



Харківський національний університет радіоелектроніки

Факультет Електронної та біомедичної інженерії  
(повна назва)

Кафедра Фізичних основ електронної техніки  
(повна назва)

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 152 «Метрологія та інформаційно-вимірювальна техніка»  
(код і повна назва)

Тип програми освітньо-професійна  
(освітньо-професійна або освітньо-наукова)

Освітня програма «Лазерна і оптоелектронна техніка»  
(повна назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ:

Зав. кафедри \_\_\_\_\_  
(підпис)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р.

**ЗАВДАННЯ**  
НА АТЕСТАЦІЙНУ РОБОТУ

студентові Обозній Валерії Петрівні  
(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи Сучасні методи фотоніки для боротьби з злоякісними утвореннями

затверджена наказом університету від " 30 жовтня 2019 р. № 1576 Ст

2. Термін подання студентом роботи до екзаменаційної комісії 18 грудня 2019 р.

3. Вихідні дані до роботи: Принцип взаємодії лазерного випромінювання з біологічними тканинами. Довжина хвилі лазерного випромінювання ітербієвого волоконного лазера. Принцип утворення пористого кремнію.

4. Перелік питань, що потрібно опрацювати в роботі: 1. Лазери та лазерні системи для онкології. 2. Взаємодія лазерного випромінювання з онкологічними тканинами.

3. Використання наноконтейнерів пористого кремнію для доставки ліків. 4. Вибір типу лазера.

5. Перелік графічного матеріалу із зазначенням креслеників, схем, плакатів, комп'ютерних ілюстрацій

Кресленик загального виду; Волоконний ітербієвий лазер – А4

Кресленик деталі волоконний контролер поляризації– А3 – 1шт.

Кресленик деталі волоконний оптичний ізолятор – А4 – 1 шт.

Кресленик деталі розгалужувач – А4 – 1шт.

Демонстраційний матеріал – 14 шт.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № | Назва етапів роботи                                                                     | Терміни виконання етапів роботи | Примітка |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|
| 1 | Інформаційно-тематичний пошук та огляд літературних джерел лазерних методів в онкології | 04.11.19 – 20.11.19             | Виконано |
| 2 | Дослідження оптичних властивостей пористого кремнію                                     | 21.11.19 – 24.11.19             | Виконано |
| 3 | Аналіз використання наночасток пористого кремнію в терапії онкологічних захворювань     | 25.11.19 – 28.11.19             | Виконано |
| 4 | Підбір необхідного лазера для терапії                                                   | 29.11.19 – 01.12.19             | Виконано |
| 5 | Оформлення пояснювальної записки                                                        | 02.12.19 – 05.12.19             | Виконано |
| 6 | Оформлення графічних та демонстраційних матеріалів                                      | 06.12.19 – 08.12.19             | Виконано |
| 7 | Проходження нормоконтролю і отримання рецензії                                          | 09.12.19 – 11.12.19             | Виконано |
| 8 | Підготовка та захист атестаційної роботи                                                | 12.12.19 – 19.12.19             |          |

Дата видачі завдання 03 листопада 2019 р.

Студент \_\_\_\_\_  
(підпис)

Керівник роботи \_\_\_\_\_ проф., зав. каф. ФОЕТ Мачехін Ю.П.  
(підпис) (посада, прізвище, ініціали)

## РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка атестаційної роботи: 67 с., 28 рис., 8 табл., 2 додатки, 22 джерела.

ЛАЗЕР, ДОВЖИНА ХВИЛІ, СПЕКТР, БІОТКАНИНА, ЕНЕРГІЯ, НАНОКОНТЕЙНЕР, ВИПРОМІНЮВАННЯ, КРЕМНІЙ, ЛАЗЕРНА ХІРУРГІЯ.

Об'єкт дослідження – лазерне випромінювання, а саме його взаємодія з біологічними тканинами, та з наноконтейнерами кремнію.

Мета роботи – вивчення впливу лазерного випромінювання на різні біологічні тканини; аналіз сучасних методів для боротьби з злоякісними утвореннями; підбір оптимальних параметрів лазерного випромінювання для швидкого руйнування кремнію.

Метод – теоретичний з використанням ЕОМ.

В атестаційній роботі розглянуті лазерні технології в лікуванні онкології, особливу увагу приділено терапії онкологічних патологій з використанням наноконтейнерів. Запропоновано оптимальні параметри лазера для терапії онкологічних патологій з використанням наноконтейнерів пористого кремнію. Проведено моделювання вихідних характеристик ітербієвого волоконного лазера.

## **ABSTRACT**

Explanatory note of the performance appraisal: 67 pp., 28 fig., 8 table, 2 appendixes, 22 sources.

LASER, WAVE LENGTH, SPECTRUM, BIOTA TISSUE, ENERGY, NANO CONTAINER, RADIATION, SILICON, LASER SURGERY.

The object of the study is laser radiation, namely its interaction with biological tissues and with silicon nanocontainers.

The purpose of the work is to study the effect of laser radiation on various biological tissues; analysis of modern methods for combating malignant formations; selection of optimal laser radiation parameters for rapid silicon destruction.

The method is theoretical using a computer.

Laser technologies in the treatment of oncology are considered in the attestation work, special attention is paid to the treatment of oncological pathologies using nanocontainers. Optimal laser parameters for the treatment of cancer pathologies using porous silicon nanocontainers have been proposed. The initial characteristics of the ytterbium fiber laser are simulated.

## РЕФЕРАТ

Пояснительная записка аттестационной работы: 67 с., 28 рис., 8 табл., 2 приложения, 22 источника.

ЛАЗЕР, ДЛИНА ВОЛНЫ, СПЕКТР, БИОТКАНЬ, ЭНЕРГИЯ, НАНОКОНТЕЙНЕР, ИЗЛУЧЕНИЕ, КРЕМНИЙ, ЛАЗЕРНАЯ ХИРУРГИЯ.

Объект исследования – лазерное излучение, а именно его взаимодействие с биологическими тканями, и с наноконтейнерами кремния.

Цель работы – изучение влияния лазерного излучения на различные биологические ткани; анализ современных методов для борьбы с злокачественными образованиями; подбор оптимальных параметров лазерного излучения для быстрого разрушения кремния.

Метод – теоретический с использованием ЭВМ.

В аттестационной работе рассмотрены лазерные технологии в лечении онкологии, особое внимание уделено терапии онкологических патологий с использованием наноконтейнеров. Предложены оптимальные параметры лазера для терапии онкологических патологий с использованием наноконтейнеров пористого кремния. Проведено моделирование выходных характеристик иттербиевого волоконного лазера.

## ЗМІСТ

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Вступ.....                                                                                          | 9  |
| 1 Фізичні основи застосування лазерів в медицині.....                                               | 11 |
| 1.1 Оптичні властивості біологічних тканин.....                                                     | 11 |
| 1.2 Дія лазерного випромінювання на біологічну тканину в залежності від енергетики опромінення..... | 17 |
| 1.3 Тепловий вплив.....                                                                             | 17 |
| 1.4 Лазери для фотодинамічної терапії.....                                                          | 18 |
| 1.5 Флуоресцентна діагностика.....                                                                  | 20 |
| 1.6 Лазерна гіпертермія пухлин.....                                                                 | 20 |
| 1.7 Лазери в хірургії.....                                                                          | 23 |
| 1.7.1 CO <sub>2</sub> лазери в онкології.....                                                       | 23 |
| 1.7.2 Напівпровідникові лазери в онкології.....                                                     | 25 |
| 1.7.3 Олександритовий лазер.....                                                                    | 28 |
| 1.8 Переваги і недоліки застосування лазерної терапії при онкології.....                            | 30 |
| 2 Властивості наночастинок пористого кремнію.....                                                   | 31 |
| 2.1 Оптичні властивості пористого кремнію.....                                                      | 34 |
| 2.1.1 Фотолюмінесценція пористого кремнію.....                                                      | 34 |
| 2.1.2 Поглинання пористого кремнію.....                                                             | 37 |
| 3 Використання наночастинок пористого кремнію в терапії онкологічних захворювань.....               | 41 |
| 3.1 Підготовка і завантаження «контейнерів».....                                                    | 43 |
| 3.2 Цільова доставка «контейнера».....                                                              | 45 |
| 3.3 Відстеження «контейнерів» методом фотодинамічної терапії.....                                   | 48 |
| 3.4 Лазерний вплив на наноконтейнери кремнію.....                                                   | 52 |
| 3.4.1 Моделювання вихідних характеристик волоконного ітербієвого лазера.....                        | 52 |
| 3.4.2 Процес руйнування кремнію.....                                                                | 61 |
| 3.5 Механізм взаємодії ліків з онкоматеріалами.....                                                 | 64 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
|                                         | 8  |
| 3.6 Вивід кремнію.....                  | 64 |
| Висновки.....                           | 65 |
| Перелік джерел посилань.....            | 66 |
| Додаток А Графічний матеріал.....       | 68 |
| Додаток Б Демонстраційний матеріал..... | 74 |

## ВСТУП

Світлотерапія (фототерапія) має давню історію. Вже з античних часів в медицині з успіхом застосовується геліотерапія. З початку XIX століття геліотерапія активно використовувалася у Франції для лікування туберкульозу, рахіту, цинги, ревматизму, набряків та інших захворювань. З початку 60-х рр. XX століття в медицині отримав широкий розвиток новий спосіб фотолікування – лазерна терапія, коли було розпочато вивчення біологічної дії лазерного випромінювання. Одразу ж почались цілеспрямовані дослідження з вивчення можливостей лазерного випромінювання при лікуванні злоякісних новоутворень.

Лазерне випромінювання відрізняється від світла будь-яких інших відомих джерел монохроматичністю (має фіксовану довжину хвилі і частоту), когерентністю (впорядкованістю розподілу фази випромінювання в часі і просторі), поляризованістю і ізотропністю (орієнтація векторів напруженості електричних і магнітних полів світлової хвилі в площині, перпендикулярній світловому променю).

Сьогодні вже очевидно, що прогрес медичної науки і техніки, клінічної медицини в значній мірі визначається досягненнями в галузі квантової електроніки і, перш за все, невичерпними терапевтичними можливостями лазерного випромінювання. Більш того, за 50 років експериментально-клінічних досліджень біологічної дії лазерного випромінювання сформувалася специфічна науково-практична область – лазерна медицина, або лазерологія. Основними напрямками даної галузі є:

- лазерна діагностика;
- хірургія;
- фотодинамічна терапія;
- низькоінтенсивна лазерна терапія [1].

В даний час лазерні технології широко застосовуються для радикального і паліативного лікування доброякісних і злоякісних новоутворень, а також їх

діагностики. Це призвело до розробки та впровадження в клінічну онкологію широкого спектру лазерних технологій. Тепер найважливішим завданням фундаментальної і клінічної онкології є пошук нових способів терапії хворих, особливо пацієнтів, яким неможливо проведення радикального лікування. Саме тому основними завданнями даної атестаційної роботи є:

1. Вивчення впливу лазерного випромінювання на біологічні тканини.
2. Аналіз сучасних методів для боротьби зі злоякісними утвореннями.
3. Підбір оптимальних параметрів лазера для терапії онкологічних патологій з використанням наноконтейнерів пористого кремнію.
4. Моделювання вихідних характеристик ітербієвого волоконного лазера.

## 1 ФІЗИЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАЗЕРІВ В МЕДИЦИНІ

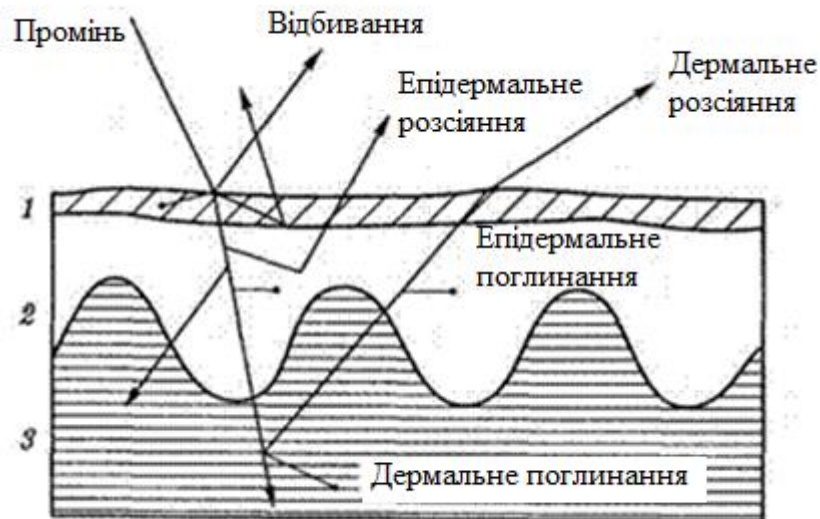
Дія лазерного випромінювання на біологічний матеріал обумовлено взаємодією фотонів з молекулами і з'єднаннями молекул тканини, наступними молекулярними процесами і біологічними реакціями. Характер і інтенсивність впливу випромінювання на біотканини залежать від:

- параметрів лазерного випромінювання (довжини хвилі  $\lambda$ , щільності потужності випромінювання  $q$ , тривалість опромінення  $\tau$ , частоти повторення впливу  $f$ ); до основних параметрів, які необхідно враховувати при аналізі умов впливу лазерного випромінювання на біологічне середовище, відносяться також поляризація і параметри лазерного пучка;

- властивості біологічної тканини, які є визначальними для умов взаємодії випромінювання із спектром поглинання поглинаючих речовин біологічної тканини, а саме спектральні лінії поглинання оптичного середовища [2].

### 1.1 Оптичні властивості біологічних тканин

Шкіра складається з рогового шару (товщиною 10 – 200 мкм), епідермісу (40 – 150 мкм) і дерми (1000 – 4000 мкм). Безпосередньо від поверхні зазвичай відбивається невелика частка випромінювання. Випромінювання проникає в роговий шар, в ньому частково поглинається (відповідно до умов закону Ламберта-Бугера [3]), частково розсіюється, частково проходить в епідерміс (якщо глибина проникнення випромінювання достатня). В епідермісі випромінювання також частково поглинається, частково розсіюється, частково проходить в дерму. У дермі випромінювання також частково поглинається (знову за умовами закону Ламберта-Бугера), частково розсіюється. Частина розсіяного випромінювання виходить над поверхнею шкіри, утворюючи дифузне відбите випромінювання як показано на рис.1.1.



1 – роговий шар;

2 – епідерміс;

3 – дерма.

Рисунок 1.1 – Перерозподіл енергії лазерного випромінювання при проходженні через шкіру

В залежності від довжини хвилі падаючого випромінювання, відбивається до 60 % випромінювання, і залежить це від різних причин:

- охолодження ділянки впливу знижує значення коефіцієнта відображення на 10 – 15 %;
- у жінок він на 5 – 7 % вище, ніж у чоловіків;
- у осіб старше 60 років нижча в порівнянні з молодими: збільшення кута падіння променя веде до зростання коефіцієнта відображення в десятки разів.

Істотний вплив на коефіцієнт поглинання надає колір шкірних покривів: чим темніше, тим цей параметр нижче, на пігментовані ділянки він становить 6 – 8 %.

Таким чином, істотною особливістю поширення випромінювання в біологічній тканині є поглинання випромінювання на окремих довжинах

хвиль, відповідних лініях поглинання. Поглинання випромінювання в біологічні тканини відбувається внаслідок того, що структура біологічної тканини має негомогенний характер, коміркова структура якої визначається різними показниками заломлення і, відповідно, рівнем поглинання в різних осередках і навколишнім середовищем. Поглинання біологічної тканини залежить від довжини хвилі лазерного випромінювання.

Глибина проникнення низькоенергетичного випромінювання в біооб'єкт залежить в першу чергу від тих довжин хвиль випромінювання, яка збігається з довжиною хвилі максимуму поглинання біосередовищ. Експериментальними дослідженнями встановлено, що проникаюча здатність випромінювання від ультрафіолетового до помаранчевого діапазону поступово збільшується від 1 – 20 мкм до 2,5 мм з різким збільшенням глибини проникнення в червоному діапазоні (до 20 – 30 мм), з піком проникаючої здатності в ближньому інфрачервоному (при довжині хвилі від 950 нм до 70 мм) і різким зниженням до часток міліметра в далекому інфрачервоному діапазоні. Максимум пропускання шкірою електромагнітного випромінювання знаходиться в діапазоні довжин хвиль від 800 нм до 1200 нм.

