

На правах рукописи

Скапцов  
Александр Александрович

**Эффекты многократного рассеяния лазерного  
излучения в дисперсных средах, содержащих  
золотые наночастицы**

(01.04.21 – лазерная физика)

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Саратов - 2011

Работа выполнена на кафедре оптики и биофотоники Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского

**Научный руководитель:**

доктор физико-математических наук, профессор И.Л.Максимова

**Официальные оппоненты:**

доктор физико-математических наук, профессор Л.А. Мельников

доктор физико-математических наук, Ю.А. Аветисян

**Ведущая организация:**

Саратовский филиал Института радиотехники и электроники РАН

Защита диссертации состоится «25» ноября 2011г. в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета (Д.212.243.05) при Саратовском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского по адресу: 410012, г.Саратов, ул. Астраханская, 83, корпус 3, физический факультет СГУ. аудитория 34

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Автореферат разослан «24» октября 2011г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор физико-математических наук, профессор



В.Л. Дербов

## **Актуальность темы**

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.

На момент написания диссертации в литературе была слабо освещена проблема расчета температурных полей в биоткани, содержащей золотые наноструктуры и их агрегаты при лазерном фототермолизе. Также, не были решены вопросы, связанные с эффективностью спектрального детектирования наночастиц в биоткани. Не существовало методики расчета сигнала оптического низко-когерентного томографа (ОКТ) при детектировании структуры биоткани, содержащей плазмонно-резонансные наночастицы.

В данной работе основное внимание уделено моделированию процессов взаимодействия лазерного излучения со 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<sub>2</sub> 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 диссертационной работы** является теоретическое и экспериментальное исследование особенностей поглощения и рассеяния лазерного излучения в биологических

системах, содержащих наночастицы, обусловленных их формой, структурой и коллективными эффектами.

Для достижения поставленной цели в работе решались следующие задачи:

1. Исследование пространственного распределения поглощения лазерного излучения наночастицами в сильно рассеивающих средах и влияние этого на формирование картины тепловых полей в биоткани.
2. Моделирование спектральных характеристик диффузного светорассеяния и поглощения биотканей, содержащих наночастицы с учетом многократного рассеяния света.
3. Исследование спектральных и цветовых эффектов в дисперсных системах с наночастицами для расширения возможностей темнопольной микроскопии и спектроскопии диффузного светорассеяния.
4. Оптимизация методики интерпретации результатов низкокогерентной томографии биотканей, содержащих наночастиц

### **Положения и результаты, выносимые на защиту**

1. Изменения, которые вносят золотые наночастицы, локализованные в биоткани, в спектры диффузного рассеяния, определяются особенностями спектров поглощения этих частиц, а не их спектрами рассеяния.
2. Агрегация золотых наночастиц с рассеивателями биоткани не меняет усредненное по ориентациям агрегата значение сечения поглощения наночастиц.
3. В рассеивающих системах с наночастицами происходит сильное локальное перераспределение плотности поглощенной энергии, которое может приводить к локальной микродеструкции биоткани без повышения среднего значения поглощенной энергии.
4. При концентрациях наночастиц в биоткани, меньших порогового значения, наблюдается эффект усиления поглощения лазерного излучения по сравнению с поглощением наночастиц в однородной среде за счет многократного рассеяния излучения и ослабление поглощения при превышении порогового значения концентрации наночастиц.

Настоящее диссертационное исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант № 07-02-01434 «Теоретическое и экспериментальное исследование контрастирования новообразований в биотканях при низкокогерентной оптической томографии с помощью золотых наночастиц»), Министерства науки и инноваций РФ (госконтракт № 02.512.11.2034 «Разработка нанотехнологии лазерного селективного фототермолиза и контрастирования злокачественных новообразований на основе использования плазмонно-резонансных наночастиц», госконтракт № 02.740.11.0484 «Исследование терапевтических, токсических и термических воздействий комплексов наночастица-фотосенсибилизатор при лазерном воздействии», госконтракт № 02.740.11.0770 «Разработка оптических методов исследования и мониторинга изменений параметров биологических тканей и цельной крови при изменении содержания глюкозы в тканях организма человека и животных»), Федеральной целевой программой («Развитие научного потенциала высшей школы» проект №2.2.1.1/2950, «Оптические методы диагностики нано- и мезоскопических сред» проект №2.1.1/4989) и Федеральным агентством по образованию («Исследование взаимодействия оптического излучения с биологическими тканями и разработка когерентно-оптических и спектральных методов медицинской диагностики и фототерапии» проект № 1.4.09)

### **Научная новизна работы**

На основе проведенного численного моделирования пространственного распределения плотности поглощения лазерного излучения в биоткани с золотыми наночастицами впервые получена база данных для определения температуры в глубине и на

поверхности биоткани при различной локализации наночастиц. Разработана и реализована оригинальная программа расчета рассеяния света слоистыми наностержнями на основе Т-матриц. Впервые проведено теоретическое моделирование диффузии фотонов и сравнение с экспериментами по лазерному нагреву в рассеивающих объектах сложной геометрии с наночастицами. Разработана и апробирована оригинальная методика расчета сигнала ОКТ томографа для рассеивающих систем с золотыми наночастицами.

**Научно-практическая значимость работы:** Материалы диссертации используются при проведении научных исследований в ИБФРМ РАН, НИИ естественных наук ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» Федерального агентства по образованию РФ, а также в учебном процессе на кафедре оптики и биофотоники физического факультета при чтении спецкурсов по дисциплинам «биофизика» и «лазерные методы в медицине».

В процессе выполнения диссертационного исследования разработана оригинальная методика компьютерного моделирования и зарегистрирован алгоритм и Программа расчета пространственного распределения поглощенных фотонов в дисперсной слоистой системе содержащей золотые наночастицы (свидетельство государственной регистрации №2008610607).

**Апробация работы.** Результаты диссертационного исследования доложены на II Троицкой конференции "Медицинская физика и инновации в медицине" (Троицк, 2006), Full Meeting «Optical Technologies in Biophysics and Medicine» (Саратов, 2006, 2007, 2008), «Congress Optics and Photonics» (Сан Диего, США, 2007), «Photonics West BiOS «Complex Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics V» (Сан Хосе, Калифорния, США, 2008), VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2008), V Съезде Российского фотобиологического общества (Пушино, 2008 «Нанотехнологии в онкологии - 2008» (Москва, 2008), III Всероссийской научной конференции «Наноонкология» (Саратов, 2011).

**Достоверность научных результатов** подтверждается согласием с расчетами других групп (в области совпадения моделей), а также качественным и количественным согласием с результатами экспериментов.

**Личный вклад диссертанта и результаты, полученные совместно с другими исследователями:** Все результаты теоретического моделирования получены лично автором, которым самостоятельно разработаны алгоритмы и реализованы программы численного моделирования диффузии фотонов в исследуемых средах, проведены модельные расчеты и интерпретация их результатов. Автором самостоятельно поставлен и проведен ряд экспериментов по лазерному нагреву модельных объектов сложной структуры с наночастицами. Автором также проведено теоретическое моделирование экспериментов, по измерению ОКТ, лазерному нагреву и цветовым измерениям в темнопольной микроскопии, выполненных Г.Г. Акчуриным, Г.С. Терентюком, В.А.Ханадеевым.

**Работа выполнена** на кафедре оптики и биофотоники Саратовского государственного университета им. Н.Г.Чернышевского.

**Публикации.** Основные результаты исследования, выводы и положения диссертации опубликованы в 14 научных работах, из них 3 – в отечественных и иностранных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

#### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, основной части, содержащей 5 глав, заключения и списка цитируемой литературы, состоящего из 178 ссылок. Диссертация изложена на 121 странице, содержит 60 рисунков.

### Краткое содержание работы:

Во **Введении** обоснована актуальность работы, её научно-практическое значение, описаны объекты и методы исследования.

