sni.sni_489_16).
- [7] V. A. Oleshchenko, V. V. Bezotosnyi, S. Berinski, et al., *Journal of Bio-X Research.* **6**, 79 (2023). <https://doi.org/10.1097/JBR.0000000000000148>.
- [8] A. A. Popov, G. Tselikov, N. Dumas, et al., *Sci. Rep.* **9**, 1194 (2019).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37519-1>.
- [9] L. Wang, M. Kashgari, M. Meunier, *Adv. Funct. Mater.* **30**, 2005400 (2020).  
<https://doi.org/10.1002/adfm.202005400>.
- [10] А. А. Бубнов, А. В. Сюй, В. Ю. Тимошенко, *Квантовая электроника* **53**(11), 877 (2023).
- [11] M. Klarhöfer, B. Csapo, C. Balassy, et al., *Magn. Reson. Med.* **45** 716 (2001).  
<https://doi.org/10.1002/mrm.1096>.
- [12] A. Barбора, O. Bohar, A. A. Sivan, et al., *PLoS One.* **16**, 1 (2021).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245350>.

Поступила в редакцию 18 июля 2024 г.

После доработки 6 октября 2024 г.

Принята к публикации 7 октября 2024 г.