

О ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМОННОЙ ФОТОТЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

К.А. Молдосанов, А.А. Сорокин, З.П. Камарли

Показано, что примеси переходных 3d-металлов в наночастицах золота, используемых в плазмонной фототермальной терапии злокачественных опухолей, способны повысить интенсивность поглощения электромагнитного излучения. Предложены сплавы для реализации этого физического механизма.

Ключевые слова: плазмон; опухоль; наночастица; терапия; поглощение.

В конце 1990-х – начале 2000-х годов с развитием нанотехнологий появился новый метод терапии злокачественных опухолей – *плазмонная фототермальная терапия* [1–3].

Суть метода: путём инъекций в кровь лабораторного животного вводится препарат, содержащий наночастицы золота (их размер: 10–300 нм). Золото выбрано как нейтральный, химически инертный по отношению к биологической ткани металл, который не адсорбируется на нормальных, здоровых тканях внутренней среды и форменных элементах крови. В ткани же злокачественной опухоли наночастицы золота удаётся аккумулировать. Известно, что при росте опухоли в ней быстро образуется множество кровеносных сосудов, питающих опухоль кровью и обеспечивающих её рост; причём эти сосуды имеют множество дефектов, крутых изгибов и трещин – в них и накапливаются наночастицы золота. В течение нескольких часов аккумулируется достаточное количество наночастиц, чтобы начать терапию.

Терапия состоит в освещении опухоли с накопленными наночастицами инфракрасным

излучением лазера сквозь кожу (глубина проникновения лазерного света ближнего инфракрасного диапазона в биологической ткани – до 8–10 см, в зависимости от типа ткани). Наночастицы золота поглощают свет лазера (на них возбуждаются так называемые *поверхностные плазмоны* – кванты осцилляций поверхностной плотности заряда) и преобразуют световую энергию в теплоту. Нагреваясь до температуры 43–46°C, наночастицы убивают расположенные вокруг них раковые клетки. Преобразование света лазера в теплоту в наночастицах столь эффективно, что нескольких минут освещения достаточно, чтобы раковые клетки опухоли погибли.

Достоинства метода:

- полностью неинвазивное освещение светом лазера;
- метод нетоксичен, поэтому побочные эффекты отсутствуют.

Предлагаем физический подход, который позволил бы усовершенствовать метод, в результате чего можно было бы при прочих равных условиях (при прежней мощности лазера) обе-

спечить плазмонную фототермальную терапию опухолей, лежащих в организме на больших глубинах. Кроме того, это позволило бы повысить температуру нагрева наночастиц золота, снизить время накопления их в опухоли, уменьшить время облучения, уменьшить количество вводимых с инъекцией наночастиц золота. Возможно, в некоторых случаях это позволило бы расширить возможности лечащих врачей.

Наш подход заключается в использовании наночастиц не чистого золота, а золота с примесными металлами, что обеспечило бы более интенсивное рассеяние электронов и преобразование световой энергии лазера в теплоту, а в результате – повысить температуру нагрева наночастиц. По-видимому, с выбором оптимального состава золотого сплава для наночастиц ещё не экспериментировали.

Покажем, что количество теплоты, генерируемое в скин-слое металла внешним электромагнитным излучением с длиной волны λ , пропорционально интенсивности рассеяния электронов в этом металле.

Диссипация энергии в этом случае характеризуется усреднённой по времени плотностью мощности потерь электрического поля [4]:

$$\langle P \rangle_t = (1/2) \times \sigma'(\omega) \times |E|^2, \quad (1)$$

где $\sigma'(\omega)$ – действительная часть комплексной электропроводности металла, а E – напряженность электрического поля световой волны, проникшей в скин-слой металлической поверхности.

Величина высокочастотной электропроводности $\sigma(\omega)$ выражается через статическую электропроводность σ_0 следующим образом:

$$\sigma(\omega) = \sigma_0 / (1 - i \times \omega \times \tau),$$

где $\sigma_0 = (n \times e^2 \times \tau) / m$ – электропроводность на постоянном токе; τ – среднее время между двумя последовательными актами рассеяния электронов в металле.

Выделяя выражение для действительной части комплексной электропроводности $\sigma'(\omega)$, получим: $\sigma'(\omega) = \sigma_0 \times (1 + \omega^2 \times \tau^2)$. Оценим теперь порядок величины $\omega^2 \times \tau^2$ в знаменателе этой формулы.

Примем для оценки, что длина волны лазерного излучения λ равна 800 нм – это середина диапазона длин волн, соответствующих окну прозрачности биологической ткани. Соответствующая этой средней длине волны угловая частота равна $\omega = (2\pi \times c) / \lambda \approx 2,4 \times 10^{15} \text{ c}^{-1}$.