В **Главе 1** проведен аналитический обзор литературы по теме диссертации. Основное внимание уделено задачам лазерного фототермолиза биологических объектов, рассмотрены возможности использования различных термофотосенсибилизаторов для повышения селективности лазерного фототермолиза. Отмечена перспективность использования в качестве термофотосенсибилизаторов плазмонно-резонансных наночастиц. Рассмотрены особенности взаимодействия лазерного излучения с золотыми наночастицами, в частности для задач лазерной фототерапии, для задач повышения эффективности диагностического потенциала низко-когерентной томографии, для задач колориметрического анализа систем, содержащих плазмонно-резонансные наночастицы. Описаны основные типы существующих наночастиц.

В **Главе 2** рассмотрены применяемые в работе алгоритмы и методы расчета рассеяния лазерного излучения на изолированных наночастицах различной формы и структуры, в основе которых лежат такие методы, как теория Ми и метод Т-матриц. Данные методы основаны на разложении падающего  $\vec{E}^{inc}$ , рассеянного  $\vec{E}^{sca}$  и внутреннего поля по векторным волновым сферическим функциям  $\vec{M}_{mn}^{1,3}$  и  $\vec{N}_{mn}^{1,3}$ . Коэффициенты разложения полей линейно связаны между собой Т-матрицей.

$$\vec{E}^{inc}(\vec{r}) = \sum_{n,m} [a_{mn} \vec{M}_{mn}^1(k\vec{r}) + b_{mn} \vec{N}_{mn}^1(k\vec{r})] \quad (1)$$

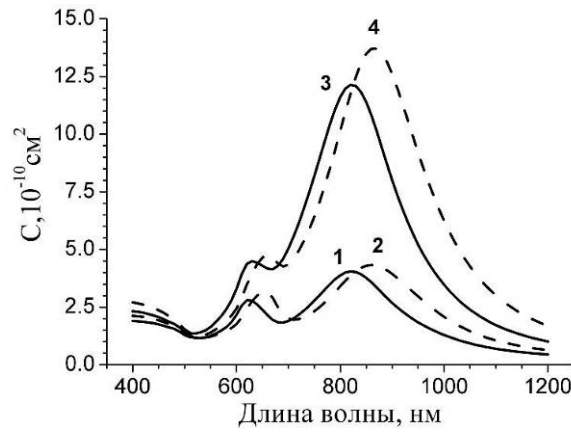
$$\vec{E}^{sca}(\vec{r}) = \sum_{n,m} [f_{mn} \vec{M}_{mn}^3(k\vec{r}) + g_{mn} \vec{N}_{mn}^3(k\vec{r})] \quad (2)$$

$$\begin{bmatrix} f \\ g \end{bmatrix} = T \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \quad (3)$$

Т-матрица не зависит от параметров падающего излучения, а зависит только от параметров рассеивающей частицы, определяющих граничные условия. Для частиц сферической формы Т-матрица является диагональной. В работе автором реализована компьютерная программа расчета Т-матриц для многослойных сферических и несферических наночастиц. С использованием разработанной автором программы детально проанализированы спектральные и угловые характеристики рассеяния лазерного излучения для цельных золотых наночастиц сферической и сфероидальной формы (наностержней), наночастиц с кремниевым ядром и золотой оболочкой (нанооболочки), нанооболочек с дополнительной внешней кремниевой оболочкой (остеклованные нанооболочки) в видимой области спектра и ближнем ИК диапазоне.

При расчетах дисперсия оптических постоянных материалов, входящих в состав наночастиц, описывалась с использованием поправочного коэффициента, полученного по методике, предложенной в работе [1]. Верификация полученных автором спектральных характеристик для золотых наночастиц, нанооболочек и наностержней проводилась по экспериментальным спектральным характеристикам представленным в работах [2, 3].

В последнее время для решения ряда экспериментальных задач используются остеклованные нанооболочки, представляющие собой наночастицы с кремниевым ядром, окруженным золотой оболочкой, поверх которой располагается внешний кремниевый слой. В работе численно исследованы изменения спектральных характеристик, обусловленные стеклованием наночастиц. Показано, что наличие внешнего кремниевого слоя приводит к сдвигу спектральных характеристик остеклованной нанооболочки по сравнению с характеристиками неостеклованной нанооболочки в сторону больших длин волн. Пример спектральных зависимостей сечений экстинкции и поглощения для различных золотых наночастиц приведен на рисунке 1.



**Рис. 1** Спектральная зависимость сечения экстинкции (3, 4) и сечения поглощения (1, 2) золотых ноболочек (120/10). 1, 3 – не остеклованные, 2, 4 – остеклованные, толщина внешней кремниевой оболочке 50нм.

**Глава 3** посвящена проблемам влияния агрегации золотых наночастиц на процессы рассеяния и поглощения лазерного излучения.

При введении наночастиц в биоткани часто наблюдаются процессы агрегации таких частиц, что может существенно влиять на эффективность поглощения и рассеяния лазерного излучения. Агрегация может привести как к увеличению, так и к уменьшению удельного сечения поглощения, приходящегося на одну частицу, что соответственно приведет к повышению или понижению эффективности лазерного нагрева. Для исследования этого эффекта в работе проведено численное моделирование спектральных характеристик агрегатов наночастиц.

Решение задачи рассеяния лазерного излучения на агрегате частиц осуществлялась в рамках строгой теории многократного рассеяния света. В рамках данного подхода рассчитывается T-матрица, связывающая коэффициенты разложения падающего и рассеянного агрегатом полей. При этом учитывается многократное взаимодействие между компонентами агрегата, что приводит к взаимосвязанности рассеянных полей. T-матрицы всех компонентов агрегата не зависят от падающего излучения и могут быть рассчитаны в локальной системе координат, связанной с центром соответствующей частицы. Таким образом, полное падающее поле  $E_i^{inc}$  для  $i$ -частицы агрегата, положение которой задается радиус-вектором  $r_i$ , может быть представлено как

$$E_i^{inc}(r_i) = E^{inc} + \sum_{j \neq i} E_j^{sca}(r_i, r_j) \quad (4)$$

Входящее в это уравнения поля  $E_j^{sca}(r_i, r_j)$ , рассеянное  $j$ -той частицей, рассчитывается с помощью T-матрицы  $T^j$ , заданной в локальной системе координат, связанной с данной частицей. Для преобразования разложений по векторным сферическим волновым функциям из систем координат связанных с  $j$ -частицами к системе координат  $i$ -частицы необходимо воспользоваться трансляционными свойствами векторных волновых сферических функций и рассчитать матрицу преобразования  $A^{ij}$ . В результате получается соотношение для коэффициентов разложения рассеянного поля для  $i$ -частицы агрегата.

$$\begin{bmatrix} f \\ g \end{bmatrix}^i = T^i \left( \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} + \sum_{j \neq i} A^{ij} \begin{bmatrix} f \\ g \end{bmatrix}^j \right) \quad (5)$$

Уравнение (5) может быть преобразовано к системе линейных уравнений для коэффициентов разложения падающего и рассеянного полей для агрегата, из которой

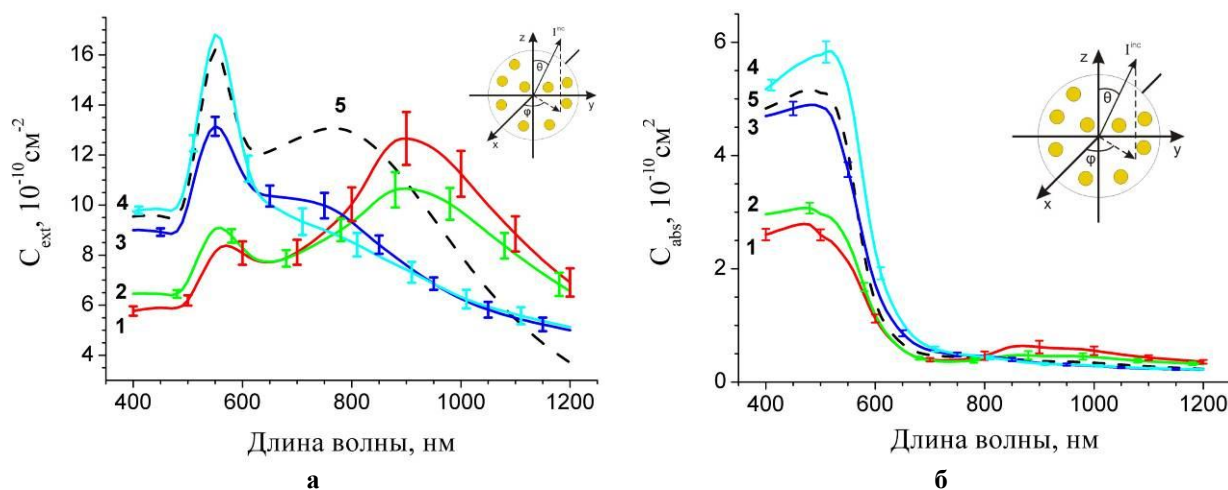
получается Т-матрица агрегата частиц. Численная реализация данного алгоритма для однородных частиц представлена в работах [4, 5, 6]. В данной работе проведена модернизация программы Д. Маковского [7], позволившая рассчитывать рассеяние света на агрегате, состоящем из слоистых сферических частиц.

