(cc) BY

Хведелидзе Леонардо Леванович
д-р физ.-мат. наук, научный работник
Кутаисский государственный университет имени А. Церетели
г. Кутаиси, Республика Грузия

DOI 10.21661/r-563095

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В БИОМЕДИЦИНЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

***Аннотация**: в статье обсуждается возможность использования нанотехнологий при лечении онкологических заболеваний. В частности, рассмотрен случай облучения углеродных нанотрубок, а лазерный луч рассматривается как плоская гармоническая когерентная волна. Углеродная нанотрубка рассматривается как волновод, описываемый только нелинейными членами, что повышает точность получаемых результатов. Предлагается одна физическая модель, на основе которой получено соответствующее решение. В рассматриваемой модели учтены соответствующие подходы квантовой теории, что делает полученные результаты реальными.*

***Ключевые слова**: онкологические заболевания, лазерное излучение, наноматериалы, наномедицина.*

Как можно судить по литературным данным, широкое поле применения перед УНТ открывается в биологии и медицине. Известны и биологические приложения нанотрубок, в частности, в борьбе с онкологическими заболеваниями. Поэтому пристальное внимание к развивающейся науке, по мнению специалистов, позволит в недалеком будущем наиболее эффективно использовать весь потенциал наномедицины.

Задача увеличения продолжительности и качества жизни определяет необратимое развитие наномедицины с использованием наноматериалов в ранней диагностике, эффективном лечении и профилактике, разработку новых лекарств, нанореактивов и развитие нанобиотехнологий.

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Современная медицина сегодня начинает активно использовать достижения нанотехнологий, тем самым обретает новое направление своего развития – *наномедицина*.

1. *Вступление*.

В настоящее время под наномедициной ученые понимают применение нанотехнологий в диагностике, мониторинге и лечении заболеваний. Рассматривая отдельный атом в качестве детали, нанотехнологи разрабатывают методы конструирования из этих деталей материалов с заданными характеристиками.

Наблюдаемое в последнее время стремительное развитие нанотехнологий привело к расширению области их применения. Наноматериалы и изделия из них стали применять в различных областях науки и техники: от аэронавтики до микро- и наноэлектроники, от биотехнологии до генной инженерии. Не удалось избежать «инновационного бума» нанотехнологий и медицине.

Углеродные нанотрубки обладают необычными электронными свойствами: треть из них имеют металлический тип проводимости, а остальные принадлежат к классу полупроводников. Углеродные нанотрубки обладают высокой поверхностной активностью, что позволяет получить различные нанокомпозиты на их основе. Создание композитных систем на основе УНТ, полученных путем модифицирования нанотрубок, решит множество технологических проблем в различных областях: электронике, микросистемной технике, энергетике, инженерии, медицине и т. п.

Возможное использование нанотехнологий и наноматериалов весьма актуально при изучении ряда практических и теоретических вопросов. Использование наноматериалов в биомедицине играет важную роль в диагностике и лечении различных заболеваний. Несмотря на не раз полученные важные результаты, некоторые вопросы все еще остаются нерешенными как в теоретическом, так и в практическом плане. Один из самых важных – возможность использования нанотехнологий в биомедицине.

В последние десятилетия резко возрос интерес к изучению возможностей использования нанотехнологий для разработки высокоэффективных методов

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Ожидается, что в ближайшем будущем ученые смогут внедрить новые методы и методики в биомедицину и в конечном итоге победить многие известные неизлечимые болезни, а также это позволит нам своевременно диагностировать различные заболевания и внедрить высокоэффективные методы лечения. В настоящее время для решения указанной проблемы лечения необходимо обсудить новые идеи и методы, попыткой чего и является данная статья.

Проблема, обсуждаемая в статье, довольно сложна с практической точки зрения, поэтому математическая модель, предложенная для ее решения, является приблизительной, поскольку предопределить реальную ситуацию – очень сложная задача. Соответственно, мы используем упрощенную модель для описания этой проблемы, а дальнейшие эксперименты внесут соответствующие корректировки в спецификации предлагаемой модели.