Поглинання низькоенергетичного лазерного випромінювання залежить від умов збігу довжини хвилі випромінювання з довжиною хвилі максимуму поглинання середовища. Так, в діапазоні довжин від 600 нм до 1400 нм, шкіра поглинає 25 – 40 % випромінювання, м'язи і кістки – 30 – 80 %, паренхіматозні органи (печінка, нирки, підшлункова залоза, селезінка, серце) – до 100 % (рис. 1.2); проте ці дані відповідають широкосмуговим джерелам випромінювання. В УФ діапазоні поглинання визначається вмістом білка, в ІЧ діапазоні – змістом води. Крім того, поглинання випромінювання гемопротеїнами, пігментами, нуклеїновими кислотами та іншими макромолекулами сильно залежить від довжини хвилі випромінювання.

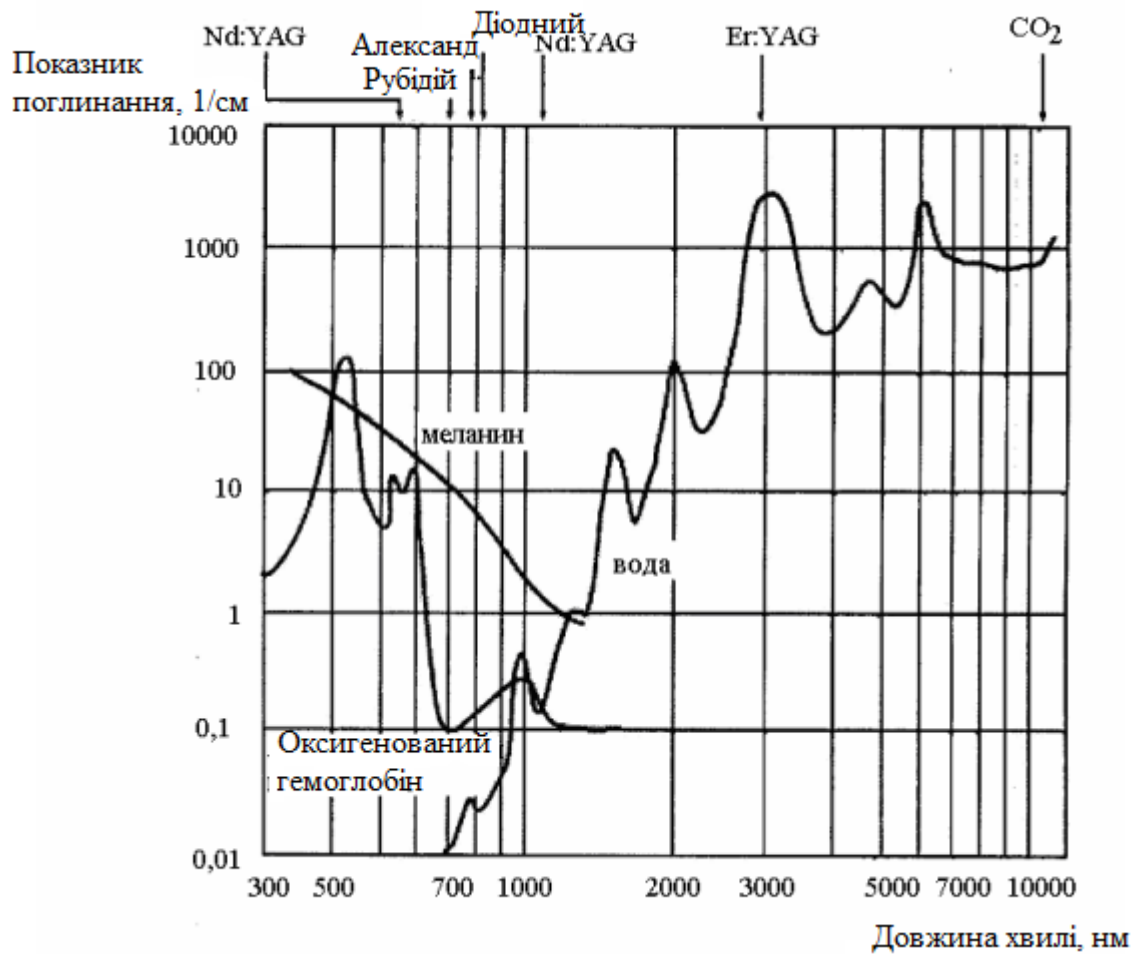


Рисунок 1.2 – Спектри поглинання основних хромофорів біотканини

Для успішного використання лазерів в медицині і розширення областей їх застосування важливими є спектральні характеристики поглинання різних тканин. На їх основі можна передбачити ефективність застосування різних лазерів і вибрати оптимальний. Такі лазери як Ar лазер, лазери на барвниках, Nd:YAG, Nd:YAG з подвоєнням частоти діють переважно на гемоглобін, меланін та інші органічні речовини і тому мають коагуляційний ефект. CO<sub>2</sub> і Er:YAG ( $\lambda = 2,9$  мкм) лазери, через високе поглинання їх випромінювання водою, підходять для розсічення тканини.

Наведені дані в табл. 1.1 показують, що випромінювання CO<sub>2</sub> лазера проникає в тканини на глибину всього лише 10 мкм. Вся його потужність поглинається в поверхневих пористих шарах. Випромінювання аргонowego

лазера вільно поширюється в воді, але в крові поглинається у верхньому шарі товщиною кілька десятків мікрон. Nd:YAG лазер займає проміжне положення при поширенні випромінювання в воді, в крові поглинання йде в шарі кілька міліметрів.

Таблиця 1.1 – Поглинання лазерного випромінювання в воді і в крові

| Лазер           | Показник поглинання, $\text{см}^{-1}$ |        | Середня глибина проникнення |        |
|-----------------|---------------------------------------|--------|-----------------------------|--------|
|                 | вода                                  | кров   | вода                        | кров   |
| CO <sub>2</sub> | $10^{-3}$                             | $10^3$ | 10 мкм                      | 10 мкм |
| Nd:YAG          | $10^{-1}$                             | 4      | 10 см                       | < 2 мм |
| Ar              | $10^{-3}$                             | 330    | 10 м                        | 30 мкм |

Для отримання спектральних характеристик поглинання випромінювання в тканинах використовуються методи оптичної спектроскопії. Зазвичай користуються спектрами пропускання, тому що їх простіше отримати. Але необхідно завжди пам'ятати про те, що в біологічних тканинах можливо інтенсивне розсіювання випромінювання. Воно, так само, як і поглинання, вносить свій внесок у зменшення пропускання. Наприклад, при впливі випромінювання Nd:YAG лазера на кров, невелика глибина проникнення випромінювання визначається не поглинаючими властивостями гемоглобіну, а інтенсивним розсіюванням випромінювання на клітинних елементах крові.

Якщо для конкретного медичного застосування лазер вже обраний (по спектральних характеристиках пропускання з урахуванням можливого розсіювання випромінювання), то для визначення результатів впливу необхідно оцінити характеристики поглинання випромінювання в даній тканини. Для довжин хвиль більше 10 мкм глибина проникнення випромінювання може бути розрахована на основі експоненціального закону: щільність потужності  $q$  колімованим пучком випромінювання, що пройшов через шар товщиною  $d$ , визначається співвідношенням:

$$q = q_0 e^{-\alpha d}, \quad (1.1)$$

де  $q_0$  – інтенсивність випромінювання на вході в речовину;

$\alpha$  – показник поглинання.

Для монохроматичного випромінювання довжиною хвилі  $\lambda$ :

$$\alpha = \frac{4\pi nk}{\lambda}, \quad (1.2)$$

де  $n$  і  $k$  – дійсна і уявна частини комплексного показника заломлення речовини.

Наведені співвідношення справедливі в тому випадку, коли поглинання набагато перевищує розсіювання. При наявності як поглинання, так і розсіювання, поширення випромінювання в речовині може бути описано рівнянням:

$$\frac{\partial q(r, z)}{\partial z} = -\gamma q(r, z), \quad (1.3)$$

де  $q$  – щільність потужності випромінювання колімованим пучком;

$r, z$  – координати, ( $z$  – напрям променя);

$\gamma$  – показник ослаблення (сума показників поглинання і розсіювання).

1.2 Дія лазерного випромінювання на біологічну тканину в залежності від енергетики опромінення

Дія лазерного випромінювання на біологічну тканину може бути різним у залежності від параметрів лазерного випромінювання. У припущенні, що довжина хвилі випромінювання така, що випромінювання добре поглинається в тканині, типи впливу лазерного випромінювання можуть бути представлені у вигляді областей на рис. 1.3.

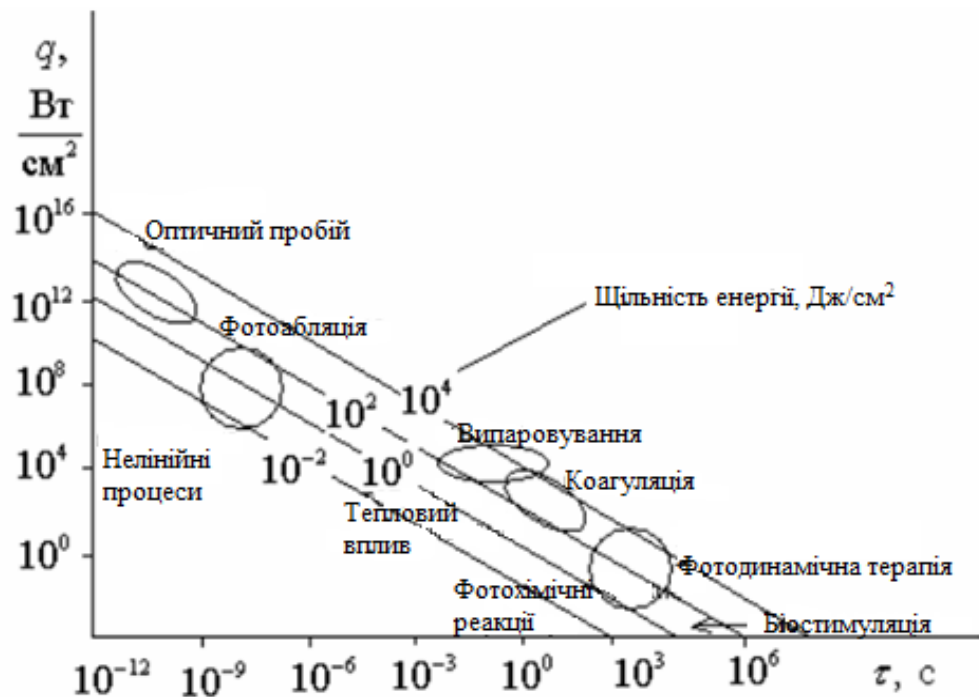


Рисунок 1.3 – Основні процеси в біотканині в залежності від енергетики впливу

### 1.3 Тепловий вплив

Особливістю впливу випромінювання на біотканини на відміну від звичайних матеріалів є те, що результат впливу випромінювання на біотканини залежить також від часу, протягом якого тканина перебуває в нагрітому стані. Цей час визначається часом впливу випромінювання, а також процесами перерозподілу тепла при охолодженні після припинення впливу. На рис.1 .4 наведена діаграма впливу температури і часу на незворотні зміни тканини.

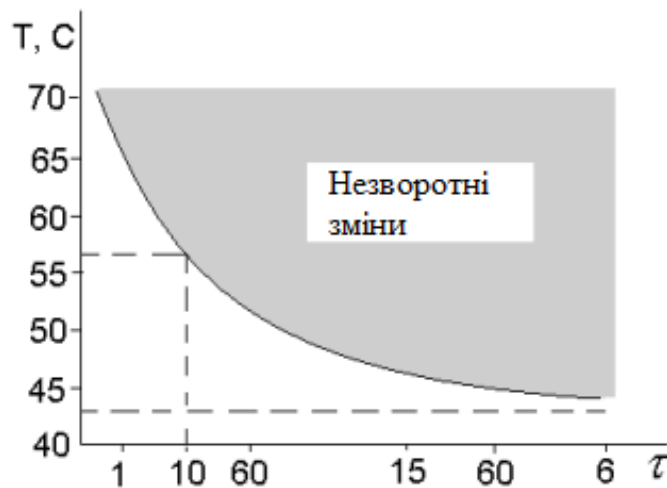


Рисунок 1.4 – Вплив температури і часу впливу на незворотні зміни тканини

При розрахунку результатів лазерного нагріву тканини необхідно враховувати, що оптичні, механічні та термічні властивості тканини змінюються в процесі її лазерного нагрівання. Зокрема, показник поглинання тканини різко збільшується при обуглюванні. В результаті значення температури, що досягається в області впливу поблизу поверхні, різко зростають, і процес нагріву стає суто нелінійним [2].

#### 1.4 Лазери для фотодинамічної терапії

Метод заснований на здатності фотосенсибілізаторів накопичуватися, більшою мірою, в злоякісних пухлинах і, при виборчому впливі лазерного опромінення, викликати пошкодження пухлини, тромбоз судин пухлини, стимуляцію локального протипухлинного імунітету. Вибірковість шкідливої дії на пухлину, відсутність виражених побічних реакцій, органозберігаюче лікування, можливість проведення повторних курсів лазерного опромінення, поєднання в одній процедурі діагностики і терапії якісно вирізняє ФДТ від традиційних методів лікування онкологічних хворих.

Використовувані лазери: напівпровідникові лазерні діоди з довжиною хвилі 0,81 мкм, 0,661 мкм, потужністю до 2 Вт.

Основне обмеження методу фотодинамічної терапії – глибина дії лазерного випромінювання. Використовувані фотосенсибілізатори в основному мають спектр фотодинамічного впливу з максимумами в області 620 – 690 нм. Проникність для випромінювання біологічних тканин в цьому діапазоні складає кілька міліметрів. Відомо, що максимальна проникність тканин знаходиться в далекій червоній і ближній ІЧ області 750 – 1500 нм і відповідає діапазону генерації ефективних, надійно працюючих і доступних лазерів. Створення та впровадження фотосенсибілізаторів, що забезпечують ефективну генерацію синглетного кисню в цій області спектра, могло б істотно розширити сферу застосування фотодинамічної терапії.

Вимоги до джерела світла для ФДТ:

- генерація світла з довжиною хвилі, відповідної піку поглинання фотосенсибілізатора, і достатньої потужності;
- перебудова довжини хвилі;
- можливість підведення світла до тканин по гнучким тонким світловодам;
- невисока вартість;
- портативність і зручність для клінічного застосування.

Використовувані в даний час для різних клінічних цілей фотосенсибілізатори вимагають досить високої щільності потужності для розвитку фотодинамічної реакції ( $100 - 400 \text{ мВт/см}^2$ ) і високої щільності енергії (дози світла,  $100 - 1000 \text{ Дж/см}^2$ ) для летального пошкодження пухлини. Для того щоб забезпечити прийнятний час лікування пацієнтів з пухлинами різних розмірів ( $> 10 - 200 \text{ см}^2$ ). Необхідне джерело світла з високою потужністю в кілька ват і вузькою смугою необхідної довжини хвилі (зазвичай 20 – 30 нм), щоб виключити гіпертермічний ефект і необхідність знеболювання при проведенні процедур ФДТ. Вихідна потужність джерела

світла в 2 – 5 Вт дозволяє домогтися необхідної щільності потужності при великих ураженнях [4].

### 1.5 Флуоресцентна діагностика

Флуоресцентна діагностика, виборче накопичення фотосенсибілізатора в тканині новоутворення, дає можливість його виявлення за характерною флуоресценцією з освітлювальної лазерним випромінюванням області. Для флуоресцентної діагностики рекомендується використовувати джерела лазерного випромінювання з довжинами хвиль генерації, відповідними максимумів смуг поглинання молекули фотосенсибілізатора. Найбільш сильна флуоресценція препаратів на основі похідних порфірину, до яких відноситься препарат фотогем і протопорфірин IX, і хлорин збуджується в синій області спектра в районі 400 нм. Дані препарати також мають смугу поглинання на 532 нм, в зеленій області спектра.

Лазери: друга гармоніка Nd:YAG лазера.

Механізм впливу: поглинання, збудження, світіння [1].

