

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЛАЗМЫ, ПУЧКОВ ЧАСТИЦ И ИЗЛУЧЕНИЯ С ВЕЩЕСТВОМ

УДК 538.953,53.06

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАДИОЧАСТОТНОГО НАГРЕВА НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

© 2025 г. А. А. Григорьев^{a, b, *}, И. Н. Завестовская^{a, b}, А. П. Канавин^{a, b}

^aФизический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, ГСП-1, 119991 Россия

^bНациональный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409 Россия

*E-mail: grigoriev.andrej2013@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 12.06.2023 г.

В работе представлены результаты моделирования тепловыделения в биологической среде при воздействии электромагнитного излучения радиочастотного диапазона для двух типов твердотельных наночастиц. Показано преимущество золотых наночастиц перед наночастицами из кристаллического кремния во вкладе в общий нагрев среды водного раствора NaCl.

Ключевые слова: гипертермия, наночастицы, онкология

DOI: 10.56304/S2079562924050178

ВВЕДЕНИЕ

Температура выше 42°C вызывает гибель клеток, связанную с апоптозом [1]. Текущая модель апоптотической гипертермической гибели клеток [2] предполагает повышение температуры, активирующее апоптотические белки, что приводит к повреждению митохондриальной мембраны и необходимо для гипертермически индуцированной апоптотической гибели клеток [2]. Такое повышение температуры в тканях организма называется гипертермией и может использоваться как терапевтический метод лечения злокачественных опухолей, который на данный момент является одним из перспективных направлений медицины в борьбе с онкологическими заболеваниями.

Использование внешних источников тепла внутри опухоли для достижения гипертермии, как правило, является инвазивным и сложным для глубоко расположенных опухолей, и часто приводит к неравномерному распределению тепла по опухоли [3]. Методы внешнего нагрева, такие как, например электромагнитное излучение, не являются инвазивными, но имеют свои собственные проблемы с достижением и поддержанием воспроизводимых и однородных уровней нагрева. Наноразмерные частицы могут выступать в роли поглотителей такого излучения для более эффективного преобразования его энергии в тепло.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

При магнитном воздействии наночастицы могут выступать как посредники, преобразующие энергию переменного магнитного поля в тепло. Индуктивная гипертермия представляется в настоящее время весьма полезной, так как восприимчивость тканей организма очень низка и не является источником тепла в магнитном поле, однако, магнитные наночастицы токсичны для живых организмов. Это означает, что магнитные частицы должны быть покрыты или инкапсулированы в биосовместимые материалы во время или после синтеза. В работе [4] была разработана совместная электромагнитная и тепловая модель для оценки температуры в фантомах гомогенных тканей. Проверенная модель была успешно использована для анализа распределения температуры в опухоли печени кролика со сложной геометрией во время гипертермии с использованием магнитных наночастиц. В работе [5] было предложено использование режима прерывистого поля при гипертермии с магнитными частицами, что успешно снизило вихревые токи, деструктивно влияющие на окружающие ткани и позволило применять поля большей амплитуды, которые могут повысить эффективность гипертермии.

Фототермическая терапия также может использовать наночастицы как сенсibilizаторы гипертермии. При фототермальной терапии онкологических заболеваний использование наночастиц как сенсibilizаторов часто оказываются крайне необходимым, так как монотерапия источником

оптического излучения недостаточна для полного устранения опухоли из-за неоднородного распределения тепла и субоптимального иммунного ответа, допускающего локальный рецидив и метастазирование [6]. В работе [7] было продемонстрировано бактерицидное воздействие полимерных наночастиц как сенсibilизаторов фототермической терапии, при инфекционных осложнениях мочекаменной болезни. В работе [8] показано преимущество использования золотых наностержней в фототермической терапии, т.к. в наностержни можно синтезировать с различными соотношениями сторон, что позволяет селективно поглощать излучение определенной длины волны в ближней ИК-области.