В работе проведены численные исследования влияния агрегации наночастиц на спектральные зависимости удельных сечений поглощения и рассеяния, а также обусловленной агрегацией трансформации индикатрисы рассеяния. При моделировании решалась задача взаимодействия лазерного излучения с агрегатом из конечного числа наночастиц с точно заданными координатами, и проводилось усреднение по различным реализациям расположения частиц в агрегате. Объемная доля, занимаемая наночастицами в агрегате, оставалась постоянной.

Поскольку для задач лазерного фототермолиза имеет важное значение соответствие спектрального максимума сечения поглощения золотых наночастиц длине волны используемого лазерного излучения. Однако при агрегации наночастиц их спектральные характеристики искажаются, что приводит к снижению эффективности лазерного фототермолиза.

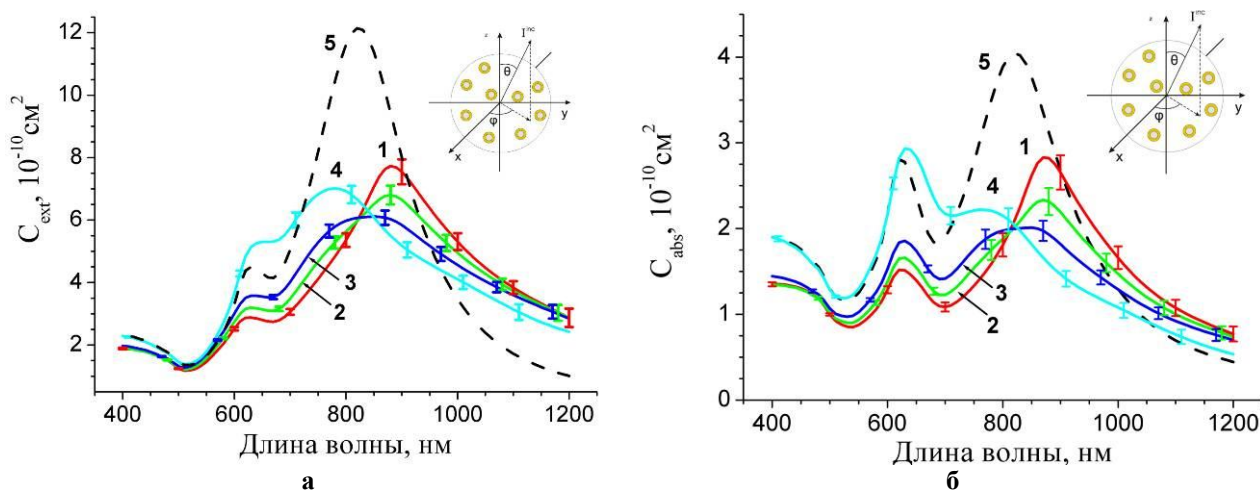
В работе проведено теоретическое исследование закономерностей изменения спектральных характеристик агрегатов двух типов. К первому типу относятся агрегаты, состоящие из идентичных наночастиц, ко второму – агрегаты, состоящие из плазмонорезонансной наночастицы и модельного рассеивателя биоткани. В качестве модельных рассеивателей биоткани были выбраны оптически мягкие сильно рассеивающие, но слабо поглощающие сферические частицы [8].

Как было показано в работе [9] для плотноупакованных наночастиц расположенных в плоскости перпендикулярной падающему лучу, наблюдается гашение дипольного резонанса в ИК-области. Автором диссертационной работы было проанализированы спектральные зависимости плотноупакованных агрегатов расположенные на плоскости ориентированной под произвольным углом относительно направления падающего излучения. Результаты расчетов представлены на рисунке 2 и 3, где направление падающего излучения задано радиус-вектором  $r$ .



**Рис. 2** Сечение экстинкции (а) и поглощения (б) приходящееся на одну частицу агрегата из 15 цельных золотых наночастиц диаметром 200нм, расположенных произвольным образом в плоскости с объемной долей частиц 0,3. Условия освещения: (1) –  $\theta = 0$ , (2) –  $\theta = 20$ , (3) –  $\theta = 50$ , (4) –  $\theta = 90$ , (5) – изолированная наночастица.





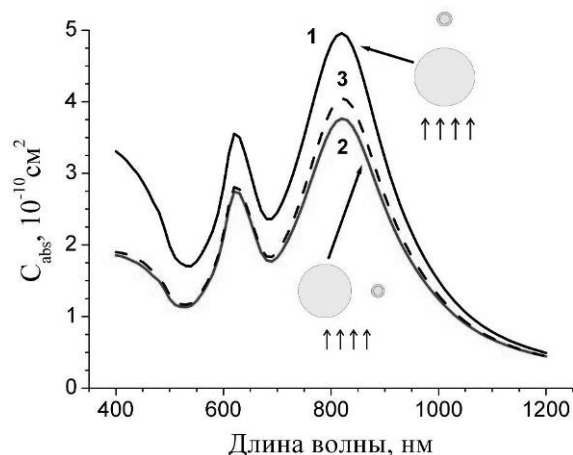
**Рис. 3** Сечение экстинкции (а) и поглощения (б) приходящееся на одну частицу агрегата из 15 золотых наноболочек (120/10), расположенных произвольным образом в плоскости с объемной долей частиц 0,3. (а) - золотые цельных наночастицы диаметром 200нм. Условия освещения: (1) –  $\theta = 0$ , (2) -  $\theta = 20$ , (3) -  $\theta = 50$ , (4) -  $\theta = 90$ , (5) – изолированная наночастица; Условия освещения: (1) –  $\theta = 0$ , (2) -  $\theta = 20$ , (3) -  $\theta = 30$ , (4) -  $\theta = 90$ , (5) – изолированная наноболочка

На основе численного моделирования в работе установлены следующие закономерности. При падении света перпендикулярно плоскости агрегата, наблюдается уменьшение величины сечения рассеяния за счет гашения дипольного резонанса. Сечения поглощения при этом изменяется незначительно, что согласуется с результатами работы [10]. При изменении угла между плоскостью агрегата наночастиц и направлением падения света в диапазоне от 90 до 0 градусов наряду с уменьшением дипольного резонанса наблюдается смещение максимума в ИК-область. Максимальное смещение положения максимума поглощения наблюдается в случае, когда частицы агрегата расположены в плоскости параллельной падающему лучу и для наночастиц используемых при лазерном фототермолизе может достигать значения 100нм, т.е. спектральное положение максимума поглощения агрегата наночастиц может оказаться за пределами окна прозрачности биоткани. В отличие от дипольного резонанса, спектральное положение мультипольного резонанса не изменяется при агрегации наночастиц. Однако, агрегация существенно влияет на величину мультипольного резонанса. Это проявляется как в снижении сечения поглощения, так и сечения рассеяния. Для сильно поглощающих наночастиц агрегация влияет не только на величину сечения рассеяния, но и на величину сечения поглощения в спектральной области, соответствующей дипольному резонансу.