### 1.6 Лазерна гіпертермія пухлин

Суть методу полягає в створенні різниці температур, що призводить до виборчого перегріву і загибелі злоякісних клітин (рис. 1.5).

Температура 37° є нормальною для функціонування всіх систем, що забезпечують життєздатність клітини. При підвищенні температури вище 42°, пухлинні клітини поступово гинуть. Здорова ж клітина, в силу досконалості її адаптаційних можливостей і механізму терморегуляції, в повному обсязі зберігає всі свої функції.

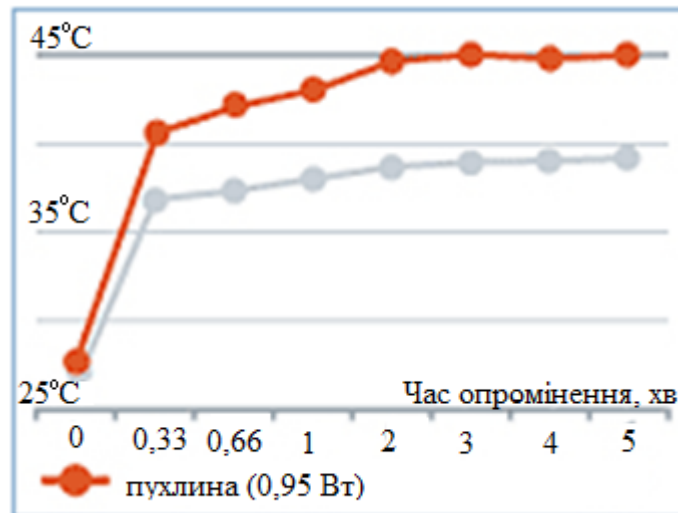


Рисунок 1.5 – Графік нагріву здорової клітини і пухлини, в залежності від часу опромінення

Лазерне випромінювання, що створюється апаратом серії Латус (рис. 1.6), має високу проникаючу здатність і нагріває пухлину як би зсередини, не пошкоджуючи навколишні тканини. У створенні різниці температур, що призводить до виборчого перегріву і загибелі злоякісних клітин, і полягає суть методу. Технічні характеристики медичного апарату серії Латус наведені в табл. 1.2.



Рисунок 1.6 – Лазерний медичний апарат серії Латус

Таблиця 1.2 – Технічні характеристики апарата серії Латус

| Робочі параметри                   |                                 |     |     |     |     |     |        |
|------------------------------------|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| Довжина хвилі випромінення, нм     | 661                             |     |     | 810 |     |     |        |
| Вихідна потужність, Вт             | 0,1                             | 1   | 2   | 3   | 4   | 6   | 10, 15 |
|                                    | 0,4                             |     | 3   |     |     |     |        |
| Діаметр оптичного волокна, мкм     | 200                             | 400 | 600 | 600 | 200 | 400 | 600    |
| Тип випромінювача                  | напівпровідникові лазерні діоди |     |     |     |     |     |        |
| Режим роботи                       | імпульсний та безперервний      |     |     |     |     |     |        |
| Тривалість імпульсів, с            | 0,05 – 10                       |     |     |     |     |     |        |
| Сквасність                         | 2 – 99                          |     |     |     |     |     |        |
| Експозиція, с                      | 1 – 1800                        |     |     |     |     |     |        |
| Загальні параметри                 |                                 |     |     |     |     |     |        |
| Вага, кг                           | 14,0                            |     |     |     |     |     |        |
| Габарити, мм                       | 370 x 500 x 170                 |     |     |     |     |     |        |
| Охолодження                        | повітряне                       |     |     |     |     |     |        |
| Діаметр транспортного волокна, мкм | 600                             |     |     |     |     |     |        |
| Діапазон робочих температур        | від +10° С до +30° С            |     |     |     |     |     |        |
| Мережа                             | 220 В / 50 Гц                   |     |     |     |     |     |        |

Істотним недоліком стандартної гіпертермії є відсутність вибіркової дії, оскільки поряд з пухлинними клітинами нагріваються здорові тканини навколо пухлини. З розвитком нанотехнологій гіпертермія отримала нові можливості. Для локалізації процесу гіпертермії все частіше застосовують термосенсібілізатори: магнітні або плазмонів-резонансні наночастинки, які вводять в кровотік або безпосередньо в пухлинний вузол. Накопичення наночастинок в пухлинній тканині різко підвищує градієнт температури між пухлиною і навколишніми здоровими тканинами, забезпечуючи локальність нагрівання. Це робить лазерну дію прицільною і знижує його негативний вплив на нормальні тканини [5].

### 1.7 Лазери в хірургії

Високоенергетичне лазерне випромінювання в медицині використовується як інструмент для безкровного розтину, випаровування і коагуляції м'яких тканин і слизових, деструкції судинних патологій,

хірургічної обробки лазерних ран. Принципова відмінність впливу лазерного скальпеля від дії звичайних приладів полягає, перш за все, в тому, що при використанні лазерного променя відсутній механічний контакт з оперованими тканинами, а зона термічного пошкодження в кілька разів менше. Рани, нанесені променем лазера, гояться без лейкоцитарної інфільтрації, що сприяє прискоренню процесів регенерації. Лазерне випромінювання, завдяки монохроматичності і когерентності має високу щільність потужності, що дозволяє вибірково впливати на патологічні тканини, без істотного пошкодження сусідніх тканин. Вплив променем лазера здійснюється з високою точністю на будь-які за розмірами ділянки біологічної тканини, на групи і окремі клітини.

#### 1.7.1 CO<sub>2</sub> лазери в онкології

CO<sub>2</sub> лазер набув найбільшого поширення в медичній практиці за рахунок можливості забезпечити широкий спектр впливів на біотканини – резекція, коагуляція, випарювання м'яких біотканин, пошарова і фракційна абляція м'яких біотканин, хірургічна обробка і санація ран.

Випромінювання CO<sub>2</sub> лазера сприймається біотканиною з самих верхніх шарів, що дозволяє забезпечити максимально делікатний, малоінвазивний, контрольований по глибині вплив, який виключає рецидиви (перегрів, рубцювання і т.д.) і як наслідок швидке відновлення і реабілітацію пацієнта після процедур.

Значною перевагою застосування CO<sub>2</sub> лазера в хірургії перед іншими типами лазерів є можливість його роботи з операційним мікроскопом, в результаті чого значно розширюються можливості застосування і підвищується ефективність лікування. Технічні характеристики лазерного апарату «Л'Мед-1» (рис. 1.7) на основі CO<sub>2</sub> лазера наведені в табл. 1.3.



Рисунок 1.7 – Лазерний апарат «Л'Мед-1» на основі CO<sub>2</sub> лазера

Таблиця 1.3 – Технічні характеристики лазерного апарату «Л'Мед-1»

| Параметр                                                                      | Значення                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип лазера                                                                    | відпаяний хвильоводний CO <sub>2</sub> лазер з ВЧ накачуванням в металевому корпусі |
| Довжина хвилі випромінювання, мкм                                             | 10,6                                                                                |
| Доставка випромінювання до біотканини                                         | через семідзеркальний шарнірний маніпулятор                                         |
| Довжина маніпулятора, мм                                                      | 1 200                                                                               |
| Діаметр плями на біотканині, мкм                                              | 200                                                                                 |
| Режими роботи:                                                                | безперервний<br>імпульсно-періодичний<br>суперімпульсний                            |
| Вихідна потужність на виході маніпулятора в безперервному режимі, Вт          | регулюється в діапазоні від 0 до 30                                                 |
| Вихідна потужність на виході маніпулятора в імпульсно-періодичному режимі, Вт | регулюється в діапазоні від 0 до 30                                                 |
| Крок регулювання потужності, Вт                                               | 0,1                                                                                 |
| Потужність в суперімпульсному режимі, Вт                                      | 75                                                                                  |
| Тривалість імпульсу в імпульсно-періодичному режимі, с                        | регулюється в діапазоні від 0,01 до 2                                               |
| Тривалість паузи в імпульсно-періодичному режимі, с                           | регулюється в діапазоні від 0,01 до 2                                               |

Кінець таблиці 1.3

| Параметр                                                                | Значення                                 |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Крок регулювання тривалості імпульсу в імпульсно-періодичному режимі, с | 0,01                                     |
| Крок регулювання паузи в імпульсно-періодичному режимі, с               | 0,01                                     |
| Тривалість суперімпульса, мкс                                           | Регулюєма в діапазоні від 10 до 1000     |
| Крок регулювання тривалості суперімпульса, мкс                          | 10                                       |
| Тривалість паузи між суперімпульсами, с                                 | Регулюєма в діапазоні від 0,0005 до 0,05 |
| Крок регулювання паузи в суперімпульсному режимі, с                     | 0,0005                                   |
| Система охолодження                                                     | автономна, повітряна                     |
| Електричні параметри, Гц                                                | 220±22В, 50±0,5                          |
| Габарити блока лазерного, мм                                            | 450 x 325 x 225                          |
| Маса апарата, кг                                                        | 20                                       |

### 1.7.2 Напівпровідникові лазери в онкології

Напівпровідникові лазерні апарати (апарати на діодних лазерах) відносно недавно стали широко застосовуватися в медичній практиці. Випромінювання діодного лазера здатне забезпечити резекцію, коагуляція м'яких тканин, хірургічну обробку і санацію ран. У порівнянні з CO<sub>2</sub> лазером випромінювання діодного лазера в більшій мірі сприймається гемоглобіном, пігментованою тканиною і носить більш виражений коагулюючий ефект.

Можливості напівпровідникового лазера в онкології: висічення і деструкція патологічних утворень шкіри і слизових оболонок, ендоскопічна онкохірургія.

Лазерний медичний апарат «Лазермед-10-01» базується на потужних діодних лазерах з довжиною хвилі випромінювання 0,81; 0,98; 1,06 мкм. В табл. 1.4 наведені основні технічні характеристики апарату «Лазермед-10-01».

Таблиця 1.4 – Технічні характеристики лазерного апарату  
«Лазермед-10-01»

| Параметр                                                                                                             | Значення                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип лазера                                                                                                           | Діодний (напівпровідниковий)                                                                                                                         |
| Довжина хвилі випромінювання, мкм                                                                                    | 0,81; 0,98; 1,06                                                                                                                                     |
| Режими роботи:                                                                                                       | безперервний, імпульсно-періодичний, одиночний імпульс, суперімпульсний                                                                              |
| Потужність випромінювання в безперервному та імпульсно-періодичному режимі, Вт                                       | регулюється в діапазоні від 0,1 до 10                                                                                                                |
| Крок регулювання потужності, Вт                                                                                      | 0,1                                                                                                                                                  |
| Потужність в суперімпульсному режимі, Вт                                                                             | 15                                                                                                                                                   |
| Тривалість імпульсу, с                                                                                               | регулюється в діапазоні від 0,01 до 9,9                                                                                                              |
| Тривалість паузи, с                                                                                                  | регулюється в діапазоні від 0,01 до 9,9                                                                                                              |
| Тривалість суперімпульсу, с                                                                                          | регулюється в діапазоні від 0,01 до 1                                                                                                                |
| Крок регулювання тривалості імпульсу і паузи, с                                                                      | 0,01                                                                                                                                                 |
| Доставка випромінювання до біотканини з використанням світловода                                                     | забезпечується                                                                                                                                       |
| Діаметр світловода, мкм                                                                                              | 400, 600                                                                                                                                             |
| Доставка випромінювання до біотканини без використання світловода                                                    | забезпечується                                                                                                                                       |
| Розмір плями на біотканини при доставці випромінювання без використання світловода, мм                               | 0,6 x 0,15                                                                                                                                           |
| Розмір плями на біотканини при доставці випромінювання з використанням світловода, мкм                               | 600                                                                                                                                                  |
| Максимальна щільність потужності на біологічні тканини в безперервному режимі випромінювання, кВт/см <sup>2</sup>    | 11                                                                                                                                                   |
| Максимальна щільність потужності на біологічні тканини в суперімпульсному режимі випромінювання, кВт/см <sup>2</sup> | 16,5                                                                                                                                                 |
| Конструкція лазерного блоку                                                                                          | окремий елемент, виконаний у вигляді «пістолета» для безпосередньої доставки випромінювання до біотканини без використання світловодного інструменту |
| Наведення випромінювання                                                                                             | діодний лазер-пілот                                                                                                                                  |
| Довжина хвилі випромінювання лазер-пілота, мкм                                                                       | 0,65                                                                                                                                                 |
| Регулювання яскравості лазер-пілота                                                                                  | забезпечується з пульта управління                                                                                                                   |
| Система охолодження                                                                                                  | Повітряна, автономна                                                                                                                                 |
| Пульт керування                                                                                                      | вбудований                                                                                                                                           |
| Електричні параметри:                                                                                                | 220±22В, 50±0,5 Гц, 240 Вт                                                                                                                           |
| Розміщення в операційній                                                                                             | настільне                                                                                                                                            |
| Габарити блока лазерного, мм                                                                                         | 160 x 178 x 30                                                                                                                                       |
| Маса апарата, кг                                                                                                     | 8                                                                                                                                                    |

Лазерний апарат «Лазермед-10-01» (рис. 1.8) працює в безперервному, імпульсно-періодичному режимах і режимі одиночного імпульсу з можливістю регулювання потужності випромінювання в діапазоні від 0,1 Вт до 10 Вт. Тривалість імпульсів і пауза між імпульсами регулюється в діапазоні від 0,01 с до 9,9 с. В апараті також реалізований додатковий суперімпульсний режим роботи. В даному режимі лазерний апарат видає імпульси тривалістю регульованою в діапазоні 0,01 – 1 с і постійною потужністю 15 Вт. Суперімпульсний режим значно підвищує ефективність застосування діодного лазера і є додатковою перевагою апарату «Лазермед-10-01» перед аналогами.



Рисунок 1.8 – Лазерний напівпровідниковий апарат «Лазермед-10-01»

Випромінювання діодного лазера може проникати в біотканини на глибину на кілька міліметрів, прогріваючи її, і ця властивість використовується в оригінальних методиках лікування діодними лазерами.

Важливою перевагою напівпровідникового лазера є те, що його випромінювання можна доставляти до об'єкта впливу через гнучкий

світловод, що дозволяє застосовувати діодний лазер в місцях з обмеженим доступом і при ендоскопічних операціях.

### 1.7.3 Олександритовий лазер

Олександритовий лазер може бути застосований для лікування пухлин, що знаходяться на поверхні шкіри. Принцип його дії заснований на здатності клітини-мішені селективно нагріватися, а потім руйнуватися при впливі лазерного випромінювання. Луч проникає крізь епідерміс і за рахунок високої температури склеює судини, не ушкоджуючи при цьому навколишні тканини. При цьому подається холодне повітря, що дозволяє уникнути опіків. Пухлина наче б то випаровується, а на її місці утворюються нові і здорові клітини.

Оскільки промінь діє тільки на патологічно змінені клітини, то лікування пухлин лазером може призначатися навіть дітям і в випадках, коли пухлина знаходиться у важкодоступному місці. Серед кращих розробок лазерного обладнання виділяють модель Candela (Кандела) GentleLASE Pro (рис. 1.9).



Рисунок 1.9 – Загальний вигляд медичного апарату Candela GentleLASE Pro на основі олександритового лазера

Олександритовий лазер має високу потужність, генерує випромінювання з довжиною хвилі 755 нм (можлива перебудова спектральному діапазоні 700 – 820 нм). Тривалість імпульсу становить від 2 мс до 30 мс. Частота імпульсів досягає 10 Гц, що значно скорочує час проведення процедури. Регулювання розмірів світлової плями від 1,5 мм до 24 мм, що забезпечує стабільний результат на всіх ділянках обробки [1].

### 1.8 Переваги і недоліки застосування лазерної терапії при онкології

Лазерне випромінювання має ряд переваг в порівнянні з іншими методами лікування пухлин. До цих переваг відноситься можливість отримання високої концентрації енергії на малій площі, що надає значно згубну дію на пухлинну тканину. Дуже важлива певна чутливість пухлинних клітин до опромінення лазерами, виборче вплив променів лазера на пігментні новоутворення, безкровність проводимих втручань, мінімальна побічна дія на нормальні тканини, що оточують пухлину та ін. Деякі дослідники відзначають велику ефективність опромінення лазером перед рентгенівськими променями, або рентгенотерапією, яка, як відомо, нерідко застосовується для лікування хворих із злоякісними новоутвореннями. Ефект лікування раку лазером під впливом лазерного випромінювання можна значно підсилити при фарбуванні пухлин певними барвниками – так званими сенсibiliзаторами, які підвищують чутливість пухлинних клітин до випромінювання.

