

## Динамика взрыва микрочастиц, содержащих несвязанную воду, в процессе лазерной ударно-волновой деструкции биотканей

### Аннотация

Приведены результаты исследования лазерно-индуцированной ударно-волновой деструкции биотканей, полученные экспериментальными и расчетными методами. В эксперименте динамика микровзрыва исследовалась посредством анализа акустических импульсов, вызванных взрывом микрочастиц активированного угля при лазерном перегреве несвязанной воды. Расчетный метод основан на автомоделном решении задачи Стефана в квазилинейном приближении. Получено хорошее согласие расчета с данными эксперимента при оценках основных параметров акустической волны, возникающей в результате теплового взрыва микрочастицы. Доказательным аспектом адекватности предложенного описания механизма ударно-волнового воздействия являются морфологические исследования и клиническая апробация метода.

### Введение

Лазерная ударно-волновая деструкция покровных тканей как способ хирургического воздействия в гинекологии ранее был рассмотрен в работах [1]–[4]. В этих работах описан способ лазерно-индуцированного термического воздействия на покровные ткани – метод контрастной термолазерной терапии (КТЛТ), являющейся альтернативой прямой лазерной деструкции. Суть метода заключается в воздействии лазерного излучения на суспензию частиц мелкоизмельченного графита, нанесенного на поверхность биоткани [3], [5]. По сравнению с прямым воздействием излучения метод КТЛТ является более щадящим, так как термическое воздействие на биоткани локализовано лишь на участках с нанесенной поглощающей суспензией. Развитием метода КТЛТ является ударно-волновая деструкция (УВД), основанная на сочетании термического и механического воздействия, обусловленного взрывами микрочастиц, содержащих несвязанную воду. Использование метода УВД покровных тканей в гинекологии рассмотрено в работах [2], [4], [6].

Целью настоящей статьи является обоснование метода УВД с использованием математической модели и экспериментального исследования динамики лазерно-индуцированного теплового взрыва микрочастиц, содержащих несвязанную воду.

### Материалы и метод

В отличие от метода КТЛТ, при УВД в качестве поглощающих излучение частиц использовались микрочастицы активированного угля, содержащиеся внутри микропор несвязанную воду. Под действием лазерного излучения частицы быстро нагреваются до температуры, превышающей температуру кипения воды. При достижении критической температуры давление насыщенного пара резко возрастает и разрушает микрочастицу. Процесс разрушения носит характер микровзрыва, что приводит к генерации в окружающей биологической ткани волн давления. При этом деструктивное воздействие на ткани обусловлено двумя факторами: фактором механического воздействия волны давления, возникающего в результате взрыва микрочастиц, и фактором термического воздействия тепловой волны, распространяющейся от зоны поглощения излучения. Возникновение и распространение волны давления сопровождаются акустическим эффектом, наблюдаемым синхронно с воздействием лазерного импульса [7]. Акустический сигнал позволяет проследить переход от термического воздействия к ударно-волновому. При интенсивности лазерного излучения ниже пороговой величины имеет место термическое деструктивное воздействие. Когда интенсивность излучения достигает порогового значения, то в результате микровзрывов происходит генерация волн давления, которые оказывают ударно-волновое воздействие. Удаление частиц из зоны воздействия вследствие их взрыва обуславливает новый интересный эффект: увеличение интенсивности лазерного излучения приводит к уменьшению глубины зоны термического некроза биоткани (см. рис. 2). Такой эффект обусловлен тем, что уве-

личение интенсивности лазерного излучения приводит к возрастанию скорости выноса фрагментов микрочастиц из зоны лазерного воздействия.