Радиочастотный эффект умеренной гипертермии, сенсibilизированный наночастицами, является многообещающим подходом для терапии и диагностики онкологических заболеваний [9]. В основе этого метода лежит эффект нагрева биологических тканей, как раствора электролита под действием внешнего радиочастотного электромагнитного поля. В работе [10] сообщается, о значительном усилении локального разрушения раковых клеток, вызванного радиочастотной гипертермией, в присутствии нанопроволок из малотоксичного пористого кремния. В работе [11] сообщается о повышении эффективности метода радиочастотной терапии и значительном снижении жизнеспособности раковых клеток при использовании в качестве сенсibilизаторов наночастиц золота. В исследовании [12] было проведено лечение подопытных мышей радиотерапией в комбинации с магнитными наночастицами, покрытыми золотой оболочкой. В результате в конце третьей недели было зафиксировано уменьшение размера опухоли примерно на 53% при применении радиочастотной гипертермии после инъекции наночастиц. В работе [13] радиочастотная терапия была скомбинирована с наночастицами из пористого кремния. Эксперименты *in vivo* показали, что наночастицы кремния, возбуждаемые радиочастотным излучением приводили к остановке и последующему уменьшению роста опухоли.

В данной работе проводилось исследование радиочастотной гипертермии с использованием наночастиц. Этот метод обладает преимуществом в виде возможности использования нетоксичных наноматериалов по сравнению с магнитной гипертермией, и гораздо более глубоким проникновением радиоизлучения в живую ткань по сравнению с оптическим излучением.

Используемая модель

В данной работе используется модель, которая была нами разработана ранее [14]. Сферическая кремниевая наночастица с радиусом a находится в водном растворе NaCl с удельной электропро-

водностью σ_0 во внешнем электромагнитном поле радиочастотного диапазона с напряженностью E_0 и частотой ω . В данном случае раствор NaCl является имитацией среды живого организма.

Так как наночастица обладает некоторым поверхностным зарядом, электрическое поле, создаваемое наночастицей, притягивает ионы противоположного знака, что приводит к повышению концентрации носителей заряда вблизи наночастицы. Следовательно, проводимость электролита принимает вид

$$\sigma(r) = \sigma_0 + \sigma_s \frac{a-r}{r} e^{\frac{L_D}{r}}, \quad (1)$$

где

$$\sigma_s = \frac{\sigma_0}{\mu + 1} \left(\mu e^{-\frac{e\zeta}{kT}} + e^{\frac{e\zeta}{kT}} \right), \quad (2)$$

L_D — радиус Дебая, который обратно пропорционален корню из проводимости, ζ — поверхностный дзета-потенциал, μ — отношение подвижностей положительных и отрицательных ионов.

Кроме этого комплексная диэлектрическая проницаемость среды, в которой находится наночастица, задается выражением

$$\epsilon(r) = \epsilon_w + \frac{4\pi i}{\omega} \sigma(r), \quad (3)$$

где ϵ_w — диэлектрическая проницаемость воды.

Чтобы получить выражение для распределения электрического потенциала и, как следствие поля в среде, необходимо решить уравнение

$$\operatorname{div} \epsilon(\mathbf{r}) \operatorname{grad} \phi = 0. \quad (4)$$

Решение ищется в виде

$$\phi(\mathbf{r}) = \tilde{\phi}(r) \cos \theta. \quad (5)$$

Уравнение для радиальной части $\tilde{\phi}(r)$ [7]

$$\frac{d^2 \tilde{\phi}}{dr^2} + \frac{2}{r} \frac{d\tilde{\phi}}{dr} + \frac{1}{\epsilon} \frac{d\epsilon}{dr} \frac{d\tilde{\phi}}{dr} - \frac{2}{r^2} \tilde{\phi} = 0. \quad (6)$$

Общее выделение Джоулева тепла описывается выражением

$$Q_{\text{tot}} = \frac{1}{2} \int \sigma \mathbf{E}^2 dV = \frac{1}{2} \int \sigma |\nabla \phi|^2 dV = Q_{\text{el}} + q_p, \quad (7)$$

где Q_{el} — нагрев электролита без влияния наночастицы, q_p — вклад наночастицы в нагрев электролита.