З недоліків лазеротерапії в порівнянні з класичним хірургічним втручанням можна відзначити необхідність в повторному лікуванні, оскільки через нетривалий час впливу, не завжди вдається усунути пухлину повністю.

В даному розділі атестаційної роботи вивчено оптичні та теплові властивості біологічних тканин, розглянуті та проаналізовані основні методи лікування онкології за допомогою лазерного випромінювання. Виділено

переваги і недоліки застосування лазерної терапії при онкології. Особливу увагу приділено лазерним системам в хірургії онкології.

## 2 ВЛАСТИВОСТІ НАНОЧАСТИНОК ПОРИСТОГО КРЕМНІЮ

Останнім часом широко обговорюються медичні технології, в яких використовуються матеріали з лінійними розмірами в декілька десятків нанометрів. В онкології на стику фундаментальних наук – фізики, хімії та біології, а також, медицини і технології отримання наноматеріалів – сформувався напрям «Cancer nanotechnology», що розробляє методи молекулярної діагностики і терапії онкологічних захворювань. Передбачається, що за допомогою нанотехнологій будуть вирішені проблеми ранньої діагностики злоякісних новоутворень, визначення їх локалізації, адресної доставки лікарських препаратів в пухлину, а також розроблені нові методи селективної терапії. До теперішнього часу в якості наноматеріалів використовуються металеві, напівпровідникові, вуглецеві та органічні наночастинки з розмірами від одиниць до сотень нанометрів, з різними фізико-хімічними властивостями.

Створення пористих матеріалів з заданими параметрами (пористістю, розподілом пор за розмірами, певною геометрією пористої структури, контрольованим фазовим складом та ін.) є надзвичайно затребуваним напрямком сучасного матеріалознавства [6].

Наночастки виробляють з різних матеріалів, однак у багатьох з них є один істотний мінус – вони не виводяться з організму. Вони з високою точністю проникають саме в пухлину і з високою ефективністю знищують її – але в решті, вони все одно залишаються в тих же тканинах, і через те, здатні завдати шкоди.

Пористий кремній (por-Si) має низку властивостей, які роблять його перспективним матеріалом для застосування в біології та медицині:

- біосумісність;
- біодеградація;
- відносно проста технологія отримання;

- великі значення питомої площі поверхні;
- можливість управління геометричними характеристиками пористої структури (діаметр і геометрія каналів пор, розподіл пор за розмірами, пористість);
- багатофункціональність – відзначимо, що специфічні оптичні та електричні властивості  $\text{por-Si}$  дозволяють використовувати його в якості сенсора для діагностики і лікування захворювань, а також для лікарського скринінгу;
- пористі контейнери можуть бути використані для завантаження як гідрофільних, так і гідрофобних молекул;
- кінетика вивільнення ліків контролюється зміною фізико-хімічних властивостей контейнера. Змінюючи властивості поверхні контейнера, можна здійснювати контрольоване вивільнення ліків, продовжуючи термін ефективного його використання до тижнів і місяців.

Можна виділити наступні напрямки і стратегії застосування пористого кремнію в лікуванні онкологічних захворювань:

- в якості сенсорів для виявлення невеликих за розміром пухлин;
- для візуалізації не видалених в процесі хірургічної операції залишків пухлинної тканини;
- для брахітерапії, яка заснована на локалізованій доставці радіоактивного ізотопу прямо до місця пухлини. Радіоактивно-стійкий Si в даному випадку є ідеальним переносником ізотопів, що знижують їх негативний вплив на здорові клітини;
- для адресної доставки ліків.

Розмір пор, морфологію і хімію поверхні можна змінювати в процесі отримання  $\text{por-Si}$  і його подальшої обробки, таким чином можна забезпечити необхідні сорбційні характеристики для конкретних ліків. Тому важливо дослідити взаємозв'язок морфології і складу поверхні пористого кремнію в залежності від технологічних умов отримання і обробки.

Основним із способів отримання por-Si є метод електрохімічного анодування монокристалічного кремнію. В якості електроліту зазвичай використовують водно спиртові суміші плавикової кислоти ( $\text{HF}:\text{H}_2\text{O}:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) в різних співвідношеннях.

Іншим методом, є хімічне травлення. Травлення зазвичай ведеться в розчині  $\text{HF}:\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}$ . На відміну від методу анодування в електроліті, метод хімічного травлення не дозволяє отримувати зразки із заданою пористістю, а плівки por-Si в цьому випадку зазвичай мають значно меншу товщину, ніж в разі анодування в електроліті.

Відомо, що пористий кремній являє собою досить складну багатофазну систему, склад і властивості якої змінюються з плином часу. Пористий шар, як правило, включає в себе кристалічний кремній (в наноформі), дефектні оксиди  $\text{SiO}_x$ , стехіометричний оксид кремнію  $\text{SiO}_2$ , а також різні форми аморфного і різноупорядкованого кремнію. Зі збільшенням часу витримки зразків на атмосфері спостерігається окиснення пористого шару, що виражається в зміні співвідношення фаз кристалічного, аморфного кремнію і оксидних фаз на користь останніх.

Пористість – відношення об'єму пор до повного об'єму всього композитного середовища, вимірюється гравіметрично (шляхом зважування) і визначається за формулою:

$$p = 1 - \frac{\rho}{\rho_0}, \quad (2.1)$$

де  $\rho$  – пористість,

$\rho$  та  $\rho_0$  – щільність пористого шару та вихідного матеріалу відповідно.

По суті,  $\rho$  визначає масову частку речовини, віддалену під час процесу травлення (табл. 2.1). Типове значення пористості знаходиться в діапазоні

40 – 70 %, причому максимальною пористістю характеризуються зразки нанопористого кремнію [7].

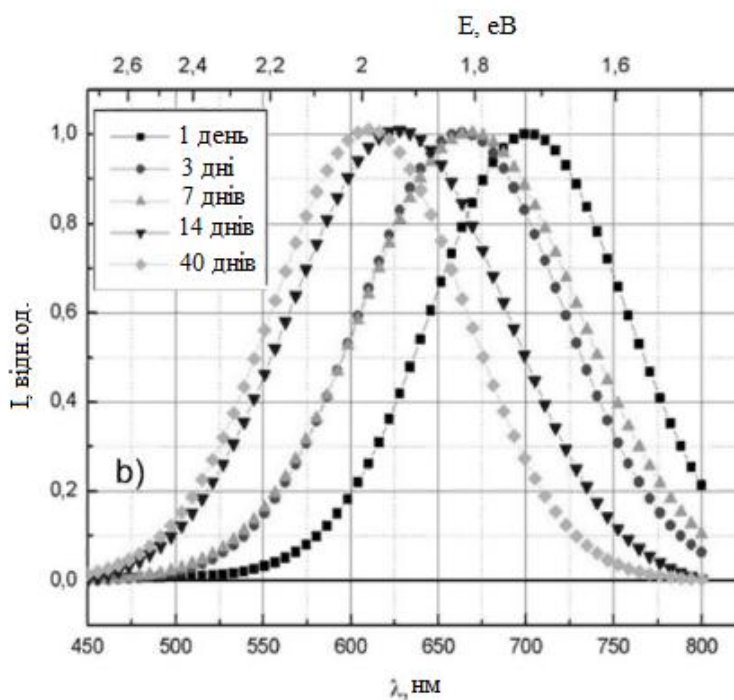
Таблиця 2.1 – Типи пористого кремнію

| Тип пористого середовища | Переважаючий розмір пор в пористому середовищі |
|--------------------------|------------------------------------------------|
| Мікропористий            | $\leq 2$ нм                                    |
| Мезопористий             | 2 – 50 нм                                      |
| Макропористий            | $> 50$ нм                                      |

## 2.1 Оптичні властивості пористого кремнію

### 2.1.1 Фотолюмінесценція пористого кремнію

Спектри фотолюмінесценції (ФЛ) досліджуваних зразків пор- $\text{Si}$  представлені на рис. 2.1.



а) без нормування;

б) нормовані на одиницю.

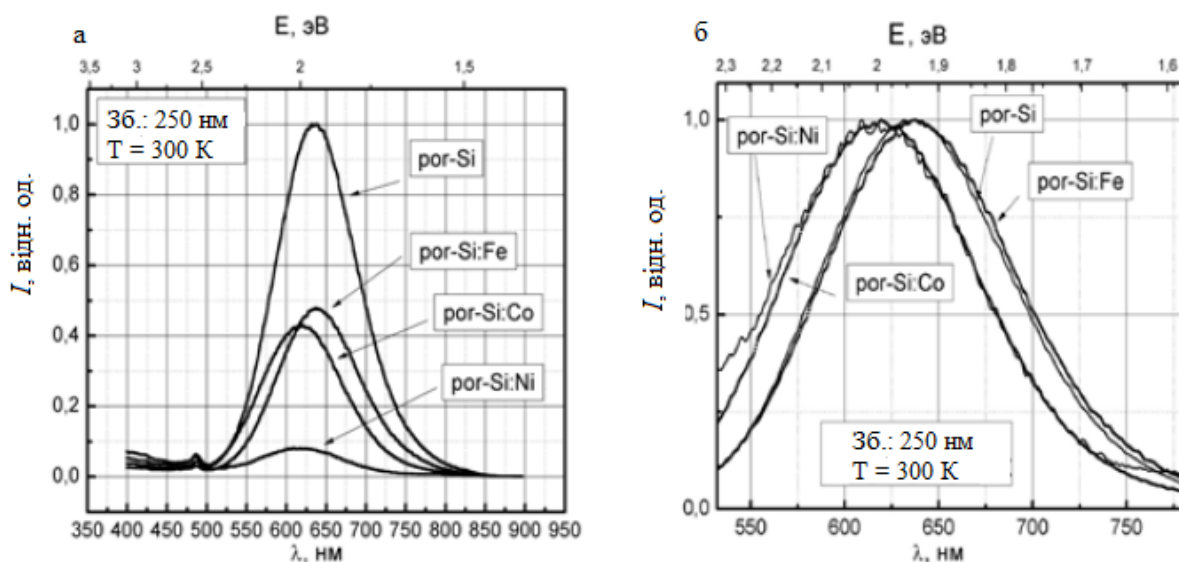
Рисунок 2.1 – Спектри фотолюмінесценції зразків пористого кремнію n-типу, витриманих на атмосфері від 1 до 35 днів

У свіжоприготованих зразків інтенсивність ( $I$ ) ФЛ максимальна, потім через 3 дні вона значно знижується і протягом наступних сорока днів падіння інтенсивності сповільнюється. При цьому пік ФЛ зразків з плином часу зсувається в бік більших енергій (менших довжин хвиль) з 1,75 еВ до 2 еВ. При цьому спостерігається лише незначне розширення смуг ФЛ пористого кремнію з 0,35 еВ до 0,45 еВ.

З рисунку 2.1 видно, що одночасно з появою дефектного оксиду кремнію в фазовому складі пористого кремнію відбувається зниження інтенсивності ФЛ зразків, при цьому інтенсивність ФЛ мінімальна при максимальному внеску  $\text{SiO}_x$  в фазовий склад зразків і максимальна при відсутності дефектного оксиду в поверхневому шарі свіжоприготованого пористого кремнію. Можна припустити, що в даному випадку дефекти  $\text{SiO}_x$  в поверхневому шарі пористого кремнію є центрами безвипромінювальної рекомбінації, що переважно негативно впливає на його випромінюючі властивості у видимому діапазоні. Частка оксидних фаз кремнію з плином часу витримки на атмосфері збільшується.

Оптичні властивості наноккомпозитів на основі пористого кремнію з ферромагнетиками можна змінювати шляхом введення певного перехідного металу або суміші металів в матрицю пористого кремнію.

Згідно з отриманими даними (рис. 2.2 (а)), інтенсивність фотолюмінесценції зразків з осадженими металами нижче, ніж для вихідного зразка. Це можна пояснити тим, що, крім зміни співвідношення аморфних фаз і субоксидів кремнію в поверхневому шарі зразків, введення металу в пори призводить до локального перерозподілу зарядів і ефекту екранування. Щоб зіставити положення піків фотолюмінесценції досліджуваних зразків, було проведено нормування спектрів на одиницю. Нормовані спектри зразків пористого кремнію і  $\text{por-Si}$  з осадженими Fe, Co і Ni представлені на рис. 2.2 (б).



а) ненормовані;

б) нормовані на одиницю.

Рисунок 2.2 – Спектри ФЛ зразків por-Si і por-Si з осадженими 3d-металами (джерело збудження  $\lambda = 250$  нм, витримка на атмосфері 6 місяців)

Обробка пористого кремнію в водному розчині акрилової кислоти є досить цікавим методом для поліпшення і модифікації його фотолюмінісцентних властивостей. Збільшення інтенсивності ФЛ зразків після обробки в поліакриловій кислоті, може бути пояснено зменшенням кількості центрів безвипромінювальної рекомбінації при доокисненні дефектного субоксиду  $\text{SiO}_x$  до  $\text{SiO}_2$ .

На рисунку 2.3 представлені спектри фотолюмінесценції зразків пористого кремнію n-типу як до, так і після обробки в розчині поліакрилової кислоти (ПАК) при збудженні джерелом з довжиною хвилі 445 нм. Спектри ФЛ були зареєстровані через 2 тижні після отримання зразків.

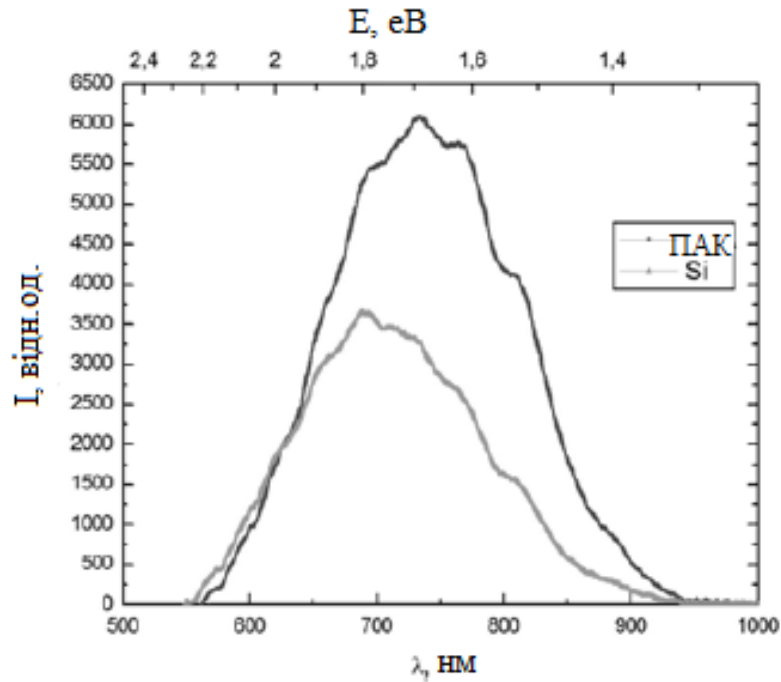


Рисунок 2.3 – Спектр фотолюмінесценції зразка до (нижній) і після обробки в розчині акрилової кислоти (верхній)

Смуга ФЛ зразків пористого кремнію n-типу має складну форму. У ній виділяється ряд особливостей, які можуть відповідати як люмінесценції нанокристалів різного розміру в пористому шарі, так і більш складних процесів випромінювальної/безвипромінюваної рекомбінації на поверхні.

При однаковій ширині і формі смуги ФЛ до і після обробки в ПАК, положення максимуму ФЛ для оброблених зразків зміщене щодо необроблених, в сторону більших довжин хвиль, що також свідчить про складний вплив обробки поверхні на центри люмінесценції в поверхневому шарі [8].

#### 2.1.2 Поглинання пористого кремнію

Оптичні властивості шарів ПК, з використанням електроліту  $\text{HCl}:\text{HF}:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . Матеріал – монокристалічний  $\text{p}^+\text{-Si}$ , легований бором.