### Экспериментальное исследование лазерно-индуцированного теплового взрыва микрочастиц, содержащих несвязанную воду

Эксперименты по исследованию теплового взрыва поглощающих микрочастиц направлены на оценку параметров динамики взрыва микрочастицы и параметров волн давления, возникающих в водной суспензии микрочастиц, содержащих несвязанную воду. К их числу относятся: механическая прочность частиц, объем микропор, отнесенный к общему объему частицы, а также характерный размер микропор. В эксперименте использовались частицы активированного угля с большой долей микропор с характерным размером 5...50 нм, имеющие совокупную удельную площадь поверхности порядка  $(8...10) \cdot 10^5 \text{ м}^2/\text{кг}$ . Насыщение частиц несвязанной водой состояло из следующих процедур: сухие частицы смешивали с мелко раздробленным льдом, затем охлаждали жидким азотом с последующей откачкой воздуха. После откачки смесь нагревали до температуры плавления льда, затем сосуд заполняли воздухом при атмосферном давлении. Описанный цикл повторялся несколько раз до достижения средней плотности частиц  $\rho \geq 10^3 \text{ кг/м}^3$  благодаря заполнению внутреннего пространства микропор. Для эксперимента выбирали частицы с характерным размером 5...10 мкм, из которых готовилась водная суспензия. В качестве матрицы суспензии, связывающей частицы, использовалась вода. Однако взвес твердых частиц с плотностью больше единицы склонно со временем к оседанию. Скорость осаждения частиц может быть уменьшена за счет увеличения вязкости матрицы посредством добавления в матрицу водорастворимого геля. В качестве геля использовался полиакриламидный гель ПААГ, применяющийся в эстетической хирургии и имеющий медицинский сертификат. Что касается плотности суспензии, то она сильно зависит от марки активированного угля и технологии его размельчения. Обычно насыпная плотность активированного угля составляет величину 0,2...0,3 г/см<sup>3</sup>, объем внутренних пор – 1,5 см<sup>3</sup>/г, а удельная плотность может меняться в пределах 0,5...0,8 г/см<sup>3</sup> в сухом виде. При насыщении активированного угля водой его усредненная плотность может быть доведена до 1,2...1,5 г/см<sup>3</sup>. При размере частиц до 50 мкм и концентрации  $10^8...10^9 \text{ см}^{-3}$  смесь получается достаточно устойчивой к оседанию. Для инициации взрыва частиц использовали диодный лазер с длиной волны излучения 0,97 мкм, работающий в импульсно-периодическом режиме с регулируемой скважностью и пиковой мощностью до 30 Вт. Приготовленная суспензия наносилась на стеклянную подложку слоем толщиной 100...300 мкм. Обеспечивалось практически полное поглощение лазерного излучения, при этом плотность мощности на поверхности облучаемой суспензии составляла  $I \approx 3 \cdot 10^6 \text{ Вт/м}^2$ . Регистрация взрыва частиц в суспензии производилась акустическим методом при помощи датчика на основе керамики ЦТС-19 толщи-

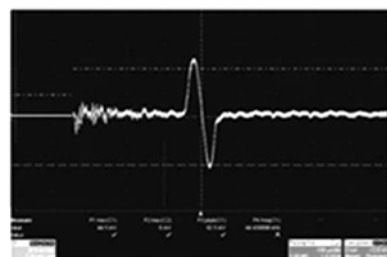
ной  $2 \cdot 10^{-3}$  м, калиброванного по давлению и расположенного на обратной стороне стеклянной подложки. Осциллограмма акустического сигнала, вызванного взрывом одиночной частицы и ансамблем частиц активированного угля, представлена на рис. 1.

Всплеск амплитуды сигнала, изображенного на осциллограмме рис. 1а, соответствует фазе возрастания давления (фаза сжатия) в момент образования акустической волны в биоткани. Точно также спад амплитуды сигнала соответствует фазе уменьшения давления (фаза разряжения). Характерная осциллограмма акустического сигнала, обусловленного взрывом ансамбля частиц в облучаемом слое суспензии, представлена на рис. 1б. Как следует из осциллограммы, длительность разогрева частиц до момента взрыва составляла величину порядка 300 мкс. При этом амплитуда волны сжатия на входной поверхности датчика достигала величины  $1,2 \cdot 10^3$  Па. Экстраполяция этого значения до поверхности частицы дает оценку давления в очаге взрыва  $P \approx 1 \cdot 10^6$  Па. Поскольку давление внутри частицы создается перегретым паром, то его температура, согласно оценке, составляет приблизительно  $T_{вз} \approx 200$  °С. Анализ осциллограмм акустического сигнала, полученного при облучении слоя суспензии с учетом уменьшения его толщины в процессе облучения, указывает на следующие процессы, протекающие в облучаемом слое:

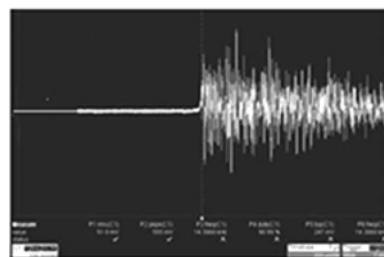
- 1) падающее излучение поглощается частицами на поверхности слоя на толщине порядка нескольких диаметров частиц;
- 2) волна давления, порождаемая взрывом частиц, распространяется изотропно в подлежащем полупространстве биоткани;
- 3) в зоне разогрева можно условно выделить два фронта фазового превращения. Первый – это фронт вскипания воды, входящей в матрицу суспензии. Второй – фронт вскипания воды в объеме частиц (фронт взрыва частиц). Причем второй фронт всегда находится на облучаемой поверхности.