Цель работы – изучить возможность использования нанотехнологий и построить соответствующую теоретическую (физико-математическую) модель, которая позволит уточнить целесообразность использования наноматериалов и нанотехнологий в биомедицине при лечении онкологических заболеваний. Для эффективного решения упомянутой проблемы необходимы новые подходы, позволяющие уточнить теоретическую модель и сопоставить ее с реальной картиной.

2. *Теоретическая модель.*

С каждым годом все чаще применяются нанотехнологии для борьбы с онкологическими заболеваниями. Были созданы углеродные нанотрубки, которые под воздействием излучения близкого к инфракрасному способны уничтожать злокачественные клетки в теле. Эти частицы являются своего рода антителами раковых клеток, однако при этом понадобится инфракрасное излучение. На данный момент вопрос о том, когда данная технология получит распространение остается открытым.

Углеродные нанотрубки (УНТ) представляют собой цилиндрические макромолекулы диаметром от половины нанометра и длиной до нескольких

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

микрометров. В настоящее время УНТ привлекают внимание благодаря своим уникальным свойствам [8], например, аномально высокой теплопроводностью [9]. Нанотрубка является квазиодномерной молекулярной структурой с ярко выраженными нелинейными свойствами [10].

Рассмотрим случай лазерного облучения углеродных наноматериалов (нанотрубок). Предположим, что нанотрубки играют роль проводника. Таким образом, для данной задачи пусть в рассматриваемой области распространяется когерентностная гармоническая плоская волна. В частности, рассмотрим изображение, генерируемое при распространении волны излучения в области ее воздействия, и поведение волны излучения, которое существенно для исследования рассматриваемого случая и соответствует реальной картине.

В работе [1] была предложена модель воздействия облучения лазерным лучом на наночастицу или клетку. Поскольку такое облучение приводит к генерации акустической волны, которая воздействует не только на наночастицу, но и на окружающие ее области, рядом с опухолевыми клетками образуется зона бифуркации. В упомянутой работе обнаружена так называемая обратная функция распределения.

В статье [2] обсуждается волновод, описанный выражением (1):

$$i\frac{\partial E}{\partial t}+\frac{\partial^2 E}{\partial z^2}+2\sigma\cdot\delta(z)\cdot|E|^2\cdot E=-\alpha\cdot\delta(z)\cdot E; \tag{1}$$

Здесь параметр – σ-элементарные возбуждения внутри волновода, α-характерный параметр дефектов. Однако рассматривается ситуация, когда волновод описывается только нелинейными элементами, что увеличивает приближение полученного результата к реальной картине.

Таким образом, (1) выражение можно записать следующим образом:

$$i\frac{\partial E}{\partial t}+\frac{\partial^2 E}{\partial z^2}=\beta\cdot\delta(z)\cdot|E|^2\cdot E, \tag{2}$$

Решение которого для стационарного локализованного случая выглядит следующим образом:

$$E=E_0\cdot exp\{-\varepsilon|z|-i\omega t\}; \tag{3}$$

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

где $\varepsilon = \sqrt{\text{-}\omega}$и $E_0 = \sqrt{\frac{2}{\beta}} \cdot \sqrt{\varepsilon}$. В этом случае частота волны ω зависит от амплитуды волны так же, как амплитуда ангармонического осциллятора при его колебаниях:

$$\omega = \text{-}0{,}25\beta^2 \cdot E_0^4; \tag{4}$$

Для исследования рассматриваемой задачи введем полную «мощность» оптического потока (т. е. количество элементарных возбуждений в системе)

$$N = \int_{\text{-}\infty}^{+\infty} |E|^2 dz \tag{5}$$

и его полную энергию

$$W = \int_{\text{-}\infty}^{+\infty} dz \cdot \left\{ \left| \frac{\partial E}{\partial z} \right|^2 \right\} \text{-}\delta(z) \cdot |E|^4; \tag{6}$$