Зразки виготовлені методом електролітичного анодування: щільність струму =  $30 \text{ mA/cm}^2$ , час травлення = 5 хв. Зразок 1 травився в розчині  $\text{HF:H}_2\text{O:C}_2\text{H}_5\text{OH}$  в співвідношенні 1:1:1, зразки 2 – 5 виготовлялися при додаванні в електроліт  $\text{HCl}$ : на 100 мл розчину 2, 10, 20, 38 мл відповідно. Товщина шарів ПК 10 – 20 мкм, пористість  $70 \pm 5 \%$ .

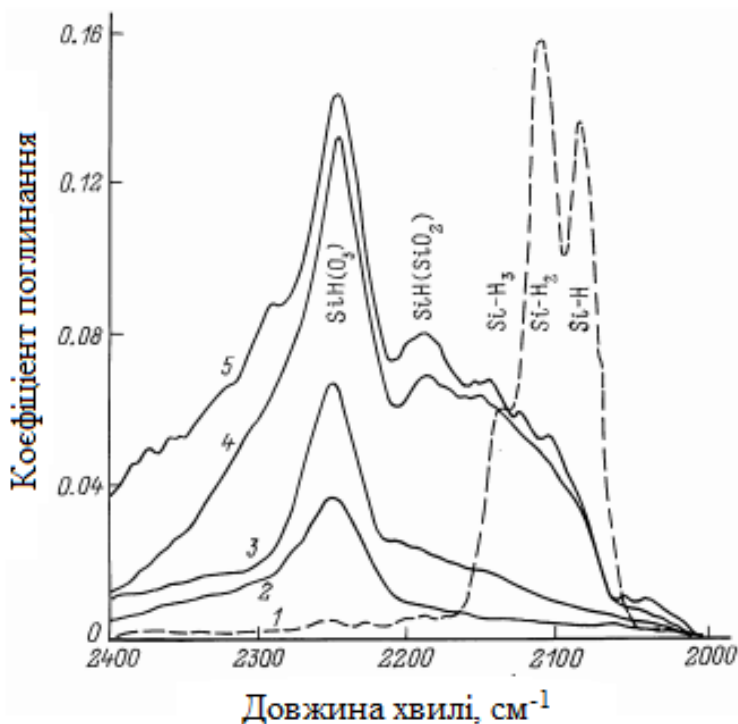


Рисунок 2.4 – ІЧ спектри зразків 1 – 5, отримані при  $T = 295 \text{ K}$

На рис. 2.4 показані спектри поглинання зразків з першого по п'ятий в діапазоні хвильових чисел від  $2000 \text{ cm}^{-1}$  до  $2400 \text{ cm}^{-1}$ . З рисунка видно, що у випадку зразка 1, має місце сильне поглинання на зв'язках типу  $\text{SiH}$  ( $2090 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{SiH}_2$  ( $2114 \text{ cm}^{-1}$ ) і  $\text{SiH}_3$  ( $2140 \text{ cm}^{-1}$ ), в той час як в спектрі зразка 5 основне поглинання обумовлено коливаннями атомів на зв'язках типу  $\text{SiH}(\text{O}_3)$  ( $2254 \text{ cm}^{-1}$ ) і  $\text{SiH}(\text{SiO}_2)$  ( $2196 \text{ cm}^{-1}$ ). Для зразків 2 – 5 поглинання на зв'язках  $\text{SiH}(\text{O}_3)$  зростає при збільшенні вмісту  $\text{HCl}$  в електроліті. У той же час слід зазначити той факт, що дана залежність має немонотонний характер. Простежується різке збільшення інтенсивності поглинання в зразку 4 в порівнянні з зразком 3. Крім цього, в оптичних спектрах зразків 2 і 3 практично відсутня смуга поглинання на зв'язках  $\text{SiH}(\text{SiO}_2)$ . Це може бути

пов'язано з тією обставиною, що на поверхні ПК в зразках 4 і 5 присутній тонкий шар стехіометричного  $\text{SiO}_2$ .

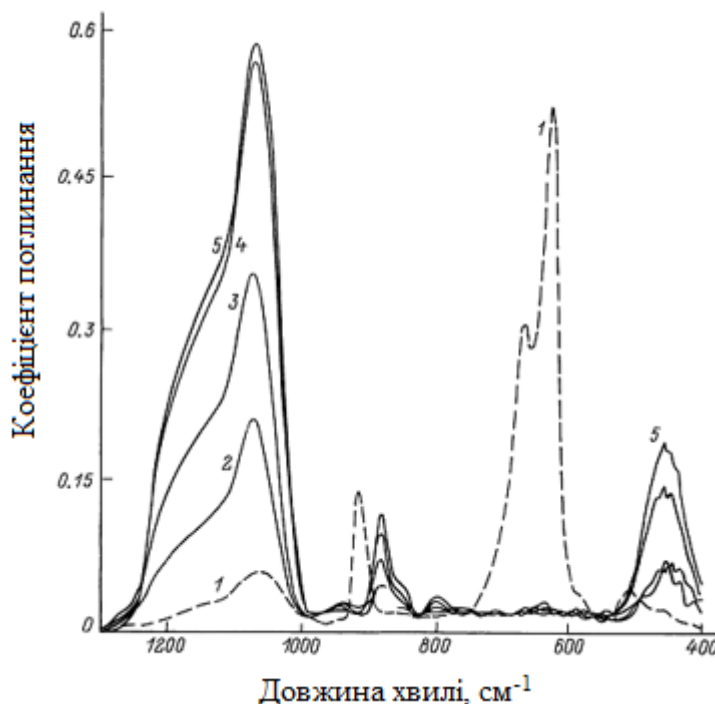


Рисунок 2.5 – ІЧ спектри поглинання зразків 1 – 5

На рис. 2.5 наведені спектральні залежності коефіцієнта поглинання зразків 1 – 5 в області хвильових чисел ( $400 - 1300$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Штриховою лінією показаний спектр зразка 1. Він помітно відрізняється від спектрів інших зразків. Інтенсивні смуги поглинання в області хвильових чисел ( $600 - 670$ )  $\text{cm}^{-1}$  відповідають коливанням типу Si-Si ( $615 \text{ cm}^{-1}$ ), Si-H<sub>2</sub> ( $628 \text{ cm}^{-1}$ ), Si-H ( $654 \text{ cm}^{-1}$ ) і Si-H<sub>2</sub> ( $668 \text{ cm}^{-1}$ ). Пік, розташований на частоті  $906 \text{ cm}^{-1}$ , відповідає коливанням на зв'язках Si-H<sub>2</sub> (scissor). В спектрах зразків 2 – 5 подібні моди практично відсутні. Замість них можна бачити інтенсивну смугу поглинання в діапазоні хвильових чисел ( $1000 - 1210$ )  $\text{cm}^{-1}$ . Вона має складну форму, описати яку вдається за допомогою додавання чотирьох гауссіанів, максимумами яких розташовуються на наступних частотах,  $\text{cm}^{-1}$ : 1067, 1119, 1164 і 1201. Другий і третій із зазначених вище піків відповідають асиметричним коливальним модам Si-O-Si. Спираючись на теоретичні розрахунки і

експериментальні дослідження, проведені авторами роботи, можна пояснити присутність першого піку проявом резонанса на оптичному поперечному (TO-), а четвертого піку – на оптичному поздовжньому (LO-) фононах в оксиді кремнію. Зазвичай оптичні фонони в  $\text{SiO}_2$  неактивні. Проте в тонких шарах  $\text{SiO}_2$  правила відбору дозволяють LO- і TO- бути активними в спектрах раманівського розсіювання і в оптичних ІК спектрах. Присутність в спектрах даних мод можна розглядати як доказ присутності на поверхні ПК тонкого шару стехіометричного  $\text{SiO}_2$ .

На підставі ІК даних можна зробити висновок, що на поверхні ПК зв'язку типу  $\text{SiH}(\text{O}_3)$ ,  $\text{SiH}(\text{SiO}_2)$  і  $\text{SiH}(\text{O}_2)$  є більш стійкими до лазерного впливу, в той час як  $\text{SiH}_2(\text{SiO})$  і  $\text{SiH}(\text{Si}_2\text{O})$  – немає. Цей висновок узгоджується з результатами, отриманими в роботі з тією лише різницею, що зазначені комплекси на поверхні ПК виходили ними після тривалої процедури термічного окислення при температурі 400 – 500°C [9].

### **З ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК ПОРИСТОГО КРЕМНІЮ В ТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Кремній (Si) – другий після кисню за поширеністю елемент в земній корі, частка якого становить близько 27 %. Крім того, Si є найважливішим мікроелементом в організмі людини. Він виявлений у багатьох органах і тканинах, таких як легені, наднирники, трахеї, кістки і зв'язки, що свідчить про його підвищену біосумісність [10]. З їжею в організм людини щодня надходить до 1 г Si, недолік цього елементу може призводити до ослаблення кісткової тканини і розвитку інфекційних захворювань.

Порошок на основі пористого кремнію в даний час є активно досліджуваним матеріалом для створення наноконтейнерів для транспортування лікарських засобів. Поняття «традиційний носій» зазвичай пов'язують з некерованою доставкою лікарських препаратів, яка тягне за собою передчасне вивільнення ліків. Такий спосіб доставки лікарських препаратів може призводити до різкого зростання концентрацій ліків до потенційно токсичних рівнів. Цільова доставка лікарських препаратів – це доставка їх способом, керованим в часі і просторі. Наприклад, в бажане місце і час, з відповідною швидкістю вивільнення і відповідною тривалістю. Такий рівень управління дає можливість подолати несприятливі фізико-хімічні біофармацевтичні властивості деяких лікарських препаратів і в кінцевому рахунку поліпшити їх терапевтичну ефективність та безпеку. Однією з головних проблем в нанометрових системах доставки ліків є виготовлення наноносіїв з високою стабільністю в фізіологічних умовах, які зможуть ефективно інкапсулювати терапевтичні агенти і контролювано їх випускати [11].

Основні вимоги до цих пігментів можна сформулювати наступним чином:

- вони повинні мати високу селективність до ракових клітин і слабо затримуватися в нормальних тканинах;

- володіти низькою токсичністю і легко виводитися з організму;
- слабо накопичуватися в шкірі;
- бути стійкими при зберіганні і введенні в організм;
- мати гарну люмінесценцією для надійної діагностики пухлини;
- мати високий квантовий вихід триплетного стану з енергією не менше 94 кДж/моль;
- мати інтенсивний максимум поглинання в області 660 – 900 нм.

Пористий кремній (por-Si) є перспективним матеріалом для контейнерів-носіїв ліків завдяки таким його властивостям, як біосумісність (розчиняється і засвоюється), відносна простота технології отримання, керованість властивостями (варіювання властивостей – пористість, гідрофобність, гідрофільність, зарядовий стан поверхні, локальний розподіл зарядів і т.п.) в широких діапазонах, багатофункціональність (не тільки матриця – носій, а й одночасно сенсор, маркер і т.п.). При цьому важливі геометричні характеристики такого матеріалу: контролюючи розміри пір можна управляти розмірами молекул ліків або допоміжних речовин, що вводяться в пористу матрицю – контейнер; керуючи розвиненістю поверхні і пористістю, можливо в перспективі регулювати швидкість вивільнення лікарського препарату і швидкість розсмоктування контейнера в організмі та ін. Геометричні характеристики пористого кремнію, а також фазовий склад його поверхні, властивості гідрофобності, гідрофільності, оптичні, механічні та інші властивості будуть істотно залежати від технологічних умов отримання і пост-обробки, а також від вибору параметрів вихідного монокристалічного кремнію. Зарядовий стан поверхні і скелета пористого кремнію важливі при адсорбції на поверхні por-Si лікарських і допоміжних препаратів. Тому важливо контролювати ці властивості por-Si [12].

### 3.1 Підготовка і завантаження «контейнерів»

Пластина кремнію хімічно травиться в розчині, щоб отримати шар пористого кремнію, який потім видаляється імпульсом з високою щільністю струму. Шари пористого кремнію далі руйнуються в мультирозмірну суспензію наночастинок в планетарному кульовому млині. Потім, мультирозмірну суспензію центрифугують для отримання монорозмірних наночастинок (рис. 3.1).

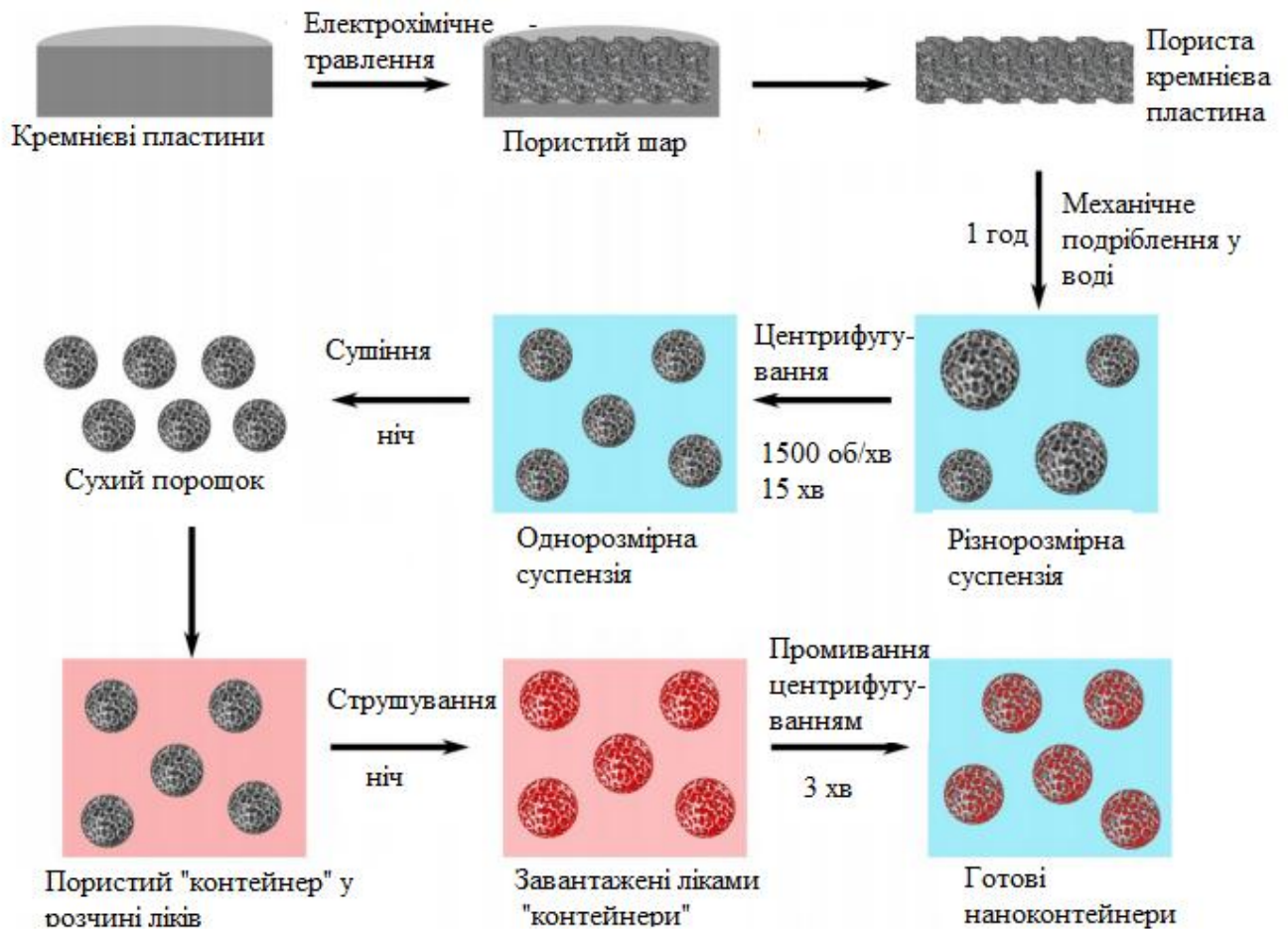
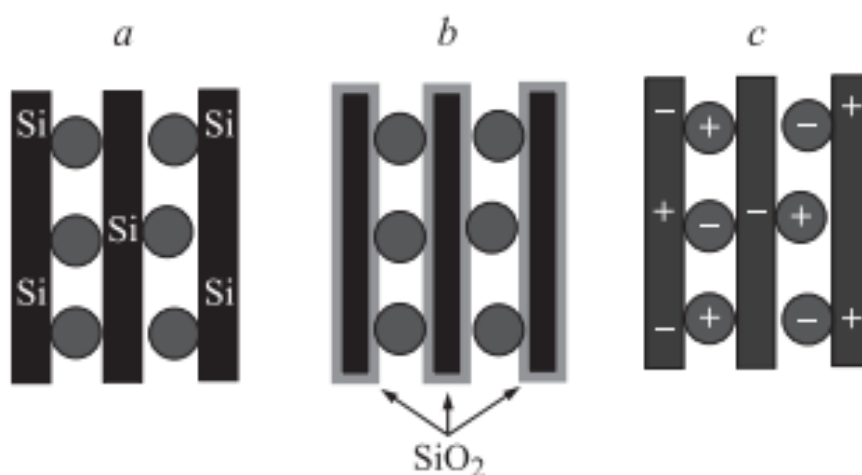


Рисунок 3.1 – Принципова схема синтезу пористого кремнію та завантаження ліків

Введення ліків в пори кремнієвого контейнера, тобто його завантаження, може здійснюватися різними способами, найкращим з яких є просочення основи розчинами лікарських препаратів або ж їх адсорбція із розчинів шляхом тривалого витримування пористого Si в розчині, що містить ліки. Ефективність лікарського завантаження залежить від ступеня пористості частинки.