#### Модель лазерно-индуцированной ударно-волновой деструкции

В рамках модели лазерно-индуцированной ударно-волновой деструкции будем предполагать, что поглощающие двухфазные частицы, содержащие несвязанную воду в жидком состоянии, находятся в водной суспензии. Падающее излучение поглощается частицами на толщине слоя порядка нескольких диаметров частиц. При этом в зоне разогрева образуются два фронта фазового превращения. Первый – это фронт вскипания воды, входящей в суспензию. Второй – фронт вскипания свободной воды в объеме частиц (фронт взрыва частиц). Причем второй фронт всегда находится на облучаемой поверхности. Для простоты описания будем считать рассматриваемую среду однородной по отношению к процессу теплопередачи и имеющей два фазовых перехода. При этом более высокотемпературный переход сопровождается удалением поглощающей среды во внешнее пространство за счет выброса фрагментов частиц. Учитывая сложность детально рассматриваемого процесса теплового взрыва ансамбля частиц, ограничимся лишь рассмотрением характерных зависимостей, а также некоторыми количественными оценками и их сопоставлением с результатами эксперимента.



а)



б)

Рис. 1. Осциллограмма акустического сигнала от взрыва частиц, содержащих несвязанную воду: а) одиночная частица; б) ансамбль частиц

#### Математический анализ

Математический анализ будем проводить в рамках авторемодельного решения задачи Стефана [8] для одномерного уравнения теплопроводности в геометрии полупространства с плоской границей раздела фаз

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \cdot \frac{\partial^2 T}{\partial x^2}; \quad \chi = \frac{k}{c \cdot \rho} \quad (1)$$

и граничного условия второго рода

$$-k \cdot \frac{\partial y}{\partial x} = I(x, y), \quad (2)$$

где  $I(x)$  – тепловой поток на границе раздела фаз, обусловленный действием лазерного излучения;  $\chi$  – коэффициент температуропроводности среды. Принимая во внимание малую толщину слоя суспензии поглощающих микрочастиц и взрывной характер их разогрева, можно положить, что температурное поле в области фазового перехода не успевает измениться и при переходе к подвижной системе координат  $y = x + Vt$ , движущейся со скоростью  $V$ , может быть описано уравнением для стационарного распределения температуры

$$V \cdot \frac{dT}{dy} + \chi \cdot \frac{d^2 T}{dy^2} = 0. \quad (3)$$

На границе низкотемпературного фазового перехода, расположенной на глубине  $\Delta$  и соответствующей температуре кипения воды при нормальных условиях, должны выполняться условия

$$\begin{aligned} -k \cdot \frac{dT_1}{dy} + k \cdot \frac{dT_2}{dy} &= q \cdot \rho \cdot V; \\ T_1 &= T_2 = T_0 \text{ при } y = \Delta, \end{aligned} \quad (4)$$

где  $T_0 = 100$  °С (температура кипения воды).

В формулах (4) индексы 1 и 2 соответствуют областям  $0 < y < \Delta$  и  $y \geq \Delta$  соответственно. На границе высокотемпературного фазового перехода, расположенной на границе среды и соответствующей температуре взрыва частиц  $T_{вз}$ , должны выполняться условия

$$\begin{aligned} -k \cdot \frac{dT_1}{dy} &= I; \\ T_1 &= T_{вз} \text{ при } y = 0 \text{ и } T_2 = 0 \text{ при } y = \infty, \end{aligned} \quad (5)$$

где  $T_1(y)$  – температура в области до границы высокотемпературного фазового перехода;  $T_2(y)$  – температура после границы высокотемпературного фазового перехода. В соотношениях (2)-(5) приняты обозначения  $k$ ,  $c$  и  $\rho$  – теплопроводность, теплоемкость и плотность среды соответственно;  $q$  – теплота фазового перехода вода – пар. Из соотношений (2)-(5) для величин  $V$  и  $\Delta$  получим

$$V = \frac{I}{c \cdot \rho \cdot \left( \frac{q}{c} + T_{вз} \right)}; \quad \Delta = \frac{k}{I} \cdot \left( \frac{q}{c} + T_{вз} \right) \cdot \ln \left( \frac{\frac{q}{c} + T_0}{\frac{q}{c} + T_{вз}} \right). \quad (6)$$