Однако следует отметить, что эти значения не зависят от частоты ω в данной модели:

$$N = {}^{2}/_{\beta}, W = 0. \tag{7}$$

А если учесть линейный показатель преломления в волноводе, то получится зависимость следующего вида [5]:

$$N = 2 \cdot \left(\varepsilon \text{-} \frac{\beta}{2} \right). \tag{8}$$

Аналогично статье [4] запишем решение уравнения (1) следующим образом:

$$E(z;t) = E(z) \cdot \exp\,(\text{-}i\omega t), \tag{9}$$

где $E(z) \to 0$, когда $z = \pm\infty$. Окончательное решение можно записать следующим образом [4]:

$$E(z,t) = \sqrt{\frac{2\varepsilon\text{-}\alpha}{2\sigma}} \cdot exp\{\text{-}\varepsilon|z|\} \cdot exp\{\text{-}i\omega t\}. \tag{10}$$

где $\varepsilon = \sqrt{\text{-}\omega}$, а частота местного колебания равна:

$$\omega_i = \text{-}\frac{a^2}{4}. \tag{11}$$

Теперь, если вставить решение (10) в выражение (5), мы сможем найти элементарные возбуждения в локальном состоянии согласно частотной зависимости:

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

$$N = \frac{\varepsilon\text{-}{}^{\alpha}/_{2}}{\sigma\cdot\varepsilon} = \sigma\cdot\left(1\text{-}\frac{\alpha}{2\varepsilon}\right). \quad (12)$$

тогда для полной энергии выражение будет:

$$W = \int_{-\infty}^{+\infty} dz\cdot\left\{\left|\frac{\partial E}{\partial z}\right|^2 \text{-}\sigma\cdot\delta(z)\cdot|E|^4\text{-}\alpha\delta(z)|E|^2\right\}; \quad (13)$$

с помощью выражения (10) легко найти зависимость локального состояния от частоты:

$$W = \text{-}\frac{\alpha}{2}\cdot\frac{\varepsilon\text{-}{}^{\alpha}/_{2}}{\sigma}. \quad (14)$$

Если в выражениях (12) и (14) исключить частоту, мы получим следующее соотношение $W = W(N)$:

$$W = \frac{\omega_i\cdot N}{1\text{-}\sigma N}. \quad (15)$$

Данное соотношение $W = W(N)$ дает иную картину для разных локализованных состояний.

В работе [4] показано, что общее соотношение $a = \frac{\partial W}{\partial N}$ имеет вид:

$$\omega = \omega_i(1\text{-}\sigma N)^2. \quad (16)$$

В работе [1] была предложена математическая модель описания области опухоли. В частности, с этой целью было рассмотрено решение задачи Ньютона для обратной функции распределения. С помощью рассмотренной так называемой обратной функции распределения можно описать область бифуркации, которую можно рассматривать как опухолевое образование. В частности, было показано, что образ задачи Ньютона имеет вид:

$$x_n = x_{n\text{-}1} + \frac{1}{f'(x_{n\text{-}1})}\left(\sqrt{f^2(x_{n\text{-}1}) + 2f'(x_{n\text{-}1})[\alpha\text{-}F(x_{n\text{-}1})]}\text{-}f(x_{n\text{-}1})\right) \quad (17)$$

где

$f'(x_{n\text{-}1}) \neq 0$,

$x_n = x_{n\text{-}1} + \frac{\alpha\text{-}F(x_{n\text{-}1})}{f(x_{n\text{-}1})}$. (18)

когда

$$f'(x_{n\text{-}1}) = 0,\ f(x_{n\text{-}1}) \neq 0;\ n = 0; 1; 2; \dots,$$

где $f(x) = F'(x)$ – функция распределения, для которой предполагалось существование производной $f'(x)$.

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Было также показано, что квадратичная аппроксимация, в отличие от линейной, полезна даже тогда, когда точка максимума функции $f(x)$ является значением искомого корня.