Когда наночастицы локализованы в биоткани наблюдаются не только процессы агрегирования собственно наночастиц, но и образование агрегатов наночастиц с рассеивающими частицами биоткани. Если закономерности изменения оптических характеристик при агрегации собственно наночастиц в воде исследованы, хотя и не достаточно полно, то закономерности влияния агрегации наночастицы с рассеивателем биоткани на их поглощение и рассеяние практически не рассматривались до настоящего времени.

В работе показано, что агрегация наночастицы с сильно рассеивающей частицей не приводит к изменению спектрального положения максимумов сечения поглощения наночастицы. Это объясняется тем, что модельный рассеиватель биоткани является оптически мягкой частицей и обладает сечением экстинкции на два порядка меньшим, чем сечение экстинкции наночастицы. Сечение поглощения наночастицы также на несколько порядков выше сечения поглощения рассеивателя, таким образом вся поглощенная энергия агрегатом содержится в наночастице.

В зависимости от ориентации агрегата относительно направления падающего света наблюдается как увеличение, так уменьшение абсолютного значения сечения поглощения агрегата по сравнению с суммой сечений поглощения невзаимодействующих частиц (рис. 4).

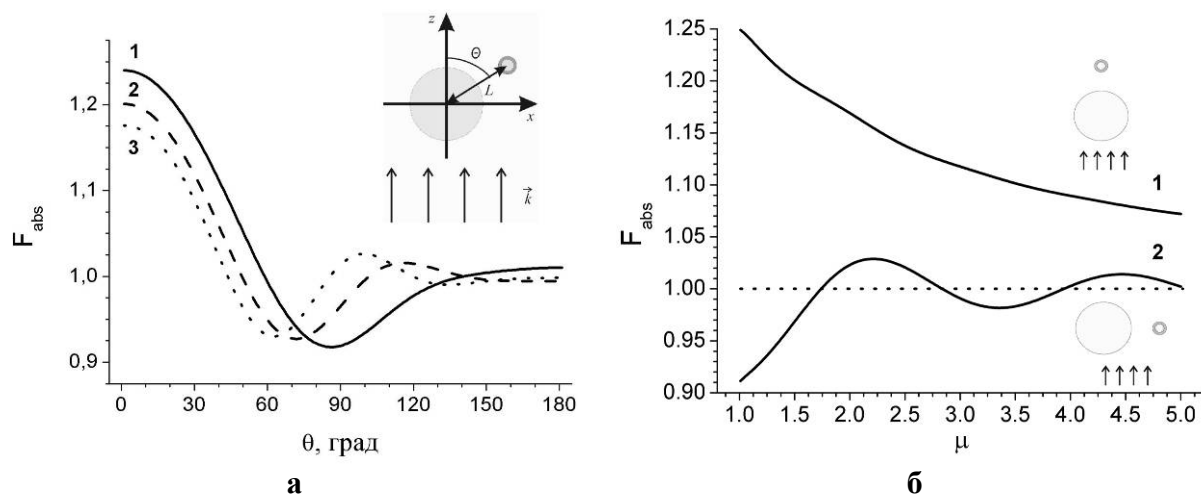


**Рис. 4** Спектральная зависимость сечения поглощения для разных ориентаций  $\theta$  агрегата золотой наноболочки 120/10 и рассеивателя биоткани: 1)  $\theta = 0$ ; 2)  $\theta = 90$ ; 3) сечение поглощения изолированной наноболочки.

Для задач лазерного фототермолиза были проведены расчеты (рис.5) зависимостей коэффициента усиления поглощения  $F_{abs}$  агрегата от угла падения света с длиной волны 810 нм и относительного расстояния между частицами, рассчитываемого по следующей формуле.

$$\mu = \frac{L}{r_1 + r_2} \quad (6)$$

где  $L$  – расстояние между частицами,  $r_1$  и  $r_2$  – радиус первой и второй частицы, соответственно.



**Рис. 5** Зависимость коэффициента усиления сечения поглощения  $F_{abs}$  от ориентации агрегата (а) и расстояния между частицами (б). (а) - 1)  $\mu = 1.1$ ; 2)  $\mu = 1.5$ ; 3)  $\mu = 1.9$ . (б) - 1)  $\theta = 0$ ; 2)  $\theta = 90$ ;

В работе на основе численного моделирования показано, что при определенных ориентациях агрегата относительно падающего света наблюдается эффект усиления сечения поглощения агрегата. Данный эффект наблюдается, когда наночастица находится в тени модельного рассеивателя биоткани. Существует также интервал значений углов падения света, в котором наблюдается ослабление сечения поглощения агрегата. Локальный минимум сечения поглощения зависит от расстояния между частицами и смещается в сторону меньших значений углов с увеличением расстояния.

Проведенные исследования показали, что значения сечения поглощения агрегата, усредненное по ориентациям, незначительно отличается от суммы сечений

невзаимодействующих частиц. Таким образом, агрегация наночастиц с частицами биоткани не влияет на среднее значения температуры при лазерном фототермолизе. Однако, в системе взаимодействующих частиц могут наблюдаться сильные локальные неоднородности поля приводящие к сильно неоднородному распределению поглощенной энергии поля. В биологических тканях данный эффект может приводить к локальной деструкции ткани, не сопровождающейся значительным изменением средней температуры. В частности, возможно нарушение проницаемости клеточной мембраны вследствие образования дополнительных пор.

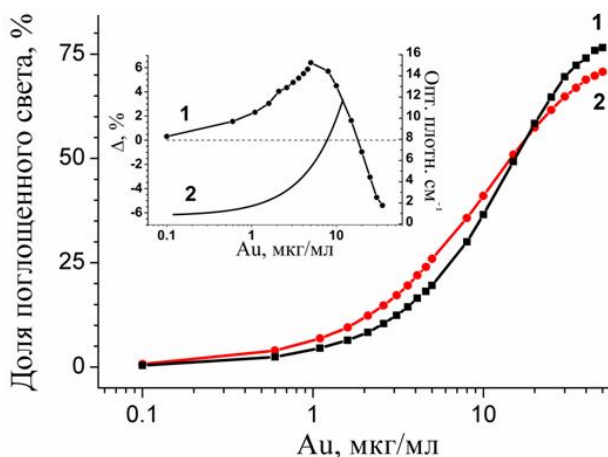
В главе 4 рассматриваются эффекты многократного рассеяния света в биотканях с наночастицами.

Биологические ткани с наночастицами являются в некотором роде уникальным объектом исследования. Оптика биотканей и особенности взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами исследуются достаточно давно и накоплен большой объем информации [8]. Биоткани являются сильно рассеивающими и обычно слабо поглощающими системами. Наличие сильно поглощающих металлических включений радикально меняет закономерности распространения излучения. С другой стороны, взаимодействие излучения с металлическими частицами обычно исследовалось только в однородной нерассеивающей среде. Система из большого количества сильно рассеивающих частиц с сильно поглощающими включениями обладает уникальными свойствами, которые до настоящего момента детально не исследовались.

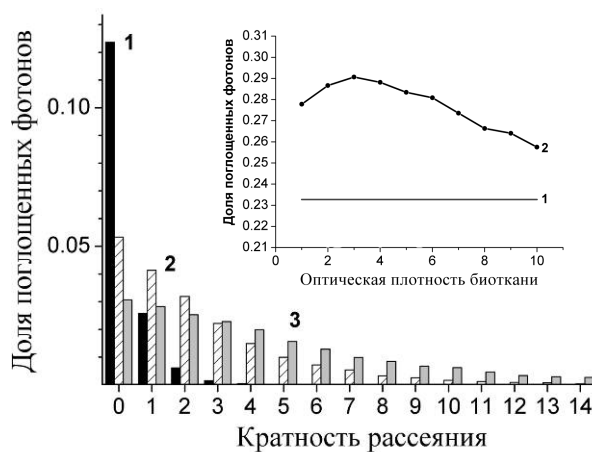
В работе исследовано влияние многократного рассеяния на спектральные характеристики и пространственное распределение лазерного излучения в биотканях с наночастицами методом статистического моделирования (метод Монте-Карло). На основе метода Монте-Карло реализован компьютерный алгоритм вычисления распространения баллистических фотонов в модельных сложно структурированных дисперсных средах с включением областей, содержащих плазмонно-резонансные наночастицы. Реализованный в работе алгоритм позволяет рассчитывать рассеяние света как в системах, содержащих сферические рассеиватели, так и в системах с частицами несферической формы.

