

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Тульский государственный университет»

Институт высокоточных систем им. В. П. Грязева  
Кафедра: «Приборы и биотехнические системы»

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

направление 12.04.04

«Биотехнические системы и технологии»

Профиль подготовки «Медико-биологические приборы, аппараты, системы и  
КОМПЛЕКСЫ»

**Система для лечения злокачественных новообразований на основе метода  
магнитной жидкостной гипертермии**

Студент группы 141081/01

\_\_\_\_\_

(подпись, дата)

Сысоев А.А.

(фамилия, инициалы)

Руководитель

\_\_\_\_\_

(подпись, дата)

Коржук Н.Л.

(фамилия, инициалы)

Консультант

по нормконтролю

\_\_\_\_\_

(подпись, дата)

Тархов Н.С.

(фамилия, инициалы)

Руководитель

магистерской программы

\_\_\_\_\_

(подпись, дата)

Коржук Н.Л.

(фамилия, инициалы)

Заведующий кафедрой

\_\_\_\_\_

(подпись, дата)

Прохорцов А.В.

(фамилия, инициалы)

Тула 2020

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
 Федеральное государственное бюджетное образовательное  
 учреждение высшего образования  
 «Тульский государственный университет»  
 ИВТС им. В.П. Грязева  
 Кафедра «Приборы и биотехнические системы»

«УТВЕРЖДАЮ»  
 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г

Зав. кафедрой ПБС  
 \_\_\_\_\_ А.В. Прохорцов

### ЗАДАНИЕ на магистерскую диссертацию

Студент Сысоев Андрей Александрович, группа 141081/01

1. Тема проекта утверждена приказом по университету от 13.05.2020 г.,  
 № 1673ст

**Система для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии**

2. Срок представления работы к защите “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г

3. Исходные данные для проектирования: начальная магнитная восприимчивость частиц  $\chi_0 = 10$ ; время релаксации  $\tau_m = 2 * 10^{-4}$  сек; вязкость магнитной жидкости  $\eta = 10^{-3}$  Па \* с.

4. Содержание пояснительной записки ВКР

Введение

4.1. Анализ технического задания

4.2. Обзор и анализ существующих достижений в области исследования терапии злокачественных новообразований

4.2.1. Обзор и анализ методов терапии онкологических заболеваний

4.2.2. Обзор литературных источников и клинических исследований по данной теме

4.2.3. Постановка задачи и выбор метода решения

4.3. Теоретическое обоснование системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

4.3.1. Механизмы терапевтического нагрева магнитных наночастиц

4.3.2. Магнитные наночастицы в методе магнитной жидкостной гипертермии

4.3.3. Методы измерения удельной скорости поглощения SAR

4.3.4. Выбор параметров магнитного поля, применяемого для магнитной жидкостной гипертермии

4.4. Разработка системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

4.4.1. Разработка структурной схемы системы

4.4.2. Расчёт и выбор параметров системы

4.4.3. Разработка математической модели нагрева магнитных наночастиц

Заключение.

Список литературы

Приложения

5. Перечень графического материала

5.1. Актуальность проблемы

5.2. Цель работы, основные задачи, исходные данные

5.3. Анализ методов лечения злокачественных новообразований

5.4. Структурная схема системы

5.5. Механизмы нагрева магнитных наночастиц

5.6. Расчёт параметров магнитной жидкости

5.7. Влияние параметров наночастиц на эффективность терапии

5.8. Значение удельной скорости поглощения для терапии

5.9. Измерение температуры в области воздействия

5.10. Оценка влияния температуры на эффективность нагрева

5.11. Результаты расчётов влияния параметров магнитного поля на температуру нагрева наночастиц

5.12. Результаты исследования математической модели нагрева магнитных наночастиц

5.13. Результаты моделирования нагрева магнитных наночастиц

5.14. Оценка безопасности применения магнитной гипертермии

5.15. Заключение

Дата выдачи задания \_\_\_\_\_

Руководитель ВКР \_\_\_\_\_ Коржук Н.Л.

Задание принял к исполнению \_\_\_\_\_ (подпись, дата)

## Аннотация

Тема работы представляется актуальной в связи с возрастающим количеством онкологических заболеваний и требованиям к методам их терапии. Такие методы лечения должны быть не только эффективны, но и безопасны для пациентов. Применяемые в настоящее время методы имеют ряд недостатков, включая побочные эффекты, требования к оборудованию или медперсоналу, дороговизну препаратов и др. Таким образом, разработка системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии является актуальной, так как предоставляет возможность её использования как в комбинации с уже доказавшими свою эффективность методами терапии (например, с химиотерапией или лучевой терапией) для уменьшения их вредного воздействия, так и отдельно.

Первый раздел диссертации посвящен обзору и анализу существующих методов терапии онкологических заболеваний, постановке задачи исследования и выбору метода её решения; содержит 21 страницу, 6 иллюстраций.

Во втором разделе диссертации излагаются основные положения различных теорий, использованных для обоснования биотехнической системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии; содержит 18 страниц, 10 иллюстраций.

Третий раздел посвящен разработке математической модели нагрева магнитных наночастиц, используемых в методе магнитной жидкостной гипертермии. Он содержит 36 страниц, 15 иллюстраций, 4 таблицы.

В заключении приведены основные выводы по проделанной работе, а также обозначены перспективы метода и задачи, которые предстоит решить в рамках дальнейшего развития системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

В результате выполнения работы разработана система для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии. Разработана структурная схема системы, выбраны и рассчитаны некоторые основные параметры. Оценено влияния характеристик внешнего магнитного поля на терапевтический нагрев наночастиц, являющихся основой метода. Также была разработана математическая модель нагрева магнитных наночастиц.

Магистерская диссертация содержит: пояснительная записка 94 с., 31 рис., 6 табл., 51 источник, графический материал (16 плакатов на листе формата А1).

Ключевые слова: онкологические заболевания, магнитная жидкостная гипертермия, методы терапии, магнитные наночастицы.

## **Annotation**

The relevance of the research is defined by the increasing number of oncological diseases and the requirements for methods of their therapy. Such treatment methods should not only be effective, but also safe for patients. Currently used methods have a number of disadvantages, including side effects, equipment and medical staff requirements, high cost of drugs, etc. Thus, the development of a system for the treatment of malignant neoplasms based on the method of magnetic fluid hyperthermia is relevant, as it provides the possibility of using it both in combination with methods of therapy that have already proved their effectiveness (for example, chemotherapy or radiation therapy) to reduce their harmful effects and separately.

The first section of the master's thesis is devoted to the review and analysis of existing cancer therapy methods, research objectives, and the choice of a research method. The section contains 21 pages, 6 illustrations.

The second section of the master's thesis outlines the key points of the theories justifying the biotechnological system based on the method of magnetic fluid hyperthermia for the treatment of cancer. The section contains 18 pages, 10 illustrations.

The third section focuses on the development of a mathematical model of heating magnetic nanoparticles used in the MFH method. The section contains 36 pages, 15 illustrations, 4 tables.

In the conclusion, the key findings of the work done are presented, as well as the prospects of the method and the problems to be solved in the framework of developing a system for the treatment of cancer based on the method of magnetic fluid hyperthermia.

As a result of this work, a system for the treatment of cancer based on the method of magnetic fluid hyperthermia has been developed. A structural scheme of the system has been developed, some basic parameters have been selected and calculated. The influence of the characteristics of an external magnetic field on the therapeutic heating of nanoparticles, which are the basis of the method, is estimated. A mathematical model of heating magnetic nanoparticles has also been developed.

The master's thesis contains: explanatory note 94 pages, 31 figures, 6 tables, 51 sources, graphic material (16 posters in size A1).

**Key words:** oncological diseases, magnetic fluid hyperthermia, treatment methods, magnetic nanoparticles.

## Содержание

Аннотация .....	4
Анализ технического задания .....	8
Введение.....	9
1. Обзор и анализ существующих достижений в области терапии злокачественных новообразований. Постановка задачи и выбор метода решения	13
1.1. Методы терапии онкологических заболеваний.....	13
1.1.1. Хирургическое вмешательство.....	13
1.1.2. Химиотерапия.....	15
1.1.3. Лучевая терапия.....	17
1.1.4. Таргетная терапия.....	19
1.1.5. Фотодинамическая терапия.....	21
1.1.6. Генная терапия.....	22
1.1.7. Магнитная жидкостная гипертермия.....	23
1.2. Патентный поиск .....	26
1.3. Обзор реферативных журналов, периодических изданий и технической литературы.....	30
1.4. Постановка задачи и выбор метода решения.....	33
2. Теоретическое обоснование системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.....	35
2.1. Механизмы терапевтического нагрева магнитных наночастиц.....	35
2.2. Магнитные наночастицы в методе магнитной жидкостной гипертермии.	38
2.2.1. Понятие о магнитных материалах.....	38
2.2.2. Синтез магнитных наночастиц.....	40
2.2.3. Поверхностная модификация магнитных наночастиц.....	41
2.3. Методы измерения удельной скорости поглощения SAR.....	43
2.3.1. Калориметрические методы измерения SAR.....	44
2.3.2. Магнитометрические методы измерения SAR.....	47
2.4. Выбор параметров магнитного поля, применяемого для магнитной жидкостной гипертермии.....	50
3. Разработка системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.....	53
3.1. Разработка структурной схемы системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии. ....	53
3.2. Расчёт и выбор параметров магнитной жидкости, являющейся носителем для наночастиц.....	55
3.3. Оценка влияния параметров приложенного внешнего магнитного поля на терапевтический нагрев магнитных наночастиц.....	61
3.4. Оценка влияния физических параметров наночастиц на эффективность нагрева.....	69
3.5. Оценка безопасности применения магнитной гипертермии.....	74
3.6. Разработка математической модели нагрева магнитных наночастиц. ...	77

3.6.1. Выбор методологии построения модели. ....	77
3.6.2. Математическая модель магнитной частицы в ньютоновской жидкости. ....	79
3.6.3. Нагрев частиц.....	82
3.7. Результаты математического моделирования нагрева магнитных наночастиц .....	84
Заключение .....	89
Список литературы .....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	95

## Анализ технического задания

Темой работы является система для лечения злокачественных новообразований на основе магнитной жидкостной гипертермии. В качестве исходных данных представлены следующие параметры:

1. Вязкость несущей жидкости  $\eta = 10^{-3}$  Па \* с;
2. Максимальная магнитная восприимчивость частиц  $\chi_0 = 10$ ;
3. Максимальная объёмная концентрация частиц  $\phi = 0.01$ ;
4. Максимальное время релаксации  $\tau_m = 2 * 10^{-4}$  сек.

Для достижения поставленной цель необходимо решить следующие задачи:

1. Провести обзор и анализ литературных источников, клинических исследований и патентов по данной теме;
2. Разработать и описать структурную схему системы;
3. Выбрать или рассчитать необходимые характеристики магнитных наночастиц;
4. Оценить влияние различных внешних и внутренних параметров (например, характеристик внешнего магнитного поля) на эффективность терапевтического нагрева;
5. Разработать математическую модель нагрева магнитных наночастиц и провести его моделирование в пакете прикладных программ.
6. Проанализировать результаты, полученные в ходе моделирования нагрева магнитных наночастиц.



## Введение

На протяжении последнего столетия продолжительность жизни человека постоянно росла и, по всей видимости, будет продолжать расти в дальнейшем. В связи с этим на первый план выходят возрастные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция, рак и т.д. Среди них особенно выделяется онкология, так как ежегодно уносит десятки миллионов жизней по всему миру.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год онкологические заболевания являются второй причиной смерти в мире после сердечно-сосудистых (рис. 1). Таким образом, каждая шестая смерть происходит по причинам, связанным с онкологией. С каждым годом число больных раком увеличивается, что связано не только с возросшей распространённостью диагноза онкология, но и с совершенствующимися техниками диагностики. По прогнозам ВОЗ к 2040 году в мире заболеваемость вырастет на 60%, число новых случаев – до 37 млн по сравнению с 18 млн в 2018 году [1].

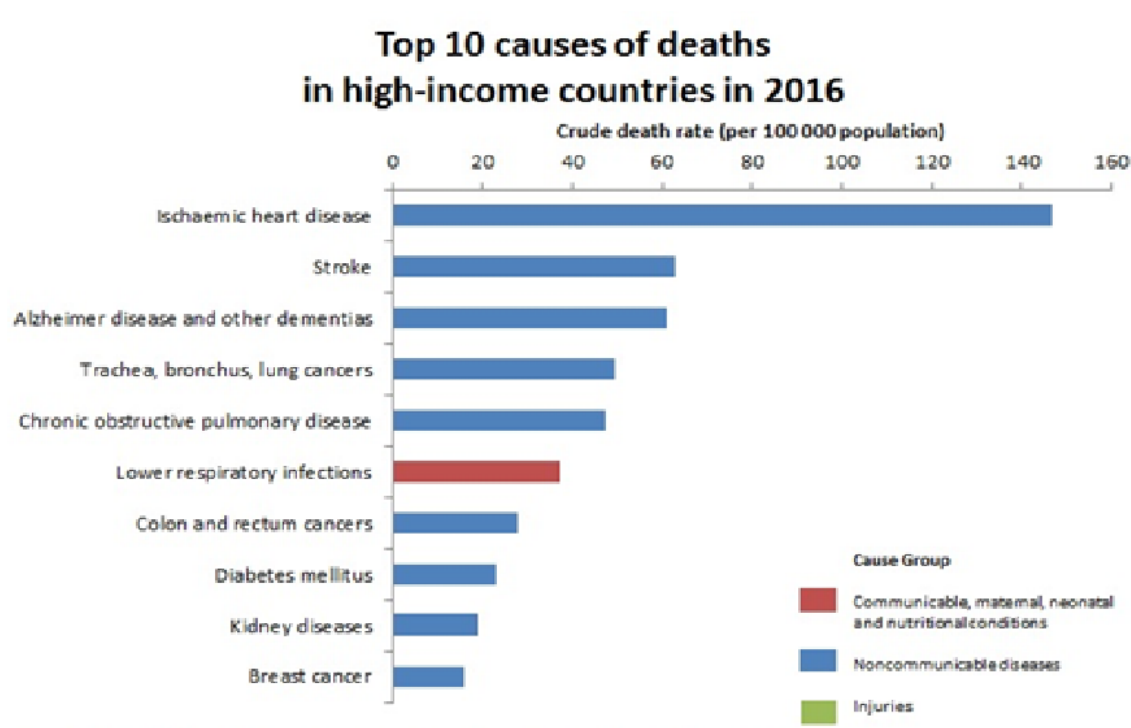


Рисунок 1 - Основные причины смерти людей по данным ВОЗ за 2016 год

В России ежегодно выявляются более 600 тысяч новых случаев рака, число состоящих на учёте в онкологических диспансерах достигло 3.7 млн человек (по данным на 2018 год) [2]. Темпы прироста новых случаев составляют в среднем 1.2% в 2018 году (в 2014-2017 годах этот показатель составлял 1.8-3%). Около 38% зафиксированных случаев приходится на 3 и 4 стадии заболевания, что значительно снижает выживаемость пациентов. Порядка 22.5%, т.е. почти четверть, больных умирает в течение года после постановки диагноза. Этот показатель растёт в 28 регионах страны (самый высокий – 32.6% - в Якутии) [3].

Ситуация осложняется тем, что больше трети случаев рака фиксируются только на 3-4 стадиях, что снижает вероятность успешного лечения и сужает круг применяемых методов лечения. Например, на крупные опухоли лучевая и химиотерапия действуют хуже.

На данный момент в России выполняется федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», нацеленный на улучшение качества диагностики и лечения рака. Основными показателями его выполнения являются: годовичная летальность пациентов (то есть, процент больных, умерших в течение 1 года после постановки диагноза); доля новообразований, выявляемых на ранних стадиях (1-2) и пятилетняя выживаемость (процент больных, стоящих на учёте в течении 5 лет и более). На 2018 год все показатели, кроме годовичной смертности (22,5% против 21.7%), находились в рамках прогнозируемых значений.

Основными выявляемыми видами рака являются: рак лёгкого, рак желудка, рак прямой кишки.

Очевидно, что существует необходимость в качественной терапии такого опасного и смертельного заболевания, как рак. Такое лечение должно быть не только эффективным, но и оставлять как можно меньше побочных эффектов.

В настоящее время для лечения онкологических заболеваний в основном применяют методы, которые условно можно разделить на две группы: группа, составляющая основу терапии, включающая хирургию и её различные модификации, лучевую или радиотерапию и химиотерапию; и группу, к которой относятся современные и/или экспериментальные методы, такие как таргетная терапия, генная терапия, фотодинамическая терапия и магнитная жидкостная гипертермия.

Однако, большинство этих методов в той или иной степени обладают рядом недостатков, включая побочные эффекты, требования к оборудованию, дороговизну и т.д.

К сожалению, в России имеет место недостаточная доступность к некоторым современным методам лечения. Основами терапии являются хирургия, лучевая и химиотерапия, такие способы лечения, как иммунотерапия, генная и таргетная терапии либо слишком дороги, либо просто отсутствуют, например, в большинстве регионов.

Таким образом, следует, что проблема, связанная с разработкой системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии, представляется актуальной.

Разработка такой системы обоснована тем, что группа, составляющая основу терапии онкологических заболеваний, довольно часто приводит к возникновению серьёзных побочных эффектов, иногда требующих медицинского вмешательства и длительного периода восстановления. А группы современных методов недоступна большинству больных из-за их высокой стоимости, к тому же некоторые из них подходят только для ограниченного ряда заболеваний или вовсе носят более экспериментальный характер.

Следовательно, необходима система, основанная на методе, который позволяет использовать его для лечения онкологических заболеваний либо отдельно, тогда необходимо, чтобы он не приводил к серьёзным и длительным побочным эффектам, либо в комбинации с другими методами терапии, чтобы было возможно снижения их дозировки для уменьшения количества и масштаба побочных эффектов.

В такой ситуации перспективным представляется метод магнитной жидкостной гипертермии, основанный на использовании магнитных наночастиц, с помощью нагрева которых магнитным полем уничтожается новообразование. Такой способ лечения обычно не приводит к такому широкому спектру побочных эффектов, как лучевая или химиотерапия, но в то же время он может использоваться с ними в различных комбинациях с целью уменьшения выраженности побочных эффектов и повышения эффективности лечения.

Тема для исследования была выбрана, исходя из актуальности данного вопроса.

Переходя непосредственно к рассматриваемой работе, можно выделить объект и предмет исследования, а также сформулировать цель и задачи последнего.

*Объектом исследования* в рамках данной работы является система для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

*Предметом исследования* является аналитическая модель системы лечения онкологических заболеваний.

*Цель исследования* – разработка и теоретическое обоснование системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

Поставленной цели способствует решение следующих *задач*:

- обзор и анализ существующих методов терапии онкологических заболеваний;

- теоретическое обоснование системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии;

- разработка структурной схемы системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии;

- расчёт и выбор основных параметров системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии;

- разработка математической модели нагрева магнитных наночастиц.

*Научная новизна* данной работы заключается в разработке:

- системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии, которая позволила бы осуществлять как одиночную, так и комплексную (в комплексе с лучевой или химиотерапией) терапию онкологических заболеваний;

- математической модели нагрева магнитных наночастиц.

*Практическая значимость* диссертации заключается в возможности применения разработанной системы для дальнейшего моделирования способов терапии онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

По теме диссертации опубликован 1 тезисы доклада для конференции «Медицинские приборы и технологии - 2018», 1 тезисы доклада для конференции «БИОМЕДСИСТЕМЫ - 2019».

Первый раздел диссертации посвящен обзору и анализу существующих методов терапии онкологических заболеваний, постановке задачи исследования и выбору метода её решения; содержит 21 страницу, 6 иллюстраций.

Во втором разделе диссертации излагаются основные положения различных теорий, использованных для обоснования биотехнической системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии; содержит 18 страниц, 10 иллюстраций.

Третий раздел посвящен разработке математической модели нагрева магнитных наночастиц, используемых в методе магнитной жидкостной гипертермии. Он содержит 36 страниц, 14 иллюстраций, 4 таблицы.

В заключении приведены основные выводы по проделанной работе, а также обозначены перспективы метода и задачи, которые предстоит решить в рамках дальнейшего развития системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

## 1. Обзор и анализ существующих достижений в области терапии злокачественных новообразований. Постановка задачи и выбор метода решения

### 1.1. Методы терапии онкологических заболеваний.

В настоящее время существует несколько методов терапии онкологических заболеваний, применение которых зависит от типа и вида опухоли, состояния пациента (наличие хронических заболеваний и т.п.), стадии заболевания и множества других факторов.

Все методы лечения можно условно поделить на две группы: основная, к которой относятся типичные на сегодняшний день методы, такие как хирургическое удаление опухоли, химиотерапия и лучевая или радиотерапия; и вспомогательная, включающая наиболее современные методы, но недостаточно исследованные или ограниченные определённой областью применения, такие как таргетная терапия, иммунотерапия, генная терапия, фотодинамическая терапия и магнитная жидкостная гипертермия. Рассмотрим достоинства и недостатки каждого метода.

#### 1.1.1. Хирургическое вмешательство.

На сегодня остаётся основным методом лечения онкологии. В общем смысле представляет собой физическое удаление изменённых тканей (опухолей), но обычно удаление проводится вместе с окружающими опухоль тканями (резекция), так как раковые клетки могут встречаться и вне её или сразу всего органа, поражённого раком (эктомия). Например, при раке груди удаляется вся молочная железа вместе с прилегающими лимфатическими узлами [4].

В последние несколько десятилетий в хирургии появились высокотехнологичные методы удаления опухолей, среди которых:

- Криохирургия – перед удалением опухоль замораживают с помощью жидкого азота или аргона при сверхнизких температурах (обычно в диапазоне 185-196°С). Пример использования жидкого азота представлен на рис. 1.1.



Рисунок 1.1 - Применение жидкого азота для удаления новообразования

- Лазерная хирургия - применение мощного светового излучения для рассечения изменённых тканей. Данный метод применяют в тех случаях, когда к опухоли

имеется хороший доступ, т.е. если она расположена на поверхности тела или внутри полых органов.

- Электрохирургия – для уничтожения опухоли используется радиочастотный переменный ток для нагревания тканей, которое происходит в результате РЧ-индуцированных внутриклеточных колебаний ионизированных молекул (рис. 1.2). В зависимости от полученной температуры достигаются различные эффекты: при температуре 60-99°C происходит высыхание и коагуляция клеточных белков, при быстром достижении температуры в 100°C происходит быстрый переход содержимого клеток из жидкости в газ, что приводит к взрывному испарению.



Рисунок 1.2 - Аппарат для электрохирургии

Так как раковые клетки представляют собой особый тип клеток, распространение которых в организме может привести к появлению вторичных очагов опухоли (метастазам), в онкологической хирургии были разработаны 2 особых принципа: принцип абластики – максимально возможное уменьшение травмирования опухоли для избегания во время операции «отрыва» клеток от основной опухоли и их дальнейшей диссеминации в организме, принцип антибластики – максимальное удаление опухолевых клеток, вплоть до удаления всего поражённого органа и прилегающих лимфатических узлов.