Щоб завантажити контейнери лікарською речовиною, нанопорошок сушать протягом ночі на повітрі. Після чого змішують з розчином ліків з подальшою повторною обробкою в ультразвуковій ванні протягом ночі. Далі, завантажені наночастинки, промивають центрифугуванням протягом 3 хвилин.

Ліки можуть бути іммобілізовані в кремнієвий контейнері трьома способами: шляхом ковалентного зв'язування, окислення і електростатичних взаємодій (рис. 3.2) [6]. Пористі кремнієві структури є легкодоступними для завантаження як гідрофільних, так і гідрофобних молекул [13].



a – ковалентне зв'язування;

b – окислення;

c – електростатичні взаємодії.

Рисунок 3.2 – Способи завантаження ліків в кремнієвий контейнер

### 3.2 Цільова доставка «контейнера»

В терапії важко виліковних на сьогоднішній день захворювань, визначальну роль грає підбір оптимальної концентрації препарату в осередку ураження. Щоб ліки були ефективними, його молекули повинні потрапити до потрібних клітин: антидепресанти – до клітин мозку, протипухлинні препарати – до ракових клітин і т. д. Насправді велика частина цільового препарату потрапляє в печінку і там інактивується, а потім виводиться з організму нирками. Найбільш очевидне рішення цієї проблеми – підвищувати початкову концентрацію речовин, що вводяться. Однак, коли їх багато, вони можуть стати токсичними, тобто, позитивно впливаючи на одні клітини, почне пригнічуватися життєдіяльність інших. Це особливо важливо у разі протипухлинних препаратів.

Ось тому основним завданням цільової доставки наноконтейнерів пористого кремнію, є їх накопичення в безпосередній близькості тих клітин, на які спрямована дія інкапсульованої лікарської речовини. Такі клітини називаються мішенями терапевтичного впливу, спосіб доставки іменується «адресна доставка».

Існує два типи адресації:

- пасивна, умови якої залежать в основному від кінетичних параметрів руху частинок в організмі;

- активна, при якій контейнери модифіковані таким чином, що здатні самостійно досягати мішеней і потім вивільняти інкапсульовану речовину (або ж існує можливість управління рухом контейнерів і вивільненням ліки ззовні).

Найбільшу проблему на сьогоднішній день представляє саме вивільнення ліків з «контейнера», що, як правило, вимагає дистанційного регулювання. Важливо домогтися того, щоб, наприклад, оболонка «контейнера», що непроникна в процесі його транспортування і тим самим захищає ліки, після його доставки в місце призначення стала проникною, дозволяючи вмісту вийти назовні і почати діяти.

З метою захисту ліків, щоб вони не вступали в хімічні реакції шляхом до пухлини, а почали діяти лише в потрібному місці, молекули ліків поміщають в захисний «контейнер», до якого пред'являється ряд вимог:

- його матеріал не повинен сам вступати в хімічні реакції, які порушили б взаємодію ліків з пухлинними клітинами;
- його матеріал повинен якимось чином сприяти транспорту ліків в пухлину;
- саме його будова і склад повинні сприяти контрольованому вивільненню ліків тільки після успішної доставки в пухлину.

Вивільнення лікарського препарату безпосередньо в зоні терапевтичного впливу дозволить мінімізувати токсичні явища, пов'язані з передозуванням і кліренсом, і збільшити лікувальний ефект. Ідея полягає в тому, щоб використовувати наночастинки для адресної доставки лікарського засобу і вивільнення його в відповідь на конкретний стимул тільки після розпізнавання цілі і тим самим забезпечити високу вибірковість і терапевтичну точність. Подібна стратегія дозволяє знизити частоту прийому призначеного медикаменту і підвищити комплаєнтність для пацієнта.

Безліч досліджень показало, що наночастинки, потрапляючи в організм, можуть тривалий час циркулювати в кровоносному руслі і здатні самотійно накопичуватися в області патологічного процесу (ефект підвищеної проникності і утримання, ППУ). Це пояснюється тим, що в капілярах уражених тканин діаметр пір між клітинами ендотелію значно більше, ніж в нормі, відповідно, і проникність судинної стінки для наночасток вище. Крім того, потік лімфи в такі тканини збільшений, що також сприяє виходу наночасток з капілярів. Ефект ППУ в пухлинних тканинах залежить від їх структури. Очевидно, що чим «пухкий» ендотелій судин пухлин, тим більшого розміру частки здатні через нього проникати. Для накопичення наночасток в області патологічного процесу необхідно забезпечити їх тривалу циркуляцію в кровоносному руслі. Однак макрофаги ретикулоендотеліальної системи (РЕС) перешкоджають цьому, розпізнаючи і видаляючи сторонні

предмети. Для запобігання захопленню макрофагами, частки покривають речовинами, що зменшують поверхневий заряд, оскільки було показано, що менш заряджені частинки опсонізуються в меншій мірі. Часто з такою метою використовуються поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, полікапролактон, полімолочна кислота, сироватковий альбумін, полісахариди. Покриті поліелектролітною оболонкою, нанооб'єкти (рис 3.3) здатні циркулювати в крові протягом декількох годин. Збільшити час перебування частинок в кровотоці можна шляхом хімічної модифікації використовуваного полімеру або зміни заряду і розміру частинок, що покриваються. При досягненні уражених клітин контейнерами, під дією лазерного випромінювання відбувається руйнування наноконтейнерів пористого кремнію, і, отже, вихід інкапсульованої речовини.

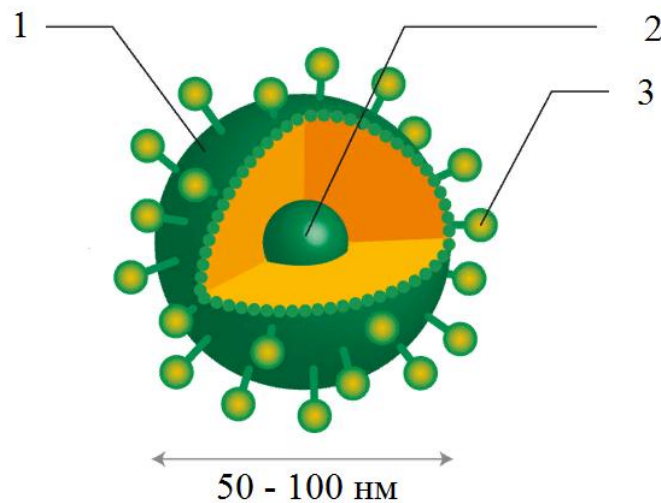


Рисунок 3.3 – Приклад нанорозмірної системи для доставки лікарських засобів

На рис. 3.3: 1 – гідрофільна оболонка, що забезпечує біосумісність частинки, 2 – гідрофобне ядро, що містить лікарські засоби, і контролювано їх визволяє, 3 – функціональні групи на поверхні, що забезпечують доставку.

Ідеальна система доставки лікарської речовини, повинна мати наступні властивості:

- бути нетоксичного і не надавати побічної дії на організм;
- забезпечувати селективне накопичення в області патології;
- володіти агрегативною стійкістю;
- бути біодеградуємою;
- мати малі розміри, але при цьому мати велику інкапсуляційну ємність;
- мати мінімальну імуногенність;
- забезпечувати тривалу циркуляцію в руслі крові.

Біодеградуємі і небіодеградуємі наночастинки володіють тривалим часом циркуляції завдяки непомітності для макрофагів РЕС в силу малості свого розміру і, крім того, мають сумісність з біосистемами. Поверхня наночастинок легко модифікується різними лігандами, що підвищують їх адресність. Успішним прикладом застосування наночастинок для інкапсуляції ФС є використання кремнію.

Нові методи лікування тягнуть за собою виникнення маловивчених побічних ефектів, тому для визначення профілю безпеки наночастинок необхідно враховувати наступні фактори: шляхи надходження в організм, розмір (чим менше наночастинок, тим більше токсична), біосумісність і біодеградацію [14].

### 3.3 Відстеження контейнерів методом фотодинамічної терапії

З метою контролю процесу цільової доставки лікарських засобів до місця призначення, може бути використані фотолюмінісцентні властивості пористого кремнію (рис.3.4). Квантовий вихід ФЛ використовуваних частинок, складаючи 10%, досить високий для відстеження pSi і її інтенсивність корелює зі ступенем біодеградації введених в організм частинок pSi.



Рисунок 3.4 – Фотолюмінісцентні властивості пористого кремнію

Для виникнення фотобіологічної реакції, світло повинне поглинатися кремнієм з відповідним електронним спектром поглинання (рис.2.3). У клінічних умовах використовують джерела світла з  $\lambda = 600 - 900$  нм, це пов'язано з тим, що при  $\lambda < 600$  нм ендogenous барвники поглинають значну частку світла (зокрема, гемоглобін поглинає при  $\lambda = 580$  нм), а  $\lambda > 900$  нм енергетично не вигідно створення синглетного кисню.

Критичним параметром, що визначає ефективність фотодинамічної дії, є глибина проникнення світла в тканини, яка залежить від відображення, розсіювання і поглинання його тканинами. Глибина проникнення світла багато в чому визначається довжиною хвилі. Так довгохвильове видиме світло проникає краще, ніж короткохвильове. Зазвичай глибина проникнення знаходиться в межах 3 – 8 мм для діапазону  $\lambda = 630 - 800$  нм.

Вибір джерела світла залежить від спектральних характеристик використовуваного ФС, а також від локалізації і розмірів новоутворення. Поряд з пошуком нових і ефективних ФС, розробляються і численні джерела світла, як лазерні, так і нелазерні [15].

До нелазерних джерел відносяться галогенові, ксенонові і ртутні лампи, матриця, що складається з світлодіодів.

Лазерні джерела світла мають такі позитивні властивості як когерентність, монохроматичність і колімація. Основні типи лазерів і їх характеристики наведені в табл. 3.1

Таблиця 3.1 – Основні типи лазерів для ФДТ та їх характеристики

| Тип джерела світла                                                                                                   | Діапазон довжин хвиль, нм | Ширина смуги випромінювання, нм | Вихідна потужність, Вт | Спосіб і пристрій для підведення світла |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|
| Лазери на розчинах барвників з ламповим накачуванням і накачуванням лазерами (твердотільні, аргонові, на парах міді) | 500 – 700                 | 1 – 10                          | 5                      | Кварцеве волокно                        |
| Лазери на парах золота                                                                                               | 628                       | 5                               | 5                      | Кварцеве волокно                        |
| Твердотільні лазери з подвоєнням частоти                                                                             | 535; 670                  | 1 – 5                           | 2 – 5                  | Кварцеве волокно                        |
| Напівпровідникові лазери                                                                                             | 400 – 1300                | 5 – 20                          | 1 – 3                  | Кварцеве волокно                        |

Регульоване потужне випромінювання лазерної установки може використовуватися для фотодинамічної терапії порожнинних, внутрішньотканьових і поверхневих уражень. Лазер для ФДТ комплектується набором волоконно-оптичних катетерів для різних локалізацій, включаючи шлунок, стравохід, легені, сечовий міхур, молочну залозу та ін.

Найбільш затребуваними є лазерні терапевтичні установки для фотодинамічної терапії з довжиною хвилі 635, 662, 675 нм.

Установки розроблені на основі високоякісних імпортованих лазерних діодів, що володіють високою надійністю і великим ресурсом. Максимальна потужність випромінювання лазерної установки становить не менше 1,5 Вт на виході оптичного роз'єму.

Зручна і проста система управління дозволяє контролювати потужність випромінювання, задавати необхідний час опромінення. Доза опромінення обчислюється автоматично. На рис. 3.5 представлений апарат алоду-01 (662;

635 нм) – один із прикладів установки для ФДТ. Технічні характеристики даного приладу відображені в табл. 3.2.



Рисунок 3.5 – Апарат алод-01 (662; 635 нм) для проведення фотодинамічної терапії

Таблиця 3.2 – Технічні характеристики апарата алод-01

| Характеристика                   | Параметр                          |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Довжина хвилі випромінювання, нм | 662; 635                          |
| Потужність випромінювання, Вт    | 0.4, 2, 3, 5 (плавне регулювання) |
| Режим роботи                     | безперервний, імпульсний          |
| Тривалість експозиції            | 100 мс - 1 ч                      |
| Діаметр волокна, мкм             | 200, 400, 600                     |

### 3.4 Лазерний вплив на наноконтейнери кремнію

За допомогою спеціального методу романівської спектроскопії (він дозволяє за допомогою лазерного опромінення визначити вміст живої клітини), визначено, що в перші 5 – 9 годин наночастинки локалізуються на клітинних мембранах, а протягом наступної доби проникають всередину



На рис.3.6: 1 – генератор; 2 – передпідсилювач, 3 – підсилювач; GYBF – ітербієве GTWave-волокно; LMA YBF – ітербієве активне волокно з великою площею моди; ВЗ – волокно затримки; ВКП – волоконний контролер поляризації; ВОІ – волоконний оптичний ізолятор; ВП – волоконний поляризатор; ВВ – волоконний відгалужувач; ЛД – лазерний діод накачування; ВАМ – волоконний адаптер моди (конічне волокно); ВС – волоконний суматор.

Номінальна вихідна потужність лазера – 9,2 Вт, тривалість імпульсів – 60 пс, з частотою проходження імпульсів – 1 МГц. Номінальна енергія в імпульсі при вихідній потужності 9,2 Вт становить 10 мкДж.

Лазер виконаний за схемою задаючий генератор / система волоконних підсилювачів. Генератор, що задає 1 являє собою кільцевий імпульсний лазер, модуляція випромінювання якого здійснюється за допомогою нелінійного обертання поляризації. В якості активного середовища використовується активне ітербієве волокно з багатоеlementною першою оболонкою (GTWave). Діаметр активної серцевини дорівнює 6 мкм, діаметр оболонки – 125 мкм. Апаратура активної серцевини  $NA = 0,15$ . Коефіцієнт поглинання на довжині хвилі накачування  $\lambda = 976$  нм становить 10 дБ/км. Довжина активного волокна 2,5 м. Накачування здійснюється напівпровідниковим лазерним діодом ( $\lambda = 976$  нм). Для отримання частоти проходження імпульсів генерації 1 МГц в резонатор включається волоконна лінія затримки (ВЗ) на основі одномодового волокна довжиною близько 180 м. Загальна довжина резонатора становить близько 190 м. Для підстроювання робочого режиму генератора, що задає використовуються волоконні контролери поляризації (ВКП). Вивід випромінювання з резонатора здійснюється волоконним відгалужувачем 9/1, причому «слабке» плече відгалужувача повертає частину потужності назад в резонатор. Волоконний передпідсилювач 2 являє собою активне ітербієве GTWave-волокно довжиною 5,5 м, яке накачується напівпровідниковим лазерним діодом з  $\lambda = 976$  нм. Для запобігання потрапляння потужності підсилювача назад в генератор, що задає перед ним встановлюється волоконний оптичний ізолятор

(ВОІ). Потужний волоконний підсилювач 3 виконаний на основі активного ітербієвого волокна з великою площею моди, з діаметром серцевини 25 мкм ( $NA = 0,07$ ) і діаметром оболонки 250 мкм ( $NA = 0,46$ ). Коефіцієнт поглинання на довжині хвилі 976 нм складає 10 дБ / м. Довжина активного волокна 1 м. Для узгодження апертур волокон підсилювача 2 і потужного підсилювача 3 застосовується волоконний модовий адаптер, який представляє собою конічне волокно з плавно змінним по довжині волокна діаметром серцевини. Як джерело накачування використовується три багатомодових лазерних діода сумарною близько 6 Вт. Випромінювання накачування подається за допомогою волоконного суматора  $(6 + 1) \times 1$  (три входи залишаються незадіяними). До вихідного торця активного волокна приварюється відрізок пасивного волокна довжиною 20 см. Для виведення непоглиненої потужності накачування місце зварювання з пасивним волокном покривається полімером, що виводить випромінювання. З метою запобігання зворотного відображення вихідний торець пасивного волокна сколот під кутом  $8^\circ$  [16].