Проведенные численные исследования показали, что для золотых наночастиц, находящихся в сильно-рассеивающей дисперсной среде, существует эффект усиления поглощения света по сравнению с водной суспензией таких наночастиц (рис.6). Данный эффект нелинейно зависит от концентрации наночастиц и наблюдается в ограниченном диапазоне концентраций золотых частиц и при определенной плотности рассеивателей биоткани. Хотя доля поглощенных наночастицами фотонов в биоткани превышает соответствующую величину для водной суспензии всего на 5-6%, обусловленное этим повышение температуры может быть весьма значительным.

Это обусловлено тем, что при малых концентрациях наночастиц в нерассеивающей среде значительная часть падающего лазерного излучения проходит через такую систему без взаимодействия. Добавление рассеивателей увеличивает среднюю длину оптического пути фотона в такой среде и соответственно повышает вероятность дополнительного взаимодействия фотонов с наночастицами и их поглощения. При повышении концентрации наночастиц наблюдается инвертирование эффекта, то есть поглощение в системе наночастицы-вода превышает поглощение в системе с присутствием дополнительных рассеивателей. Это эффект обусловлен тем, что при высокой концентрации наночастиц излучение не проникает в глубоко лежащие слои, а поглощается и обратно рассеивается в поверхностных слоях. Добавление непоглощающих рассеивающих частиц при этом уменьшает вероятность взаимодействия фотонов с наночастицами. Следует отметить, что указанные эффекты и в эксперименте и при компьютерном моделировании наблюдаются в диапазоне концентраций золота от 1 до 10 мкг/мл.



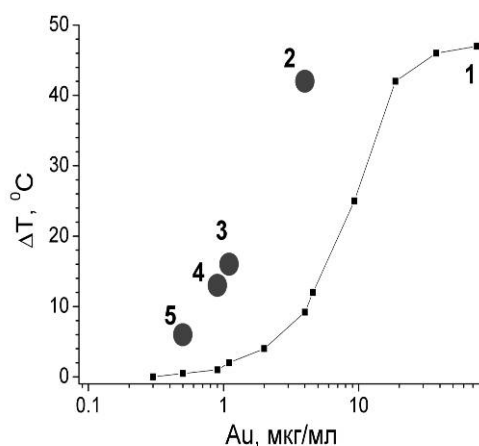
**Рис.6** Концентрационная зависимость доли поглощенного света слоем толщиной 1см. (1) – водная суспензия наноболочек 120/10нм, (2) – модельная биоткань содержащая золотые наноболочки 120/10нм.



**Рис. 7** Распределение фотонов по кратностям рассеяния до поглощения в слое толщиной 1 см. 1 – золотые наноболочки (120/10) в воде, 2 – наноболочки в биоткани с оптической плотностью  $1\text{ см}^{-1}$ , 3 – наноболочки в биоткани с оптической плотностью  $2\text{ см}^{-1}$ .

Повышение эффективности поглощения наночастиц зависит от плотности рассеивающей среды. При очень малой концентрации рассеивателей биоткани результаты совпадают с результатами расчетов для наночастиц в воде, при очень высокой концентрации рассеивающих частиц излучение мало проникает внутрь среды, в большей степени высвечиваясь назад. Таким образом, существует некоторый оптимум концентрации рассеивающих частиц, при котором доля фотонов, поглощенных золотыми частицами возрастает максимально. В проведенных численных экспериментах это соответствует оптической плотности модельной биоткани, равной 3 (рис.7 врезка). Данный эффект существенно зависит от оптических свойств биоткани и, в частности, от фактора анизотропии образующих ее частиц.

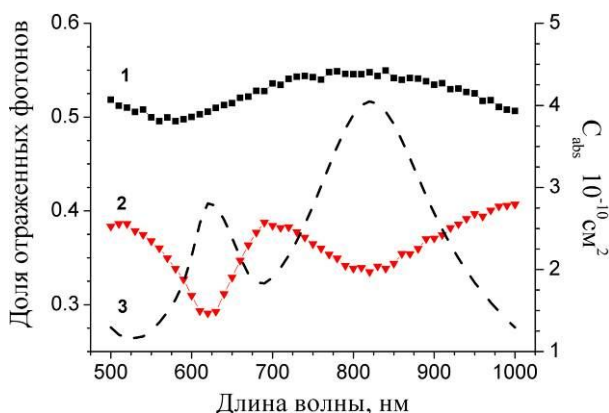
В работе получено экспериментальное подтверждение, что биоткани содержащие золотые наноболочки обладают способностью нагреваться до более высоких температур, чем водные суспензия золотых наноболочек с той же концентрацией золота (рис. 8).



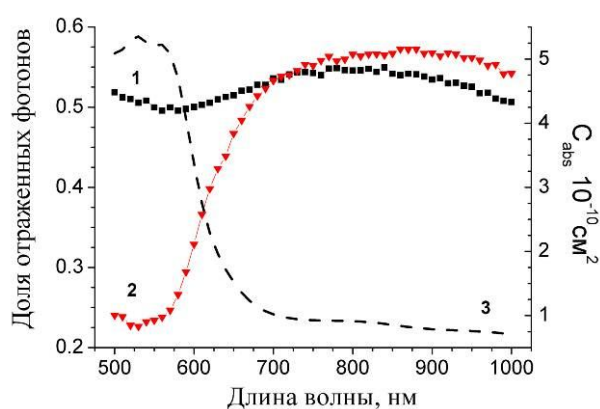
**Рис. 8** Эксперимент. Повышение температуры после лазерного нагрева длительностью 5 минут, плотность мощности  $1\text{ Вт/см}^2$ . (1) - наностержни в воде при различной кратности разведения, (2)-(5) наностержни разной концентрации в биоткани

Проведено численное моделирование спектральных зависимостей диффузного пропускания и отражения в рассеивающих системах с наночастицами. Моделирование проводилось методом Монте-Карло с учетом эффектов многократного светорассеяния применительно к геометрии эксперимента в спектрометре LAMBDA 950 и оптоволоконном спектроанализаторе диффузного рассеяния ЛЭСА. Исследованы изменения спектров

обратного рассеяния в зависимости от концентрации наночастиц, плотности рассеивающей системы, глубины залегания области локализации слоя с наночастицами от поверхности биоткани. Показано, что при увеличении мутности среды спектры обратного рассеяния биоткани с наночастицами претерпевают трансформацию от спектров обратного рассеяния наночастиц до спектров поглощения этих наночастиц (рис.9-10).



**Рис.9** Доля отраженных фотонов слоем модельной биоткани оптической плотностью  $3\text{ см}^{-1}$  с (1) и без (2) наночастиц 120/10.