Для распределения температуры  $T_2(y)$  перед фронтом кипения ( $y > \Delta$ )

$$T_2(y) = T_0 \cdot \left( \frac{\frac{q}{c} + T_{вз}}{\frac{q}{c} + T_0} \right) \cdot \exp\left(-\frac{V}{\chi} \cdot y\right). \quad (7)$$

Приведем некоторые численные оценки, полученные исходя из размера частиц, интенсивности облучения и теплофизических параметров воды. Усредненные теплофизические параметры суспензии будем считать близкими к параметрам воды, а именно:  $q = 2,25 \cdot 10^6$  Дж/кг;  $c = 4,2 \cdot 10^3$  Дж/(кг·град);  $k = 0,55$  Вт/(м·град), а аппроксимированные, в предположении о сферическом характере распространяющейся волны давления, значения температуры взрыва частицы и интенсивности теплового потока составляют  $T_{вз} = 200$  °С;  $I = 4 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup> соответственно. Предположение о едином коэффициенте теплопроводности является достаточно условным, однако оно значительно упрощает теоретическое рассмотрение и может использоваться как верхняя оценка величин  $V$  и  $\Delta$ . Также будем считать, что сечение поглощения светового излучения совпадает с геометрическим сечением частицы. В рамках данного предположения из выражений (6) и (7) для скорости распространения волны кипения воды в слое суспензии получаем  $V = 1,3 \cdot 10^{-3}$  м/с, а для толщины осушенного слоя  $\Delta = 1,5 \cdot 10^{-5}$  м. При этом интенсивность потока энергии, идущего от движущегося фронта кипения свободной воды вглубь среды, меньше интенсивности падающего светового излучения на коэффициент  $h = T_0 / (q \cdot c^{-1} + T_{вз})$ . Для выбранных значений параметров оценка величины  $h$  дает значение 0,17. Заметим, что развитие теплового взрыва сопровождается волной сжатия – растяжения, способной приводить к разрушению клеточных структур в зоне ее действия, что хорошо укладывается в представление о механизме ударно-волновой деструкции. Длительность волны сжатия, полученная из экспериментов по исследованию теплового взрыва одиночной частицы, иницированного лазерным излучением с длиной волны 0,97 мкм и плотностью мощности  $I \approx 10^7$  Вт/м<sup>2</sup>, составляла около 25 мкс. При этом амплитуда волны сжатия, как указывалось выше, на входной поверхности датчика, находящегося в физиологическом растворе на расстоянии порядка  $1 \cdot 10^{-2}$  м от взрывающейся частицы, составляла  $1,2 \cdot 10^3$  Па. Экстраполяция этого значения до поверхности частицы дает величину давления в очаге взрыва  $P_{вз} \approx 1,1 \cdot 10^6$  Па. Это означает, что дальнейшее распространение волны давления в подлежащие слои биоткани уже не должно вызывать механических деструктивных повреждений биоткани, что и обуславливает щадящий эффект ударно-волнового воздействия. Область термического некроза оценивалась по границе низкотемпературного фазового перехода. Глубина зоны термического некроза в зависимости от интенсивности лазерного излучения, полученная расчетным путем по формулам (6), показана на графике рис. 2.

## Результаты морфологических и клинических исследований

Экспериментальные исследования УВД проводились на биологических объектах (печень свиньи) *in vitro* методом гистологического анализа. Исследования *in vivo* были выполнены на покровных тканях вульвы экспериментальных животных (свиней мини-пиггов). Оценка термической деструкции ударно-волнового воздействия проводилась на основе морфологических исследований. Глубина термической деструкции при разной интенсивности лазерного излучения показана на рис. 2. Клиническая апробация метода УВД в гинекологической практике показала его высокую эффективность и стойкий положительный эффект [2]–[5]. Метод УВД отличается малым травматизмом, более коротким периодом реабилитации по сравнению с воздействием СО<sub>2</sub>-лазера, а также минимальным риском развития рубцовых процессов. Наряду с гинекологией предполагается эффективное использование методики лазер-

ной ударно-волновой деструкции для воздействия на покровные ткани при комплексном лечении заболеваний в отоларингологии.