Для опису процесу генерації в волоконному лазері звернемось до системи рівнів іонів ітербію. На рисунку 3.7 приведені перетини поглинання (лінія 1) і люмінесценції (лінія 2) для іона  $Yb^{3+}$ .

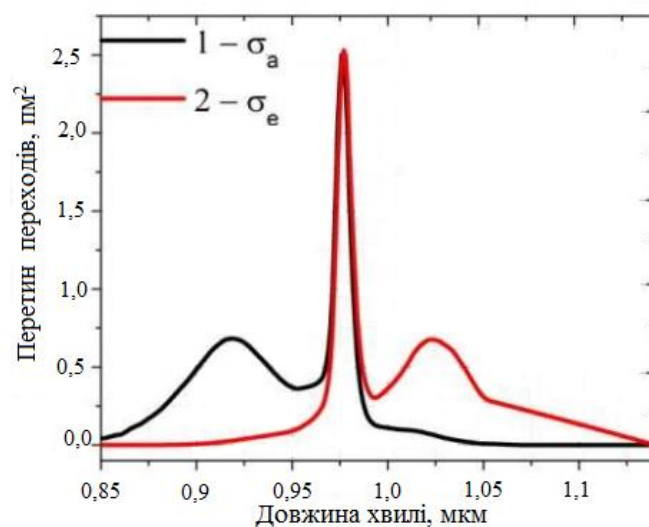


Рисунок 3.7 – Спектральна залежність перетину поглинання  $\sigma_a$  (лінія 1) і люмінесценції  $\sigma_e$  (лінія 2) для іона  $Yb^{3+}$

Схема рівнів іона ітербію зображена на рисунку 3.8.

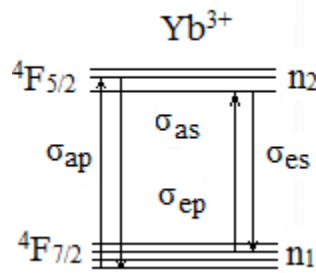


Рисунок 3.8 – Схема енергетичних рівнів  $\text{Yb}^{3+}$

В області енергій відповідних довжин хвиль в районі 1 мкм, іон ітербію має тільки два енергетичних рівня, розщеплених на кілька Штарковських підрівнів. Відомо, що при такій конфігурації енергетичних рівнів іона ітербію відсутні ефекти, пов'язані з поглинанням із збудженого стану і крос-релаксації між рівнями, що зумовлює високу ефективність подібних лазерних джерел випромінювання. Число іонів, що знаходяться на нижньому і верхньому рівнях в одиниці об'єму позначимо як  $n_1$  і  $n_2$  відповідно, а повне число іонів в одиниці об'єму  $n_0$ . Ймовірності вимушених переходів під дією випромінювання накачування і генерації визначаються перетинами вимушених переходів на відповідних довжинах хвиль:  $\sigma_{ap}$ ,  $\sigma_{ep}$  – перетину поглинання і люмінесценції для накачування, і  $\sigma_{as}$ ,  $\sigma_{es}$  – перетину поглинання і люмінесценції для генерації.

Для опису динаміки населеності рівнів  $n_1$  і  $n_2$  типово використовуються швидкісні рівняння виду [17]:

$$n_2 = n_0 = \frac{\Gamma_p \sigma_{ap} \lambda_p P_p^+ + \Gamma_s \lambda_s (P_S^+ + P_S^-)}{\frac{A\hbar c}{\tau} + \Gamma_p \lambda_p (\sigma_{ap} + \sigma_{ep}) P_p^+ + \Gamma_s \lambda_s (\sigma_{as} + \sigma_{es}) (P_S^+ + P_S^-)}, \quad (3.1)$$

де  $\tau$  – час життя іона на верхньому енергетичному рівні;

$h$  – постійна Планка;

$c$  – швидкість світла в вакуумі;

$\lambda_p$  і  $\lambda_s$  – довжини хвиль накачування і генерації;

$A$  – площа серцевини.

Частина потужності випромінювання накачування, яка перекривається з серцевиною, описується фактором перекриття  $\Gamma_p$ , типово при розрахунках приймається рівним відношенню площ серцевини і першої оболонки. Фактор перекриття для генерації  $\Gamma_s$ , при розрахунках визначається часткою потужності лазерної генерації, що розповсюджується по серцевині, і в стандартних розрахунках приймається за одиницю.

Система рівнянь зв'язаних хвиль, для моделювання розподілу потужності випромінювання накачування і генерації по довжині активного волоконного світловода  $P_p^+$ ,  $P_p^\pm$ :

$$\frac{dP_p^+}{dz} = -\Gamma_p (\sigma_{ap} n_0 - (\sigma_{ap} + \sigma_{ep}) n_2) P_p^+ - \alpha_p P_p^+, \quad (3.2)$$

$$\frac{dP_p^\pm}{dz} = \pm \Gamma_s (\sigma_{as} + \sigma_{es}) n_2 - \sigma_{as} n_0) P_s^\pm \pm \alpha_p P_s^\pm, \quad (3.3)$$

де  $\alpha_p$  і  $\alpha_s$  – коефіцієнти втрат для випромінювання накачування на генерації.

Таблиця 3.3 – Основні параметри для моделювання лазерного джерела

| Параметр                                                                | Значення             |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Втрати на першій оболонці, $\alpha_p$ , дБ/км                           | 10                   |
| Втрати на серцевині, $\alpha_s$ , дБ/км                                 | 10                   |
| Довжина хвилі накачування, $\lambda_p$ , мкм                            | 0,976                |
| Довжина хвилі генерації, $\lambda_s$ , мкм                              | 1,062                |
| Час життя фотонів у збудженому стані, $\tau$ мс                         | 0,88                 |
| Концентрація активних іонів в одиниці об'єму, $n_0$ см <sup>-3</sup>    | $1,01 \cdot 10^{26}$ |
| Відношення площини серцевини к площині першої оболонки, $\Gamma_p$      | 0,002                |
| Перекриття основної моди з серцевиною, $\Gamma_s$                       | 1                    |
| Перетин поглинання для накачування, $\sigma_{ap}$ , пм <sup>2</sup>     | 2,5                  |
| Перетин випромінювання для накачування, $\sigma_{ep}$ , пм <sup>2</sup> | 2,44                 |
| Перетин поглинання для генерації, $\sigma_{as}$ , пм <sup>2</sup>       | 0,231                |
| Перетин випромінювання для генерації, $\sigma_{es}$ , пм <sup>2</sup>   | 0,000929             |
| Числова апертура, NA                                                    | 0,15                 |

Для вирішення зв'язкових рівнянь необхідно доповнити граничні умови для випромінювання накачування і генерації:

$$P_p^+(0) = P_{pump}^+, \quad (3.4)$$

$$P_s^+(0) = R_1 P_s^-(0), \quad (3.5)$$

$$P_s^-(L) = R_2 P_s^+(L). \quad (3.6)$$

де  $P_{pump}^+$  – введена потужність накачування;

$L$  – довжина активного середовища;

$R_1$  і  $R_2$  – ефективні коефіцієнти відбиття для випромінювання на довжині хвилі генерації на лівому і правому кінцях резонатора відповідно.

На рисунку 3.9 представлені результати чисельного моделювання розподілу потужності випромінювання накачування по довжині резонатора, розраховане за допомогою рівнянь (3.1) – (3.3) з типовим наближенням коефіцієнта без урахування радіального розподілу поля моди.

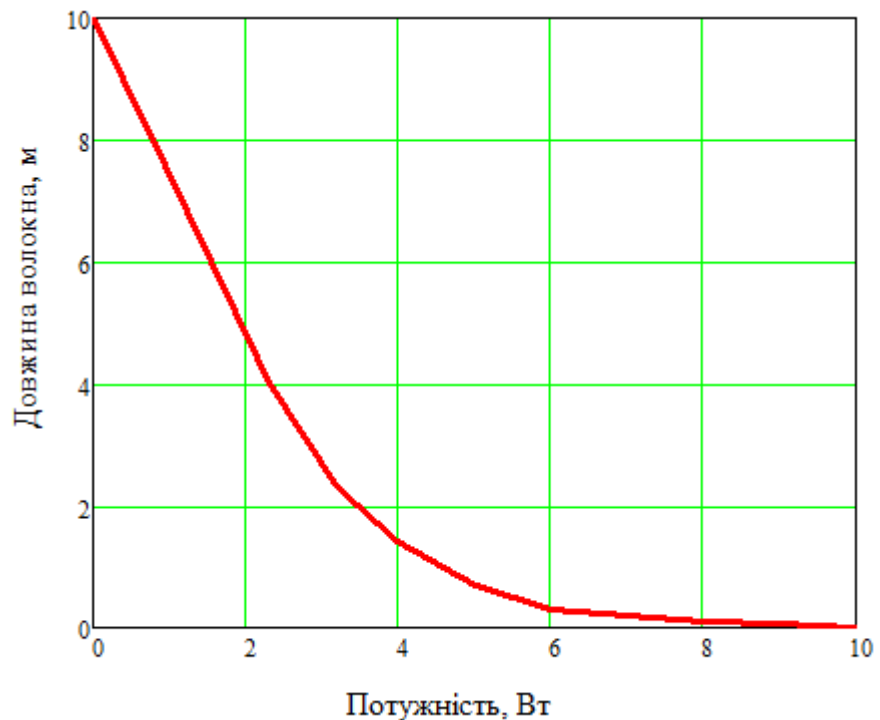


Рисунок 3.9 – Розподіл потужності накачування

На рисунку 3.10 представлено розподіл потужності випромінювання генерації по довжині резонатора. Використовуючи чисельні методи рішення рівнянь (3.1) – (3.3), при довжині волокна 10 м і введеної потужності накачування 10 Вт максимальна потужність генерації склала 8,5 Вт на довжині активного волокна 7,6 м.

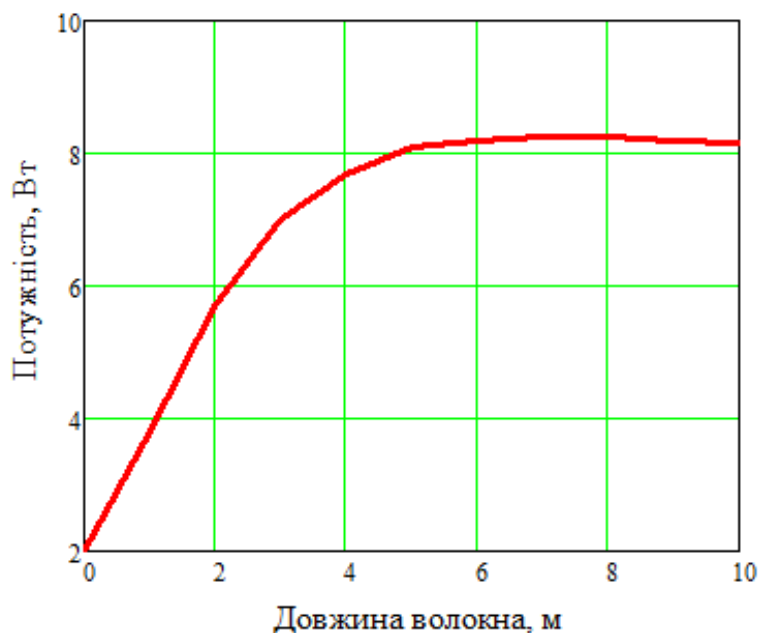


Рисунок 3.10 – Розподіл потужності генерації

Врахуємо радіальний розподіл поля моди, який впливає на фактор перекриття для генерації і розраховується за формулою [18]:

$$\Gamma_s = \frac{\int_0^r r l(r) dr}{\int_0^{3w} r l(r) dr}, \quad (3.7)$$

де  $r$  – радіус серцевини;

$I(r)$  – розподіл інтенсивності сигналу, що розраховується за формулою:

$$I(r) = \exp\left(-2\left(\frac{r}{w}\right)^2\right), \quad (3.8)$$

де  $w$  – радіус поля моди, який можна розрахувати за формулою Маркуса [19]:

$$w = r(0,65 + \frac{1,619}{V^{\frac{3}{2}}} + \frac{2,879}{V^6}), \quad (3.9)$$

де  $V$  – фазовий об'єм, розрахований за формулою:

$$V = \frac{2\pi}{\lambda} rNA. \quad (3.10)$$

де  $NA$  – числова апертура волокна.

З урахуванням розрахованого радіального розподілу поля моди отримаємо результати, що зображені на рисунку 3.11. При потужності випромінювання накачування 10 Вт середня потужність на виході системи складає 9,2 Вт, що відповідає енергії імпульсу 10 мкДж.

Таким чином, очевидно, що фактор перекриття для генерації істотно впливає на розподіл генерації по довжині світловода, але майже не впливає на розподіл накачування (рис. 3.7, 3.9).

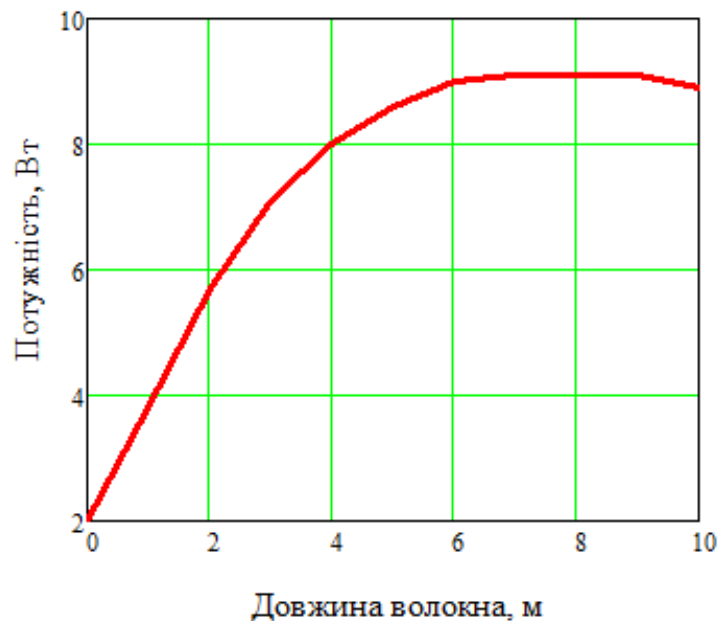


Рисунок 3.11 – Розподіл потужності генерації з урахуванням розподілу поля моди

При проектуванні лазера важливо оптимізувати довжину активного волокна для отримання максимальної ефективності генерації, яку можна розраховувати за формулою [20]:

$$\eta = \frac{P_s(z)}{P_p}. \quad (3.11)$$

Для заданих параметрів волоконного світловода ефективність генерації лазера на довжині хвилі  $\lambda_s = 1,062$  мкм в залежності від довжини активного світловода представлена на рисунку 3.12.