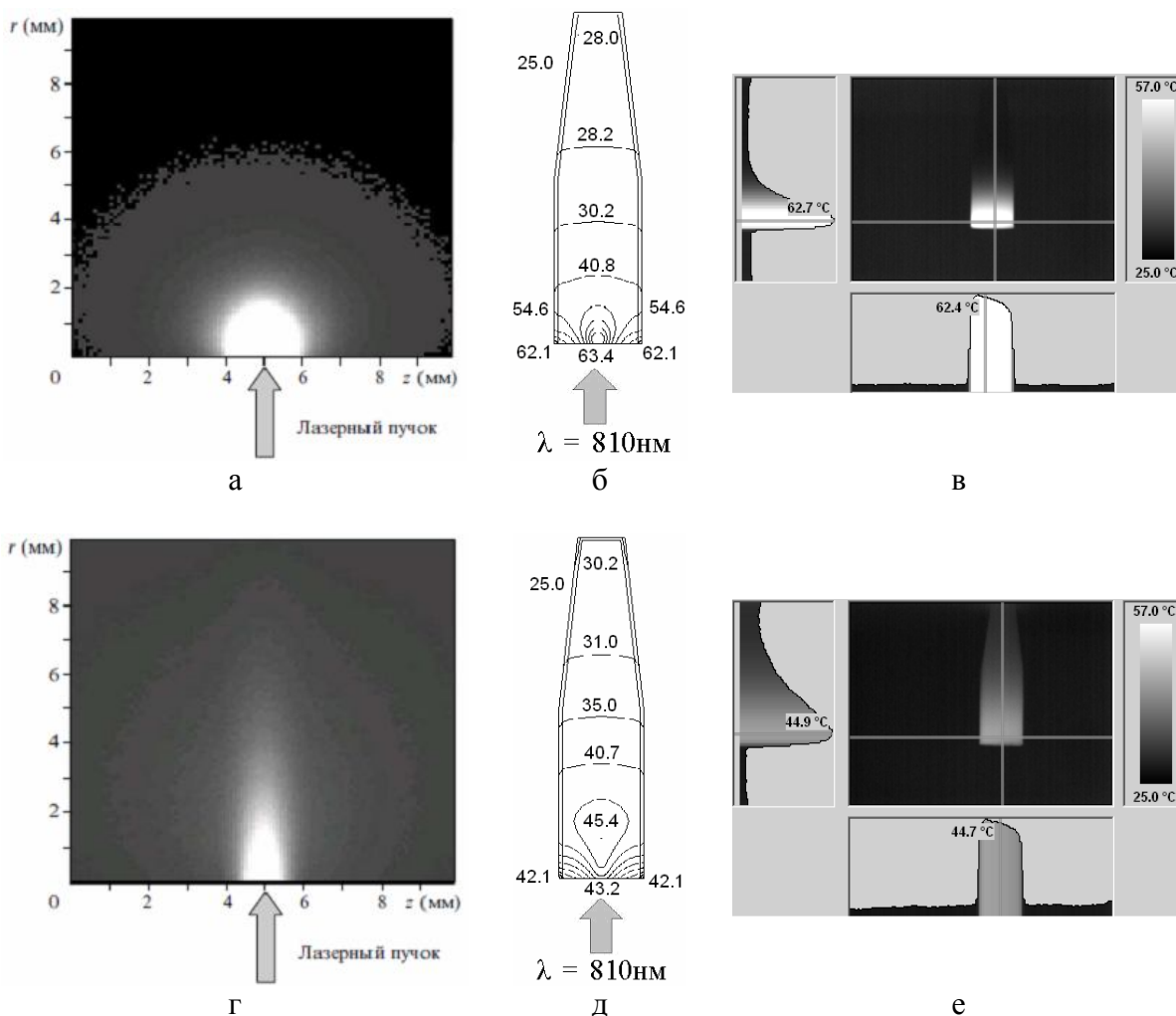
**Рис.10** Доля отраженных фотонов слоем модельной биоткани оптической плотностью  $3\text{ см}^{-1}$  с (1) и без (2) наночастиц 150/30.

Проведено сравнение результатов моделирования с экспериментальными спектрами модельных систем.

В главе 5 приведены результаты практического применения разработанных методик расчета диффузии и распределения плотности поглощения многократно рассеянного лазерного излучения для задач лазерного фототермолиза, спектральной и колориметрической диагностики, а также для низко-когерентной интерферометрии биотканей с наночастицами.

Для оценки температурных полей в биотканях, содержащих золотые наночастицы, последовательно решались две задачи: оптическая – расчет распределения в пространстве плотности энергии поглощенного света, и теплофизическая – по рассчитанным распределениям плотности поглощенной энергии оценить распределение температурных полей в биоткани. Оптическая задача решалась методом Монте-Карло, теплофизическая задача решалась методом конечных элементов.

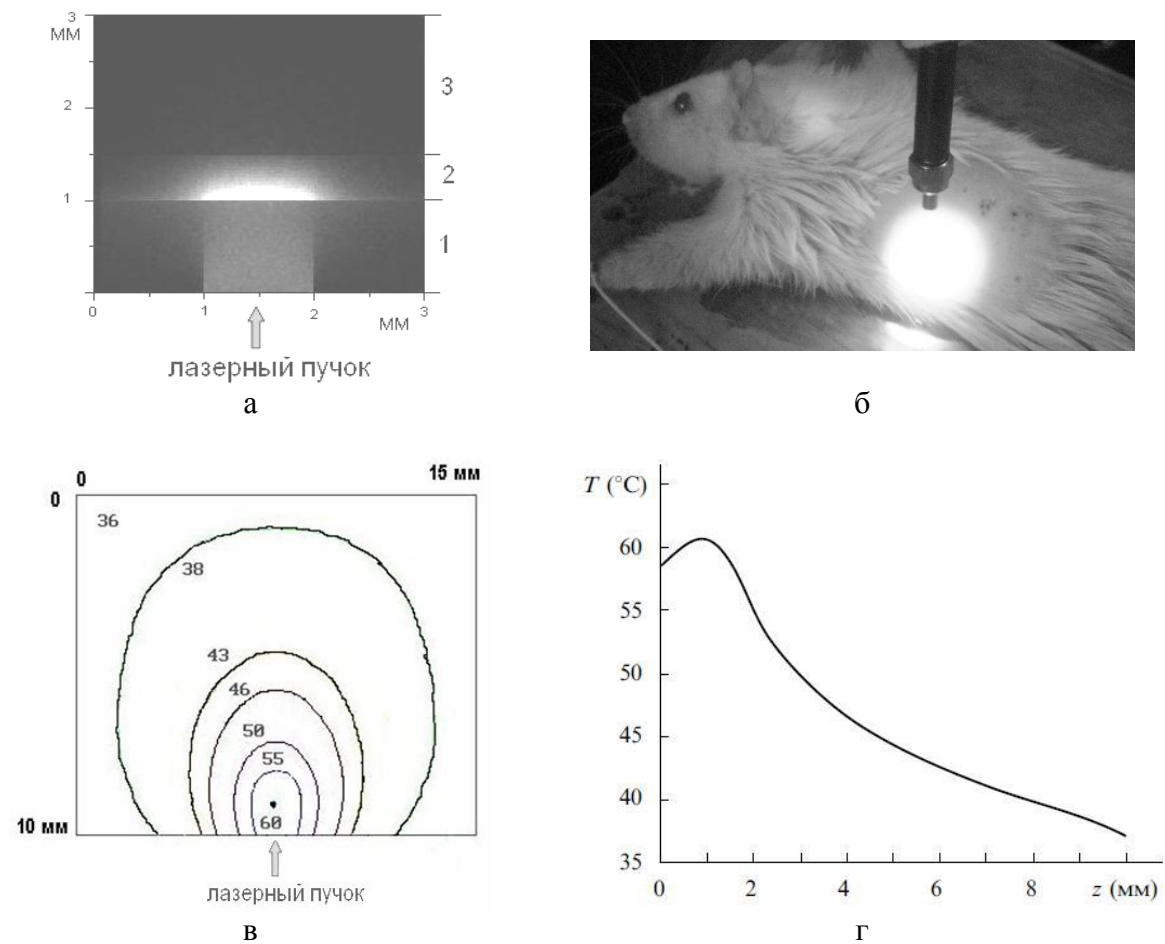
В работе исследованы концентрационные зависимости пространственного распределения поглощенной энергии лазерного излучения в системах, содержащих золотые наночастицы. Показано, что увеличение концентрации наночастиц приводит к существенным изменениям пространственного распределения поглощенной мощности (рис.11). Полученные в результате численного моделирования температурные распределения хорошо согласуются с результатами экспериментов и свидетельствуют о том, что при высокой концентрации частиц область повышенной температуры локализована вблизи поверхности и нагрева нижележащих слоев почти не происходит. Существенным результатом данного моделирования является также подтверждение того факта, что вследствие поверхностной теплоотдачи даже при равномерном распределении наночастиц в среде максимальный нагрев может наблюдаться не на поверхности слоя, а на некоторой глубине. Еще более выражены эти эффекты при неравномерном распределении наночастиц в исследуемом объеме.