К достоинствам этого метода можно отнести высокую эффективность при удалении опухолей на ранних стадиях, возможность применения при различных видах и типах опухолей, возможность предотвращения жизнеугрожающих состояний путём уменьшения опухолевой массы (например, если опухоль может повредить спинной или головной мозг).

Недостатками являются сложность или невозможность удаления некоторых опухолей, низкая эффективность при применении на 3-4 стадии (без комбинации с лучевой или химиотерапией невозможно удаление метастазов), невозможность проведения операции при наличии у пациента некоторых хронических заболеваний (например, заболеваний крови или лимфатической системы).

Хирургическое вмешательство является практически универсальным методом, так как эффективен против большинства видов рака на 1-2 стадиях и в комбинации с другими методами (в первую очередь, с лучевой или химиотерапией) на поздних стадиях, не требует высокотехнологичного оборудования (если речь не идёт о лазерных или других методах). Но тем не менее, для него характерны и существенные ограничения: во-первых, это

оперативно вмешательство, требующее после себя периода восстановления; во-вторых, невозможность однократной операции при крупных опухолях (в таких ситуациях дополнительно проводятся курсы лучевой или химиотерапии, или обе сразу); в-третьих, невозможность использования метода для различных видов рака кроветворной системы (лейкоз, лимфома).

### **1.1.2. Химиотерапия.**

Химиотерапия также входит в группу наиболее часто применяемых методов лечения онкологических заболеваний, которую известный американский онколог Роберт Вайнберг назвал «тремя столпами, на которых держится современная терапия рака» (наряду с хирургией и лучевой терапией) [5]. Она относится к лекарственным методам лечения. В качестве лекарств (так называемых, противоопухолевых или антинеопластических агентов) используются токсины или яды различной природы, повреждающие быстро делящиеся клетки, к которым относятся и раковые.

Первое использование химических препаратов для лечения рака относится к началу 20 века, когда было замечено, что горчичный газ способствует гибели быстро делящихся клеток костного мозга. В 1942 году нескольким пациентам с запущенными лимфомами были проведены инъекции препаратом, содержащим этот газ, что привело к временному улучшению их состояния. Следующим важным шагом в развитии метода стало использование Сидни Фербером, американским педиатром, антагонистов фолиевой кислоты для лечения детского лимфобластного лейкоза. Сам термин «химиотерапия», применяемый в настоящее время в основном для описания лечения онкологии, в 20 веке использовался по отношению к лечению химическими веществами любых заболеваний. На данный момент для этого используется термин «фармакотерапия».

Препараты, применяемые для химиотерапии, делятся на две категории: цитотоксические и цитостатические. Препараты 1 группы приводят к гибели раковых клеток вследствие их интоксикации или нарушения метаболизма, 2 группы – тормозят пролиферацию (т.е. размножение) клеток, что позволяет замедлить или остановить рост опухоли. В настоящее время существует огромное количество терапевтических агентов, направленных на различные механизмы развития или деления быстро делящихся клеток.

Химиотерапия обладает рядом преимуществ. В первую очередь стоит выделить большое разнообразие противораковых препаратов, что позволяет эффективно подбирать препарат в зависимости от вида рака и характеристик опухоли. Также данный метод не требует высокотехнологичного оборудования, все процедуры могут проводиться в обычной больнице. К достоинствам метода стоит отнести и возможность комбинации стандартных химических препаратов с гормонами, моноклональными антителами и другими химическими агентами для повышения эффективности лечения и уменьшения побочных эффектов.

В рамках химиотерапии отдельно стоит затронуть побочные эффекты. Так как действие противоопухолевых препаратов направлено на подавление быстро

делящихся клеток, но к данной группе относятся не только раковые клетки, но и множества здоровых клеток организма человека, такие как волосяные луковицы, эпителий кишечника, половые клетки, клетки иммунной и кроветворной системы. Повреждение этих групп клеток приводит к большому количеству побочных эффектов, многие из которых являются довольно серьёзными. Рассмотрим основные побочные эффекты, к которым может привести химиотерапия:

- Прекращение роста волос и/или их выпадение. Происходит вследствие токсического действия препаратов на волосяные фолликулы. Хотя данный побочный эффект не является жизнеугрожающим для пациента, он проявляется довольно часто и приносит значительные неудобства.

- Побочные эффекты, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ). В эту группу входят тошнота, рвота, диарея, анорексия и др. Являются основными побочными эффектами данного вида лечения. Возникает вследствие прямого рвотного действия некоторых препаратов и повреждения эпителия кишечника.

- Анемия. Обусловлена миелосупрессивным (т.е. ослабляющим функцию костного мозга) действием некоторых препаратов. Является причиной чувства усталости и общей слабости организма в течении и после терапии.

- Бесплодие. Некоторые химиотерапевтические препараты могут оказывать гонадотоксический эффект и способны повреждать половые клетки, что может привести к бесплодию. Этот побочный эффект имеет значение для меньшинства, так как больше половины онкологических пациентов являются пожилыми людьми. На данный момент существуют методы сохранения фертильности (криоконсервация спермы, яичников и др.) и защитные препараты, ослабляющие токсический эффект.

- Иммуносупрессия. Большинство препаратов снижают функцию иммунной системы пациентов, иногда настолько серьёзно, что требуется пересадка костного мозга. Несмотря на то, что в рекомендации пациентов химиотерапии входят соблюдение гигиены, избегание больных людей и другие подобные меры, большинство инфекций (85%) возникают из-за условно-патогенных бактерий кишечника, полости рта и кожи [6]. Недавно в Японии для предотвращения угнетения иммунной системы у пациентов, проходящих химиотерапию, было одобрено использование некоторых лекарственных грибов (*T. versicolor* и др.) [7].

- Другие более редкие побочные эффекты, среди которых синдром лизиса (распада) опухоли, повреждения отдельных органов (сердца, лёгких), эритемы, когнитивные нарушения (невозможность сконцентрироваться, нарушения памяти) и др.

Химиотерапия обладает как существенными преимуществами, так и серьёзными побочными эффектами. Она доступна, не требует оборудования и обладает широким спектром лекарственных препаратов, позволяющим подбирать их и дозировку в зависимости от типа рака, стадии заболевания и состояния пациента. В то же время её побочные эффекты приносят значительные неудобства пациентам, а зачастую приводят и к тяжёлым последствиям.



### 1.1.3. Лучевая терапия.

Лучевая терапия завершает группу из трёх основных и наиболее часто применяемых методов для лечения онкологических заболеваний. Лечебный эффект этого метода заключается в воздействии ионизирующего излучения на раковые клетки. Давно известно, что радиация оказывает негативное воздействие на живую материю посредством повреждения различных молекул, необходимых для нормальной жизнедеятельности, в первую очередь, ДНК. В случае опухолевых клеток воздействие излучения приводит к их разрушению вследствие двух причин: из-за непосредственного разрушения связей в молекуле ДНК и опосредованно через радиолиз (распад) воды, что приводит к образованию свободных радикалов и пероксида в клетках, которые также повреждают ДНК. Такие повреждения приводят к разрывам в молекулах ДНК, которые здоровые клетки способны восстанавливать, но так как раковые клетки обычно являются менее дифференцированными, их способность к восстановлению таких разрывов значительно снижена. Такие повреждения ДНК накапливаются, приводя к угнетению размножения клеток или их гибели. Механизм действия ионизирующего излучения на живые клетки продемонстрирован на рис. 1.3.



Рис. 1.3 - Воздействие ионизирующего излучения на клетки

В качестве ионизирующего излучения при лечении лучевой терапией применяют несколько типов излучения: это могут быть альфа- или бета-частицы, гамма-излучение, протоны или нейтроны, ионы различных элементов, например, бора. Выбор типа воздействия зависит от многих причин (типа опухоли,

доступных технических средств и т.д.). Для генерации излучения используются линейные ускорители (рис. 1.4).



Рисунок 1.4 - Установка для проведения лучевой терапии.

В настоящее время существуют три глобальных направления в радиотерапии: внешняя лучевая терапия, брахитерапия (терапия с закрытым источником) и системная радиоизотопная терапия (терапия с открытым источником). Наиболее распространённым является первый метод. При нём источник ионизирующего излучения находится на удалении от места расположения опухоли и между ними часто имеются здоровые ткани, что приводит к учащению побочных эффектов. В рамках данного направления лечения перспективным считается использования в качестве излучения заряженные частицы, такие как протоны. Это позволяет точно воздействовать на опухоль и избегать повреждений окружающих тканей, но данным метод очень дорогостоящ. Принцип брахитерапии заключается в размещении источника ионизирующего излучения непосредственно внутрь или рядом с поражённой областью. Это приводит к усиленному воздействию на опухолевые клетки и снижает вероятность повреждения здоровых тканей, что является преимуществом по сравнению с внешней лучевой терапией, а непосредственный контакт с опухолью позволяет уменьшать длительность курса. При системной радиоизотопной (радионуклидной) терапии используется принцип избирательного накопления некоторых веществ - радионуклидов - накапливаться в определённых органах (например, йод в 1000 раз лучше накапливается в щитовидной железе, чем в других органах). Также для направления в опухоль могут использоваться антитела или другие молекулы, прикрепляемые к радиоизотопам, что сближает данный метод с таргетной терапией [8].

Так как излучение неизбежно воздействует не только на раковые клетки, но и на окружающую её здоровую ткань, что приводит к возникновению побочных эффектов. Их масштаб, длительность и характер зависят от многих факторов: тип и доза излучения, подверженные органы, одновременное проведение химиотерапии и др. Например, при терапии метастазов костного

мозга побочные эффекты минимальны или могут вообще отсутствовать [9]. Основными побочными эффектами лучевой терапии являются усталость, которая обычно проявляется в середине курса и может продолжаться неделями после его окончания, и раздражение кожи в месте воздействия, которое напоминает солнечный ожог. Более серьёзным побочным эффектом является бесплодие, так как половые органы очень чувствительны к радиации, поэтому планирование лечения разрабатывается с учётом минимизации воздействия на них (если они сами не являются целью этого воздействия). Также в зависимости от поражённых органов могут проявляться такие побочные эффекты, как тошнота, рвота или язвы (например, при раке желудка, пищевода или головы и шеи), диарея (при лечении мочевого пузыря, прямой кишки и других органов малого таза) и другие.

Лучевая терапия имеет свои особенности. Она всегда требует наличия высокотехнологичного оборудования (линейные ускорители, устройства для брахитерапии и др.), следовательно, для её корректного проведения требуются специально оснащённые кабинеты и обученные работе на установках врачи-радиологи.

Достоинствами метода можно считать высокую эффективность в отношении разных видов рака, бурное развитие новых технологий, позволяющих уменьшать или вовсе избегать негативных побочных эффектов (например, стереотаксическая радиохирургия позволяет провести всего один сеанс терапии), возможность выбора типа и дозировки излучения в зависимости от ситуации и относительную доступность. Из недостатков стоит отметить наличие на настоящий момент большого спектра побочных эффектов, требования к оборудованию и квалификации медперсонала и в некоторых случаях недостаточный эффект при отсутствии комбинации с другими методами.

У этих 2 методов: лучевой и химиотерапии, есть несколько общих моментов. Во-первых, стоит отметить, что их часто применяют не как отдельный метод, а для уменьшения размеров опухоли до операции или уничтожения остаточных раковых клеток после неё. Во-вторых, оба эти метода применяются курсами. Это обусловлено негативным воздействием терапии на здоровые клетки пациента. В промежутках между курсами для больных предусматриваются этапы восстановления, исходя из индивидуальных характеристик их заболевания.

#### **1.1.4. Таргетная терапия.**

Данный метод также, как и химиотерапия, относится к медикаментозным методам лечения. Принцип заключается в воздействии на конкретные молекулярные мишени (англ. target) в раковых клетках, которые необходимы ей для корректного развития и размножения. Это отличает её от химиотерапии, при которой препарат воздействует на все быстро делящиеся группы клеток в организме, а не на какую-то конкретную.

Таргетные препараты обычно нацелены на какие-то белки или ферменты, специфичные для раковых клеток и отсутствующие в здоровых тканях. Это способствует практически отсутствию побочных эффектов и высокой эффективности.

На настоящий момент выделяют два типа веществ, использующихся в качестве таргетных препаратов: моноклональные антитела и малые молекулы. К первым относятся специализированная группа белков – антитела, которые имеют сродство к определённым молекулам. Связываясь с ними, антитела блокируют их работу. Если в качестве такой выбраны необходимые для жизнедеятельности раковой клетки молекулы, это останавливает их размножение или приводит к гибели. Ко второй группе относятся низкомолекулярные биологически активные вещества. Большинство препаратов этой группы относятся к ингибиторам различных киназ (в основном, тирозинкиназы) – группы ферментов, участвующих в синтезе важных для клетки соединений [10].

Также к подвиду таргетной терапии можно отнести иммунотерапию. Принцип её действия заключается в воздействии специальных веществ на компоненты иммунной системы пациента для стимуляции её активности в отношении раковых клеток или их мечении для лучшего распознавания иммунными клетками. В рамках иммунотерапии существует несколько подходов, различающихся используемыми методами. Применяются: модификации собственных иммунных клеток пациента для улучшения распознавания (дендритные клетки) или убийства (Т-клетки) раковых клеток; различные биологические механизмы, связанные с действием антител (конъюгация антител с цитотоксическими веществами, антитело-зависимая цитотоксичность, клеточная гибель, индуцируемая системой комплемента и т.д.); различные цитокины – специальные молекулы, модулирующие иммунный ответ организма (повышая антиопухолевую реакцию). Также возможно применение вакцин от канцерогенных вирусов, которые потенциально могут привести к развитию рака, таких как вирус папилломы человека и др.

На сегодняшний день таргетные препараты разработаны для лечения меланомы, лимфомы, рака лёгкого, молочной железы, головы и шеи и других видов [11].

Главным достоинством таргетной терапии является специфичность её воздействия, она направлена исключительно на молекулы, представленные в раковых клетках. Потенциально возможна разработка таргетных препаратов против большинства видов рака, но для этого необходимы обширные исследования для нахождения необходимых «мишеней» для лечения. К недостаткам метода относятся ограниченное на данный момент количество препаратов, отсутствие у некоторых опухолей необходимых мишеней или ответа на воздействие препарата, ответ на лечение иногда может быть временным, что может привести к дальнейшим рецидивам.

### 1.1.5. Фотодинамическая терапия.

Основателем фотодинамической терапии считается Н.Р. Финсен, открывший на рубеже 19-20 веков возможность применения света с определённым спектром для убийства клеток. Он работал над лечение туберкулёзной волчанки. В 60-70-е годы 20 века исследования цитотоксического эффекта фотодинамической терапии продолжили Т.Д. Догерти с соавторами [12]. Принцип её действия заключается в использовании специального класса веществ – фотосенсибилизаторов (иногда их называют красителями). Особенность этих веществ в том, что, находясь в биологической ткани, они делают её более чувствительной к воздействию света.

В рамках онкологии фотодинамическая терапия используется для уничтожения опухолей. Её применение включает три компонента: фотосенсибилизаторы, источник света и кислород в целевых тканях. Вещества-фотосенсибилизаторы специально подбираются так, чтобы они избирательно накапливались в опухолях. После определённого периода накопления красителя в больной ткани их облучают светом с длиной волны максимально соответствующей возбуждению этого красителя. В результате химических реакций это приводит к образованию свободных радикалов и/или активных форм кислорода, которые повреждают жизненно важные структуры клетки. Свет обеспечивает дозу энергии, достаточную для возбуждения фотосенсибилизатора, но недостаточную для повреждения здоровых окружающих тканей. Процедура проведения фотодинамической терапии представлена на рис. 1.5.



Рисунок 1.5 - Процедура фотодинамической терапии.

Механизм уничтожения чужеродных клеток состоит в следующем: фотосенсибилизатор под действием света определённой длины волны (для каждого фотосенсибилизатора она своя) способен переходить в возбуждённое состояние, которое способно взаимодействовать с неактивным в физиологических условиях клетки кислородом, приводя к выделению более активной его формы – синглетного кислорода, который обладает высокой цитотоксичностью и способен вступать в реакции с окружающими его

клеточными компонентами (липиды, аминокислоты, нуклеиновые кислоты и т.д.), что ведёт к их разрушению и последующей гибели клетки.

Отличительной чертой фотодинамической терапии является их направленность не на ДНК раковых клеток (как при лучевой терапии), а на другие необходимые для жизнедеятельности клеточные компоненты (например, митохондрии или лизосомы). Существует несколько групп фотосенсибилизаторов, они делятся на 3 группы: порфирины, хлорины и красители. Они различаются по структурам клетки, на которые они нацелены. Некоторые фотосенсибилизаторы способны нарушать процессы питания клеток, разрушая её микрососуды и приводя к гибели [13].

Достоинствами фотодинамической терапии являются отсутствие при правильном использовании долгосрочных побочных эффектов, не требуется оперативное вмешательство, лечение менее дорогостояще, чем при некоторых других методах, при необходимости возможно повторное проведение процедуры без нанесения ощутимого вреда здоровым тканям, точное нацеливание на опухолевые ткани. Тем не менее, метод имеет свои ограничения. Фотодинамическая терапия может применяться только при лечении опухолей, связанных с участками организма, которые допускают проникновение света, так как свет не может распространяться глубоко в ткани организма, следовательно, она не может быть использована для терапии крупных опухолей или опухолей, проникших глубоко в кожу или органы. Также она не может применяться к раковым заболеваниям, имеющим множественную локализацию. Из-за повышения чувствительности тканей пациента к воздействию света, после введения препаратов необходимо соблюдать особые меры предосторожности. Фотодинамическая терапия также не может быть использована для лечения пациентов с некоторыми заболеваниями крови из-за возможных последствий для гемостаза.

### **1.1.6. Генная терапия.**

В последнее полтора десятилетия очень быстро развивается наука генетика и её прикладной вариант – генная инженерия. В связи с этим для некоторых видов рака появился новый метод терапии – генная терапия. Принцип её действия заключается в редактировании генома иммунных клеток пациента для стимуляции их ответа на раковые клетки в организме. Под редактированием генома понимают включение, перемещение или удаление фрагментов ДНК из генома организма. Это происходит с помощью специальных ферментов – эндонуклеаз [14].

Так как рак это, в первую очередь, генетическое заболевание, возникающее по причине мутирования нескольких групп генов: онкогенов, генов-онкосупрессоров и др. Эти мутации могут привести к нарушению нормальной жизнедеятельности клетки, приводя к её излишнему размножению, дедифференциации, нарушению межклеточных контактов и в конечном итоге к образованию опухоли. Генная терапия направлена на исправление этих мутаций, приведших к раковому перерождению здоровых клеток.

В настоящий момент генная терапия может проводиться двумя способами: *ex vivo* (от лат. «из жизни»), то есть вне организма пациента и *in vivo* (от лат. «в живом»), то есть внутри организма. В первом случае клетки (обычно иммунные или собственно раковые) выращиваются в культуре, им с помощью вирусных векторов (особых вирусов, способных внедряться в геном целевых клеток, модифицированных специальным образом для лишения их патогенности) внедряют или заменяют «сломавшийся» ген и затем вводят их пациенту. Во втором случае генные конструкции с помощью векторов вводятся в саму опухоль или окружающую её ткань. Такие манипуляции с генами исправляют неправильные аспекты метаболизма клеток и излечивают заболевание.

Генная терапия также может отличаться клетками, на которые направлено воздействие – мишенями. Различают фетальную генотерапию, при которой исправления вносятся в эмбрион на ранней стадии или зиготу (благодаря этому ДНК оказывается во всех клетках будущего организма и обеспечивает передачу дальнейшим поколениям) и соматическую генотерапию, при котором генетический материал вносят только в соматические клетки, следующим поколениям изменения не передадутся [15].

Согласно современным исследованиям, существует несколько подходов к применению генной терапии. Существуют виды генной терапии, направленные на корректировку естественной способности организма распознавать и убивать раковые клетки, обычно с её помощью модифицируют иммунные клетки пациента. Некоторые виды генотерапии блокируют защитные процессы раковых клеток, например, способность избегать запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), которая запускается в клетках с повреждённым генетическим материалом. В настоящий момент ведутся исследования вирусов, направленных на уничтожения только раковых клеток, избегая здоровые (например, генетически изменённый вирус простого герпеса, который используют для лечения неоперабельной меланомы) [16].

К достоинствам генной терапии можно отнести очень высокую избирательность в отношении клеток-мишеней, потенциальную возможность лечения многих видов рака, в большинстве случаев отсутствие долгосрочных побочных эффектов и возможность подобрать терапию под конкретного пациента. Использование данного метода может помочь, когда стандартные методы (хирургия, лучевая и химиотерапии) не могут быть применены или недостаточно эффективны. Но с генной терапией также связаны и некоторые опасности, за время её использования было зарегистрировано 2 смерти (от иммунного ответа и лейкемии) [17]. Также с внедрением генов связана вероятность возникновения других видов рака (например, при их встраивании в области рядом со онкогенами). Иногда вирусы, используемые в качестве вектора, приводят к грипп подобным симптомам.

### **1.1.7. Магнитная жидкостная гипертермия.**

Гипертермия рассматривалась в качестве лечения многих заболеваний ещё древними греками, но в онкологической практике это направление появилось

относительно недавно [18]. В начале 20 века его применяли в экспериментах для лечения рака шейки матки. К 60 годам благодаря работам фон Арденна была сформулирована концепция лечения онкологических заболеваний с помощью комбинацией различных методов с гипертермией. К 90м годам было запущено 10 крупных рандомизированных исследований гипертермии были запущены в США и Европе, но не привели к значительному результату [19]. После этого онкологическая гипертермия на долгое время перешла в разряд исключительно экспериментальных методик без адекватного клинического приложения, но в последние годы активно ведутся исследования по применению гипертермии в отношении некоторых видов опухолей и в комбинации с другими методами для их сенсibilизации.

Магнитная жидкостная гипертермия (МЖГ) использует для уничтожения новообразований воздействие высокой температурой. В опухоль доставляются магнитные наночастицы, после чего её подвергают нагреву, вследствие чего наночастицы испускают тепло, достаточное для гибели окружающих клеток.

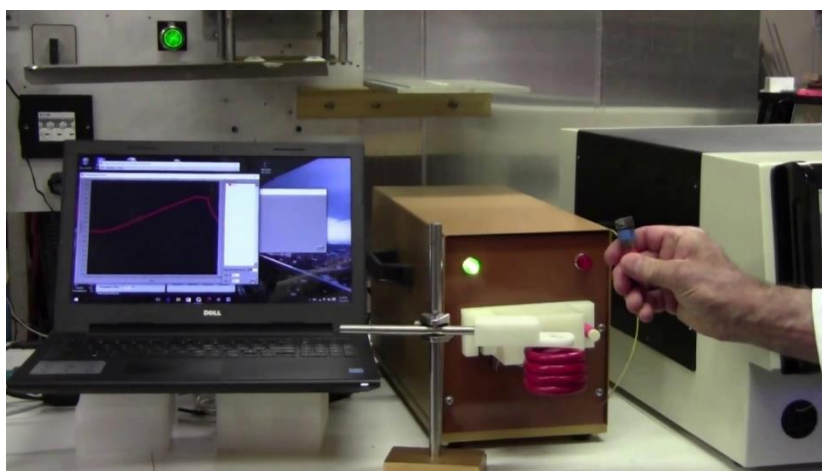


Рисунок 1.6 - Оборудование для магнитной гипертермии.