Для наночастиц золота при температуре 36,6°C среднее время τ между двумя последовательными актами рассеяния электронов равно $2,5 \times 10^{-14} \text{ c}$ [5]. Тогда величина $\omega^2 \times \tau^2$ равна $3,6 \times 10^3$,

что намного больше единицы. (Мы здесь пренебрегли дисперсией величины τ , для оценок это допустимо. Вообще же, величина τ зависит от частоты ω , поэтому при оценке величины $\omega^2 \times \tau^2$ здесь следовало бы использовать значение τ для частоты $\omega \approx 2,4 \times 10^{15} \text{ c}^{-1}$, а не для $\omega = 0$. При частотах инфракрасного диапазона величина τ уменьшится по сравнению с τ для $\omega = 0$, но неравенство $\omega^2 \times \tau^2 \gg 1$ будет выполняться).

Поэтому в знаменателе выражения $\sigma'(\omega) = \sigma_0 / (1 + \omega^2 \times \tau^2)$ можно пренебречь единицей, и выражение примет вид: $\sigma'(\omega) \approx \sigma_0 / (\omega^2 \times \tau^2)$. Выразим здесь величину σ_0 через объёмную плазменную частоту ω_p , используя выражение:

$$\omega_p^2 = 4\pi (n \times e^2 / m),$$

где n – концентрация электронов в металле; e – заряд электрона; m – масса электрона. Отсюда $(n \times e^2 / m) = \omega_p^2 / 4\pi$, тогда $\sigma_0 = (n \times e^2 \times \tau) / m = (\omega_p^2 / 4\pi) \times \tau$, а выражение для действительной части комплексной электропроводности металла примет вид:

$$\sigma'(\omega) \approx \sigma_0 \times (\omega^2 \times \tau^2) = (1/4\pi) \times (\omega_p / \omega)^2 \times (1/\tau) = (1/4\pi) \times (\lambda / \lambda_p)^2 \times (1/\tau),$$

где λ_p – длина волны объёмных плазменных волн в металле. Отсюда и следует, что для того, чтобы сделать более эффективным лазерный нагрев наночастиц в опухоли, следует уменьшать величину τ – среднее время между актами рассеяния электронов в металле наночастицы.

Это можно обеспечить, вводя в металл наночастицы атомы специальных примесей, увеличивающих интенсивность рассеяния электронов.

Формулу (1) можно представить теперь в виде:

$$\langle P \rangle_t \approx (|E|^2 / 8\pi) \times (\lambda / \lambda_p)^2 \times (1/\tau). \quad (2)$$

Здесь $(|E|^2 / 8\pi)$ – объёмная плотность энергии электрического поля, то есть энергия, заключённая в единице объёма электрического поля в металле (наночастице). E – напряжённость электрического поля лазерного излучения в месте расположения опухоли.

Примечание: вышеприведённое рассмотрение справедливо для скин-слоя массивного металла. В наночастицах, размер которых меньше или близок к глубине скин-слоя, это тем более справедливо, и формула (2) применима для теплоты, выделяемой в объёме наночастицы.

Известно [6], что атомы переходных 3d-металлов, растворённые в золоте, приобретают локализованные магнитные моменты, что вызывает интенсивное рассеяние электронов, выражающееся в росте удельного сопротивления сплавов Au с 3d-металлами. Это видно из дан-

Химический состав и удельное сопротивление сплавов Au и 3d-металлов

Металл или сплав	Удельное сопротивление при 20°C, 10 ⁻⁶ Ом·см	Источник	Примечание
Au	2,45	[7]	
Au-23%at.Fe	95	”	
Au- 2%Cr	33	[8]	
Au-5%Ni	12,3	”	Марка сплава: ЗлН-5
Au-10%Ni	27	”	
Au-7,5%Ni-1%Cu	18	”	Марка сплава: ЗлНМ7,5-1
Au-2%Ni-2,5%Fe-2,5%Mn	69	”	

ных таблицы, в которой резко выделяется сплав *Au-2%Cr*. Действительно, всего 2 процента атомов хрома, внесённых в золотую матрицу, вызывают рост интенсивности рассеяния электронов более, чем в 13 раз! Согласно формуле (2), соответственно возрастёт и скорость диссипации энергии.

Возможно, благодаря повышенному поглощению, и, как следствие, более высоким температурам нагрева, рассмотренные здесь сплавы могли бы найти применение в методиках раннего диагностирования опухолей.

Рассмотренная здесь оценка означает, что при той же мощности лазера (при той же объёмной плотности энергии электрического поля) и прежней длине волны излучения можно:

- повысить температуру нагрева наночастиц и сократить время облучения;
- производить терапию опухолей, находящихся в организме пациента на больших расстояниях от поверхности тела;
- уменьшить время накопления наночастиц;
- использовать меньшее число инъекций с наночастицами золота.