**Рис. 11** Результаты математического расчета пространственного распределения поглощенной энергии лазерного излучения (а,г) суспензии наночастиц в эппендорфе, результаты расчета тепловых полей (б,д), результаты экспериментального нагрева суспензии наночастиц в эппендорфе (в,е) для различных концентраций: (а,б,в) -  $5 \cdot 10^9$  шт/мл; (г,д,е) -  $1 \cdot 10^9$  шт/мл.

Экспериментальные исследования включали в себя измерение пространственного распределения температуры суспензии золотых частиц различной концентрации в пробирках типа эппендорф и биотканях при различной глубине введения наночастиц. Для бесконтактного измерения и регистрации пространственного распределения температуры исследуемых объектов в работе использовался ИК тепловизор IRISYS 4010 (InfraRed Integrated System Ltd, Великобритания). Для объективного контроля температуры при лазерном воздействии необходимо, чтобы на результаты тепловизионных измерений не влияло рассеянное лазерное излучение. Данное условие выполняется, так как диапазон длин волн, воспринимаемых тепловизором IRISYS 4010, составляет 8-14 мкм, а длина волны используемого в данной работе полупроводникового лазера равна 810 нм. Излучение лазера распространялось параллельно оси кюветы, термограммы регистрировались с ее боковой стороны. Такая конфигурация позволяет получить профиль распределения температуры по глубине кюветы. Результаты данного эксперимента необходимы для оптимизации методики лазерной гипертермии поверхностных и подповерхностных опухолей





**Рис.12** Результаты моделирования пространственного распределения поглощенной энергии лазерного излучения (а) для лазерного термолиза (б), результаты расчета тепловых полей (в, г),.

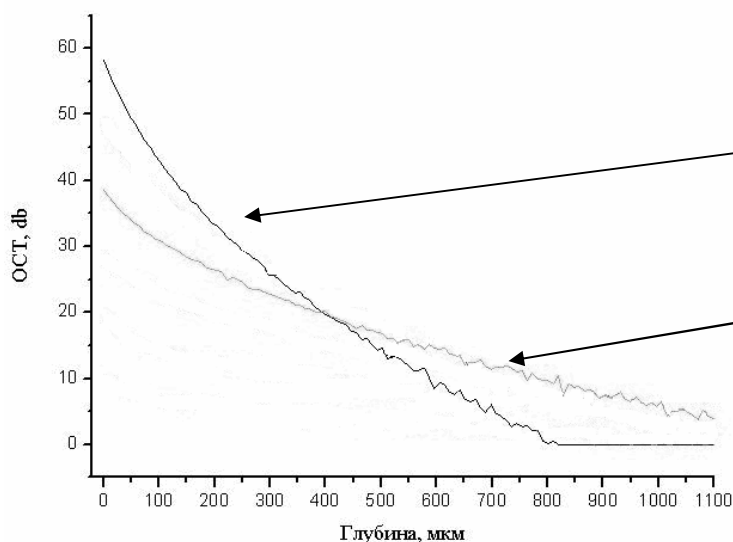
Для диагностики новообразований применяются различные методики зондирования биоткани лазерным излучением, в частности, оптическая низко-когерентная томография (ОКТ). Для контрастирования ОКТ изображений новообразований, слабо отличающихся по своим оптическим свойствам от нормальной биоткани, используются агенты, сильно отличающиеся от биоткани по оптическим свойствам. Такими агентами могут служить золотые наночастицы, селективно накапливающиеся в опухолевой ткани. В работе автором разработана математическая модель, позволяющая провести численное моделирование распространения зондируемого излучения в среде и рассчитать величину сигнала обратного рассеяния низко-когерентного томографа. Сигнала обратного рассеяния ОКТ рассчитывается по формуле

$$I_D = I_D^{const} + \int_{-4,24l_c}^{4,24l_c} \sqrt{R(\xi + h)} \exp\left(-\frac{\xi^2}{l_c^2}\right) d\xi \quad (7)$$

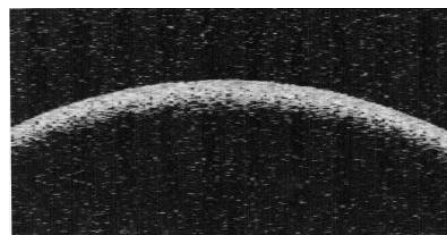
где  $I_D^{const}$  - постоянная величина зависящая от зондирующего пучка,  $R(x)$  - коэффициент отражения образца зависящий от длины оптической пути света в образце  $x$ ,  $h$  - смещение зеркала,  $l_c$  - длина когерентности света.  $R(x)$  рассчитывается с помощью метода Монте-Карло.

Были проведены численные эксперименты по моделированию сигнала обратного рассеяния для ОКТ рассеивающих систем с различной концентрацией золотых наночастиц. Показано, что метод ОКТ позволяет визуализировать наночастицы в биоткани на глубине до 2 мм. Полученные результаты свидетельствуют, что в коллоидном растворе золотых наночастиц с концентрацией более  $10^9$  /мл сигнал ОКТ сильно убывает по глубине (рис. 13) и

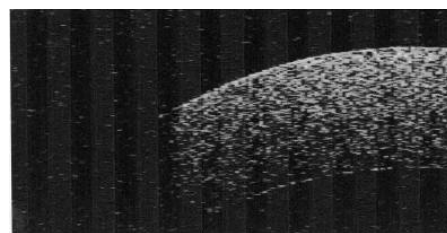
получаемое ОКТ изображение дает искаженную информацию о пространственном распределении наночастиц.



**Рис. 13.** Сигнала обратного рассеяния НКТ от 1мм слоя наночастиц 140/15 для различных концентраций.



а



б

**Рис. 14.** Экспериментальные данные низкокогерентной томографии 1мм слоя наночастиц 140/15 для концентраций  $n$ : (а) –  $n = 4 \cdot 10^{10}$ , (б) –  $n = 0.25 \cdot 10^{10}$  [11]

Сравнение экспериментальных и теоретических данных подтверждает, что разработанная методика адекватно описывает экспериментальные результаты.

Визуально наблюдаемый цвет объекта является легко доступной характеристикой, содержащей информацию о свойствах и структуре рассеивающего объекта. В работе проведено численное моделирование цветовых характеристик дисперсных систем с плазмонно-резонансными наночастицами и количественное исследование цветовых характеристик в зависимости от концентрации, оптической толщины и условий освещения.

Детально исследованы цветовые характеристики рассеяния наночастиц, используемых в темнопольной микроскопии, применительно к различным схемам темнопольных микроскопов. Представлены диаграммы цветовых характеристик наночастиц различного размера, позволяющие оптимизировать цветовые различия в темнопольном микроскопе при проведении экспериментальных исследований локализации одновременно нескольких типов наночастиц, конъюгированных с соответствующими биологическими векторами.

#### **Основные результаты и выводы:**

1. Разработан комплекс программ, позволяющий рассчитывать спектральные характеристики биоткани, содержащей наночастицы, с учетом структуры наночастиц, степени агрегации и эффектов многократного светорассеяния.
2. С помощью разработанного комплекса программ проведено моделирование пространственной плотности поглощенных фотонов в биоткани для оценки тепловых полей.
3. Разработана методика количественного моделирования сигнала низкокогерентного томографа, верифицированная по экспериментальным результатам.
4. Получены оценки влияния многократного рассеяния и геометрии эксперимента на цвет различных наночастиц в темнопольной микроскопии.
5. Показано, что многократное рассеяние и взаимодействие золотых наночастиц с частицами биоткани может значительно увеличивать эффективность поглощения света наночастицами. Получено экспериментальное подтверждение эффекта усиления поглощения в биоткани.



6. Проведены экспериментальные исследования температурных полей в модельных системах при различной концентрации наночастиц и методом компьютерного моделирования получены количественные оценки эффектов насыщения поглощения и экранирования.