Для лучшего представления реальной картины рассмотрим возможные последствия нагрева исследуемой области в результате лазерного облучения.

Для лучшего представления реальной картины рассмотрим возможные последствия нагрева исследуемой области в результате лазерного облучения. Тепловые эффекты лазерного облучения на испытательную площадку можно оценить на основе рассмотрения известной задачи Стефана. В частности, изменение температуры в зоне исследований можно описать на основе одномерного уравнения теплопроводности.

$$pc(T)\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x}\left[k(x,T)\frac{\partial T}{\partial x}\right] + S(x,T)\text{-}\rho L\left(\frac{\partial \varphi}{\partial t}\text{-}\frac{\partial \Psi}{\partial t}\right) \quad (19)$$

с граничными и начальными условиями

$$\left.\frac{\partial T}{\partial x}\right|_{x=0} = 0, T(x \to \infty, t = T_0), T(x.t) = T_0 \quad (20)$$

$c\rho$-плотность, $c(T)$-удельная теплоемкость, $k(x,T)$-коэффициент теплопроводности; L-скритая теплота, T_0 – начальная температура.

Тепловой источник $S(x,T)$ в (19) описывает выделение тепла за счет поглощения лазерного излучения.

$$S(x,T) = (1\text{-}R)\alpha(x,T)\frac{W(T)}{\tau_i}\cdot exp\left[\text{-}\int_0^x \alpha(x',T)dx'\right] \quad (34)$$

где R и $\alpha(x,T)$ – коэффициенты отражения и поглощения, W и τ_1- плотность энергии и длительность лазерного импульса. Последние два члена в правой части уравнения (19) описывают мощность тепловых стоков и источников при нагревании.

Теперь рассмотрим вопрос о том, каких изменений следует ожидать в биоткани, и в частности, в облучаемой зоне в результате лазерного облучения. Этот вопрос необходим для представления реальной картины и физических процессов, которые будут происходить в зоне облучения.

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

При воздействии непрерывного лазерного излучения происходит однократное смещение участков билипидных мембран. Изменение первоначального объема составляет

$$\Delta V = \beta_T V_0 \Delta(T(t, z), \quad (1)$$

где β_T – термический коэффициент объемного расширения вещества; V_0 – первоначальный объем некоторой замкнутой области; ΔT (t, z) – изменение температуры.

При облучении рассматриваемого участка в течение времени t излучением с длиной волны λ интенсивностью I(t, z) при наличии оттока тепла из нагретой области (т. е. из области структурного элемента) величина отклонения температуры от первоначального значения в момент времени t на расстоянии z от поверхности биоткани описывается следующим дифференциальным уравнением:

$$\Delta Tt, z)'_t = bI(t, z)\text{-}\frac{\Delta T(t,z)}{\tau}, \quad (2)$$

где $b = \frac{\Delta u(\lambda)}{\rho c}$; $\Delta u(\lambda) = \alpha_1(\lambda)\text{-}\alpha_2(\lambda)$ $\alpha_1(\lambda)$ и $\alpha_2(\lambda)$ – коэффициенты поглощения среды на длине волны λ для областей 1 (структурного элемента) и 2 (жидкости, окружающей структурный элемент) соответственно; ρ, c – плотность и удельная теплоемкость среды в структурном элементе; $\tau = \frac{L^2}{\chi}$ – характерное время температурной релаксации структурного элемента; L – линейный размер структурного элемента; $\chi = \frac{k}{\rho c}$- коэффициент температуропроводности биоткани; k – коэффициент теплопроводности биоткани.

Для случая, когда $I(t, z) = I(z)$ и в начальный момент времени ($t = 0$) $\Delta T(0, z) = 0$, решение уравнения (2) выглядит следующим образом:

$$\Delta T(t, z) = bI(z)\tau\left(1\text{-}\exp\left(\text{-}\frac{t}{\tau}\right)\right). \quad (3)$$

Из (3) для случая облучения биоткани непрерывным лазерным излучением с постоянной интенсивностью для достаточно большого времени облучения ($t = \infty$) получаем предельно возможное изменение температуры $\Delta Tlim(z) = bI(z)\tau$. После прекращения облучения происходит постепенное охлаждение структурного элемента.