Влияние высоких температур на живые клетки известно. Например, при заражении чужеродными микроорганизмами у теплокровных животных в первую очередь возникает лихорадка, защитная реакция организма на инфекцию, позволяющая усилить иммунный ответ и в то же время снизить темпы размножения бактерий и вирусов. Это происходит из-за того, что большинство белков способны нормально выполнять свои функции только в определённом диапазоне температур, в котором сохраняется их правильная конформация (пространственное расположение атомов). При повышении температуры она нарушается, а по достижению определённого порога происходит денатурация белка – полное разрушение белка. По отношению к раковым клеткам известно, что они более чувствительны к повышению температуры выше нормальной чем здоровые ткани, в следствии их более высокой гликолитической активности, позволяющей им быстрее размножаться и распространяться по организму.

Магнитная гипертермия включает в себя 3 составляющие. Во-первых, магнитные наночастицы, которые специальным образом доставляются в



опухоли. Обычно они состоят из хорошо намагничивающихся материалов, например, феррита или гематита (оксиды железа,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ). Но в последнее время проводятся исследования и с другими соединениями (например, феррофранклинит  $\text{Mn}_{0,4}\text{Zn}_{0,6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ ) [20]. К этому пункту относятся также и возможные поверхностные модификации наночастиц, пути и способы их доставки в целевую область, визуализации их движения и/или расположения в тканях и принципы их биотрансформации. Во-вторых, это система контроля температуры. Так как для эффективного уничтожения раковых клеток необходимо соблюдение определённого диапазона температур (обычно это 42-44°C), требуется постоянный контроль за температурой. Понижение необходимого порога сведёт на нет эффект терапии, а его превышение может привести к излишнему перегреву и гибели здоровой ткани, окружающей опухоль. В-третьих, это система для генерации магнитного поля. Она используется для доставки наночастиц и инициации их нагрева в ткани. Для корректной терапии необходим адекватный выбор параметров магнитного поля (амплитуда, частота) для лучшего проникновения в ткани организма (рис. 1.6).

Несмотря на в основном экспериментальный характер магнитной жидкостной гипертермии, она обладает рядом преимуществ. Её побочные эффекты в основном носят локальный, временный характер (возможны ожоги ближайших к опухоли тканей) и в большинстве случаев не требуют медицинского вмешательства. МЖГ может эффективно применяться в комбинации с другими методами (в первую очередь, с лучевой и химиотерапией), это позволяет снизить дозу облучения или противоопухолевого препарата, что смягчает побочные эффекты. Также данный метод практически не требует операционного вмешательства, следовательно, сокращается и период восстановления. Тем не менее с методом связаны некоторые технические сложности, связанные с доставкой наночастиц в опухоль, контролем температуры нагрева тканей и др. Также магнитная гипертермия ограничена в применении определёнными видами опухолей в связи с невозможностью проникновения магнитного поля глубоко в ткани организма.

## 1.2. Патентный поиск

### ЗАДАНИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ПАТЕНТНОГО И НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Тема МД: Система для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

Исполнитель: Сысоев А.А.

Краткое содержание работы: Выявить аналоги и провести сравнительный анализ функциональных и основных параметров

Срок исполнения: \_\_\_\_\_ г.

Отчетный документ: Справка о патентном исследовании

Научный руководитель: Коржук Н.Л.

Задание принял к исполнению \_\_\_\_\_ г.

Студент гр. 141081/01

Сысоев А.А.

## РЕГЛАМЕНТ ПОИСКА

Тема диссертации. Система для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

Начало поиска 2019 г. Окончание 2020 г.

Предмет поиска	Цель поиска	Страна поиска	Индексы МКИ	Ретроспекция поиска	Источники поиска
Систем для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии	Анализ известных решений	Россия	A61N 2/02 A61N 2/04 A61N 2/08 B82Y	2010-2020 гг.	Изобретения стран мира. Открытия и изобретения (бюллетени).

## СПРАВКА - ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Предмет поиска	Страна	№ заявки, дата приоритета, источник	Сущность Заявленного технического решения
Способ лечения злокачественных новообразований с помощью магнитной гипертермии и фармацевтические композиции для применения в указанном способе	Россия	2633918С9, 28.12.2017 <a href="https://patents.google.com/">https://patents.google.com/</a>	Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественных новообразований с помощью магнитной гипертермии и применению в указанном способе магнитных наночастиц из группы магнитных оксидов металлов, включающей ферриты, обладающих повышенной теплопроизводительностью и оптимальным значением удельного коэффициента поглощения (Specific Absorption Rate, SAR). Способ обеспечивает селективный нагрев области опухоли и последующее повреждение или разрушение раковых клеток или злокачественных новообразований без повреждения здоровой окружающей ткани. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции для магнитного гипертермического лечения злокачественных

Предмет поиска	Страна	№ заявки, дата приоритета, источник	Сущность Заявленного технического решения
			новообразований, содержащей магнитные наночастицы.
Магнитные наночастицы для применения при гипертермии	Россия	2481125, 12.05.2013 <a href="https://patents.google.com/">https://patents.google.com/</a>	Данное изобретение относится к области нанометровых частиц, в особенности к оксидам металлов, обладающим магнитными свойствами, и их применению в области фармакологии.
Hyperthermia devices and their uses with nanoparticles	United States	US8463397B2 11.06.2013 <a href="https://patents.google.com/">https://patents.google.com/</a>	A hyperthermia device comprising a generator of radio-frequency electromagnetic fields, an amplifier of this signal, a transmitter of the electromagnetic field generated, and a direct temperature measurement system is disclosed for use with one or more nanoparticles capable of dissipating the energy of the applied electromagnetic field in the form of heat and it being possible to directly control the temperature of said nanoparticles.
Magnetic fluid	NL	WO2014142661A, 31.12.2014 <a href="https://patents.google.com/">https://patents.google.com/</a>	The present invention is in the field of fluids and the like comprising magnetic particles, such as ferromagnetic particles, anti-ferromagnetic particles, ferrimagnetic particles, synthetic magnetic particles, paramagnetic particles, superparamagnetic particles, such as magnetic fluids, a method of stabilizing magnetic particles, use of these fluids and functionalized particles. Such fluids have a large variety of applications, such as sealants, as a sensor, in biomedics, etc.
A kind of Magnetic Fluid Hyperthermia temperature control method and thermal therapeutic apparatus based on temperature feedback	China	CN106377842B 09.07.2019 <a href="https://patents.google.com/">https://patents.google.com/</a>	The invention discloses a kind of Magnetic Fluid Hyperthermia temperature control method and thermal therapeutic apparatus based on temperature feedback, method include the following steps: that (1) generates triangular wave excitation field using predriving mode ; (2) response signal of triangular wave excitation field is eliminated, and obtains target area magnetization response signal, and inverting target

Предмет поиска	Страна	№ заявки, дата приоритета, источник	Сущность Заявленного технического решения
			<p>area Current Temperatures ; (3) RF magnetic field generating device heat target region is controlled according to Current Temperatures and control strategy function ; (4) in measurement end measurement target region temperature ; (5) target area temperature adjusts heating parameters according to institute's predicted temperature feedback control RF magnetic field generating device before heating by target area temperature after the last heating of surveyed target area temperature prediction and next time ; (6) step (4)~(5) are repeated, until temperature is stablized in thermotherapy temperature window ; This method provided by the invention and thermal therapeutic apparatus use temperature feedback control target area temperature, to realize the accurate temperature control in Magnetic Fluid Hyperthermia.</p>

Предмет поиска	Страна	№ заявки, дата приоритета, источник	Сущность Заявленного технического решения
Индукционное устройство для гипертермии	Россия	2633918, 12.05.2017 <a href="https://patents.google.com/">https://patents.google.com/</a>	Индукционное устройство предназначено для нагрева высокочастотным магнитным полем имплантатов, используемых в тканезамещающей онкохирургии. Имплантаты обеспечивают локальность температурного воздействия на окружающие ткани. В состав имплантатов включены ферромагнитные частицы, обеспечивающие их нагрев. Индуктор устройства представляет собой кольцо из плоской электропроводной ленты, внутри которого помещается тело пациента. Индуктор включен в последовательный резонансный контур в качестве индуктивности. Частота магнитного поля не превышает 500 кГц, что исключает прямой нагрев биологических тканей. Индуктор обеспечивает создание высокочастотного магнитного поля требуемой геометрии с напряженностью до 8 кА/м.

### 1.3. Обзор реферативных журналов, периодических изданий и технической литературы

1. Kozissnik B, Bohorquez AC, Dobson J, Rinaldi C. (2013). Magnetic fluid hyperthermia: Advances, challenges, and opportunity. International Journal of Hyperthermia 29(8)

Though the concepts of magnetic fluid hyperthermia (MFH) were originally proposed over 50 years ago, the technique has yet to be successfully translated into routine clinical application. Significant challenges must be addressed if the field is to progress and realise its potential as an option for treatment of diseases such as cancer. These challenges include determining the optimum fields and frequencies that maximise the effectiveness of MFH without significant detrimental off-target effects on healthy tissue, achieving sufficient concentrations of magnetic nanoparticles (MNPs) within the target tumour, and developing a better mechanistic understanding of MNP-mediated energy deposition and its effects on cells and tissue. On the other hand, emerging experimental evidence indicates that local thermal effects indeed occur

in the vicinity of energy-dissipating MNPs. These findings point to the opportunity of engineering MNPs for the selective destruction of cells and/or intracellular structures without the need for a macroscopic tissue temperature rise, in what we here call magnetically mediated energy delivery (MagMED).

2. Périgo, E. A., Hemery, G., Sandre, O., Ortega, D., Garaio, E., Plazaola, F., & Teran, F. J. (2015). Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. *Applied Physics Reviews*, 2(4), 041302.

Nowadays, magnetic hyperthermia constitutes a complementary approach to cancer treatment. The use of magnetic particles as heating mediators, proposed in the 1950s, provides a novel strategy for improving tumor treatment and, consequently, patient's quality of life. This review reports a broad overview about several aspects of magnetic hyperthermia addressing new perspectives and the progress on relevant features such as the *ad hoc* preparation of magnetic nanoparticles, physical modeling of magnetic heating, methods to determine the heat dissipation power of magnetic colloids including the development of experimental apparatus and the influence of biological matrices on the heating efficiency

3. Liangruksa, M., Ganguly, R., & Puri, I. K. (2011). Parametric investigation of heating due to magnetic fluid hyperthermia in a tumor with blood perfusion. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(6), 708–716.

Magnetic fluid hyperthermia (MFH) is a cancer treatment that can selectively elevate the tumor temperature without significantly damaging the surrounding healthy tissue. Optimal MFH design requires a fundamental parametric investigation of the heating of soft materials by magnetic fluids. We model the problem of a spherical tumor and its surrounding healthy tissue that are heated by exciting a homogeneous dispersion of magnetic nanoparticles infused only into the tumor with an external AC magnetic field. The key dimensionless parameters influencing thermotherapy are the Peclet, Fourier, and Joule numbers. Analytical solutions for transient and steady hyperthermia provide correlations between these parameters and the portions of tumor and healthy tissue that are subjected to a threshold temperature beyond which they are damaged. Increasing the ratio of the Fourier and Joule numbers also increases the tumor temperature, but doing so can damage the healthy tissue. Higher magnetic heating is required for larger Peclet numbers due to the larger convection heat loss that occurs through blood perfusion. A comparison of the model predictions with previous experimental data for MFH applied to rabbit tumors shows good agreement. The optimal MFH conditions are identified based on two indices, the fraction  $IT$  of the tumor volume in which the local temperature is above a threshold temperature and the ratio  $IN$  of the damaged normal tissue volume to the tumor tissue volume that also lies above it. The spatial variation in the nanoparticle concentration is also considered. A Gaussian distribution provides efficacy while minimizing the possibility of generating a tumor hot spot. Varying the thermal properties of tumor and normal tissue alters  $IT$  and  $IN$  but the nature of the temperature distribution remains unchanged.

4. Lahonian, M. (2013). Diffusion of Magnetic Nanoparticles Within a Biological Tissue During Magnetic Fluid Hyperthermia. *Hyperthermia*.

In this study the lattice Boltzmann model (LBM) has been used to simulate diffusion of magnetic nanoparticles (MNPs) injected at multiple sites inside a biological tissue during magnetic fluid hyperthermia (MFH). To validate the numerical results, diffusion in infinite one and two dimensional domains have been compared with the analytical solutions. Agreement were excellent. Also diffusion of a water based nanofluid containing magnetite MNPs (ferrofluid) for mono and multi-site injection in the tissue has been studied. Moreover, the effects of ferrofluid injection volume as well as infusion flow rate of ferrofluid on the distribution of MNPs have been investigated.

5. Iacob, N., Schinteie, G., Palade, P., Ticos, C. M., & Kuncser, V. (2015). Stepped heating procedure for experimental SAR evaluation of ferrofluids. *The European Physical Journal E*, 38(6).

The aim of this paper is to present a reliable procedure for the experimental determination of the specific absorption rate (SAR) in case of superparamagnetic Fe oxide nanoparticles dispersed in liquid environments. It is based on the acquisition of consecutive steps of time-temperature dependences along of both heating and cooling processes. Linear fitting of these recorded steps provides the heating and cooling speeds at different temperatures, which finally allow the determination of the heating profile in adiabatic-like conditions over a broad temperature range. The presented methodology represents on one hand, a useful alternative tool for the experimental evaluation of the heating capability of nanoparticulate systems for magnetic hyperthermia applications and on the other hand, gives support for a more accurate modeling of bio-heat transfer phenomena.

Выявлено, что в данном направлении имеется несколько основных проблем, на решение которых направлено большое количество исследований и разработок. Во-первых, это разработка магнитных наночастиц, обладающими определёнными качествами, необходимыми для проведения магнитной гипертермии, такими как высокая теплопроводность, большой удельный коэффициент поглощения, высокая биосовместимость и увеличение времени их циркуляции в крови для предотвращения преждевременной биотрансформации организмом. Во-вторых, это разработка способов более эффективной доставки и распределения магнитных наночастиц для повышения их концентрации в опухолевой области. В-третьих, это разработка методов измерения и контроля температуры во избежание выхода за допустимые пределы и возникновения побочных эффектов. Также одним из перспективных направлений в данной области является математическое и компьютерное моделирование различных аспектов магнитной гипертермии, таких как нагрев магнитных наночастиц в переменном магнитном поле, их пространственное распределение в области опухолевой ткани, их распространение по кровеносным сосудам пациента и др.

В некоторых работах (например, [21] и [22]) рассматривается применение магнитных наночастиц различных размеров, от которых зависит, какой из механизмов их нагрева будет преобладать. В работе [23] предлагается использование Zn-замещённых магнитных наночастиц размером 10 нм, синтезированных методом ко-преципитации. В качестве их поверхностной модификации применяется покрытие или оболочка из биосовместимого



полимерного материала (поливинилдифторид или полипропилен). Устройство для магнитной гипертермии в данной работе состоит из 4 частей: системы для генерации магнитного поля, включающей генератор с источником энергии, магнитную катушку и контрольную цепь, системы измерения температуры (термопара), систему водяного охлаждения спирали и систему внешнего управления через персональный компьютер. В работе [24] предлагаются магнитные наночастицы, синтезированные по специальной формуле  $M^{II}M_2^{III}O_4$ , где  $M^{II}$  и  $M_2^{III}$  – это различные металлы (железо, хром, никель, кобальт, цинк и др.). Такие способы синтеза достаточно сложны и обычно требуют специального оборудования, а также демонстрирует не слишком высокие значения удельной скорости поглощения.

Несмотря на то, что в большинстве работ в настоящее время исследуется применение ультрамалых магнитных наночастиц (<40 нм) и, соответственно, механизма их нагрева через релаксации Нееля и Броуна под воздействием магнитных полей с килогерцового диапазона с относительно небольшой амплитудой, в работе [25] предлагается иной подход. Он заключается в использовании крупных магнитных наночастиц (100-200 нм), нагрев которых происходит в результате гистерезисных потерь, в более сильных полях с меньшей частотой.

В работе [26] показано, что магнитная гипертермия может повышать эффективность противоопухолевых химиотерапевтических препаратов. Также в некоторых случаях для повышения тропизма магнитных наночастиц к опухолям применяли антитела к их клеткам [27].

Рассмотренные работы рассматривают отдельные аспекты терапии магнитной жидкостной гипертермии, но при этом не уделяя достаточного внимания всей системе.

Таким образом, несмотря на существующие разработки, остаётся открытым вопрос разработки системы для лечения онкологических заболеваний на основе магнитной жидкостной гипертермии.

#### **1.4. Постановка задачи и выбор метода решения.**

Проведённый обзор и анализ научных и патентных публикаций и современных методов лечения онкологических заболеваний позволяет заключить, что в данной области существуют пути для совершенствования.

На данный момент не существует универсального метода терапии онкологических заболеваний. Некоторые методы обладают высокой эффективностью для многих видов рака, но они также вызывают много побочных эффектов, ряд которых может приводить к серьёзным заболеваниям и требовать медицинского вмешательства и долгого периода восстановления.

Существующие эффективные методы лечения обладают двумя основными группами недостатков: одни из них приводят к серьёзным побочным эффектам (лучевая терапия, химиотерапия), другие являются дорогостоящими и эффективны по отношению к ограниченному диапазону онкологических

заболеваний (таргетная терапия, генная терапия). Одним из путей устранения этих недостатков может стать использование дополнительного менее дорогого метода, который позволит осуществлять сенсбилизацию (повышение чувствительности) опухолей для последующего применения другого метода с целью уменьшить их дозировку для снижения выраженности побочных эффектов или отдельного его использования в качестве терапии определённых видов.

Подобным методом может стать магнитная жидкостная гипертермия и основанная на нём система для лечения онкологических заболеваний. Он позволяет сфокусировать рассеянные в организме магнитные наночастицы в опухолевой ткани (либо целенаправленно ввести в опухоль) и нагреть их с помощью внешнего магнитного поля определённой амплитуды и частоты. Подобное накапливание частиц именно в нездоровой ткани уменьшать проявления побочных эффектов. Также такой метод может успешно использоваться в различных комбинациях с другими видами терапии онкологических заболеваний, например, лучевой или химиотерапией.

В данной работе предлагается система для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии, который может использоваться для сенсбилизации опухолей в комбинации с лучевой или химиотерапией, а также как отдельный метод терапии некоторых опухолей.

Целью этого исследования является разработка системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

Поставленной цели способствует решение следующих *задач*:

- обзор и анализ существующих методов терапии онкологических заболеваний;
- теоретическое обоснование системы для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии;
- разработка структурной схемы системы;
- расчёт параметров системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии;
- разработка математической модели нагрева магнитных наночастиц;
- анализ результатов, полученных в ходе моделирования.

## 2. Теоретическое обоснование системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

### 2.1. Механизмы терапевтического нагрева магнитных наночастиц.

В основе лечения методом магнитной жидкостной гипертермии лежит нагрев раковых клеток до определённых температур, оказывающих на них угнетающее воздействие. Таким образом, в данном случае нагрев и, соответственно, тепло, являются терапевтическими агентами.

Механизмы такого нагрева различны в зависимости от размеров и кристаллической структуры используемых магнитных наночастиц. Также важно отметить, что это справедливо при применении переменного внешнего магнитного поля. Существует как минимум 3 механизма, посредством которых магнитные материалы генерируют тепло во внешнем переменном магнитном поле. Рассмотрим их подробнее.

Но сначала необходимо пояснить механизм перемагничивания в наночастицах. Описанные ниже механизмы нагрева зависят от размера наночастиц, следовательно, и от их **доменной структуры**. Магнитный домен представляет собой область в магнитном кристалле (в частности, в наночастицах), в которой вектора спонтанной однородной намагниченности или вектора антиферромагнетизма определённым образом упорядочены (сдвинуты или повернуты), т.е. в ней магнитные моменты имеют одинаковую ориентацию относительно направлений в соседних доменах. Обычно, чем больше размер наночастиц, тем большее количество доменов она содержит, например, частицы порядка 40 нм и менее являются однодоменными, а частицы размерами от 100 до 200 нм и более содержат несколько магнитных доменов, и называются мульти- или многодоменными. Между доменами в кристалле образуются так называемые доменные стенки, образующие границы, в которых происходит переориентация магнитных моментов [28]. На рисунке 2.1. представлены примеры доменной структуры магнитных кристаллов с направлениями векторов магнитной индукции в них.

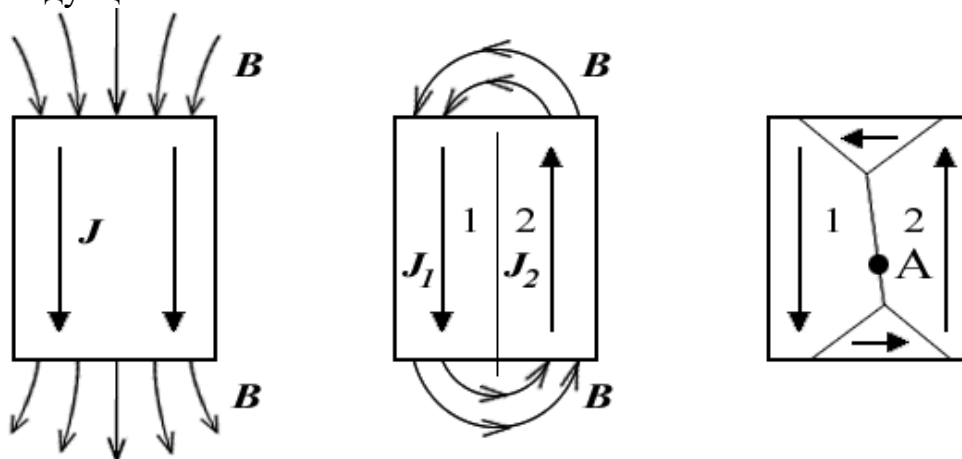


Рисунок 2.1 - Примеры доменных структур магнитных кристаллов.

Обычно однодоменность характерна для суперпарамагнетиков – частиц, демонстрирующих одну из форм магнетизма – суперпарамагнетизма, проявляющегося у ферримагнетиков и ферромагнетиков. Если такие частицы достаточно малого размера (40 нм и менее), то они переходят в однодоменное состояние, т.е. становятся равномерно намагниченными во всём объёме. Поведение таких частиц во внешнем магнитном поле идентично парамагнетикам, но при этом их магнитная восприимчивость намного больше [29].

- 1) Для суперпарамагнитных наночастиц размером порядка 10-25 нм характерна генерация тепла посредством **релаксационных потерь**. Такие потери происходят по двум моделям: модели Нееля и модели Броуна. В результате **релаксации Нееля** происходит вращение магнитных моментов, первоначально зафиксированных вдоль оси кристалла, от этой оси к приложенному полю. Из-за движения магнитного момента внутри частицы возникает «внутренне трение», которое и приводит к выделению тепла. Выделение тепла по **броуновскому механизму** происходит в результате физического вращения частицы во внешнем магнитном поле с моментом, зафиксированным вдоль оси кристалла, под действием тепловой силы против вязкого сопротивления в жидкой среде. По сути этот механизм является компонентом механического трения в данной среде. Данные механизмы выделения тепла представлены на рис. 2.2.