#### Список цитированных работ:

1. Khlebtsov N.G., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Melnikov A.G. Spectral extinction of colloidal gold and its biospecific conjugates \ Journal of colloid and interface science. – 1996. – V.180. – P.436–445
2. Трачук Л.А. Оптические свойства наночастиц золота и серебра в связи с задачами биодиагностики: Дисс...канд. физ.-мат. наук. - Саратов, 2007. - 138 с.
3. Хлебцов Н.Г. Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом \ Квантовая электроника. – 2008. - Т.38, №6. –С. 504-529.
4. Mishchinko M.I., Travis L.D., Lalis A.A. Scattering, absorption and emission of light by small particles. – New York: Cambridge university press, 2002. – 448 pp.
5. Doicu A., Wriedt T., Eremin Y.A. Light Scattering by Systems of Particles. – Berlin: Springer, 2006. – 324 pp.
6. Xu Y.-L. Electromagnetic scattering by an aggregate of spheres: far field \ Applied optics. – 1997. – V.36, №36. – pp. 9496-9508
7. The Multiple Sphere T Matrix Fortran-90 Code [Electronic resource] / D.W. Mackowski, 2011. – v.1.1. – Режим доступа: <http://www.eng.auburn.edu/users/mackodw/scatcodes/index.html>
8. Оптическая биомедицинская диагностика. В 2 т. Т. 1 / Пер. с англ. под ред. В.В. Тучина. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. - 560 с.
9. Malynych S., Chumanov G. Light-induced coherent interactions between silver nanoparticles in two-dimensional arrays \ J. Am. Chem. Soc. - 2003. - V.125. - P. 2896-2898.
10. Хлебцов Б.Н., Ханадеев В.А., Хлебцов Н.Г. Коллективные плазмонные резонансы в монослое металлических наночастиц и наноболочек \ Оптика и спектроскопия . - 2008. - Т. 104, №2. - С.324-337.
11. Акчурин Г.Г. ИК лазерная инактивация клеток и фотоповреждений биотканей, сенсibilизированных плазмонно-резонансными золотыми наночастицами и красителями: Дисс...канд. физ.-мат. наук. - Саратов, 2009. - 154 с.

#### Список работ, опубликованных по теме диссертации:

##### Статьи в изданиях перечня ВАК РФ

1. Maksimova I.L., Akchurin G.G., Khlebtsov B.N., Terentyuk G.S., Akchurin G.G.Jr., Skaptsov A.A., Ermolaev I.A., Skaptsov A.A., Soboleva E.P., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V. Near-infrared laser photothermal therapy of cancer by using gold nanoparticles: Computer simulations and experiment \ Medical Laser Application. - 2007. - V.22. – P.199-206
2. Максимова И.Л., Акчурин Г.Г., Скапцов А.А., Терентюк Г.С., Хлебцов Б.Н., Акчурин Г.Г.мл., Ермолаев И.А., Ревзина Е.М., Тучин В.В, Хлебцов Н.Г Лазерный фототермолиз биотканей с использованием плазмонно- резонансных наночастиц \ Квантовая электроника. - 2008. - Т.38., №6. - С. 536–542
3. Khanadeev V.A., Khlebtsov B.N., Staroverov S.A., Skaptsov A.A., Vidyasheva I.V., Ileneva E.S., Bogatyrev V.A., Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Quantitative cell bioimaging using gold-nanoshell conjugates and phage antibodies \ J. Biophoton. 2010. p. 1-10

##### Статьи и тезисы докладов

1. Скапцов А.А., Максимова И.Л. Влияние многократного рассеяния на цветовые характеристики слоистых дисперсных систем применительно к модели радужной оболочки глаза \ Альманах клинической медицины. Т.ХII, Вторая Троицкая

- конференция "Медицинская физика и инновации в медицине". Под ред. В.И.Шумского. - 2006. – С.140-141
2. Максимова И.Л., **Скапцов А.А.** Цветовые характеристики дисперсных систем // Проблемы оптической физики: Материалы 9-ой международной научн. Школы по оптике, лазерной физике и биофизике. Саратов: Изд-во «Новый ветер» - 2006. – С.123-129
  3. Maksimova I. L., Terentyuk G. S., Genina E. A., **Skaptsov A.A.**, Tuchin V.V., Khlebtsov V. N., Bogatyrev V. A., Dykman L. A., Khlebtsov N. G. Diagnostic potentialities of plasmon-resonant nanoparticles as contrast agents for the diffuse back scattering spectroscopy of biotissues // Proc. SPIE. - 2007. - V.6536. - P.65360-65370
  4. Максимова И.Л., Акчурин Г.Г., **Скапцов А.А.**, Ревзина Е.М., Рябухо В.П., Терентюк Г.С., Тучин В.В., Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г. Использование наночастиц для контрастирования злокачественных новообразований при оптических методах диагностики (низкокогерентная томография, спектроскопия диффузного отражения) // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. - Т.7, №1. - С.30-42
  5. Максимова И.Л., **Скапцов А.А.** «Программа расчета пространственного распределения поглощенных фотонов в дисперсной слоистой системе, содержащей золотые наночастицы» Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2008610607.
  6. Максимова И.Л., Богатырев В.А., Тучин В.В., Дыкман Л.А., Хлебцов Н.Г., Хлебцов Б.Н., Акчурин Г.Г., **Скапцов А.А.**, Терентюк Г.С., Ермолаев И.А., Акчурин Г.Г.мл, Ревзина Е.С. Разработка нанотехнологии лазерного селективного фототермолиза и контрастирования злокачественных новообразований на основе использования плазмонно-резонансных наночастиц // Отчет по НИР рег. номер темы 0120.0 801037, инвентарный № 0220.0 800223 в ЦИТиС, 178с.
  7. **Скапцов А.А.** Компьютерное моделирование диффузии фотонов с использованием золотых наночастиц для контрастирования сигнала в низкокогерентной томографии // Проблемы оптической физики: Материалы 11-ой Междунар. Мол. Научной Школы по оптике, лазерной физике и биофизике. Саратов: Изд-во «Новый ветер». – 2008. – с.139-145
  8. Akchurin G.G.; Maksimova I.L.; **Skaptsov A.A.**, Rybukho V.P.; Lychagov V.V.; Khlebtsov B.N.; Khlebtsov N.G.; Akchurin G.G., Jr., Kolbenev I.O.; Maksimov V.Y.; Naumova O.G.; Terentyuk G.S.; Tuchin V.V. Dynamic of gold nanoparticles labeling studied on the basis of OCT and backscattering spectra of tissues and phantoms // Proc. SPIE. - 2008. - V.6855. - p.68550-68560
  9. Akchurin G.G., Akchurin G.G. Jr., Maksimova I.L., **Skaptsov A.A.**, Terentyuk G.S., Khlebtsov B.N., Khlebtsov N.G., Tuchin V.V. Three dimensional dynamics of temperature fields in phantoms and biotissue under IR laser photothermal therapy using gold nanoparticles and ICG dye // Proc. of SPIE. – 2010. - V.7563. - p.75630-75637
  10. Акчурин Г.Г., Акчурин Г.Г. мл., Абрамова И.В., Кочубей В.И., Максимова И.Л., Наумова О.Г., **Скапцов А.А.** Способ диагностики скрытых изображений в художественных картинах. Патент на изобретение RU 2403559 С1, 10.11.2010 Бюл. №31.
  11. Терентюк Г.С., Иванов А.В., Полянская Н.И., Максимова И.Л., **Скапцов А.А.**, Хлебцов Б.Н., Хлебцов Н.Г. Экспериментальное исследование лазерного фототермолиза с золотыми плазмонно-резонансными наночастицами. // Российский биотерапевтический журнал. - 2010. - Т.9, №3. – С.24-25

---

Формат 60x84 1/16. Гарнитура Times New Roman 8,  
Объем 1 п.л. Тираж 100.

---

Отпечатано в 3 корпусе СГУ  
Саратов, Астраханская, 83