Это означает и то, что для нагрева наночастиц до тех же температур (43–46°C) можно было бы применять лазеры меньшей мощности.

Очевидно, что применима и комбинация этих приёмов – у врача появляется поле возможностей.

Очевидно, высокое удельное сопротивление у сплава *Au-2%Ni-2,5%Fe-2,5%Mn* объясняется появлением локализованных магнитных моментов у атомов *Fe* и *Mn* (атомы *Ni* не приобретают магнитного момента в золоте [6]).

Возможно, для практического применения представлял бы интерес и сплав *Au-2%Ni-2,5%Fe-2,5%Mn* с удельным сопротивлением 69 мкОм·см или даже *Au-23%at.Fe* с 95 мкОм·см.

В приведённых выше оценках мы показали, что выделение теплоты в объёме наночастиц золота можно повысить, выбирая приемлемый сплав золота. Но при этом мы не учитывали, что на поверхностях золота могут возбуждаться поверхностные плазмоны – основной побудительный мотив использования наночастиц в терапии опухолей.

Энергия лазерного излучения, затрачиваемая на возбуждение поверхностных плазмонов, будет **дополнительно** нагревать наночастицы. Электроны, участвующие в когерентных плазменных осцилляциях, при рассеянии на ионах золота или дефектах решётки будут передавать им энергию, полученную в электрическом поле лазерного излучения. И в этом случае, чтобы быстрее “разваливать” поверхностные плазмоны (то есть интенсивнее отбирать энергию, запасённую в плазмонах, и быстрее превращать её в теплоту), также выгодно вносить в золото примеси, способствующие повышению вероятности рассеяния осциллирующих электронов поверхностного заряда.

Ещё одно обстоятельство, способное повысить интенсивность рассеяния электронов – выбор размера наночастиц близким к средней длине свободного пробега l электронов в золоте или его сплаве. Тогда электроны, рассеиваясь на естественном дефекте решётки – поверхности наночастицы – будут дополнительно нагревать наночастицу. Оценим длину свободного пробега электронов в золоте (то есть предпочтительный размер наночастицы):

$$l = v_F \times \tau,$$

где v_F – фермиевская скорость электронов в золоте, $1,4 \cdot 10^8$ см/с; τ – время релаксации, рассчитанное по модели Друде, то есть среднее время между двумя последовательными актами рассеяния электронов; для золота при температуре 36,6°C величина τ равна $2,5 \cdot 10^{-14}$ с [5]. Отсюда: $l = 35$ нм.

В металлах влияние примесей особенно ощутимо вблизи объёмной плазменной частоты ω_p . На кривых зависимости отражательной способности от частоты падающего излучения ω помимо монотонного, близкого к размытому ступенчатому снижению отражательной способности вблизи значения ω_p , при частотах возбуждения поверхностных плазмонов ω_s будут наблюдаться резкие провалы отражения, отвечающие резонансному поглощению на поверхностных плазмонах. При этих частотах ω_s будет иметь место поглощение внешней энергии лазерного излучения как на электронах *объёма* наночастицы, так и на электронах *поверхности*. Обе составляющих поглощения можно повысить путём внесения в материал-матрицу наночастицы атомов примеси (во время приготовления наночастиц).

Литература

1. Link S. and El-Sayed M.A. Shape and size dependence of radiative, non-radiative and photothermal properties of gold nanocrystals. // Int. Reviews in Physical Chemistry, 2000. Vol. 19, No. 3. P. 409–453.
2. Jain P.K., Huang X., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. Review of some interesting surface plasmon resonance-enhanced properties of noble metal nanoparticles and their applications to biosystems // Plasmonics, 2007. No. 2, P. 107–118.
3. Huang X., Jain P.K., El-Sayed I.H., and El-Sayed M.A. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles // Lasers Med. Sci., 2008. No. 23, P. 217–228.
4. Grosse P. Freie Elektronen in Festkörpern, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1979.
5. Ашкрофт Н., Мермин Н. Физика твердого тела. Т.1. М.: Мир, 1979. С. 25.
6. Ашкрофт Н., Мермин Н. Физика твердого тела. Т. 2. М.: Мир, 1979. С. 301.
7. Благородные металлы. Справ. изд. / Под ред. Е.М. Савицкого. М.: Металлургия, 1984, С. 211.
8. Материалы в приборостроении и автоматике: Справочник / Под ред. Ю.М. Пятина. М.: Машиностроение, 1982.
9. Hyperhomocysteinemia is associated with coronary events in type 2 diabetes / A. Becker, P.J. Kostense, G. Bos et al. // J Intern Med. 2003. Vol. 253. P. 293–300.
10. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement / Bailey L.B., Gregory J.F. // J Nutr. 1999. Vol. 129. P. 148–160.
11. Rutherford JD, Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E, ed. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicines / Rutherford JD, Braunwald E. – 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992. 1293 p.