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

При воздействии амплитудно-модулированного в виде прямоугольных импульсов лазерного излучения в мембранах происходит периодическое смещение кластеров липидов и возвращение их в положение, близкое к первоначальному.

$\Delta T(t,z) = bI(z)\tau\left(1\text{-}\exp\left(\text{-}\frac{t}{\tau}\right)\right).\ 0 \le t \le t_{puls}$ (во время облучения),

$\Delta T(t_{puls},z) = bI(z)\left(1\text{-}exp\left(\text{-}\frac{t_{puls}}{\tau}\right)\right),\ t = t_{puls}.$ (сразу после прекращения облучения),

$\Delta T(t_{puls},z) = bI(z)\left(exp\left(\frac{t_{puls}}{\tau}\text{-}1\right)\right)exp\left(\text{-}\frac{t}{\tau}\right).\ t_{puls} \le t \le t_{per}.$ (во время паузы) (4)

где t_{puls} – длительность импульса; t_{paus} – длительность паузы; $t_{per} = t_{puls} + t_{paus}$ – период пульсации.

Как видно из (4), динамика изменения температуры, а, следовательно, и объема структурного элемента зависит от характерного времени его температурной релаксации τ, и от разницы в значениях коэффициентов поглощения среды структурного элемента и жидкости, его окружающей.

$$\left(\frac{d\Delta Tt,z)}{dt}\right) = bI(z)exp\left(\text{-}\frac{t}{\tau}\right). \quad (5)$$

Существует диапазон оптимальных частот пульсации интенсивности, определяемый параметром температурной релаксации τ структурных элементов биоткани, который зависит, прежде всего, от их размеров. Как длительность импульсов, так и длительность пауз между ними должны находиться в диапазоне от 4 до 20τ [5]. Экспериментальное сравнение эффективности введения препарата в биоткань при непрерывном и импульсном режимах работы излучателя на оптимальной для данного типа биоткани длине волны излучения (780 нм) методом люминесцентной микроскопии показало, что при одинаковых терапевтических дозах и времени процедуры лазерофореза до 10 минут эффективность лазерофореза импульсно-модулированным по интенсивности излучением может превышать эффективность лазерофореза излучением постоянной

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

интенсивности в 1,16 раза по глубине и в 1,13 раза по общему количеству введенного препарата [5].

Предложена модель взаимодействия монохроматического оптического излучения и биоткани, основанная на явлении изменения объема структурных элементов биоткани за счет неравновесного поглощения излучения, пригодная для случаев, когда излучение модулировано по интенсивности. Рассчитан оптимальный диапазон длительностей импульсов интенсивности и пауз между ними, зависящий от микропараметров биоткани.

3. *Обсуждение и анализ*.

Таким образом, в соответствии с основными принципами квантовой теории в статье обсуждается соответствующее выражение для нанотрубок волноводного типа (2), решение которого представлено в виде плоской электромагнитной волны. Однако зависимость длины волны ω от амплитуды аналогична зависимости амплитуды ангармонического осциллятора от его частоты. Важно отметить, что количество и полная энергия элементарных возбуждений в рассматриваемой модели не зависят от частоты в локальном состоянии и выражаются в (12), в то время как выражение полной энергии имеет форму, приведенную в уравнении (13).

Для инвертированной функции, обсуждаемой в статье [1], можно определить физические характеристики опухоли с помощью выражения (17). В результате можно эффективно облучать опухолевые клетки, что очень важно в процессе лечения.

С помощью приведенных выражений (17), (18), (14) и (12), в принципе, становится возможным определять физические характеристики опухоли, что позволяет использовать наноматериалы и воздействие лазерного излучения с волнами соответствующей длины, чтобы иметь возможность более эффективно облучать опухолевые клетки и получать требуемый максимальный эффект.