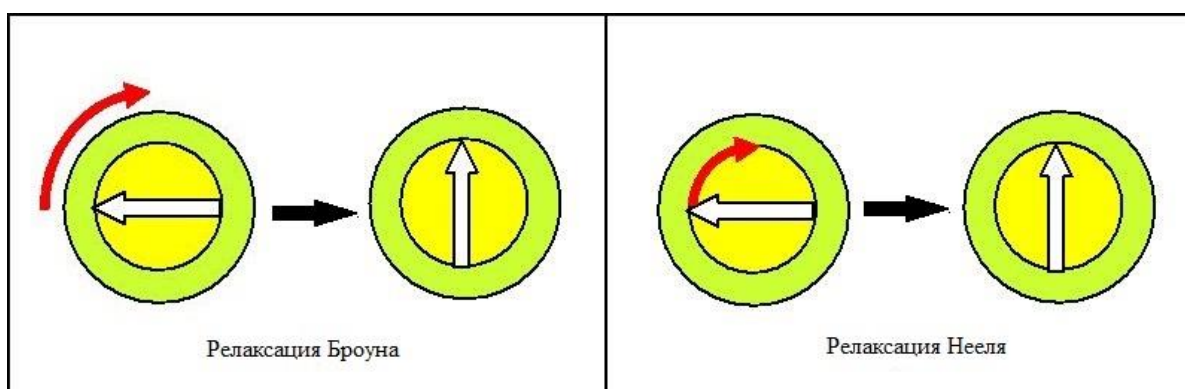


Рисунок 2.2 - Механизмы релаксации, участвующие в нагреве наночастиц.  
Белая стрелка указывает направление намагниченности

Энергия  $P$ , рассеиваемая наночастицами во внешнем переменном магнитном поле, описывается формулой:

$$P = \pi\mu_0\chi_0H_0^2f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$$

где  $H_0$  и  $f$  – амплитуда и частота приложенного магнитного поля соответственно,  $\chi_0$  – равновесная магнитная восприимчивость,  $\tau$  – эффективное

время релаксации, складывающиеся из 2 величин – времени нееловской релаксации  $\tau_N$  и времени броуновской релаксации  $\tau_B$ :

$$\tau^{-1} = \tau_N^{-1} + \tau_B^{-1}$$

которые описываются следующими выражениями:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp(\Gamma)}{\sqrt{\Gamma}}$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT}$$

где  $V_H = \frac{\pi D^3}{6}$  – гидродинамический объём магнитных наночастиц,  $k$  – константа Больцмана,  $\Gamma = \frac{KV_M}{kT}$  – константа магнитной анизотропии с  $V_M$  – объём наночастиц.

Таким образом, данные уравнения указывают на зависимость выделяемого магнитными наночастицами тепла при проведении магнитной жидкостной гипертермии, в первую очередь, от параметров приложенного внешнего переменного магнитного поля (амплитуда и частота) и характеристик самих наночастиц, таких как размер, форма, кристаллическая структура, магнитную анизотропию и другие.

2) **Гистерезисные потери**, приводящие к выделению тепла, характерны для наночастиц большого размера (порядка 100-200 нм), обычно ферромагнитных, и мультидоменных наночастиц. Выделение тепла в данном случае происходит в результате неодинаковости процессов намагничивания, которая связана с отставанием изменения вектора намагниченности при изменении вектора напряжённости приложенного магнитного поля. В результате между крайними состояниями на графике зависимости намагниченности от напряжённости поля также наблюдается неодинаковость траекторий (наличие остроугольной петли на рис. 2.3).

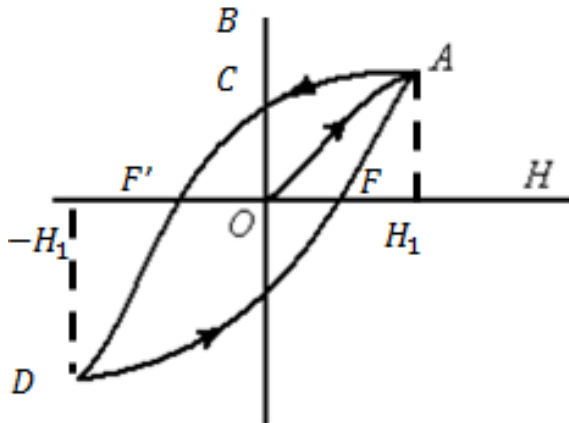


Рисунок 2.3 - Петля магнитного гистерезиса

Гистерезисные потери могут быть определены путём интегрирования площади петли гистерезиса, что является мерой рассеянной энергии за один цикл намагничивания. Такие потери зависят от нескольких факторов, включая амплитуду приложенного поля, размера магнитных наночастиц, магнитной предыстории образца и др. Но это не единственный способ их оценки. В работе предложена следующая формула для расчёта теплоёмкости, генерируемой магнетитом:

$$Q = k_m f D_w B^2 \frac{\text{Вт}}{\text{мл}}$$

Где  $D_w$  – массовая плотность наночастиц,  $f$  и  $B$  – частота и индукция приложенного магнитного поля соответственно,  $k_m$  – магнитный коэффициент.

3) **Индукционный нагрев** частиц, возникающий при протекании вихревых токов в их объёме, характерен для частиц довольно крупного размера (около 1 мкм), изготовленных из электропроводящих материалов, таких как золото, серебро и т.д. В случае доминирования такого механизма нагрева, рассеиваемая мощность вычисляется по формуле:

$$P = \frac{\pi B_p^2 f^2 d^2}{6k\rho D}$$

где  $B_p$  – магнитная индукция в Тл,  $d$  – размер наночастицы,  $f$  – частота магнитного поля,  $\rho$  – сопротивление материала наночастиц,  $D$  – плотность материала.

Также иногда учитывается нагрев, возникающий вследствие вязкого трения частиц в среде-носителе (магнитной жидкости).

## 2.2. Магнитные наночастицы в методе магнитной жидкостной гипертермии.

Система для лечения онкологических заболеваний на основе метода магнитной жидкостной гипертермии состоит из трёх компонентов: магнитных наночастиц, системы измерения и контроля температуры и системы генерации и контроля магнитного поля. Рассмотрим теоретические основы каждой из частей данной системы.

### 2.2.1. Понятие о магнитных материалах.

Понимание фундаментальных представлений о магнитных наночастицах, а также физических и химических свойств на их магнитные характеристики имеет решающее значение для проектирования оптимальных тепловых наноразмерных переносчиков.

Магнитные наноматериалы классифицируются по нескольким категориям в зависимости от их магнитного поведения, включая, например, парамагнетики, диамагнетики, ферримагнетики, ферромагнетики и антиферромагнетики на основе положения магнитных диполей в отсутствии или присутствии внешнего магнитного поля (рис. 2.4).

Диамагнетики характеризуются отсутствием магнитных диполей в отсутствии магнитного поля, но генерируют их в направлении, противоположном приложенному полю. В парамагнетиках существуют случайно ориентированные диполи в отсутствии магнитного поля, которые выстраиваются в направлении приложенного внешнего магнитного поля (ВМП). Ферромагнетики имеют постоянные магнитные диполи как в присутствии, так и в отсутствии ВМП. В случае ферримагнетиков, слабые магнитные диполи находятся в соседстве с сильными диполями, направленными в другую сторону, в отсутствие ВМП. В антиферромагнетиках в отсутствие ВМП разнонаправленные диполи нейтрализуют друг друга.

Кривая гистерезиса для ферромагнитных материалов показывает различные важные параметры, такие как максимальное значение намагниченности или намагниченность насыщения ( $M_S$ ), остаточная намагниченность при нулевой напряженности приложенного магнитного поля ( $M_r$ ), величина ВМП для уменьшения намагниченности до нуля и коэрцитивная сила ( $H_c$ ). Ферромагнитные и ферримагнитные материалы демонстрируют супермагнитное поведение для температур выше температуры блокировки ( $T_B$ ). В последнее время исследователи используют суперпарамагнитные материалы, а также ферромагнитные и ферримагнитные зонды на основе наноматериалов для различных биологических приложений, включая магнитную жидкостную гипертермию.

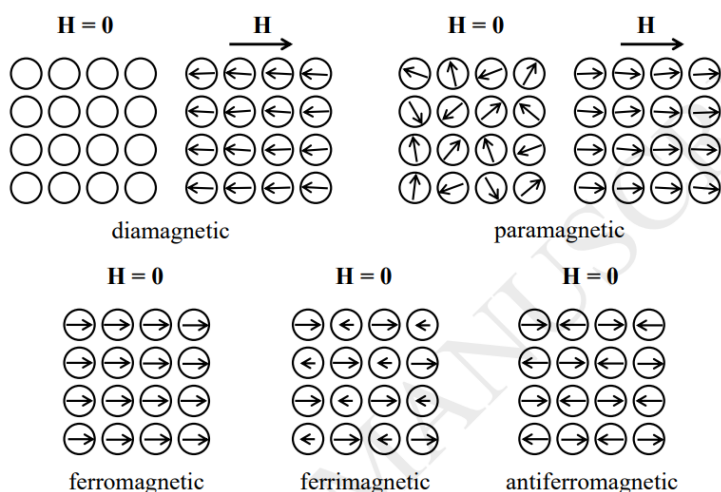


Рисунок 2.4 - Схема расположения магнитных диполей в различных материалах

### 2.2.2. Синтез магнитных наночастиц.

Широко используются в различных областях, включая биомедицину, следующие материалы: наночастицы металлов (например, Fe, Co и Ni), наночастицы металлических сплавов (например, FeCo, FePt, CoPt и FePd), наночастицы оксидов металлов (например, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и MnO), ферритовые наночастицы (например, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), легированные металлами наночастицы оксида железа (например, оксиды железа, легированные Mg, Mn и Zn), магнитные наночастицы типа ядро-оболочка (например, Fe@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Co@Co<sub>2</sub>P и CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) [30]. Синтез наночастиц с контролем их размера, формы, состава и структуры жизненно необходимы из-за прямой зависимости их магнитных свойств от их физико-химических характеристик.

Для синтеза магнитных наночастиц используются следующие методы: физические, такие как газозольное осаждение и электронно-лучевая литография; «мокрые» химические методы, такие как золь-гель синтез, совместное осаждение, гидротермальное, сольвотермическое, электрохимическое, сонохимическое и термическое разложение или сверхкритическая жидкость; микробиологические методы. Далее представлена их краткая характеристика.

Золь-гель метод синтеза основан на гидролизе и конденсации прекурсоров в растворе для получения золя наночастиц с последующей сушкой или гелеобразованием через удаление растворителем или химической реакцией. Дальнейшая термическая обработка геля проводится для кристаллизации наночастиц. Этот метод эффективен для синтеза наночастиц из оксидов металлов с низким распределением их размеров. Этот метод зависит от условий реакции (температура, прекурсоры, растворители, pH).

Совместное осаждение является наиболее удобным методом для крупномасштабного производства в промышленности. Этот метод включает гидролиз солей металлов в основных условиях при температурах от 20-150°C. Физические и химические свойства наночастиц зависят от различных параметров эксперимента, таких как природа соли металла и сурфактанта (поверхностно-активных веществ), pH и ионная сила среды, температура (рис. 2.5).

Гидротермальное или сольвотермическое синтез магнитных наночастиц выполняется в реакторах или автоклавах при высокой температуре 130-250°C под высоким давлением (0.3 – 4 Мпа) с использованием водного или неводного растворов прекурсоров. Этими простыми методами обычно производится большое количество высококачественных наночастиц различных размеров, форм и составов, с помощью оптимизации параметров эксперимента, таких как время реакции, температура, природа растворителя, прекурсоров или сурфактантов.

Метод термического разложения включает пиролиз металлоорганических прекурсоров при высокой температуре (130-500°C) в высоко кипящих неводных средах (например, олеиновая кислота, дибензиловый эфир, диоктиловый эфир и др.) с добавлением длинноцепочечных жирных кислот и/или аминов в качестве



стабилизирующих агентов. В рамках данного метода существуют два подхода: метод горячего впрыска, при котором растворы прекурсоров впрыскиваются в горячую реакционную смесь для достижения взрывной нуклеации; и метод вторичного нагревания, при котором смесь прекурсоров, суфрактантов и растворителей готовят при комнатной температуре, после чего нагревают до строго определённой высокой температуры. Оба подхода дают монодисперсные наночастицы с хорошими физико-химическими свойствами [31]. Но так как полученные частицы диспергированы в неполярных органических растворителях, требуется их дальнейшая модификация, чтобы сделать их водорастворимыми для применения в биологических средах (рис. 2.5).

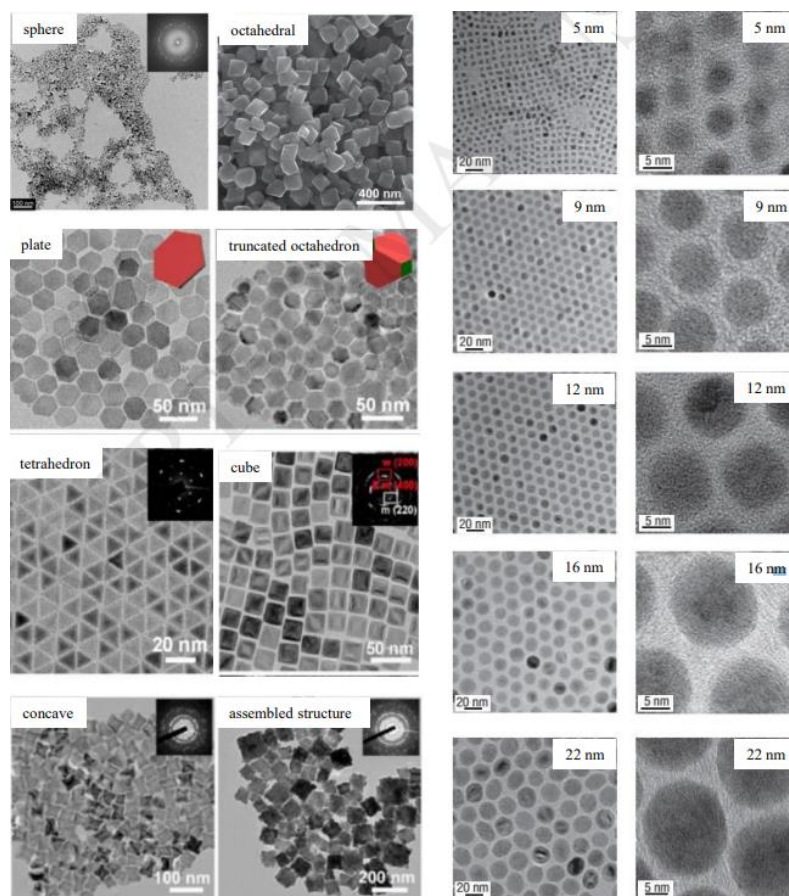


Рисунок 2.5 - Изображение синтезированных наночастиц оксида железа разных форм и размеров, сделанные с помощью электронной микроскопии

### 2.2.3. Поверхностная модификация магнитных наночастиц.

Часто для повышения эффективности нагрева наночастиц и/или с целью улучшения их биосовместимости, а также иногда для мечения магнитных наночастиц на раковые клетки требуется их поверхностная модификация.

Высокая коллоидная и физическая стабильность водорастворимых магнитных наночастиц необходима для их успешного применения в биомедицинских целях. Но большинство наночастиц синтезируют путём термического разложения в органических растворителях из-за высокого качества получаемых наночастиц. Такие наночастицы гидрофобные, а получаемые с

помощью других методов водорастворимые наночастицы обычно обладают низкой коллоидной стабильностью. Таким образом, поверхностная модификация наночастиц используется для превращения гидрофобных частиц в водорастворимые или для улучшения коллоидной стабильности водорастворимых частиц. Кроме того, поверхностная модификация позволяет совмещать наночастицы с различными биомолекулами с целью увеличения их клеточной избирательности, терапевтической доставки или маркировки их красителями. Наиболее распространенным методом поверхностной модификации является добавление лиганда или обмен лигандами.

В стратегиях добавления лиганда, наночастицы превращаются в воду после добавления амфифильных молекул, сурфактанта или полимеров через гидрофобные взаимодействия между гидрофобными частями амфифильных молекул и гидрофобными длинными цепочками на поверхности наночастиц. Поверхность, покрытая гидрофильными частями амфифильных молекул, обеспечивает растворимость в водном растворе.

Способ обмена лигандами включает замену гидрофобных лигандов на поверхности наночастиц с помощью гидрофильных бифункциональных лигандов (рис. 2.6). Бифункциональные лиганды связываются с поверхностью наночастиц из-за высокой аффинности одной функциональной группы к поверхности металл/оксид, в то время как другая функциональная группа обеспечивает растворимость и стабильность в водном растворе. В общем, полная замена гидрофобных сурфактантов на растворимые лиганды более сложная задача, чем добавление лиганда, часто приводящий к потере долговременной коллоидной стабильности [32].

Присоединение биомолекул, таких как малые молекулы, пептиды, антитела и аптамеры, к поверхности магнитных наночастиц позволяет увеличить эффективность гипертермической терапии путём усиления мечения бифункциональных наночастиц на раковые клетки и ткани без воздействия на здоровую окружающую среду. Методы биоконъюгации, такие как физическое взаимодействие и ковалентная химия, хорошо изучены для синтеза бифункциональных наночастиц. Метод в основном определяется существующими функциональными группами на поверхности наночастиц и биомолекулами, а также их физико-химическими свойствами в реакционной среде.

Ковалентная химия обеспечивает более стабильную и прочную связь между биомолекулой и наночастицей, чем другие методы, а также больше подходит для конъюгации контролируемого числа биомолекул на поверхность наночастицы [33].

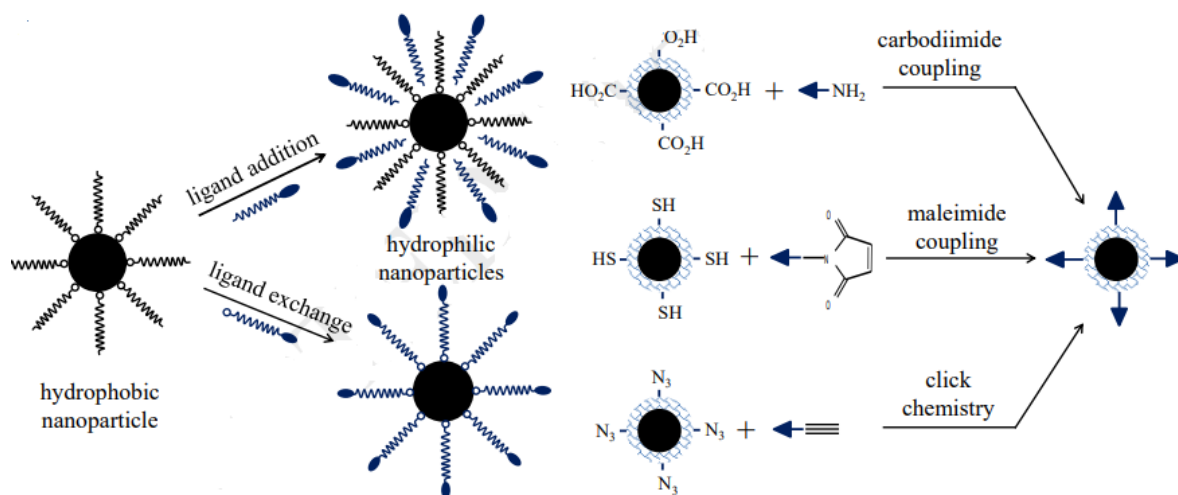


Рисунок 2.6 - Схема поверхностной модификации и связывания лигандов магнитных наночастиц

### 2.3. Методы измерения удельной скорости поглощения SAR.

Для эффективного применения магнитной жидкостной гипертермии в качестве метода терапии онкологических заболеваний необходимо соблюдать несколько условий, среди которых: биологическая совместимость используемых наночастиц, их целевое воздействие на клетки опухоли, определённые значения амплитуды и частоты приложенного внешнего магнитного поля, контроль значения удельной скорости поглощения энергии наночастиц - specific absorption rate (далее, SAR). В данной разделе будет рассмотрено последнее из условий, физический смысл SAR значения и способы его измерения.

SAR является одним из важнейших параметров, характеризующих магнитные наночастицы. Он определяется как поглощённая мощность  $P$ , нормированная по массе наночастицы, под действием переменного магнитного поля определённой частоты и амплитуды  $H_0$ . Другими словами, значение SAR количественно определяет эффективность преобразования магнитной энергии в тепловую [34].

Измерение значений SAR необходимо для лучшего понимания механизмов нагрева и, следовательно, позволяет оптимизировать воздействие на организм.

$$SAR = \frac{P}{m_{\text{част.}}}$$

Единицей измерения SAR являются В/г. Также SAR можно вывести из следующего выражения:

$$P = SAR * c$$

где  $c$  – массовая концентрация наночастиц, т.е. масса на единицу объёма.

SAR является ключевым параметром, определяющим поглощенную наночастицами мощность  $P$ , и, следовательно, температуры тканей во время лечения магнитной гипертермией. Перегрев опухоли может привести к серьёзному повреждению окружающих опухоль тканей или неконтролируемому некрозу. Но, с другой стороны, желаемый терапевтический эффект не может быть достигнут с помощью недостаточно высокой температуры.

SAR наночастиц зависит от многих параметров: частоты и амплитуда приложенного магнитного поля, химических, физических и магнитных свойств материала, а также от дисперсности среды и степени накопления материала в опухоли. SAR одних и тех же наночастиц в коллоидном растворе, порошкообразном виде и внутри биологической ткани может быть разным. Это требует более надёжных протоколов измерения SAR прежде, чем будет возможно использовать магнитную гипертермию для лечения рака. На текущий момент существуют две основных группы методов измерения SAR: калориметрические и магнитометрические [35].

### 2.3.1. Калориметрические методы измерения SAR.

Магнитные наночастицы, помещённые в переменное магнитное поле, поглощают его энергию, которая превращается в тепло. В случае, если магнитное поле достаточно сильное, а тепловые потери малы, то SAR рассчитывается как производная температуры по времени в момент  $t=0$ :

$$SAR = \frac{C_{\text{обр.}}}{m_{\text{част.}}} \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0}$$

где  $C_{\text{обр.}}$  – теплоёмкость образца,  $m_{\text{част.}}$  – масса наночастиц в образце. Когда наночастицы рассеяны в среде,  $C_{\text{обр.}}$  связана с удельной теплоёмкостью дисперсионной среды и теплоёмкостью самих наночастиц.