Преобразование уравнения (7) дает выражение для компоненты q_p [15]

$$q_p = \frac{1}{2} \epsilon_0 \omega \operatorname{Im}(E_0^* p) + \frac{2\pi}{3} \sigma_0 \operatorname{Re}(E_0^* p), \quad (8)$$

где p — индуцированный дипольный момент, который дается следующим выражением [13]

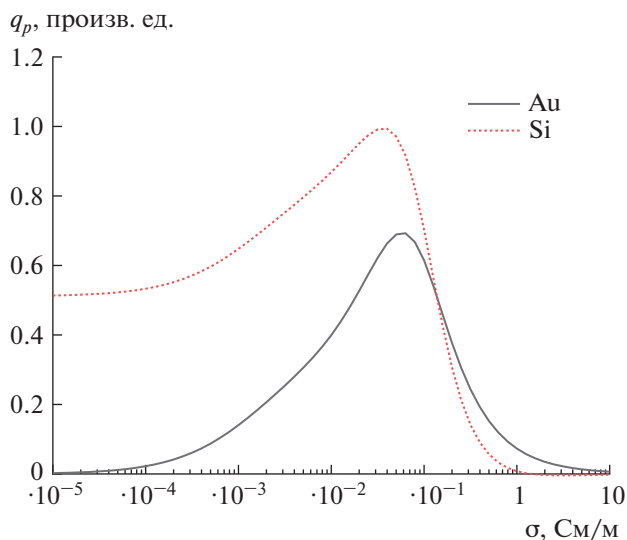


Рис. 1. Зависимость вклада наночастиц кремния и золота в общий нагрев электролита от проводимости электролита при частоте 27 МГц.

$$p = \frac{r\tilde{\Phi}_r - \tilde{\Phi}}{r\tilde{\Phi}_r + 2\tilde{\Phi}}. \quad (9)$$

Далее (9) преобразуется в выражение для $\tilde{\Phi}$ и подставляется в выражение (6) и получается

$$\frac{dp(r)}{dr} + \frac{\hat{\epsilon}_r(r)}{3\hat{\epsilon}(r)} \left(r^3 + p(r) - \frac{2p^2(r)}{r^3} \right) = 0, \quad (10)$$

где $\hat{\epsilon}_r(r) = \frac{d\hat{\epsilon}(r)}{dr}$

Решение (11) для $r \rightarrow \infty$ даст величину p , граничные условия для решения (10)

$$p_{r=a} = \frac{\epsilon_p - \epsilon(r)}{2\epsilon(r) + \epsilon_p}, \quad (11)$$

где ϵ_p — комплексная диэлектрическая проницаемость наночастицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основе предложенной модели были произведены расчеты тепловыделения для наночастиц золота и кремния радиусом 20 нм и дзета-потенциалом -20 мВ. На рис. 1 приведен расчет вклада золотой и кремниевой наночастицы в нагрев среды от проводимости электролита. Расчет проводился при частоте внешнего поля 27 МГц, что является характерной частотой радиоизлучения, которая используется в медицине. Из графика можно видеть, что в целом кремний позволяет добиться большего тепловыделения. Однако внутренняя среда биологических тканей имеет свои характерные величины электропроводности, в частности