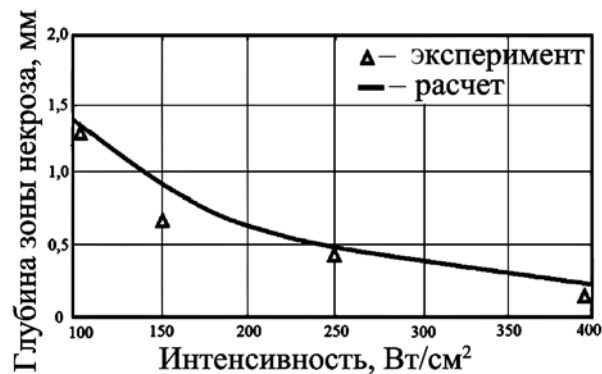


Рис. 2. Зависимость глубины зоны термического некроза от интенсивности лазерного излучения

## Анализ результатов

Анализ результатов исследований показал следующее.

- 1) при использовании лазерного излучения с минимальным коэффициентом поглощения в биоткани эффект деструктивного воздействия отмечается только при наличии на поверхности биоткани водной эмульсии частиц активированного угля. Характер деструкции обусловлен сочетанием термического и механического воздействий;
- 2) при увеличении интенсивности лазерного излучения глубина термической деструкции уменьшается, в то время как при прямом поглощении излучения она возрастает. Расчетная зависимость глубины зоны термического некроза от интенсивности лазерного излучения и экспериментальная оценка находятся в хорошем согласии (см. рис. 2);
- 3) термическая деструкция преобладает при интенсивности излучения менее  $10^6$  Вт/м<sup>2</sup>. Глубина зоны термической деструкции биоткани зависит от интенсивности лазерного излучения и при интенсивности порядка  $4 \cdot 10^6$  Вт/м<sup>2</sup> составляет около 0,3 мм;
- 4) механическая деструкция проявляется при интенсивности излучения более  $10^6$  Вт/м<sup>2</sup>. Область механической деструкции под действием ударных волн при заданной толщине слоя водной эмульсии возрастает при увеличении интенсивности лазерного излучения. Эффект механической деструкции подтверждается гистологической картиной срезов биологических образцов.

## Заключение

Лазерно-индуцированная ударно-волновая деструкция биотканей обусловлена сочетанием термического и механического воздействий в результате взрыва двухфазных частиц, содержащих несвязанную воду внутри микрополостей в объеме частиц. В качестве двухфазных частиц в экспериментах использовались частицы активированного угля, насыщенные водой. В результате теплового взрыва распределенных в пространстве частиц перепад давления в среде имеет характер достаточно высокочастотных чередующихся импульсов сжатия и разряжения, что обуславливает эффект механической деструкции биотканей.

Механизм ударно-волновой деструкции биотканей представлен на основе расчетных оценок и результатов экспериментов. Динамика взрыва микрочастиц исследовалась путем анализа акустических импульсов. Расчетный метод основан на автомоделном решении задачи Стефана в квазилинейном приближении. Оценки основных параметров акустической волны, возникающей в результате теплового взрыва частиц, дают хорошее согласие расчета с экспериментом.

Работа выполнена в ФГБУН «Институт общей физики им. А.М. Прохорова» РАН при участии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