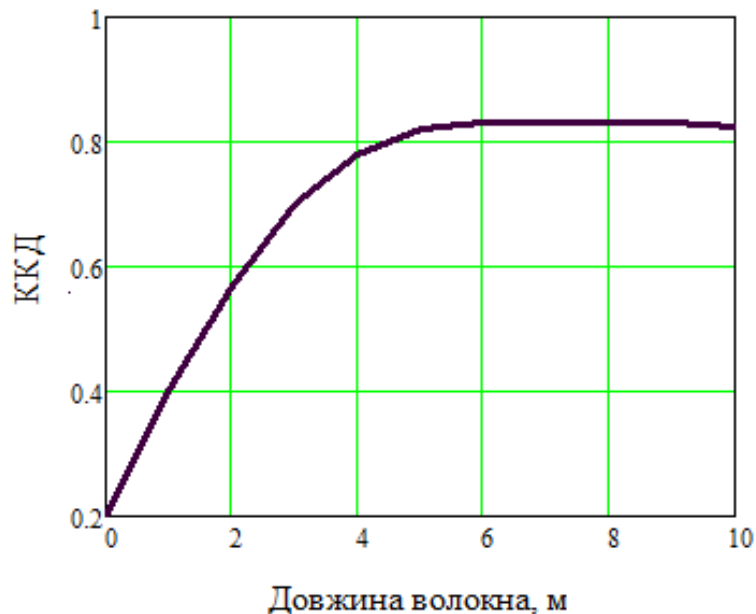
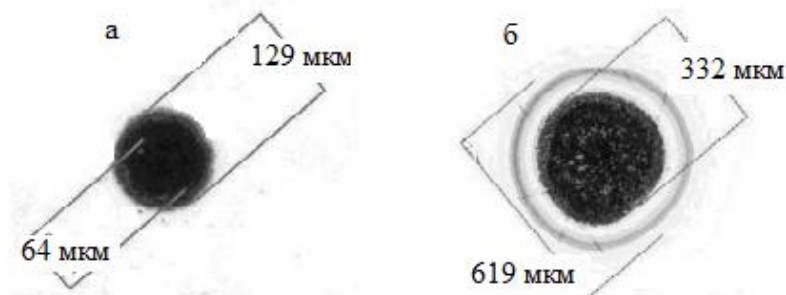


Рисунок 3.12 – Залежність ККД лазера від довжини активного світловоду

При цьому відзначимо, що типова помилка без урахування розподілу поля моди може досягати 6% по ККД, і відповідно до 30% відсотків при оптимізації довжини активного світловода в складі резонатора волоконного лазера. Тобто задану ефективність генерації можна досягти на довжинах світловода до 30% менше в разі врахування радіального розподілу поля моди.

### 3.4.2 Процес руйнування наноконтейнерів

При проведенні досліджень впливу потужності сфокусованого лазерного пучка на модифікацію системи Si [21] з'ясувалося, що лазерне випромінювання потужністю  $(2 - 4) \cdot 10^6$  Вт / см<sup>2</sup>, призводить до руйнування кремнію, а також до плавлення і його випаровуванню (рис. 3.13, а ), причому процес руйнування відбувається стрибком, а діаметр зруйнованої області (139 мкм) істотно перевищує діаметр плями в фокусі (84 мкм). З цієї причини при дослідження режимів опромінення структур авторами був обраний метод опромінення в променях, що сходяться. На рис. 3.13, б, наведена фотографія області, опроміненої за цим методом при тих же режимах. Підкладка кремнію розташовувалася на 54 мм вище фокуса. Центральна частина (темна область), розташована в середині опроміненої плями, – область, в якій зруйнувалася плівка Si (діаметр 333 мкм). Діаметр області плавлення – рекристалізації кремнію – становить 590 мкм.



а – опромінення пучком, сфокусованим на підкладці;

б – опромінення пучком, що збігається.

Рисунок 3.13 – Фотографії опромінених областей кремнію

Слід зауважити, що на рис. 3.13, б, від центральної темної частини рекристалізованої області кремнію, покритої частинками зруйнованої плівки SiO<sub>2</sub>, спостерігається поява мікротріщин під кутом 60° до дотичній,

характерних для площин ковзання в монокристалах кремнію з кристалографічною орієнтацією поверхонь  $\{111\}$ . В результаті експериментів були обрані режими опромінення, при яких поверхня кремнію зазнавала мінімальні структурні зміни (точкове підплавлення кремнію в центрі області опромінення). Початок мікроструктурування поверхні кремнію (поява ліній ковзання (ЛК)) виявлялося при потужності  $12,9 \cdot 10^3$  Вт/см<sup>2</sup>. Подальше підвищення дози лазерного випромінювання призводить до різкого (стрибкоподібного) зростання щільності ліній, тобто формування смуг ЛК. Слідом за одною з'являються смуги ЛК в інших площинах ковзання. Смуги ЛК перетинаються під кутами, відповідними площинах ковзання для різних кристалографічних орієнтацій поверхні кремнієвих пластин. При збільшенні часу опромінення і постійної потужності зростання ЛК і смуг ЛК відбувається більш рівномірно, ніж у випадку набору дози при постійному часу опромінення і збільшення потужності. На рис. 3.14 наведені мікрофотографії смуг ковзання опромінених ділянок, отриманих в різних режимах опромінення на підкладках з кристалографічною орієнтацією.

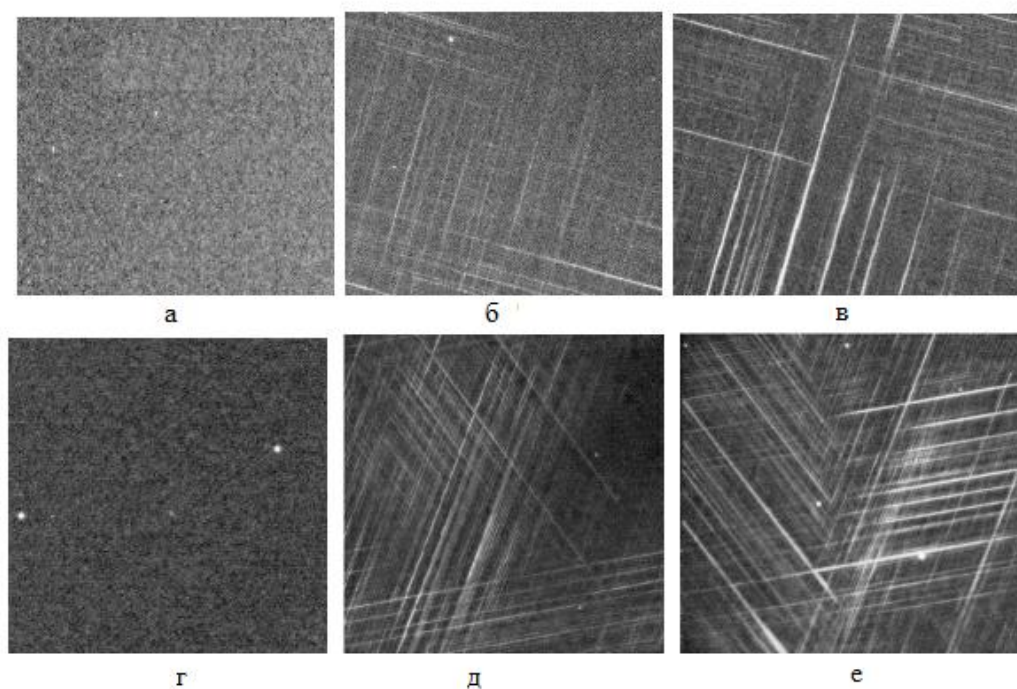


Рисунок 3.14 – Мікрофотографії сіток ЛК в середній частині опромінених областей кремнію, при різних дозах опромінення

На рисунку 3.14 зображені мікрофотографії сіток ЛК в середній частині опромінених областей кремнію, при різних дозах опромінення: структура з орієнтацією підкладки (100) до опромінення (а), 28,2 Дж/см<sup>2</sup> (б), 77,4 Дж/см<sup>2</sup> (в); структура з орієнтацією підкладки (111) до опромінення (г), 28,2 Дж/см<sup>2</sup> (д), 77,4 Дж/см<sup>2</sup> (е). У всіх випадках час опромінення – 5 с.

З наведених результатів випливає, що в результаті опромінення кремнію волоконним лазером з довжиною хвилі  $\lambda = 1062$  нм відбувається деформація поверхні кремнію. Область пластичної деформації локалізована площею опромінення і являє собою сітку ЛК, утворену перетином смуг ЛК.

Плівка SiO<sub>2</sub> практично прозора для випромінювання з довжиною хвилі  $\lambda = 1062$  нм, а коефіцієнт поглинання кремнію на цій же довжині хвилі  $\alpha \approx 9,35$  см<sup>-1</sup>, тому енергія фотонів повністю передається кристалічній решітці кремнію. В результаті поглинання енергії квантів фонони кристалічної решітки збільшують енергію, частина якої передається сусіднім фононам, а частина виділяється у вигляді тепла. В результаті постійного накачування енергії лазерним пучком з високою частотою проходження імпульсів відбувається «перегрів» фононів, і в приповерхневих шарах кремнію починається інтенсивна генерація власних точкових дефектів. Збільшення щільності точкових дефектів, в свою чергу, призводить до появи і зростання щільності дефектів упаковки і дислокацій.

Деформація розвивається неоднорідно і починається від центру опромінюється. З цієї причини ЛК розташовуються на різних відстанях один від одного, утворюючи смугу ЛК. При збільшенні дози опромінення ковзання дислокацій поширюється на інші площини, що перетинаються ковзання системи.

Починаючи з певних величин доз опромінення, частина ЛК перетворюється в мікротріщини, формування яких починається в центральній частині опромінених областей в місцях перетину і скупчення ЛК (рис. 3.14, в, е). Завдяки утворення мікротріщин на поверхні, лікувальні засоби можуть бути вивільнені з наноконтейнерів пористого кремнію [22].

### 3.5 Механізм взаємодії ліків з онкоматеріалами

Одним з лікувальних засобів, яке може бути завантажено в «контейнер» з пористого кремнію, може бути доксорубіцин. Хіміотерапія доксорубицином декількома способами призводить ракові клітини до смерті. По-перше, він впроваджується між закрученими в спіраль нитками ДНК, утворюючи позапланові з'єднання, що в кінцевому підсумку сплутує її просторову структуру. По-друге, антибіотик зв'язується з ліпідними молекулами на поверхні клітинних мембран, перекручуючи їх проникність. По-третє, даний препарат взаємодіє з ферментом топоізомераза II, яка вже не може позбавити ДНК від зайвих витків. Таким чином доксорубіцин поступово руйнує ракові клітини, приводячи їх до повного знищення.

### 3.6 Вивід кремнію

Як відомо, кремній у вигляді мікроелемента бере участь в природному метаболізмі людини та інших живих істот. Він хімічно не токсичний і схильний до природного біорозкладення, проміжною стадією якого є утворення  $\text{SiO}_2$ .

Однак, джерелами деякої токсичності наночастинок пористого кремнію є сила ( $\text{SiH}_4$ ), основою для утворення яких служать сполуки на поверхні пористого кремнію типу Si-H,  $\text{SiH}_2$ , і  $\text{SiH}_3$ , і кінцеві продукти біорозкладення кремнію – кремнієва кислота і ортосили катіони однак останні становлять небезпеку тільки при високих концентраціях. Для усунення негативного впливу силанів, а також для додання поверхні наночастинок пористого кремнію гідрофільних властивостей їх зазвичай піддають попередньому термічному або хімічному окисленню і подальшій хімічній модифікації поверхні [10].

## ВИСНОВКИ

Медичні технології, в яких використовуються матеріали з лінійними розмірами в декілька десятків нанометрів, є сучасним напрямком розвитку лікування онкологічних захворювань. Перспективним матеріалом для створення контейнерів-носіїв ліків є пористий кремній, завдяки таким його властивостям. Тому основним завданням атестаційної роботи було: підбір оптимальних параметрів лазера для терапії онкологічних патологій з використанням наноконтейнерів пористого кремнію.

В першому розділі атестаційної роботи було вивчено оптичні та теплові властивості біологічних тканин. Проаналізовані основні сучасні методи боротьби з злоякісними утвореннями. Основну увагу приділено методам терапії з використанням лазерного випромінювання. Виділено переваги і недоліки цих методів.

У другому розділі приведено основні вимоги до наноконтейнерів для адресної доставки ліків. Обґрунтовано вибір саме наночастинок пористого кремнію. Розглянуто його основні оптичні властивості та приведені спектри фотолюмінесції на ІЧ спектри поглинання зразків пористого кремнію.

Третя частина роботи містить детальний опис методу терапії онкологічних захворювань з використанням наноконтейнерів пористого кремнію для адресної доставки ліків. Розглянуто характеристики установки для відстеження місця знаходження контейнера (метод фотодинамічної терапії). Проведено підбір оптимальних параметрів лазера для терапії онкологічних патологій, а також промодельовано вихідні характеристики ітербієвого волоконного лазера.

Таким чином, отримані результати роботи можуть бути використані для методу терапії онкологічних захворювань, шляхом цільової доставки лікувальних препаратів саме в місце патології.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Хоров О.А. Лазерный технологии в онкологической практике. Часть 1 // Журн. ГрГМУ. 2010. №4. С. 23 – 27.
2. Шахно Е.А. Физические основы применения лазеров в медицине: СПб: НИУ ИТМО, 2012. 129 с.
3. Сивухин Д. В. § 89. Поглощение света и уширение спектральных линий: Общий курс физики. Москва, 2005. Т. IV. Оптика. С. 582 – 583.
4. Миронов, А.В. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // СОЖ. 1998. №8. С. 32 – 40.
5. Буйлин, Б.А. Низкоинтенсивные лазеры в хирургии: реальность и перспективы // Анналы хирургии. 2003. №2. С.8.
6. Юрий П. Перспективы и проблемы использования неорганических наночастиц в онкологии // Journal of Siberian Federal University. Biology 3. 2008. № 1. С. 248 – 268.
7. Спивак Ю. М., Крамор Н. Р. Получение пористого кремния для применения в адресной доставке лекарств // Молодой ученый. 2014. №10. С. 208 – 212.
8. Середин П. В. Фотолюминесцентные свойства пористого кремния и способы их модификации // Молодой ученый. 2012. №10. С. 17 – 23.
9. Белогорохов А.И., Белогорохова Л.И. Оптические свойства слоев пористого кремния, полученных с использованием электролита  $\text{HCl}:\text{HF}:\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  // Физика и техника полупроводников. 1999. Т. 33 №2. С. 198 – 204.
10. Белорус А. О. Применение пористого кремния в биомедицине // Молодой ученый. 2013. № 8. С. 69 – 74.
11. Ю.М.Спивак. Морфология и свойства поверхности пористого кремния для адресной доставки лекарств // Вестник новгородского государственного университета. 2015. №8. С. 77 – 80.

12. Шевченко В.Я. Исследование, технология и использование нанопористых носителей лекарств в медицине: СПб.: Химиздат, 2015. 367 с.
13. Ксенофонтова, О. И., Васин А. В., Егоров В. В. Пористый кремний и его применение в биологии и медицине // ЖТФ. 2014. Т. 84, № 1. С. 67 – 77.
14. Кубанова А. А. Перспективы практического использования наночастиц в дерматологии // Вестник в дерматологии и косметологии. 2016. № 2. С. 15 – 20.
15. Санарова Е.В. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2014. №3. С. 109 – 118.
16. Трикшев А.И. Мощный импульсный иттербиевый волоконный лазер с энергией импульса 10 мкДж // Квантовая электроника 2016. Т. 112. №12 С. 1085 – 1088.
17. Mel'kumov M.A. Pump radiation distribution in multi-element first cladding laser fibres // Kvantovaya elektronika 2005. Vol. 35. № 11. P. 996 – 1002.
18. Chen Y.F. Optimization of fiber-coupled laser-diode endpumped lasers: influence of pump-beam quality // IEEE Journal of Quantum Electronics. 1996. Vol. 32. №. 11. P. 2010 – 2016.
19. Marcuse D. Loss Analysis of Single-Mode Fiber Splices // Bell System Technical Journal. 1977. Vol. 56, №5. P. 703 – 718.
20. Kelson I., Hardy A. Optimization of Strongly Pumped Fiber Lasers // Journal of Lightwave Technology. 1999. Vol. 17, № 5. P. 891 – 897.
21. Вейко В.П. Лазерное микроструктурирование поверхности кремния // Научно-технический сборник «Диагностика и функциональный контроль качества оптических материалов». СПб: СПбГУ ИТМО. 2004. Ч. 2. С. 138 – 153.
22. Скворцов А.М. Применение импульсного волоконного лазера для микроструктурирования системы SiO<sub>2</sub>/Si // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2005. Т. 112, №12 С. 186 – 190.