Если регистрировать температуру образца во времени, можно получить производную температуры по времени в момент  $t=0$ . Тогда SAR можно рассчитать по формуле выше. Данный способ является основой калориметрических методов. Для получения производной по времени от температуры, должно быть известно динамическое уравнение изменения температуры во времени. Данное уравнение может быть получено из графика на рис. 2.7:

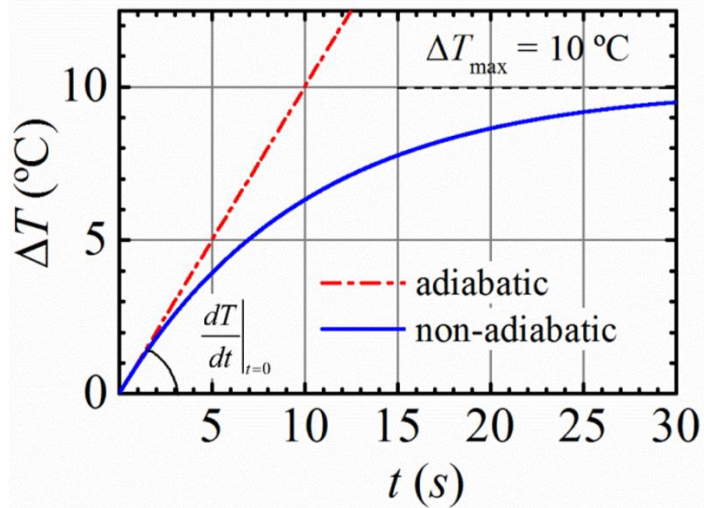


Рисунок 2.7 - Изменение температуры для адиабатического и неадиабатического образцов (жидкостей с наночастицами).

В первом приближении жидкость с наночастицами можно считать адиабатической. Тогда изменение температуры образца определяется как:

$$T(t) = t * \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} + T_0$$

где  $t$  – время, а  $T_0$  – начальная температура (при  $t = 0$ ).

Производная по времени от температуры может быть получена путём линейной регрессии измеренной кривой температуры на рис.1. Однако для достижения адиабатических условий необходимы сложные изолирующие системы. Но достаточно хорошо изолированный образец требует большей индуктивности, а, следовательно, и большей мощности для достижения той же амплитуды магнитного поля  $H_0$ , что снижает производительность генератора магнитного поля, ограничивая максимум  $H_0$ . Также конструкции таких изолированных адиабатических систем сложны и дорогостоящи. Таким образом, большинство экспериментов проводятся с неадиабатическими образцами. Например, в [36] был предложен метод улучшения SAR путём чередования периодов с приложенным магнитным полем и периодов без него, в результате был получен пилообразный профиль зависимости температуры от времени.

Влияние тепловых потерь в неадиабатических условиях приводит к уменьшения производной температуры по времени (следовательно, и SAR) до достижения стационарного состояния (рис. 2.7). Поэтому неадиабатические эффекты в условиях теплового равновесия приводят к неточной оценки SAR. Для получения более точных значений SAR необходимо выявлять и количественно измерять потери тепла в измерительных установках. Такие системные потери должны учитываться при расчёте уравнений изменения температуры. По закону об охлаждении Ньютона-Рихмана изменение температуры образца во времени определяется следующим образом:

$$T(t) = \lambda_Q * \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} * \left( 1 - \exp\left(-\frac{t}{\lambda_Q}\right) \right)$$

где  $\lambda_Q$  – постоянная релаксации, которая зависит теплоёмкости, площади поверхности образца и коэффициента теплопередачи между образцом и средой. Таким образом, наклон кривой начальной температуры может быть получен в неадиабатических условиях путём подгонки нелинейной кривой изменения температуры к экспоненте уравнения выше. Тогда  $\left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} = \frac{\Delta T}{\lambda_Q}$ , где  $\Delta T$  – это приращение температуры после приложения внешнего магнитного поля. Другой способ расчёта производной начальной температуры по времени в неадиабатических условиях это подгонка кривой изменения температуры к полиномиальному уравнению второго порядка:

$$T(t) = T_0 + \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} * t + at^2$$

В данном уравнении коэффициент второго порядка  $a$  связан с тепловыми потерями образца. Альтернативный метод получения начального временного интервала для расчёта SAR состоит в измерении производной температуры по времени, поскольку начальному температурному наклону соответствует максимально измеренная производная.

На точность калориметрических методов влияют многие параметры: тепловые потери, объём образца, градиент магнитного поля или методология измерения. При работе с образцами больших объёмов с высокой диссипацией тепла быстрый нагрев вызывает большой температурный градиент по всему образцу, и в таком случае измеренное значение SAR будет зависеть от положения датчика температуры. Для образцов с высокими значениями намагниченности размагничивающие поля могут понижать амплитуду  $H_0$  приложенного магнитного поля, в результате влияя на значение SAR.

Измерения SAR калориметрическими методами основаны на измерении начального температурного наклона. Однако расширение линейной режима всегда ограничено (исключая идеальные условия) значением  $\Delta T_{max}$  (рис. 2.7). Этот максимальный прирост температуры, который может быть достигнут с помощью магнитного поля зависит от площади поверхности образца.

В измерительной системе при начальном приращении температуры наблюдается так называемая «тепловая инерция» (рис. 2.8), когда температура сначала медленно поднимается, а потом быстро растёт после нескольких секунд. Из-за этой неопределённости относительно начального времени измерения, значения SAR, полученные калориметрическими методами, могут быть занижены. Кроме того, изменение значений SAR в зависимости от температуры

может увеличивать погрешности калориметрических методов, например, в случае, когда несколько измеренных значений усредняют, хотя они были получены при разных начальных температурах. При выводе формул SAR принимается независимым от температуры. Однако SAR саморегулируемых наночастиц очень сильно зависит от температуры в диапазоне от 300 до 330 К (из-за низкой температуры Кюри - 27°C). Также в

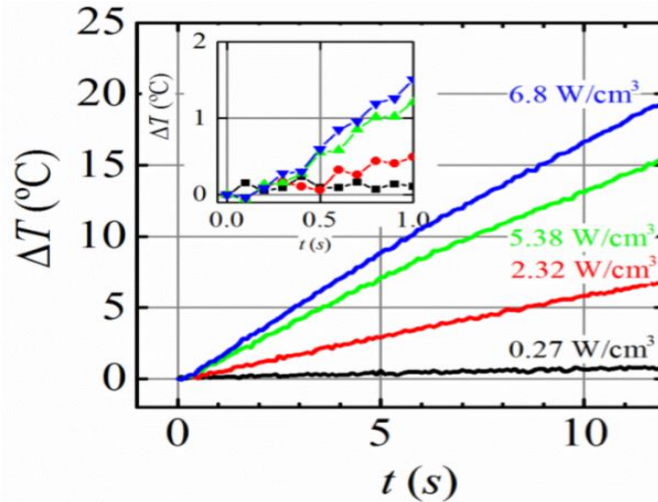


Рисунок 2.8 - Изменение во времени приращения температуры образца для различных значений поглощенной энергии..

наночастицах из оксида железа в диапазоне 10-50°C температурные колебания значений SAR достигают 40%. Таким образом, калориметрические методы не подходят для измерения температурной зависимости SAR (такое возможно только в абсолютно адиабатических условиях). Также измерения SAR калориметрическими методами требуют точных значений теплоёмкости образца [37].

### 2.3.2. Магнитометрические методы измерения SAR.

Второй метод измерения SAR заключается в измерении динамической намагниченности  $M(t)$ . Впоследствии значение SAR получают путём интегрирования динамической намагниченности относительно магнитного поля [38]:

$$SAR = \frac{f}{c} \mu_0 \oint M(t) * dH_0$$

Интеграл в этом уравнении берётся за один период  $\frac{2\pi}{f}$ . Для решения этого интеграла необходимо, чтобы амплитуда приложенного магнитного поля  $H_0$  измерялась за тот же период. Следовательно, SAR пропорционален площади петли гистерезиса переменного тока (рис.2.9).

Существуют различные методы измерения динамической намагниченности  $M(t)$  в зависимости от диапазона частот магнитного поля.

Наиболее простым и часто используемым является метод, основанный на законе индукции Фарадея. Экспериментально  $M(t)$  (и приложенное магнитное поле) измеряется различными системами приёмных катушек. Согласно закону Фарадея, в приёмной катушке индуцируется напряжение, равное:

$$e = - \frac{\partial \varphi}{\partial t}$$

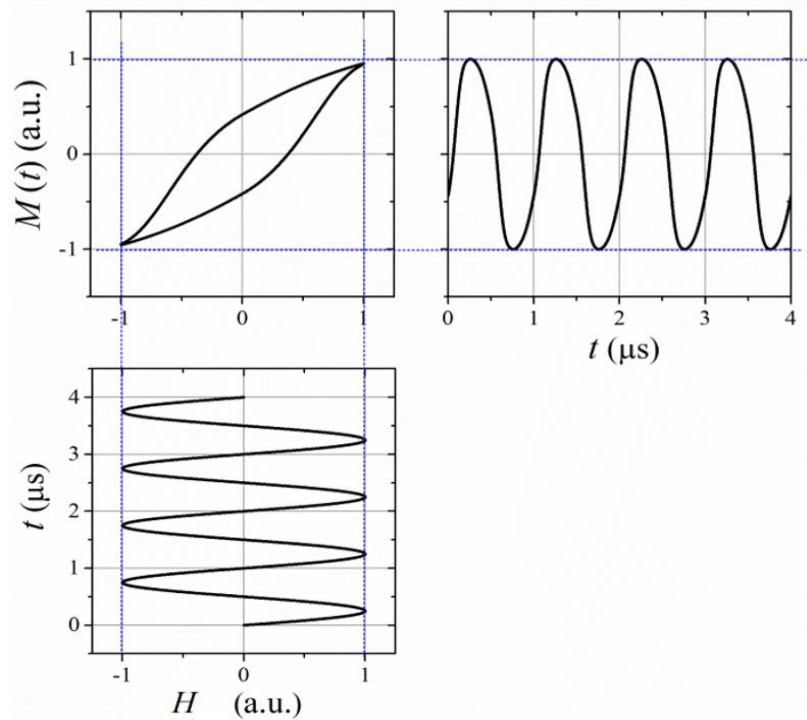


Рисунок 2.9 - Петли гистерезиса переменного тока показывают зависимость динамической намагниченности  $M(t)$  от приложенного магнитного поля

где  $\varphi$  – магнитный поток, пересекающий измерительные катушки. Однако плотность магнитного потока вычисляется как сумма интенсивности приложенного магнитного поля и намагниченности образца:

$$B = \mu_0(H_0 + M(t))$$

Следовательно, напряжение  $e$  вызвано комбинацией воздействий приложенного магнитного поля и намагниченности образца. Для того, чтобы измерить  $M(t)$ , необходимо исключить компонент напряжения, связанный с амплитудой приложенного поля  $H_0$ . Прямое вычитание компонента ведёт к серьезным техническим трудностям, так как интенсивность приложенного поля намного больше, чем намагниченность образца. Таким образом, чтобы удалить сигнал, создаваемый приложенным магнитным полем, можно использовать компенсационную катушку (рис. 2.10). Если катушки правильно скомпенсированы, то индуцированное напряжение связано только с намагниченностью образца:



$$e = -\xi \frac{\partial M}{\partial t}$$

где  $\xi$  – параметр, который зависит от геометрии катушки.

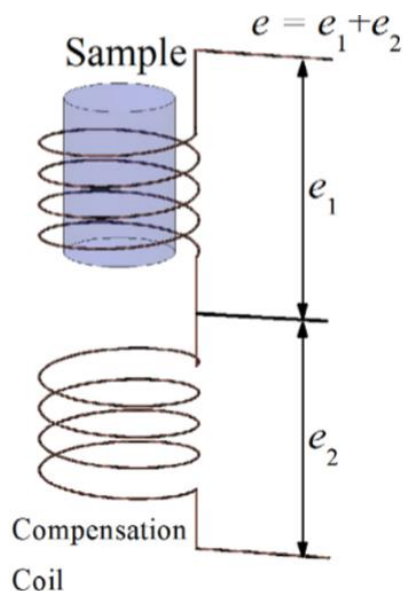


Рисунок 2.10 - Схема приёмной и компенсационной катушек.

Электромагнитный метод в целом является более точным и воспроизводимым методом измерения SAR, чем другие. Также он позволяет измерять температурную зависимость SAR удобнее, чем калориметрический метод [39]. Но данный метод также имеет ряд технических трудностей. Во-первых, сигнал напряжения, генерируемый наночастицами, должен передаваться в систему сбора данных. (например, осциллограф). Используемые провода или коаксиальные кабели могут резонировать с индуктивностями или ёмкостями приёмных катушек, приводя к линейному искажению полезного сигнала (на высоких частотах от 500 кГц искажения более заметны). Во-вторых, возможно возникновение ёмкостной связи между жидкостью-носителем наночастиц и обмотками приёмных катушек, особенно в случаях использования воды, которая является высокополярным растворителем. В-третьих, для электромагнитного метода измерения также крайне важными является правильное измерение и контроль напряжённости приложенного магнитного поля, так как значения SAR сильно зависят от интенсивности магнитного поля. Довольно точным способом её измерения является использования мобильных измерительных катушек, в которых в присутствии магнитного поля генерируется сигнал ЭДС. Этот сигнал пропорционален угловой частоте, магнитному потоку, окружающему катушку, и тогда интенсивность магнитного поля может быть получена с предварительной калибровкой. В-четвёртых, выходной импеданс, допустимая мощность усилителей и импеданс нагрузки обычно приводят к тепловому сдвигу – изменению интенсивности магнитного поля со временем.

Поэтому необходим непрерывный мониторинг интенсивности для поддержания её постоянного значения [39].

Также может быть использован метод, основанный на магнитооптическом эффекте Фарадея. Он основан на вращении плоскости поляризации света, пересекающего магнитную жидкость. Следовательно, измерив поляризацию лазерного луча, проходящего через жидкость-носитель с наночастицами, можно получить значения динамической намагниченности  $M(t)$ . Но данный способ ограничен малой концентрацией магнитных наночастиц, что не всегда возможно в условиях терапии.

#### **2.4. Выбор параметров магнитного поля, применяемого для магнитной жидкостной гипертермии.**

Магнитное поле – одна из 3 главных составляющих метода магнитной жидкостной гипертермии. В его рамках оно используется как для индукции нагрева магнитных наночастиц посредством описанных выше механизмов, так и для их накопления в опухолевой области. Соответственно, для проведения эффективной и безопасной терапии онкологических заболеваний необходимо уделять большое внимание параметрам магнитного поля и контролю за этими параметрами.

Магнитное поле хорошо проникает через ткани человеческого организма, доказательством чего является, например, магнитно-резонансная томография, позволяющая визуализировать практически все внутренние структуры организма, благодаря высокому пространственному разрешению. Такая глубина проникновения (до 9 см) в ткани позволяет применять магнитное поле для многих целей, включая лечение злокачественных новообразований методом магнитной жидкостной гипертермии.

В приложении к магнитной жидкостной гипертермии обычно применяется внешнее переменное магнитное поле, которое способно инициировать нагрев магнитных наночастиц. Масштаб их нагрева зависит, помимо прочего (параметров магнитных наночастиц, вязкости среды), от параметров приложенного поля. Для характеристики нагрева используется удельный коэффициент поглощения SAR:

$$SAR = \frac{\pi \mu_0 \chi'' H^2 f}{\rho}$$

Очевидно, что чем сильнее нагреваются наночастицы, тем серьезнее повреждаются опухолевые клетки и тем эффективнее терапия. Но у такого подхода также есть ограничения. Ткани человеческого организма, в частности, вода, содержащаяся в клетках, являются электрическими сопротивлениями. Но так как ткани по своему составу неоднородны, некоторые вещества (например, некоторые органические вещества: белки и т.д.) обладают диэлектрическими свойствами. Таким образом, при увеличении амплитуды и/или частоты

приложенного к телу магнитного поля, в его структурах будут возникать вихревые токи, нагревающие также и здоровую ткань, приводя к неизбежному некрозу и гибели клеток. Следовательно, невозможно бесконечно увеличивать амплитуду магнитного поля для повышения эффективности нагрева без нанесения вреда здоровым тканям.

Для расчёта допустимых параметров магнитного поля и установления максимального его предела, прикладываемого к человеческому телу был разработан критерий Брезовича [40]. Он был получен в результате испытаний на добровольцах, в которых магнитное поле, генерируемое однооборотной индукционной катушкой, прикладывалось к их грудной клетке. В результате получен верхний предел безопасности  $C = H * f$ , известный сейчас как «критерий Брезовича», который не должен превышать значения  $4.5 * 10^9 \frac{A}{mC}$  :

$$C = H * f \leq 4.5 * 10^9 \frac{A}{mC}$$

Критерий Брезовича определяет верхний предел при наложении равномерного переменного магнитного поля на всю грудную клетку взрослого человека. Но также необходимо учитывать, что условиях реальной терапии часто применяются катушки с неоднородным полем и различным направлением поля, и что переносимость подобных воздействий больного раком пациента может быть ниже, чем у здорового добровольца.

Исходя из подобных ограничений, критерий Брезовича не является единственным для оценки предела приложения магнитного поля к человеку. В работе [41] был предложен другой критерий  $C = H * f = 5 * 10^9 \frac{A}{mC}$ . В результате был получен диапазон допустимых значений магнитного поля для приложения к человеку: от  $4.5 * 10^8 \frac{A}{mC}$  до  $5 * 10^9 \frac{A}{mC}$ . Для медицинского применения часто применяется частота магнитного поля около 100 кГц, следовательно, амплитуда магнитного поля должна находиться в пределах от  $4.5 * 10^3 \frac{A}{M}$  до  $50 * 10^3 \frac{A}{M}$ .

В отношении магнитного поля, применяемого в магнитной жидкостной гипертермии, также необходимо упомянуть о его влиянии на удержание наночастиц в опухолевой области. Согласно одной из гипотез [42], называемой EPR-эффектом (enhanced permeability and retention effect) - эффектом улучшенной проницаемости и удержания, некоторые молекулы определённых размеров (например, липосомы или наночастицы) имеют тенденцию к накоплению в тканях опухолей намного больше, чем в здоровых. Это объясняется тем, что для нормального роста опухолям необходимы кровеносные сосуды, образование которых они стимулируют с помощью различных факторов роста (например, VEGF). Этот процесс называется ангиогенезом. В результате образуются кровеносные сосуды аномальной формы и структуры, в которых между эндотелиальными клетками находятся широкие просветы (фенестрации),

через которые и проникают молекулы. Удерживание их в опухолевой области же объясняется нарушенным лимфодренажем (оттоком лимфы) или полным отсутствием лимфатических узлов в области опухоли, которые могли бы их отфильтровать. В работе [42] эффект EPR использовался для описания доставки наночастиц золота в опухоль с последующей термической абляцией, при которой наночастицы нагреваются с помощью инфракрасного лазера, проникающего через кожу.

Хотя EPR-эффект достаточно в полной мере описывает процесс доставки наночастиц в опухоль под действием внешнего магнитного поля, некоторые солидные опухоли в клинических условиях имеют гетерогенные характеристики, препятствующие доставке наночастиц, например, области некроза, фиброз и др. Тем не менее для таких случаев также существуют некоторые способы усиления EPR-эффекта для улучшения доставки, такие как применение препаратов (нитроглицерин, ангиотензин и другие) для расширения сосудов, приводящему к лучшему проникновению наночастиц в опухолевую область.

### 3. Разработка системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

#### 3.1. Разработка структурной схемы системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии.

Магнитную жидкостную гипертермию, как метод терапии онкологических заболеваний, можно условно поделить на три основные составляющие: магнитные наночастицы, способы измерения и контроля температуры и способы генерации и контроля внешнего магнитного поля. Каждый из этих компонентов можно выделить как отдельную подсистему в разрабатываемой системе для лечения злокачественных новообразований. В свою очередь, эти подсистемы сами состоят из нескольких взаимосвязанных частей. Структурная схема системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии представлена на рис. 3.1.



Рисунок 3.1 - Структурная схема системы для лечения злокачественных новообразований

Кратко рассмотрим каждый элемент представленной структурной схемы.

- 1. Синтез магнитных наночастиц.** Сначала необходимо синтезировать наночастицы с необходимыми параметрами, таким как форма, объёмные размеры, вес и другие. Все эти параметры в дальнейшем влияют на эффективность нагрева, следовательно, и на результат лечения. Существует множество способов синтеза магнитных наночастиц для применения их в медицине. Их можно поделить на две большие группы: физические и химические методы. К первым относятся, например, метод газофазного осаждения, механического измельчения и др. Ко вторым, методы копреципитации, метод термического разложения, методы золя-геля и др. Немного реже используются микробиологические методы синтеза. Более подробно некоторые из них будут рассмотрены ниже.
- 2. Повышение биосовместимости наночастиц.** В результате некоторых методов синтеза получают магнитные наночастицы с гидрофобными

свойствами, что не позволяет использовать их в специальных растворах, применяющихся при магнитной гипертермии. Для решения этой проблемы, наночастицы покрывают различными химическими веществами, улучшающими их водорастворимость и другие необходимые параметры (например, полиэтиленгликоль – ПЕГ, полиметилметакрилат – АММА и другие). Также, поверхностную модификацию наночастиц проводят с целями повышения их сродства с белками опухолей или лучшего проникновения в них, для этого используют различные биологические агенты (антитела, аптамеры, другие белки).

- 3. Доставка наночастиц в опухолевую ткань и контроль их распределения.** Это можно сделать с помощью магнитного поля либо непосредственно сделав инъекцию в опухоль. При использовании дистанционного способа доставки необходимо проследить путь их движения, например, с помощью ультразвуковой визуализации или МРТ. Также необходимо контролировать конечное распределение частиц внутри опухоли, так как их недостаточная концентрация или нахождение в здоровой ткани может привести к негативному результату терапии.
- 4. Подсистема генерации и контроля магнитного поля.** Включает в себя собственно воздействие магнитным полем на больную ткань, контроль параметров этого поля и нагрев наночастиц, происходящий вследствие этого воздействия. В данной системе внешнее магнитное поле играет двойную роль: во-первых, его можно использовать в качестве способа доставки наночастиц в больную ткань, во-вторых, с помощью него инициируются физические процессы разогревания наночастиц, которые будут рассмотрены ниже. Для эффективной и адекватной терапии необходимо соблюдать диапазоны таких параметров магнитного поля, как амплитуда и частота. От них зависит глубина проникновения поля в ткани организма пациента и возможность появления побочных эффектов его влияния.
- 5. Подсистема измерения и контроля температуры.** Для хорошего результата терапии необходимо также проводить измерения температуры и контролировать, чтобы она оставалась в определённых пределах, обычно это порядка 42-50°C в зависимости от целей воздействия (при температурах около 42°C замедляется рост раковых клеток и угнетается их развитие, более высокие температуры приводят к их гибели). Большинство способов измерения температуры в рамках магнитной жидкостной гипертермии относится к инвазивным, в частности, микротермометры, волоконно-оптические термометры и т.д. Также важным параметром, характеризующим эффективность выделения тепла магнитными наночастицами, является удельная скорость поглощения энергии - *specific absorption rate (SAR)*.
- 6. Биотрансформация наночастиц.** Также важной составляющей терапии является реакция организма на введение магнитных наночастиц. В основном это зависит от их размера, химического состава и наличия поверхностных модификаций. Большинство «голых» наночастиц подвергается опсонизации – специфическому иммунному процессу, в результате которого различные

инородные тела (обычно бактерий и других микроорганизмов) покрываются опсонинами (антителами или комплементом), которые облегчают их фагоцитоз и последующее выведение из организма. Очевидно, что это сильно ослабляет накопление наночастиц в опухоли. Для увеличения времени циркуляции наночастиц в крови пациента, их покрывают различными полимерами (ПЕГ, ПММА) или биологическими агентами. Также фагоцитоз сильно зависит от размера наночастиц: чем они больше, тем легче они поглощаются фагоцитами. На рисунке схематически представлена зависимость скорости биотрансформации от размера наночастиц и описаны пути их выведения.