величина проводимости цитоплазмы составляет примерно 1 См/м [16]. Исходя из рис. 1, можно видеть, что при данной величине электропроводности золотые наночастицы имеют хвост тепловыделения, чем кремниевые наночастицы, при проводимости больше 1 См/м, что позволит лучше нагреть среду электролита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проведено моделирование нагрева раствора NaCl излучением радиочастотного диапазона при использовании наночастиц как сенситизаторов гипертермии. Модель основывалась на взаимодействии электромагнитного излучения с диэлектрической наночастицей в квазистатическом приближении. В качестве сенситизаторов использовались наночастицы кремния и золота. Установлено, что, не смотря на общее преимущество кремниевых наночастиц, необходимо учитывать характерные величины электропроводности биологических тканей организма. При учете проводимости цитоплазмы клеток более эффективной для нагрева оказываются золотые наночастицы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Cherukuri P., Glazer E.S., Curley S.A. // Adv. Drug. Deliv. Rev. 2009. V. 62. P. 339–345.
2. Milleron R.S., Bratton S.B. // Cell. Mol. Life Sci. 2007. V. 64. P. 2329–2333.
3. Behrouzkia Z., Joveini Z., Keshavarzi B., Eyvazzadeh N., Aghdam R.Z. // Oman Med. J. 2016. V. 31 (2). P. 89–97.
4. Kandala S.K., Sharma A., Mirpour S., Liapi E., Ivkov R., Attaluri A. // Int. J. of Hypertherm. 2021. V. 38 (1). P. 611–622.
5. Tsiapla A.R., Kalimeri A.A., Maniotis N., Myrovali E., Samaras T., Angelakeris M., Kalogirou O. // Int. J. Hypertherm. 2021. V. 38 (1). P. 511–522.
6. Balakrishnan P.B., Sweeney E.E., Ramanujam A.S., Fernandes R. // Int. J. Hypertherm. 2020. V. 37 (3). P. 34–49.
7. Klein I., Sarkar S., Gutierrez-Aceves J., Levi N. // Int. J. Hypertherm. 2021. V. 38 (1). P. 760–770.
8. Bianchi L., Mooney R., Cornejo Y.R., Schena E., Berlin J.M., Aboody K.S., Saccomandi P. // Int. J. Hypertherm. 2021. V. 38 (1). P. 1099–1110.
9. Kok H.P., Cressman E., Ceelen W., Brace C.L., Ivkov R., Grull H., Haar G., Wust P., Crezee J. // Int. J. Hypertherm. 2020. V. 37 (1). P. 711–741.
10. Gongalsky M., Gvindzhilia G., Tamarov K., Shalygina O., Pavlikov A., Solovyev V., Kudryavtsev A., Sivakov V., Osminkina L. // ACS Omega. 2019. V. 4. P. 10662–10669.
11. Deng Q., He M., Fu Ch., Feng K., Ma K., Zhang L. // Int. J. Hypertherm. 2022. V. 39 (1). P. 1052–1063.
12. Didarian R., Vargel I. // IET Nanobiotechnol. 2021. V. 15 (8). P. 639–653.

13. Kabashin A.V., Tamarov K.P., Ryabchikov Yu.V., Osminkina L.A., Zinovyev S.V., Kargina J.V., Gongalsky M.B., Al-Kattan A., Yakunin V.G., Sentis M.L., Ivanov A.V., Nikiforov V.N., Kanavin A.P., Zvestovskaya I.N., Timoshenko V.Yu. // Proc. SPIE. 2016. V. 9737. P. 97370A.
14. Grigoriev A.A., Grigoryeva M.S., Kargina Yu.V., Kharin A.Yu., Zvestovskaya I.N., Kanavin A.P., Timoshenko V.Yu. // Bull. Lebedev Phys. Inst. 2021. V. 48. P. 170–174.
15. Tamarov K.P., Kanavin A.P., Timoshenko V.Yu., Kabashin A.V., Zvestovskaya I.N. // Proc. SPIE. 2016. V. 9737. P. 973706
16. Wang K., Zhao Y., Chen D., et al. // Sci. Data. 2017. V. 4. P. 170015.

Modeling Radiofrequency Heating of Nanoparticles for Biomedical Applications

A. A. Grigoriev^{1, 2, *}, I. N. Zvestovskaya^{1, 2}, and A. P. Kanavin^{1, 2}

¹Lebedev Physical Institute of Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

*e-mail: grigoriev.andrej2013@yandex.ru

Received May 30, 2023; revised June 6, 2023; accepted June 12, 2023

Abstract—The paper presents the results of simulation of heat release in a biological environment under the influence of electromagnetic radiation of the radio frequency range for two types of solid-state nanoparticles. The advantage of gold nanoparticles over nanoparticles of crystalline silicon in terms of contribution to the overall heating of the aqueous solution of NaCl is shown.

Keywords: hyperthermia, nanoparticles, oncology