#### Список литературы:

1. Ежов В.В., Салюк В.А., Вторенко В.И., Дымковец В.П., Манькин А.А. Контрастная термолазерная терапия ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки (КТЛТ) // Лазерная медицина. 2011. Т. 15. Вып. 2. С. 80.
2. Ежов В.В., Данилейко Ю.К., Вторенко В.И., Дымковец В.П., Манькин А.А., Салюк В.А., Салиев А.А. Физиологические аспекты контрастной термолазерной терапии с примерами элиминации вируса папилломы человека с поверхности шейки матки // Лазерная медицина. 2013. Т. 17. Вып. 2. С. 19-24.
3. Belov S.V., Danyleiko Y.K., Ezhov V.V., Elkanova E.E., Nefedov S.M., Osiko V.V., Salyuk V.A., Sidorov V.A. Shock-Wave Destruction of Tissues as a Method for Treatment of Degenerative Diseases in Gynecology // Biomedical Engineering. 2016. Vol. 49. № 6. PP. 366-369.
4. Белов С.В., Данилейко Ю.К., Ежов В.В., Салюк В.А. Метод лазерного ударно-волнового воздействия на патологические ткани при лечении дистрофических заболеваний влагалища и вульвы // Биомедицинская радиоэлектроника. 2016. № 4. С. 79-84.
5. Белов С.В., Данилейко Ю.К., Ежов В.В., Лебедева Т.П., Неведов С.М., Манькин А.А., Осико В.В., Салюк В.А. Тепловой взрыв поглощающих включений как механизм деструктивного воздействия на биологические ткани // Доклады Академии наук. 2013. Т. 452. № 5. С. 503-506.
6. Belov S.V., Danyleiko Y.K., Ezhov V.V., Elkanova E.E., Salyuk V.A. Laser Shock-Wave Destruction of the Mucous Membrane and Skin Tissues as a Method of Treatment of Pathological Processes in Gynecology // Biomedical Engineering. 2017. Vol. 50. № 6. PP. 380-384.
7. Чудновский В.М., Юсупов В.И., Дыдыкин А.В., Невозжай В.И., Кисилев А.Ю., Жуков С.А., Багратавили В.Н. Лазероиндуцированное кипение биологических жидкостей в медицинских технологиях // Квантовая электроника. 2017. Т. 47. № 4. С. 361-370.
8. Мейрманов А.М. Задача Стефана. – Новосибирск: Наука, 1986. С. 239.

Сергей Владимирович Белов,

д-р техн. наук, вед. научный сотрудник,

Юрий Константинович Данилейко,

д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторий,

Алексей Борисович Егоров,

научный сотрудник,

Виктор Афанасьевич Салюк,

д-р техн. наук, ст. научный сотрудник,

Леонид Георгиевич Шилин,

научный сотрудник,

Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,

Александр Михайлович Шулуто,

д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой,

кафедра факультетской хирургии № 2

лечебного факультета,

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава РФ,

г. Москва,

e-mail: ser79841825@yandex.ru

В.С. Деева, С.М. Слободян

## Математическая модель взаимодействия однослойной нанотрубки – иглы зонда с биоповерхностью

### Аннотация

Исследованы особенности колебаний произвольно ориентированной иглы зонда, выполненной из однослойной углеродной нанотрубки (SWCNT), применительно к биологическим поверхностям произвольного масштаба. Создана математическая модель, устанавливающая связь параметров SWCNT иглы с особенностями ее осцилляций по принципу Даламбера. Посредством моделирования изучено влияние жесткости и геометрии иглы на ее положение в трехмерном пространстве с учетом прикладных аспектов биологии.

### Введение

Углеродные нанотрубки (CNT) [1], [2] – важный компонент материалов в области медицины, биологии и электроники [3]-[15], изучаемых методами сканирующей микроскопии различных типов [4]-[17]. Однослойная углеродная нанотрубка (SWCNT) – это плоскость одноатомной толщины листа графена, свернутая в цилиндр [2]. Диаметр трубок изменяется от одного до десятков нанометров при длине до нескольких сантиметров.

Исследования показывают, что развитие нанотехнологии в области биологии и электроники требует повышения качества методов наблюдения, оценки параметров и контроля состояния игл и консолей зондов [2]-[12], [18]-[22]. Недостаточная точность оценки положения игл при движении – причина жестких контактов игл с выступами исследуемой поверхности [19]-[21]. Поэтому изучение взаимодействия «игла – поверхность» и создание модели более точного ее динамического поведения [13], [14], [21]-[25] являются важными и актуальными задачами.

Исследование поведения SWCNT в условиях различных сред и внешних физических воздействий – предмет пристального внимания [14], [23]-[27], в том числе в области объектов живой природы [14]-[17]. На перспективы SWCNT и особенности их применения как элемента наноразмерной техники указывают исследования ученых Южной Кореи, США и Китая [3], в которых показана важная для медицины способность SWCNT к преобразованию механической энергии растяжения и кручения в электрическую. Развитие этого направления тесно связано с решением проблем динамики взаимодействия SWCNT с телами биологической среды. Во многих работах вопросы диагностики состояния и взаимодействия биологических тел исследуются путем решения систем нелинейных дифференциальных уравнений [4]-[6]. Есть работы, основанные на использовании корреляционной функции для характеристики нелинейного поведения траекторий слежения за биологическими поверхностями [6]-[8]. Кроме того, например в работе [8], рассчитана асимптотическая сходимость биологической системы к точке равновесия. G. Chesì [9] доказал существование точки равновесия такого движения на примере ре-