### **3.2. Расчёт и выбор параметров магнитной жидкости, являющейся носителем для наночастиц.**

Для разработки математической модели нагрева магнитных наночастиц необходимо произвести расчёт и выбор необходимых параметров, включающих параметры магнитного поля, размеры и форму магнитных наночастиц, магнитную жидкость-носитель и др.

Сначала необходимо выбрать параметры магнитных наночастиц, подходящие для использования в методе магнитной жидкостной гипертермии, и эффективный способ их синтеза. Основной группой параметров наночастиц является так называемая группа «4S» - от англ. size (размер), shape (форма), stiffness (жесткость), surface functionalization (поверхностная модификация) [43]. Размер наночастиц выбирается исходя из превалирующего для данной системы механизма нагрева: чем меньше их размер, тем большую роль начинает играть релаксация Нееля-Броуна и тем меньшее влияние на нагрев оказывают гистерезисные потери. Для системы в данной работе подходящим размером наночастиц будет являться 20-40 нм, так как в таком случае релаксация Нееля-Броуна будет доминировать. Данный механизм является предпочтительным, так как наиболее хорошо описан и чаще применяется на практике. Но при таком размере наночастиц необходимо уделять большее внимание их поверхностным модификациям, так как для инородных тел данного размера характерно меньшее время циркуляции в кровотоке и повышенная скорость биотрансформации иммунной системой пациента. Также нужно учитывать данные о распределении частиц, полученные в ходе моделирования и экспериментов в работе [43], продемонстрировавшие, что наночастицы меньших размеров склонны в меньшей степени скапливаться у стенок сосудов, что может ухудшать их накопление в опухолевой области.

Наиболее подходящей формой магнитных наночастиц является стержнеобразная. Подобная форма демонстрирует меньшую магнитную анизотропию, чем, например, кубические наночастицы, которые имеют тенденцию к формированию самособирающихся плотных цепочечных структур (которые и изменяют эффективную анизотропию) и меньшую коэрцитивную силу [44]. Тем не менее, стержнеобразные наночастицы обладают большей намагниченностью насыщения, следовательно, и их максимальный нагрев в

магнитном поле. Форма также влияет на расположение частиц внутри кровеносных сосудов. В работе [43] было исследовано влияние формы наночастиц на их транспорт по сосудам, накопление возле их стенок и адгезию к ним, т.е. на параметры, от которых напрямую зависит эффективность аккумуляции частиц внутри опухоли. Было показано, что частицы сферической формы меньше контактируют со стенкой сосуда, чем приплюснутые или стержнеобразные, так как они контактируют с ней меньшей площадью поверхности. Это обуславливает их пониженную адгезию. По совокупностям факторов наибольшую эффективность продемонстрировали стержнеобразные частицы, они имеют больший контакт со стенкой сосуда и лучшую адгезию, но меньшую эффективность транспорта, чем сферические.

Жёсткостью твёрдого тела называют его способность сопротивляться механической деформации. В отношении наночастиц такая деформация приводит к их более сложному поведению, вызванному гидродинамической подъёмной силой, что влияет на их положение внутри кровеносного сосуда. Примером деформируемого тела в организме человека является эритроцит, который благодаря своей эластичности способен проходить в мельчайшие капилляры. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях было показано, что изменение жёсткости наночастиц может приводить к увеличению времени их циркуляции в крови, она играет менее значительную роль при проектировании частиц, чем размер, форма и поверхностные модификации. Тем не менее, обычно модуль упругости, характеризующий жёсткость частиц, выбирается в пределах 10-64 кПа.

В качестве метода синтеза магнитных наночастиц с выбранными выше параметрами подходящим является метод ко-преципитации (соосаждение), заключающейся в смешивании веществ, содержащих двухвалентное и трёхвалентное железо, в кислом водном растворе (для предотвращения индивидуального осаждения) с последующим их осаждением с помощью добавления сильного основания (обычно NaOH или NH<sub>4</sub>OH). Наночастицы из оксида железа получают в результате следующей химической реакции:



Используемые прекурсоры – сульфаты, хлориды или нитраты двух- (Fe<sup>2+</sup>) и трёхвалентного (Fe<sup>3+</sup>) железа – относительно доступны и распространены, что облегчает возможность промышленного и индивидуального синтеза. Контроль за параметрами реакции, такими как температура, соотношение Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup>, порядок смешивания прекурсоров, кислотность начального раствора (pH), его ионная сила и другие, позволяет получать качественные монодисперсные наночастицы заданного размера с высокой воспроизводимостью. Иногда для получения более узкого распределения частиц по размеру добавляют дополнительные стабилизаторы (поливиниловый спирт, цитраты).



Поверхностная модификация полученных частиц применяется для повышения их биосовместимости и лучшей водорастворимости. Для этого используют покрытие их различными полимерами, такими как декстран, полиэтиленгликоль (ПЕГ), полиметилметакрилат (ПММА) и другие. Для данной системы подходящим будет являться покрытие наночастиц полиэтиленгликолем, улучшающее их растворимость в воде. К тому же, ПЕГ-покрытие уменьшает вероятность поглощения наночастиц иммунными клетками, следовательно, повышает время их циркуляции в крови и степень накопления в опухоли.

Влияние «4S»-параметров на характеристики наночастиц просуммировано в таблице 2.

Таблица 2.

Влияние «4S»-параметров на характеристики наночастиц

Параметр	Влияние на наночастицы
Размер	От размера зависит, какой механизм нагрева будет преобладающим, следовательно и другие характеристики нагрева наночастиц.
Форма	Влияет на положение наночастиц в кровеносных сосудах, адгезия к стенкам сосудов, намагниченность насыщения, магнитную анизотропию.
Жёсткость	Влияет на положение частиц внутри кровеносных сосудов, соответственно, на эффективность накопления в опухоли. Жёсткие частицы предпочтительнее, так как склонны к расположению у стенок сосудов.
Поверхностная модификация	Зависит от используемого агента. В общем случае применяется для повышения растворимости частиц в воде и улучшения биосовместимости. Способствует поглощению частиц клетками-мишенями, если в качестве агентов используются различные биологические молекулы (антитела к различным белкам опухоли и др.).

Выбор метода доставки магнитных наночастиц зависит от многих факторов, в первую очередь, от вида рака и типа опухоли, её локализации, размеров и других физических и биологических характеристик. В самом простом случае магнитная жидкость с наночастицами вводится с помощью инъекции непосредственно в опухоль, такой подход называют прямой локальной доставкой. Но такой способ сильно ограничен её локализацией в организме и используется в ситуациях, когда местоположение и степень опухоли хорошо известны и легко доступны для доставки (например, в работах [43] во время клинических испытаний и экспериментов *in vivo*). При нахождении новообразований в глубине тела или при достижении ими метастатического состояния, когда прямая инъекция физически невозможна, жидкость вводится в кровоток пациента и под воздействием внешнего магнитного поля доставляется в опухолевую область – метод системной доставки. При достаточно долгой

циркуляции в крови пациента и при участии описанного выше EPR-эффекта наночастицы накапливаются в неоплазме, после чего начинаются следующие этапы терапии.

Контроль за доставкой наночастиц в опухоль может осуществляться несколькими способами. Обычно для этого применяются стандартные методы визуализации, такие как МРТ и ультразвуковая визуализация.

Также исходя из выбранных выше характеристик, необходимо провести расчёт основных параметров магнитных наночастиц, среди которых объём наночастиц, их объёмная доля по отношению к объёму магнитной жидкости и другие. В качестве материала наночастиц выбран магнетит ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), так как он обладает достаточно высокой биосовместимостью, малотоксичен и хорошо переносится живыми организмами, а по физико-химическим характеристикам он не уступает другим оксидам железа, применяющимся в магнитной жидкостной гипертермии. К тому же, данный материал является доступным и недорогим.

Так как наночастицы при гипертермии применяются в составе магнитной жидкости, основу которой составляет вода (для улучшения биосовместимости), необходимо выбрать её параметры для проведения дальнейших расчётов их параметров. Приняв содержание наночастиц в жидкости, равное  $w_{\text{НЧ}} = 5 \frac{\text{мг}}{\text{мл}}$ , выбранное из доступных при производстве значений и зная объём взятой жидкости, можно рассчитать параметры для отдельных компонентов её компонентов, такие как объём и массовая доля. За объём магнитной жидкости  $V_{\text{МЖ}}$  примем 1 мл (возможность удобного использования различных шприцов для её введения). Тогда масса магнитных наночастиц в моделируемом образце составит  $m_{\text{НЧ}} = 5$  мг. При нормальных условиях плотность магнетита  $\rho_{\text{НЧ}} = 5000$  кг/м<sup>3</sup>, плотность воды  $\rho_{\text{МЖ}} = 1000$  кг/м<sup>3</sup>. Тогда объёмная концентрация наночастиц в несущей магнитной жидкости составляет:

$$V_{\text{НЧ}} = \frac{m_{\text{НЧ}}}{\rho_{\text{НЧ}}} = \frac{5 \cdot 10^{-3}}{5} = 0.001 \text{ мл},$$

$$\phi_{V.\text{НЧ}} = \frac{V_{\text{НЧ}}}{V_{\text{МЖ}}} = \frac{0.001}{1} = 0.001$$

Следовательно, объёмная концентрация воды в магнитной жидкости:

$$\phi_{V.\text{H}_2\text{O}} = 1 - 0.001 = 0.999$$

Таким же образом рассчитывается массовая концентрация отдельных компонентов магнитной жидкости:

$$V_{\text{H}_2\text{O}} = V_{\text{МЖ}} - V_{\text{НЧ}} = 0.999 \text{ мл},$$

$$m_{\text{H}_2\text{O}} = V_{\text{H}_2\text{O}} * \rho_{\text{H}_2\text{O}} = 0,999 * 1000 = 999 \text{ мг},$$

$$\phi_{m.HЧ} = \frac{m_{HЧ}}{m_{MЖ}} = \frac{5}{m_{HЧ} + m_{H2O}} = \frac{5}{5 + 999} = 0.00498$$

Тогда массовая концентрация воды в магнитной жидкости:

$$\phi_{m.H2O} = 1 - 0.00498 = 0.99502$$

Из результатов расчётов можно сделать вывод, что полученная в результате теоретического анализа магнитная жидкость является системой высокодисперсных наночастиц ( $\phi_{V.HЧ} = 0.001$ ). Теперь можно свести все полученные из расчётов данные по отдельным компонентам магнитной жидкости, являющейся несущей для наночастиц, в таблицу 3.

Таблица 3.

Содержание отдельных компонентов в магнитной жидкости

$m_{HЧ}$ , МГ	$m_{H2O}$ , МГ	$\phi_{m.HЧ}$	$\phi_{m.H2O}$	$m_{MЖ}$ , МГ
5	999	0.00498	0.99502	1004
$V_{HЧ}$ , МЛ	$V_{H2O}$ , МЛ	$\phi_{V.HЧ}$	$\phi_{V.H2O}$	$V_{MЖ}$ , МЛ
0,001	0,999	0.001	0.999	1

Следующим этапом терапии является нагрев наночастиц с помощью приложенного внешнего магнитного поля (в следствие описанных выше механизмов) и контроль за температурой области воздействия. Измерение температуры опухолевой области обычно проводится с помощью термометров, вводимых в тело пациента (например, через катетер). Также довольно часто применяются волоконно-оптические датчики температуры. Эти способы относятся к инвазивным методам измерения. В настоящее время бурно развиваются неинвазивные методы измерения температуры, такие как СВЧ – радиотермометрия, акустотермометрия и магниторезонансная термометрия [45]. Все эти способы обладают своими преимуществами и недостатками, но в приложении к магнитной жидкостной гипертермии они практически не применяются в связи с их сложностью, дороговизной оборудования и невозможностью совместного применения. В современных исследованиях магнитной гипертермии *in vitro* и *in vivo* обычно применяют оптоволоконные датчики температуры.

Касаясь биотрансформации магнитных наночастиц, стоит упомянуть два связанных с ней аспекта магнитной гипертермии. Во-первых, это вывод наночастиц из организма после проведения терапии. По большей части скорость такой биотрансформации зависит от размера наночастиц. Зависимость скорости биотрансформации магнитных наночастиц в организме от их размера представлена на рис. 3.2:



Рисунок 3.2 - Зависимость скорости биотрансформации наночастиц от их размера

Вторым аспектом биотрансформации является её влияние на результат гипертермии, связанное со временем циркуляции наночастиц в организме пациента при использовании системной доставки. Для эффективного проведения терапии необходимо, чтобы в опухоли накопилось достаточное количество наночастиц, следовательно, принимая во внимание описанный выше EPR-эффект, главным критерием в данной ситуации будет время циркуляции наночастиц в организме. Чем больше это время, тем больше их окажется в опухолевой области. Значительное влияние на это оказывают различные компоненты иммунной системы пациента (система комплемента, белки и др.), в результате действия которых наночастицы в конечном итоге поглощаются макрофагами. Во избежание этого их покрывают различными полимерами для повышения биосовместимости.

Также не менее важным для гипертермии является влияние различных компонентов клетки и самого её содержимого на структуру наночастиц. Попадая в клетки, наночастицы часто оказываются внутри особых клеточных органелл (лизосомах или эндосомах), содержащих кислую среду и различные группы окисляющих ферментов, способную изменять их структуру, тем самым оказывая влияние на эффективность нагрева. Например, в работах [46, 47] было доказано, что процессы биодegradации наночастиц в живых организмах модифицируют их атомную структуру, приводя к уменьшению размера и, следовательно, к неизбежному изменению их магнитных свойств. В работе [46] также описан механизм внутриклеточного переноса и перераспределения наночастиц в более рассеянное состояние, приводящее к уменьшению размера наночастиц и увеличению полидисперсности. В конечном итоге такие изменения связаны с пониженной эффективностью нагрева. А в работе [47] в результате эксперимента, моделирующим воздействие на наночастицы из оксидов железа

среды с рН, аналогичному обнаруженному в лизосомах, были получены данные о сильном влиянии таких условий на SAR. Через 6 дней она уменьшалась на 70%, а к 23 дню на 99%, т.е. практически сходила на нет. Это свидетельствует о довольно раннем изменении магнитных свойств наночастиц, находящихся в организме, и потенциальном ухудшении эффективности их нагрева. В настоящее время описанные проблемы стараются решать с помощью поверхностных модификаций наночастиц, которые позволят избежать влияния иммунной системы пациента или точнее нацеливаться на клетки опухоли, либо с помощью создания новых наноструктур, устойчивых к процессам трансформации и установления подходящего для них периода циркуляции, в течение которого возможен контроль теплового воздействия.

### 3.3. Оценка влияния параметров приложенного внешнего магнитного поля на терапевтический нагрев магнитных наночастиц.

После подтверждения достаточного накопления магнитных наночастиц в опухоли переходят к этапу воздействия на неё внешним переменным магнитным полем. Характеристики поля, используемого для медицинских целей (в том числе и для магнитной гипертермии), фиксированы в определённых пределах, обоснованных критерием Брезовича, полученному экспериментально и описанному выше в данной работе. Таким образом, используемые для оценки влияния магнитного поля параметры должны находиться в определённых допустимых для человека границах.

Принципиальная схема измерительной системы для проведения данной оценки представлена на рис. 3.3.

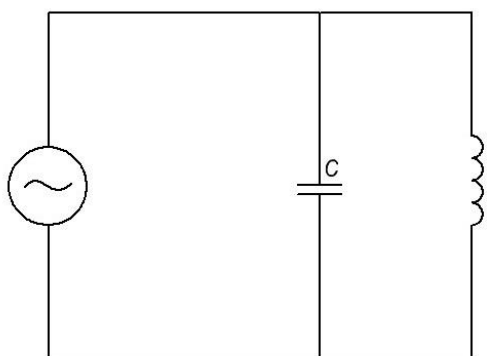


Рисунок 3.3 - Схема для генерации магнитного поля. В катушку помещается образец магнитной жидкости.

Изменяя ёмкость конденсатора так, чтобы получаемая частота генерируемого поля не выходила за допустимые критерием Брезовича пределы, можно получить различные выходные параметры для магнитного поля. Частота генерируемого поля вычисляется по следующей формуле:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$$

В качестве катушки для генерации магнитного поля возможно использование возбуждающей катушки индуктивностью 4 мкГн. Для изменения параметров прикладываемого магнитного поля проводится замена конденсатор, вследствие чего изменяется частота поля, амплитуду же можно изменять в пределах, заданных критерием Брезовича. Были выбраны конденсаторы ёмкостью 4.7, 22, 47, 100 и 220 нФ, изменение амплитуды поля возможно в диапазоне  $4.5 * 10^3 \frac{A}{M}$  до  $50 * 10^3 \frac{A}{M}$ .

Проведём расчёты частот магнитного поля с учётом выбранных ёмкостей.

$$f_0^1 = \frac{1}{6.28 * \sqrt{4 * 10^{-6} * 220 * 10^{-9}}} = 169745.79 \text{ Гц} \approx 170 \text{ кГц},$$

$$f_0^2 = \frac{1}{6.28 * \sqrt{4 * 10^{-6} * 100 * 10^{-9}}} = 251773.69 \text{ Гц} \approx 252 \text{ кГц},$$

$$f_0^3 = \frac{1}{6.28 * \sqrt{4 * 10^{-6} * 47 * 10^{-9}}} = 367249.68 \text{ Гц} \approx 367 \text{ кГц},$$

$$f_0^4 = \frac{1}{6.28 * \sqrt{4 * 10^{-6} * 22 * 10^{-9}}} = 536783.99 \text{ Гц} \approx 537 \text{ кГц},$$

$$f_0^5 = \frac{1}{6.28 * \sqrt{4 * 10^{-6} * 4.7 * 10^{-9}}} = 1161345.47 \text{ Гц} \approx 1100 \text{ кГц} = 1.1 \text{ МГц}$$

Выберем из диапазона безопасных амплитуд, полученного из критерия Брезовича, несколько значений для оценки влияния амплитуды приложенного магнитного поля на мощность, рассеиваемую наночастицами:  $H_0^1 = 4.5 * 10^3 \frac{A}{M}$ ,  $H_0^2 = 10 * 10^3 \frac{A}{M}$ ,  $H_0^3 = 25 * 10^3 \frac{A}{M}$ ,  $H_0^4 = 40 * 10^3 \frac{A}{M}$ ,  $H_0^5 = 50 * 10^3 \frac{A}{M}$ .

Так как полученная магнитная жидкость является системой высокодисперсных магнитных наночастиц, мощность, рассеиваемая ими, может быть оценена с помощью модели Розенцвейга [48] и вычисляется по следующей формуле:

$$P = \mu_0 \chi_0 \pi H_0^2 f_0 \frac{\omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} \quad (3.1)$$

Где  $\mu_0$  – магнитная проницаемость вакуума или магнитная постоянная, равная  $12.56 * 10^{-7} \frac{H}{A^2}$ ,  $\chi_0$  – равновесная магнитная восприимчивость,  $H_0$  – амплитуда приложенного магнитного поля,  $f_0$  – частота приложенного магнитного поля,  $\omega = 2\pi f_0$  – циклическая частота поля,  $\tau$  – эффективное время магнитной релаксации, складывающееся из двух составляющих, времени

броуновской релаксации и времени релаксации Нееля. Таким образом, эффективное время магнитной релаксации равняется:

$$\tau = \frac{\tau_B * \tau_N}{\tau_B + \tau_N}$$

Где  $\tau_B$  – время броуновской релаксации, равное  $\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T}$ ,  $\tau_N$  – время релаксации Нееля, равное  $\tau_N = \tau_0 e^{KV_M/k_B T}$ , где  $\eta$  – вязкость несущей жидкости,  $\tau_0$  – временная константа Лармора, равная  $10^{-9}$ ,  $K$  – константа магнитной анизотропии, для магнитной жидкости на основе магнетита находящаяся в диапазоне 23-41 (для частиц эллипсоидной формы равная 35).

Для получения значений отдельных составляющих эффективного времени магнитной релаксации, т.е. времени релаксации Нееля и релаксации Броуна, необходимо рассчитать магнитный и гидродинамический объёмы используемых наночастиц. Магнитный объём наночастиц эквивалентен геометрическому и определяется следующей формулой:

$$V_M = \frac{4\pi a^2 c}{3} \quad (3.2)$$

Где  $a$  – длина экваториальной оси наночастицы,  $c$  – длина полярной оси наночастицы, равная  $c = a * r$ , где  $r$  – соотношение осей, варьирующее в зависимости от формы наночастиц (от 1.2 нм для сферической формы до 15 нм для практически цилиндрической/игольчатой). В данной работе рассматриваются стержнеобразные наночастицы, но для упрощения дальнейших расчётов и математического моделирования частицы будут приниматься за эллипсоиды. Таким образом, соотношение осей для эллипсоидной частицы приблизительно  $r = 8$ .

Гидродинамический объём также рассчитывается по модели Розенцвейга [48]:

$$V_H = \left(1 + \frac{\delta}{R}\right)^3 * V_M \quad (3.3)$$

где  $R$  – средний радиус наночастиц, для эллипсоидных равный  $R = \frac{a+c}{4}$ ,  $\delta$  – толщина покровного слоя наночастицы, принимаемый в данной работе за 1 нм, толщине, приблизительно соответствующей размеру одной молекулы вещества, используемого для поверхностной модификации,  $V_M$  – магнитный объём.

Для расчёта равновесной магнитной восприимчивости материала (в данном случае магнетита) используется следующая формула:

$$\chi_0 = \frac{\mu_0 \phi M_d^2 V_M}{3k_B T} \quad (3.4)$$

где  $\phi = \phi_{V,нч}$  – объёмная концентрация наночастиц,  $M_d$  – намагниченность насыщения материала,  $k_B = 1.38 * 10^{-23} \frac{Дж}{К}$  – постоянная Больцмана,  $T$  – температура материала в К.

Для дальнейших расчётов влияния параметров магнитного поля на рассеиваемую наночастицами мощность примем длину экваториальной оси  $a = 5$  нм, следовательно, длина полярной оси  $c = 5 * 8 = 40$  нм. Намагниченность насыщения для магнетита равна  $M_d = 446 \frac{кА}{м}$ .