Рассмотрен случай лазерного облучения углеродных нанотрубок, при этом лазерный луч рассматривается как плоская гармоническая когерентная волна.

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Предполагается, что углеродная нанотрубка представляет собой волновод, описываемый нелинейными членами.

Для исследования рассматриваемой задачи в систему были введены элементарное число возбуждения (формула (5)) и его полная энергия (6). Причём в этой модели эти значения не зависят от частоты ω. Волновод характеризуется линейным показателем преломления. Приведены выражение (13) для полной энергии и формула частотной зависимости (15) для локального состояния.

Для лучшего представления реальной картины рассматривается одномерный случай задачи Стефана. Изменение температуры в исследуемой области описывается одномерным уравнением теплопроводности с соответствующими начальными и граничными условиями. Приведено описательное изображение источника тепла (23), в котором учтены коэффициенты поглощения и отражения.

Обсуждаемая нами теоретическая модель показывает, что при облучении лазером нанокомпозита или нанотрубок необходимо рассматривать вопрос с учетом возможных квантовых эффектов, что позволяет иметь более точное представление об исследуемом объекте, а также проясняет суть проблемы и позволяет сделать соответствующие выводы.

4. *Заключение.*

Таким образом, в статье обсуждается один из методов лазерного облучения патологических очагов и предлагается соответствующая физическая модель. Полученные выражения (12), (14), (16), (17) позволяют определить физические характеристики опухолевого образования, если принять во внимание функцию распределения, которая может описывать патологическое образование, то из приведенных выше рассуждений следует, что возможно облучать опухолевые клетки лазером с соответствующей длины волной, что будет более эффективно при лечении подобных типов заболеваний.

Описание области патологии представлено в виде функции распределения, что позволяет максимально приблизить полученную картину к реальности. Ла-

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

зерный луч можно использовать даже эрбиевый лазер с пучком лучей Бесселя. В этом случае ожидается максимальный эффект от лечения.

Рассматриваемая задача важна как с теоретической, так и с практической точки зрения и требует дальнейшего пояснения. Исходя из рассматриваемого вопроса, ожидается, что предложенный метод будет более эффективным при использовании нанотехнологий и позволит успешно бороться не только с онкологическими заболеваниями, но и с другими серьезными заболеваниями, поскольку эффективность лечения в таком случае будет значительно выше.

Обсуждается получение более точной картины образования опухолей в результате решения задачи Ньютона с помощью так называемой обратной функции.

В рамках принятых допущений и рассматриваемой модели рассматривается также модель теплопроводности при лазерном воздействии согласно известной модели задачи Стефана.

Список литературы

1. Khvedelidze L. Nano-Electron. Phys. 2017. Vol. 9. №1 (01029).

2. Khvedelidze L. Scientific researsh of the SCO countries: Synergy and integration. Materials of the International Conference. March 25–26. P. 161–166. Beijing, China, 2019.

3. Герасимчук И.В. Nano-Electron. Phys. – 2012. – Т. 4. №4 (04024).

4. Косеви А.М. Введение в нелинейную физическую механику / А.М. Косеви, А.С. Ковалев. – Киев: Наукова думка, 1989.

5. Кившар Ю.С. Оптические солитоны. От волоконных световодов до кристаллов / Ю.С. Кившар, Г.П. Агравал. – М.: Физматлит, 2005.

6. Гусев В.Э. Лазерная оптоакустика / В.Э, Гусев, А.А. Карабутов. – М.: Наука, 1991. – 304 с.

7. Железнякова Т.А. Исследование закономерностей процесса введения лекарственных средств в организм под действием лазерных полей различных типов (Отчет о НИР № ГР 20081451) / Т.А. Железнякова, С.В. Солоневич /

Содержимое доступно по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)

Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2010. – 171 с. – Рус. – Деп. в ГУ «БелИСА» 05.07.2010 г., № Д201024. EDN NSHZSM

Content is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 license (CC-BY 4.0)