Рассчитаем магнитный и гидродинамический объёмы магнетитовых наночастиц, используя формулы, приведённые выше:

$$V_M = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 40 * 10^{-9}}{3} = 4186.67 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$R = \frac{5 + 40}{4} = 11.25 \text{ нм}$$

$$V_H = \left(1 + \frac{1}{11.25}\right)^3 * 4186.67 * 10^{-27} = 5405.3 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

Теперь можно произвести расчёт отдельных составляющих – времени броуновской и нееловской релаксаций - и самого эффективного времени магнитной релаксации:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} = \frac{3 * 10^{-3} * 5405.3 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = \frac{16215.886 * 10^{-30}}{430.56 * 10^{-23}} = 37.66 * 10^{-7} \text{ с}$$

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{KV_M}{k_B T}} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 4186.67 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 10^{-9} * e^{340.332 * 10^{-4}} = 1.0346 * 10^{-10} \text{ с} \approx 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau = \frac{37.66 * 10^{-7} * 10^{-9}}{10^{-9} + 37.66 * 10^{-7}} = \frac{37.66 * 10^{-16}}{37667 * 10^{-10}} = 0.000999 * 10^{-6} \text{ с} = 10^{-9} \text{ с}$$

Рассчитаем равновесную магнитную восприимчивость для магнетитовых наночастиц:



$$\begin{aligned}\chi_0 &= \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4186.67 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 312} = \\ &= \frac{104599,13 * 10^{-26}}{1291.68 * 10^{-23}} = 80.98 * 10^{-3} \approx 81 * 10^{-3}\end{aligned}$$

Таким образом, теперь можно рассчитать значения рассеиваемой мощности при фиксированном значении напряжённости  $H_0 = 5 * 10^3 \frac{\text{А}}{\text{М}}$  и различных значениях частоты магнитного поля.

$$P_1 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (5 * 10^3)^2 * \\ * 170 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 170 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 170 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 1.45 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_2 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (5 * 10^3)^2 * \\ * 252 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 252 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 252 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 3.19 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_3 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (5 * 10^3)^2 * \\ * 367 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 367 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 367 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 6.76 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_4 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (5 * 10^3)^2 * \\ * 537 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 537 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 537 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 14.47 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_4 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (5 * 10^3)^2 * \\ * 1100 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 1100 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 1100 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 60.73 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3}$$

Теперь можно построить график зависимости мощности, рассеиваемой наночастицами, от частоты приложенного магнитного поля. Он изображён на рис. 3.4.

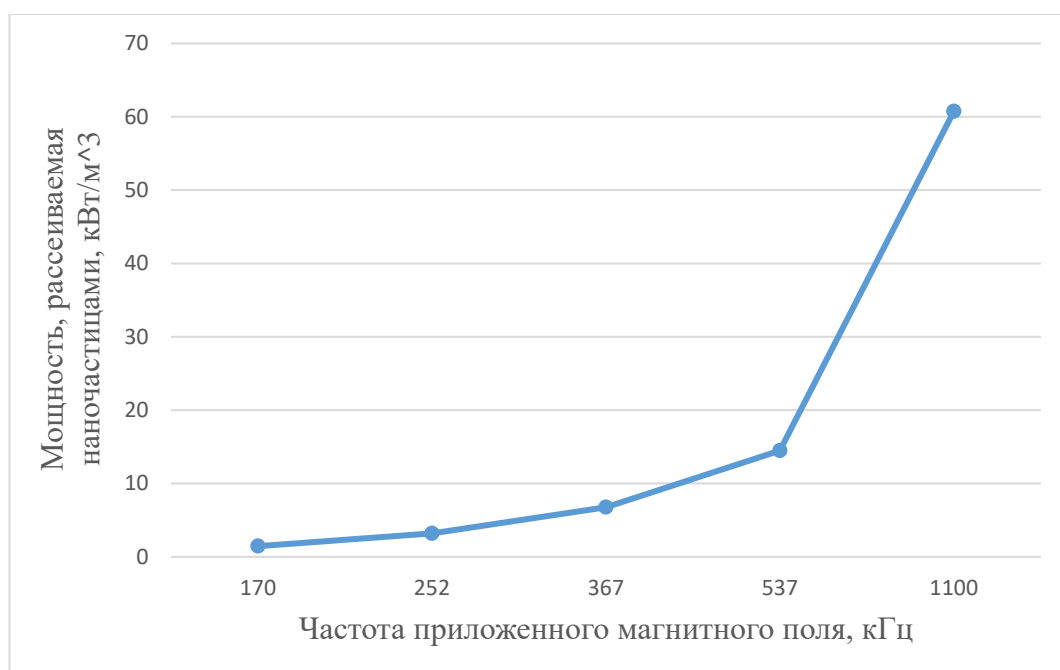


Рисунок 3.4 - График зависимости рассеиваемой мощности от частоты магнитного поля

Далее для получения зависимости рассеиваемой наночастицами мощности от напряжённости приложенного магнитного поля необходимо рассчитать значение  $P$  при различных значениях  $H_0$ , диапазон которых представлен выше в данной работе, и фиксированном значении частоты поля  $f_0 = 350$  кГц.

$$P_1 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (4.5 * 10^3)^2 * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 4.98 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_2 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (10 * 10^3)^2 * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 24.59 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_3 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 153.7 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_4 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (40 * 10^3)^2 * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 393.5 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_5 = 12.56 * 10^{-7} * 81 * 10^{-3} * 3.14 * (50 * 10^3)^2 * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 614.8 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3}$$

Построим график зависимости рассеиваемой наночастицами мощности от напряжённости приложенного магнитного поля. График изображён на рис. 3.5:

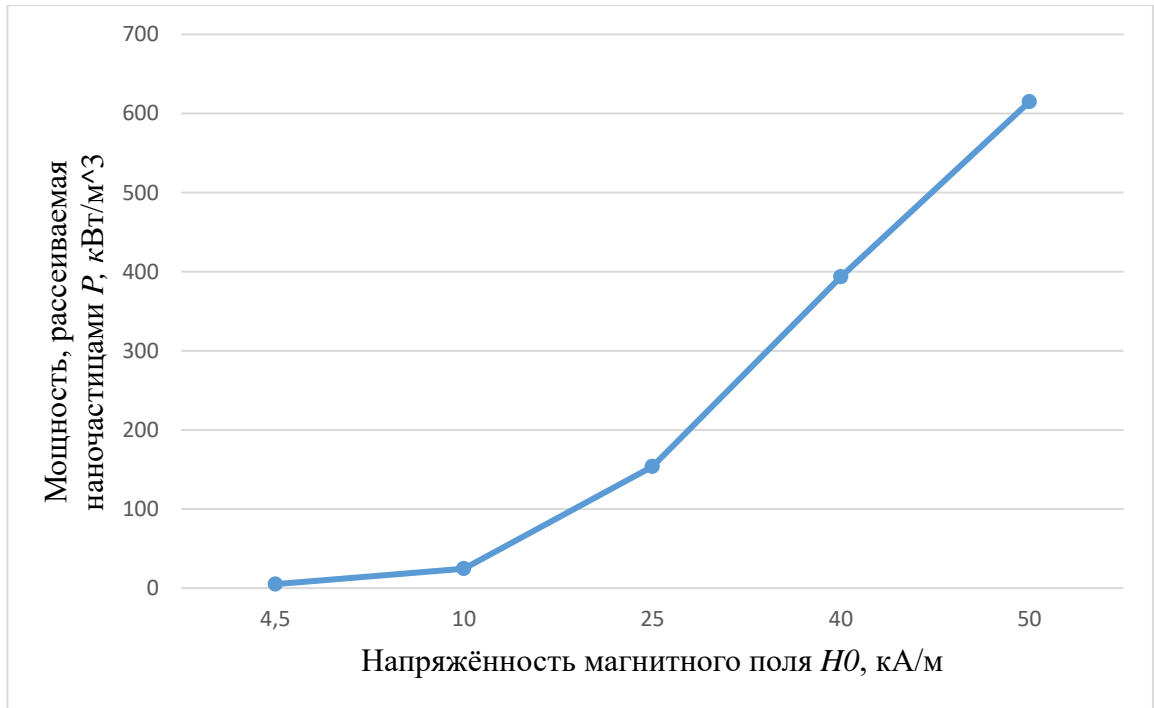


Рисунок 3.5 - График зависимости рассеиваемой мощности от напряжённости приложенного поля

Из представленных выше расчётов и полученных графиков можно сделать несколько выводов о влиянии магнитного поля на нагрев магнитных наночастиц. Графики зависимости демонстрируют, что при увеличении значений как напряжённости, так и частоты магнитного поля, повышается мощность, рассеиваемая наночастицами. Для ситуации с изменением частоты приложенного поля наблюдается резкий рост (практически в 6 раз) рассеиваемой мощности после значения  $f_0 = 537$  кГц, что, скорее всего, связано с выходом частоты за обычно применяемые при гипертермии пределы. Зависимость рассеиваемой мощности от напряжённости магнитного поля также имеет прямо пропорциональный характер.

Рассеиваемая мощность косвенно связана с температурой через значение равновесной магнитной восприимчивости (формулы 3.1 и 3.4). Таким образом, возможно вывести взаимозависимость этих двух параметров. Для этого необходимо задать несколько значений температуры, рассчитать магнитную восприимчивость  $\chi_0$  и подставить эти значения в формулу для рассеиваемой мощности. Значения температуры выбираются исходя из их применимости для метода магнитной гипертермии (т.е. достаточных для угнетения роста опухоли или её уничтожения) в промежутке:  $T_1 = 310$  К,  $T_2 = 312$  К,  $T_3 = 314$  К,  $T_4 = 316$  К,  $T_5 = 318$  К.

$$\chi_0^1 = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4186.67 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.082,$$

$$\chi_0^2 = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4186.67 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 312} = 0.081,$$

$$\chi_0^3 = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4186.67 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 314} = 0.08,$$

$$\chi_0^4 = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4186.67 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 316} = 0.08,$$

$$\chi_0^5 = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4186.67 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 318} = 0.079$$

Далее рассчитывается рассеиваемая мощность:

$$P_1 = 12.56 * 10^{-7} * 0.082 * 3.14 * (4.5 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 618.68 \frac{\text{Вт}}{\text{м}^3},$$

$$P_2 = 12.56 * 10^{-7} * 0.082 * 3.14 * (4.5 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 614.71 \frac{\text{Вт}}{\text{м}^3},$$

$$P_3 = 12.56 * 10^{-7} * 0.08 * 3.14 * (4.5 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 610.8 \frac{\text{Вт}}{\text{м}^3},$$

$$P_4 = 12.56 * 10^{-7} * 0.08 * 3.14 * (4.5 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 606.9 \frac{\text{Вт}}{\text{м}^3},$$

$$P_5 = 12.56 * 10^{-7} * 0.079 * 3.14 * (4.5 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 603.1 \frac{\text{Вт}}{\text{м}^3}$$

График зависимости рассеиваемой мощности от температуры наночастиц представлен на рис. 3.6.

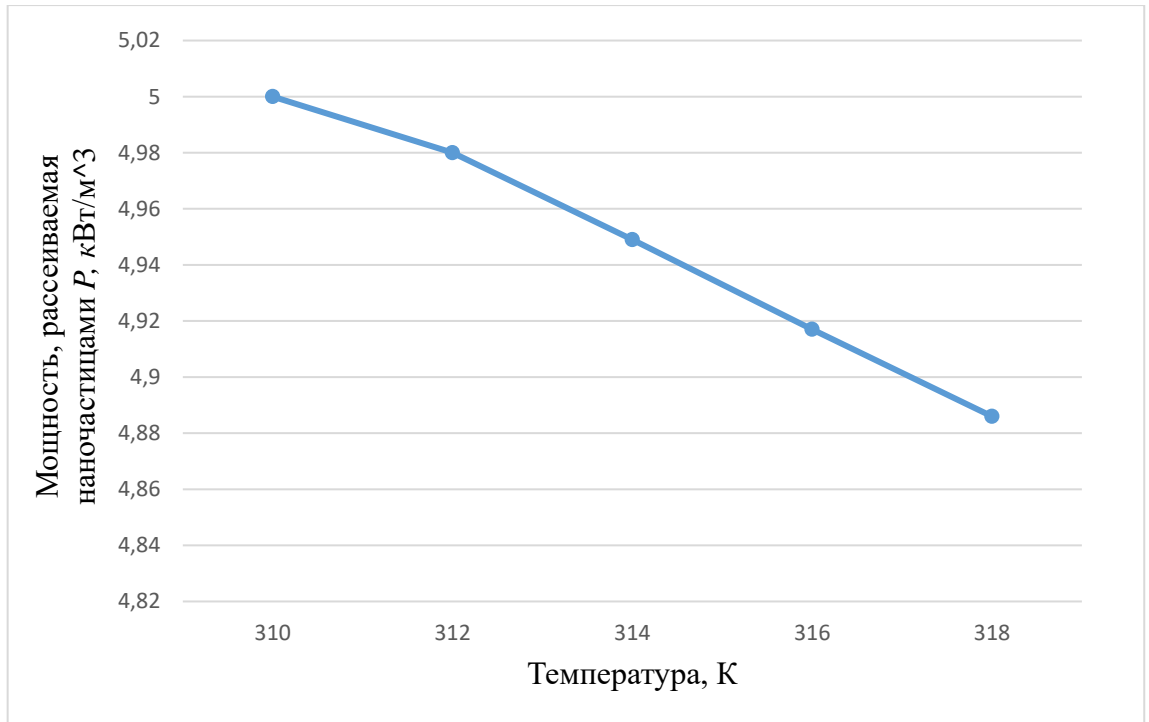


Рисунок 3.6 - График зависимости рассеиваемой мощности от температуры

Согласно формуле (3.1) при уменьшении значения равновесной магнитной восприимчивости  $\chi_0$  уменьшается и рассеиваемая мощность  $P$ . Так как  $\chi_0$  уменьшается при увеличении температуры  $T$ , на графике наблюдается линейное уменьшение рассеиваемой мощности с повышением температуры. Это связано с уменьшением времени релаксации и, соответственно, с усилением самого процесса релаксации. Наблюдаемое снижение рассеиваемой мощности при изменении температуры на данном графике не превышает 2.5% на всём рассматриваемом диапазоне температур, из чего можно сделать вывод о практической неизменности значения рассеиваемой мощности  $P$  (следовательно, и значения SAR) в диапазоне температур, применяемом для магнитной жидкостной гипертермии. Такое низкое процентное снижение почти не зависит от размера наночастиц или частоты приложенного поля, что позволяет распространить данный вывод на все изученные суперпарамагнитные магнитные наночастицы.

#### 3.4. Оценка влияния физических параметров наночастиц на эффективность нагрева.

Помимо внешних параметров (т.е. характеристик магнитного поля) на эффективный нагрев магнитных наночастиц влияют также и внутренние параметры, то есть атрибуты самих наночастиц, как связанные с их магнитными свойствами (например, размер, форма, материал и т.д.), так и с другими характеристиками магнитной жидкости (толщина покрытия наночастиц, их объёмная концентрация). Исходя из связи рассеиваемой мощности от радиуса наночастиц (так как выбрана эллипсоидальная форма, в данный параметр входят также соотношение осей  $r$  и длина экваториальной оси наночастицы  $a$ , которые

могут изменяться отдельно) по формуле (3.1), можно оценить влияние размера наночастиц на эффективность нагрева.

Изменяя соотношение осей  $r$  в описанном выше промежутке (от 1.2 нм для сферической формы до 15 нм для практически цилиндрической/игольчатой) и рассчитывая получившуюся рассеиваемую мощность, можно получить зависимость терапевтического нагрева наночастиц от их геометрических характеристик.

Задав  $r = (2, 4, 6, 8, 10, 12, 15)$  и оставив длину экваториальной оси  $a = 5$  нм, получаем длину полярной оси наночастицы  $c = (10, 20, 30, 40, 50, 60, 75)$  нм. Отсюда радиус наночастицы, вычисленный по формуле  $R = \frac{a+c}{4}$  будет равен  $R = (3.75, 6.25, 8.75, 11.25, 13.75, 16.25, 20)$  нм.

Так как радиус  $R$  влияет на их магнитный (геометрический), а, соответственно, и на гидродинамический объёмы (формулы (3.2) и (3.3)), он также оказывает влияние на преобладание одного из механизмов релаксации и их время  $\tau_B$ ,  $\tau_N$  и  $\tau$ . Следовательно, он изменяет и количество рассеиваемой мощности (формула (3.1)). Рассчитаем значения  $V_M$  и соответствующие им  $V_H$ :

$$V_{M1} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 10 * 10^{-9}}{3} = 1047 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H1} = \left(1 + \frac{1}{3.75}\right)^3 * 1047 * 10^{-27} * 10^{-27} = 2128 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{M2} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 20 * 10^{-9}}{3} = 2094 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H2} = \left(1 + \frac{1}{6.25}\right)^3 * 2094 * 10^{-27} * 10^{-27} = 3269 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{M3} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 30 * 10^{-9}}{3} = 3142 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H3} = \left(1 + \frac{1}{8.75}\right)^3 * 3142 * 10^{-27} * 10^{-27} = 4349 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{M4} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 40 * 10^{-9}}{3} = 4189 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H4} = \left(1 + \frac{1}{11.25}\right)^3 * 4189 * 10^{-27} * 10^{-27} = 5408 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{M5} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 50 * 10^{-9}}{3} = 5236 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H5} = \left(1 + \frac{1}{13.75}\right)^3 * 5236 * 10^{-27} * 10^{-27} = 6461 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{M6} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 60 * 10^{-9}}{3} = 6283 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H6} = \left(1 + \frac{1}{16.25}\right)^3 * 6283 * 10^{-27} * 10^{-27} = 7514 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{M7} = \frac{4 * 3.14 * 5^2 * 10^{-18} * 75 * 10^{-9}}{3} = 7854 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

$$V_{H7} = \left(1 + \frac{1}{20}\right)^3 * 7854 * 10^{-27} * 10^{-27} = 9095 * 10^{-27} \text{ м}^3$$

Получившиеся значения магнитного и гидродинамического объёма следующие:  $V_M = (1047, 2094, 3142, 4189, 5236, 6283, 7854) \text{ нм}^3$ ,  $V_H = (2128, 3269, 4349, 5408, 6461, 7514, 9095) \text{ нм}^3$ . Отсюда можно рассчитать значения времени релаксации Нееля и Броуна соответственно:

$$\tau_{B1} = \frac{3 * 10^{-3} * 2128 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 1.483 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N1} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 1047 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.009 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_{B2} = \frac{3 * 10^{-3} * 3269 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 2.278 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N2} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 2094 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.017 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_{B3} = \frac{3 * 10^{-3} * 4349 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 3.03 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N3} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 3142 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.026 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_{B4} = \frac{3 * 10^{-3} * 5408 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 3.768 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N4} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 4189 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.035 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_{B5} = \frac{3 * 10^{-3} * 6461 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 4.502 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N5} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 5236 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.043 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_{B6} = \frac{3 * 10^{-3} * 7514 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 5.236 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N6} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 6283 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.052 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_{B7} = \frac{3 * 10^{-3} * 9095 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312} = 6.337 * 10^{-6} \text{ с}$$

$$\tau_{N7} = 10^{-9} * e^{\frac{35 * 7854 * 10^{-27}}{1.38 * 10^{-23} * 312}} = 1.066 * 10^{-9} \text{ с}$$

Получившиеся значения времён релаксации Нееля и Броуна:  $\tau_N =$   
 (1.009, 1.017, 1.026, 1.035, 1.043, 1.052, 1.066) нс,  $\tau_B =$   
 (1.483, 2.278, 3.03, 3.768, 4.502, 5.236, 6.337) мкс. Теперь можно рассчитать  
 эффективное время релаксации  $\tau$ :

$$\tau_1 = \frac{1.483 * 10^{-6} * 1.009 * 10^{-9}}{1.009 * 10^{-9} + 1.483 * 10^{-6}} = 1.008 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_2 = \frac{2.278 * 10^{-6} * 1.017 * 10^{-9}}{1.017 * 10^{-9} + 2.278 * 10^{-6}} = 1.017 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_3 = \frac{3.03 * 10^{-6} * 1.026 * 10^{-9}}{1.026 * 10^{-9} + 3.03 * 10^{-6}} = 1.026 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_4 = \frac{3.768 * 10^{-6} * 1.035 * 10^{-9}}{1.035 * 10^{-9} + 3.768 * 10^{-6}} = 1.035 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_5 = \frac{4.502 * 10^{-6} * 1.043 * 10^{-9}}{1.043 * 10^{-9} + 4.502 * 10^{-6}} = 1.043 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_6 = \frac{5.236 * 10^{-6} * 1.052 * 10^{-9}}{1.052 * 10^{-9} + 5.236 * 10^{-6}} = 1.052 * 10^{-9} \text{ с}$$

$$\tau_7 = \frac{6.337 * 10^{-6} * 1.066 * 10^{-9}}{1.066 * 10^{-9} + 6.337 * 10^{-6}} = 1.066 * 10^{-9} \text{ с}$$

Магнитный объём также влияет на магнитную восприимчивость  $\chi_0$ , следовательно, его изменение приводит и к изменению восприимчивости, от которой также зависит рассеиваемая мощность. Рассчитаем значения магнитной восприимчивости:

$$\chi_{01} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 1047 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.02$$

$$\chi_{02} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 2094 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.041$$

$$\chi_{03} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 3142 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.061$$

$$\chi_{04} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 4189 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.081$$

$$\chi_{05} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 5236 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.101$$

$$\chi_{06} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 6283 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.122$$

$$\chi_{07} = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.001 * 446^2 * 10^6 * 7854 * 10^{-27}}{3 * 1.38 * 10^{-23} * 310} = 0.152$$



Теперь можно рассчитать итоговые значения рассеиваемой мощности при фиксированном значении напряжённости  $H_0 = 25 \frac{\text{кА}}{\text{м}}$  и частоты магнитного поля  $f_0 = 350 \text{ кГц}$ :

$$P_1 = 12.56 * 10^{-7} * 0.02 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 38.8 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_2 = 12.56 * 10^{-7} * 0.041 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 39.1 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_3 = 12.56 * 10^{-7} * 0.061 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 39.43 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_4 = 12.56 * 10^{-7} * 0.081 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 39.78 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_5 = 12.56 * 10^{-7} * 0.101 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 40.01 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_6 = 12.56 * 10^{-7} * 0.122 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 40.04 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3},$$

$$P_7 = 12.56 * 10^{-7} * 0.152 * 3.14 * (25 * 10^3)^2 * \\ * 350 * 10^3 \frac{2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9}}{1 + (2 * 3.14 * 350 * 10^3 * 10^{-9})^2} = 40.1 \frac{\text{кВт}}{\text{м}^3}$$

График зависимости рассеиваемой мощности от радиуса наночастиц представлен на рис. 3.7:

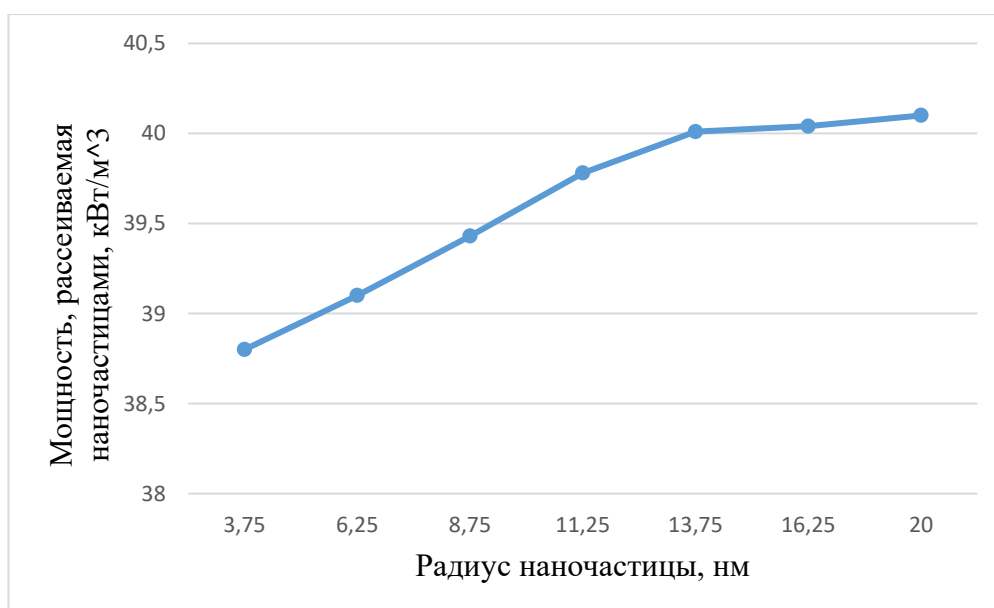


Рисунок 3.7 - Зависимость рассеиваемой мощности от радиуса магнитных наночастиц

Из графика можно сделать вывод о прямо пропорциональной зависимости рассеиваемой мощности от радиуса (размера) наночастиц, т.е. чем крупнее наночастицы, тем серьезнее нагрев тканей. Тем не менее, с увеличением их размера меняются соотношения механизмов, ответственных за нагрев, следовательно, и физика самого явления.

### 3.5. Оценка безопасности применения магнитной гипертермии.

В работе была [49] предложена модель сферической опухоли радиуса  $r$  внутри изотропной ткани с учётом скорости перфузии крови. Для установки оптимальных условий магнитной гипертермии в данной модели решающими являются три числа: число Пекле ( $Pe$ ), характеризующее отношение между скоростями конвективного и молекулярного переноса тепла жидкостью; число Фурье ( $Fo$ ), принимаемое за отношение между «тепловым» временем (т.е. рейтинга теплопроводности) и временем магнитной релаксации  $\tau$ , и число Джоуля ( $Jo$ ), представляющее собой отношение между джоулевским нагревом и магнитной энергией. Обычно на практике последние два параметра, содержащие магнитную составляющую наночастиц, объединяют в один новый параметр – «капитальную Гамму»  $\Gamma$ , являющуюся отношением числа Фурье к числу Джоуля  $-\frac{Fo}{Jo}$ . Большинство оценок в магнитной гипертермии составляются на основе двух параметров – капитальной гаммы  $\Gamma$  и числа Пекле  $Pe$ . Внутри опухоли  $\Gamma$  выражается следующим выражением:

$$\Gamma = \frac{\mu_0 \chi_0 \pi H_0^2 f_0 R_t^2 \omega \tau}{k_t T_b [1 + (\omega \tau)^2]}$$

где  $R_t$  – радиус опухолевой области с окружающей её изотропной тканью,  $k_t$  – теплопроводность опухоли,  $T_b$  – базальная температура, т.е. самая низкая температура, достигаемая человеческим телом в состоянии покоя (принимается за  $36.6^\circ\text{C}=309.6\text{ K}$ ).

Предсказания из данной модели хорошо коррелируют с экспериментальными значениями температуры опухоли. Согласно этой модели опухоль считается вылеченной при  $\Gamma = 1$  и  $Pe = 1$ , так как при  $\Gamma < 1$  подразумевает более длительное время лечения и, следовательно, большую вероятность возникновения повреждений здоровых тканей, окружающих опухоль.  $\Gamma > 1$  связано с нагревом не только опухоли, но и здоровой ткани, превышающим допустимые пределы, что также приводит к её разрушению. Так как целью терапии магнитной гипертермией является как можно более быстрое достижение необходимой для уничтожения опухоли температуры при минимальном ущербе для других тканей, следует стремиться к значению  $\Gamma$ , приближающемуся к единице. Следовательно, капитальную гамму  $\Gamma$  можно рассматривать в качестве критерия безопасности магнитной гипертермии по отношению к величине нагрева.

Приняв теплопроводность опухоли  $k_t = 0.57 \frac{\text{Вт}}{\text{м}\cdot\text{К}}$  и радиус опухоли, равный  $R_t = 1\text{ см}$  (значения приближены к значениям параметров реальных опухолей, рассмотренных в работах [49, 50] и зная все остальные параметры из предыдущих расчётов, можно вычислить  $\Gamma$  для примера, рассмотренного в данной работе.

$$\Gamma = \frac{12.56 * 10^{-7} * 0.081 * 3.14 * 625 * 10^6 * 350 * 10^3 * 0.01^2 *}{0.35 * 309.6 * [1 + (6.28 * 350 * 10^3 * * 6.28 * 350 * 10^3 * 10^{-9} * 1204193.0569 * 10^{-4} * 10^{-9})^2]} = \frac{1204193.0569 * 10^{-4}}{108.36 * (1 + 4.8 * 10^{-7})} = 0.179$$

В общем случае получившееся значение удовлетворяет требованиям безопасности, так как  $\Gamma$  не превышает единицы, тем более возможно увеличить его путём изменения параметров магнитного поля.

Для более полной картины для данного случая можно также рассчитать значение числа Пекле. В магнитной гипертермии он используются, как показатель соотношения между конвективными и молекулярными процессами переноса тепла кровью от опухолевой области, т.е. косвенно выражает эффективность её нагрева. Чем больше число Пекле, тем больше потери тепла за счёт увеличения уровня перфузии крови и, соответственно, большего оттока тепла от места расположения опухоли (обычно в работах число Пекле находится в диапазоне от 1 до 10).

$$Pe = \frac{m_b c_b R_t^2}{k_t}$$

Где  $m_b$  – уровень перфузии крови,  $c_b$  – удельная теплоёмкость крови,  $R$  – радиус опухоли.

Используя значения уровня перфузии крови  $m_b = 5 \frac{\text{кг}}{\text{м}^3 \cdot \text{с}}$  и теплопроводности опухоли  $k_t = 0.57 \frac{\text{Вт}}{\text{м} \cdot \text{К}}$ , приведённые в [50], а также стандартное среднее значение удельной теплоёмкости человеческой крови  $c_b = 3880 \frac{\text{Дж}}{\text{кг} \cdot \text{К}}$ , рассчитаем число Пекле:

$$Pe = \frac{5 * 3880 * 0.01^2}{0.57} = 3.404$$

Полученное значение входит в допустимый интервал и свидетельствует о достаточно низком оттоке тепла из области воздействия магнитной гипертермии.

Взаимозависимость критерия  $\Gamma$  и числа Пекле выражается формулой:

$$\Gamma = \frac{0.135}{\left\{ \frac{1}{Pe} + \left(1 + \frac{1}{\sqrt{Pe}}\right) e^{-\sqrt{Pe}} (e^{-\sqrt{Pe}} - e^{\sqrt{Pe}}) / 2Pe \right\}}$$

Взаимосвязь этих 2 параметров в диапазоне для числа Пекле 1-10 описывается следующим графиком (рис. 3.8):

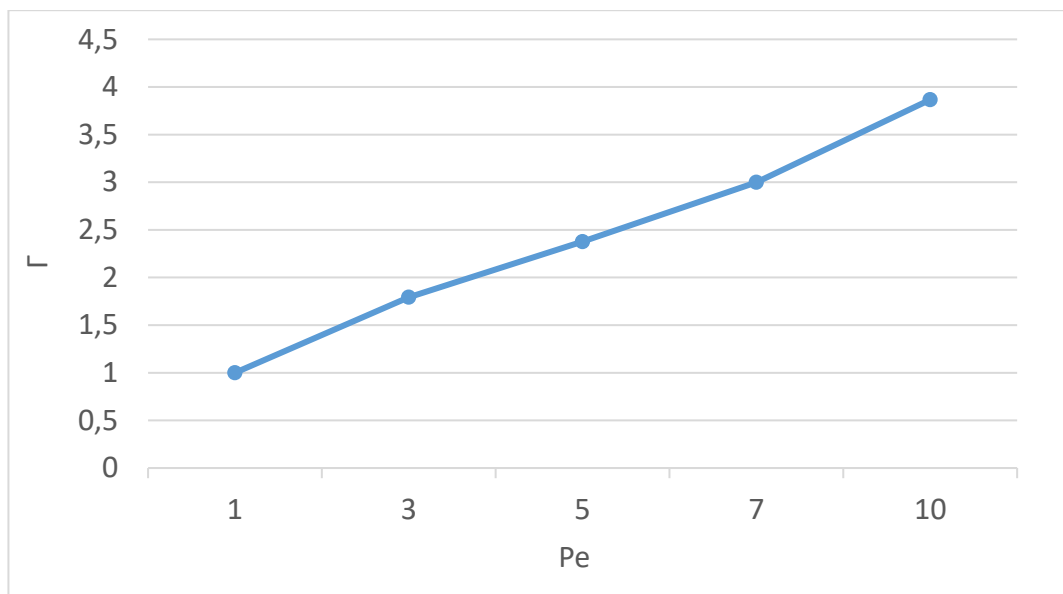


Рисунок 3.8 - Взаимосвязь критерия  $\Gamma$  и числа Пекле  $Pe$

### 3.6. Разработка математической модели нагрева магнитных наночастиц.

#### 3.6.1. Выбор методологии построения модели.

Существует большое количество методов решения обыкновенных дифференциальных уравнений различных порядков. Из наиболее известных методов выделяют следующие: метод Эйлера, метод Рунге-Кутты, метод конечных разностей и др. Выбор метода зависит от необходимого порядка точности решения и порядка самого уравнения или их системы. В случае большого интервала решений довольно часто сначала находят приближительные корни уравнений с помощью алгоритмов низкий порядков, а потом уточняют корни с помощью методов высоких порядков.

Метод Эйлера является явным, одношаговым методом первого порядка точности. Он основан на аппроксимации интегральной кривой кусочно-линейной функцией, ломаной Эйлера. Пример решения этим методом представлен на рис. 3.9.

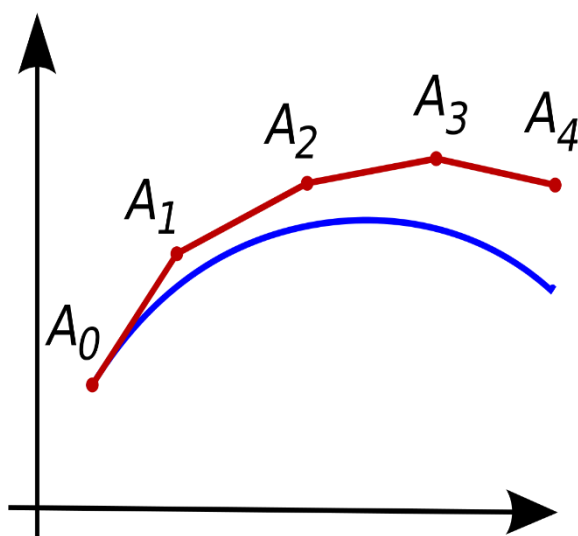


Рисунок 3.9 - Пример решения методом Эйлера в пяти узлах

Главное его достоинство – простота, но в виду невысокой точности и вычислительной неустойчивости для практического нахождения решений задачи применяется редко. Тем не менее метод Эйлера находит применение в теоретических исследованиях дифференциальных уравнений, для решения задач вариационного исчисления и ряда других математических задач.

Методы Рунге-Кутты – большой класс численных методов решения обыкновенных дифференциальных уравнений и их систем. Классический метод Рунге-Кутты наиболее часто применяется и реализован во многих прикладных программах (Mathcad, Maple и др.). Имеет четвёртый порядок точности, но для выполнения расчётов с повышенной точностью также используются методы пятого и шестого порядков точности. Также существуют неявные методы,

применяемых для решения жёстких систем уравнений, для которых, как правило, не подходят явные методы в связи с их малой областью абсолютной устойчивости (рис. 3.10).

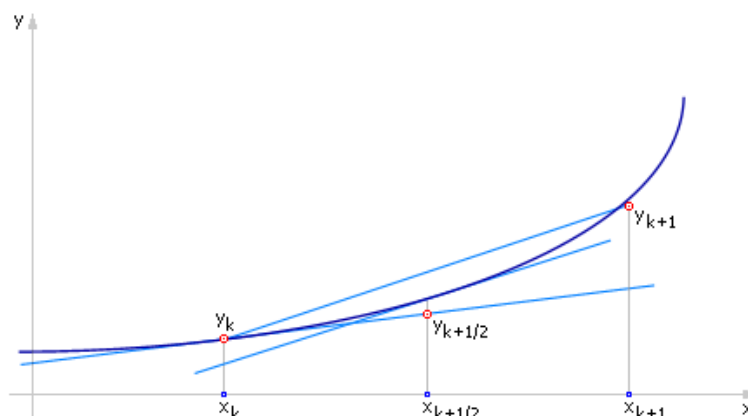


Рисунок 3.10 - Пример решения уравнения одним из методов Рунге-Кутты – модифицированным методом Эйлера

Метод Рунге-Кутты представляет собой разложение в ряд Тейлора, количество использованных элементов которого определяет порядок метода. Например, для первого порядка разложение будет выглядеть следующим образом:

$$y_{i+1} = y_i + h * f(x_i, y_i)$$

где  $h$  - величина шага.

При использовании метода второго порядка в правой части уравнения происходит обращение к следующему шагу ряда.

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{2} * f(x_i, y_i) + \frac{h}{2} * f(x_{i+1}, y_{i+1})$$

В данном случае на половине шага происходит нахождение приближительного решения, а далее оно уточняется, что позволяет поднять порядок сходимости до 2 и, соответственно, увеличить точность получаемого решения.

Самым часто применяемым в группе методов Рунге-Кутты является метод Рунге-Кутты четвёртого порядка. В данном случае используется уже 4 члена ряда Тейлора:

$$k_1 = h * f(x_i, y_i)$$

$$k_2 = h * f(x_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{k_1}{2})$$

$$k_3 = h * f\left(x_i + \frac{h}{2}, y_i + \frac{k_2}{2}\right)$$

$$k_4 = h * f\left(x_i + \frac{h}{2}, y_i + k_3\right)$$

А само приближённое значение вычисляется по итерационной формуле:

$$y_{i+1} = y_i + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

В данной работе для численного решения системы дифференциальных уравнений первого порядка будет применяться метод Рунге-Кутты четвёртого порядка, так как он обладает гораздо большей точностью получаемых результатов (ошибка составляет порядка  $10^{-3} - 10^{-4}$ ) и в основных пакетах прикладных программ (Mathcad, MATLAB) есть встроенные простые способы его реализации с возможностью получения решения в виде графиков.

### 3.6.2. Математическая модель магнитной частицы в ньютоновской жидкости.

Рассмотрим вытянутые эллипсоидальные магнитные частицы, помещенные в переменное линейно поляризованное магнитное поле  $H^0$  (рис. 3.11).

Стержнеобразная частица моделируется эллипсоидом вращения с целью существенного упрощения вычислительной стороны задачи о её взаимодействии с приложенным магнитным полем и гидродинамики ее вращения в окружающей среде. Вместе с тем эта модель сохраняет все основные черты рассматриваемого физического явления в системах стержнеобразных частиц.

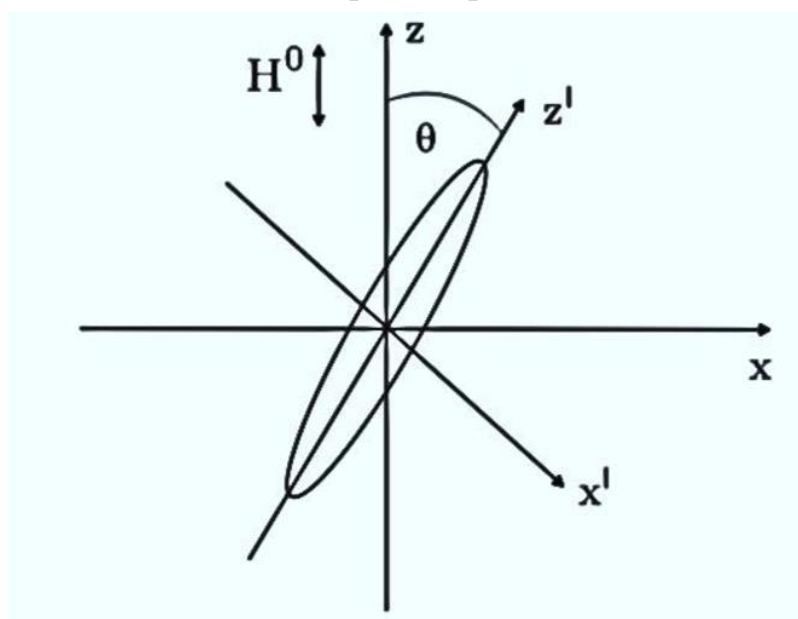


Рисунок 3.11 - Модель эллипсоидальной частицы во внешнем поле

Намагниченность  $\mathbf{M}$  изучаемой частицы может быть представлена в виде:

$$M = m + M_r \quad (3.5)$$

где  $M_r$  – постоянная (остаточная) намагниченность частицы,  $m$  – часть общей намагниченности, индуцируемая внешним полем.

Динамику внутреннего перемагничивания частиц будем описывать при помощи простейшего релаксационного уравнения:

$$\tau_m \frac{dm}{dt} + m = \chi(H)H \quad (3.6)$$

где  $H$  – магнитное поле внутри частицы,  $\tau_m$  – характерное время его внутреннего перемагничивания,  $\chi$  – стационарная магнитная восприимчивость частицы. Уравнение (3.6) имеет форму релаксационного уравнения Дебая и, в простейшем виде, учитывает, что в постоянном поле  $H$  намагниченность  $m$  релаксирует к своему стационарному значению  $\chi(H)$  за характерное время  $\tau_m$ .

Для восприимчивости  $\chi$  используем известное эмпирическое приближение Фрелиха-Кеннели:

$$\chi = \frac{\chi_0 M_S}{M_S + \chi_0 H} \quad (3.7)$$

где  $\chi_0$  и  $M_S$  – начальная восприимчивость материала частиц и его намагниченность насыщения соответственно.

Значения  $m$ ,  $H^0$  и  $H$  связаны следующими соотношениями:

$$H_{x'} + n_{\perp} m_{x'} = -H^0 \sin\theta \quad (3.8)$$

$$H_{z'} + n_{\parallel} (m_{z'} + M_r) = H^0 \cos\theta \quad (3.9)$$

где

$$n_{\perp} = \frac{1 - n_{\parallel}}{2}$$

$$n_{\parallel} = \frac{1}{2(r^2 - 1)^{3/2}} \left[ r \ln \left( \frac{r + \sqrt{r^2 - 1}}{r - \sqrt{r^2 - 1}} \right) - 2\sqrt{r^2 - 1} \right]$$

Здесь штрих обозначает компоненты вектора в системе координат, связанной с частицей,  $n_{\parallel}$  и  $n_{\perp}$  – компоненты размагничивающего фактора частицы в направлении параллельном и перпендикулярном ее главной оси;  $r$  –



форм фактор, равный отношению большой оси частиц к малой.

Далее мы будем предполагать, что внешнее, по отношению к частице, магнитное поле меняется по закону  $H^0 = H_0 \cos \omega t$ , где  $H_0$  – амплитуда поля,  $\omega$  – циклическая частота поля.

Из уравнений (3.5-3.9) получаем следующую систему уравнений:

$$\tau_m \frac{dm_{x'}}{dt} + m_{x'} = \chi(-H_0 \cos(\omega t) \sin\theta - n_{\perp} m_{x'}) \quad (3.10)$$

$$\tau_m \frac{dm_{z'}}{dt} + m_{z'} = \chi(H_0 \cos(\omega t) \cos\theta - n_{\parallel}(m_{z'} + M_r)) \quad (3.11)$$

Компоненты вектора  $\mathbf{M}$  в лабораторной ( $x, z$ ) и вращающейся с частицей ( $x', z'$ ) системах координат связаны соотношениями:

$$m_x = m_{x'} \cos\theta + m_{z'} \sin\theta \quad (3.12)$$

$$m_z = m_{z'} \cos\theta - m_{x'} \sin\theta \quad (3.13)$$

Рассмотрим вначале случай, когда несущей средой является ньютоновская жидкость. Уравнение вращения частицы имеет следующий вид:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0(m_x + M_r \sin\theta)H_0 \cos(\omega t) \quad (3.14)$$

Где  $\mu_0$  – магнитная проницаемость вакуума,  $\eta$  – вязкость несущей жидкости,  $\delta$  – форм-фактор, который определяется формулой:

$$\delta = \frac{2}{3} \frac{r^2 + 1}{1 + (2r^2 - 1)n_{\parallel}} \quad (3.15)$$

Левая часть уравнения (3.14) представляет собой момент гидродинамических вязких сил, действующих на частицу. Член в правой части - вращающий момент магнитных сил. В безынерционном приближении, практически всегда выполняющемся при движении наночастиц в жидких средах, соотношение (3.14) отражает баланс между магнитным и гидродинамическим моментами сил.

В случае сильно вытянутой частицы ( $r > 5$ ), как в рассматриваемом случае эллипсоидальной наночастицы с  $r=8$ , уравнение (3.15) упрощается и принимает вид:

$$\delta = \frac{1}{3n_{\parallel}}$$

Следует отметить, что в некоторых работах проводились исследования вращения магнитных частиц в сложной (неньютоновской) жидкости, в которых их вязкость зависит от градиента скорости её течения, с целью создания методов теоретической оценки вязкоупругих свойств этих жидкостей с помощью решения динамических уравнений, аналогичных (3.14) и их сопоставления с данными экспериментов.

Подставляя (3.10) и (3.11) в уравнение (3.14), приходим к уравнению частицы в следующем виде:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0}{6\eta\delta} [(m_{x'} \cos\theta + (m_{z'} + M_r) \sin\theta) H_0 \cos(\omega t)] \quad (3.16)$$

Уравнения (3.5) и (3.16) позволяют численно рассчитать полную намагниченность  $M$  частицы.

### 3.6.3. Нагрев частиц.

Диссипация энергии и нагрев частиц под действием переменного поля происходят в результате того, что магнитный момент (намагниченность) частицы не успевает «подстроиться» к изменяющемуся магнитному полю и достичь равновесного значения, соответствующего этому полю. Математически это запаздывание описывается системами уравнений (3.10 и 3.11) кинетики меняющейся части  $m$  намагниченности частицы и уравнением (3.16) динамики вращения частицы и, следовательно, изменения направления постоянной части  $M_r$  ее намагниченности.

«Отставание» намагниченности частицы от равновесного значения приводит к потерям (диссипации) ее магнитной энергии. По закону сохранения, диссипируемая часть магнитной энергии переходит в тепловую энергию частицы и среды, в которой она переносится, что вызывает рост температуры суспензии.

Потери  $P$  магнитной энергии частиц за время  $T_p$  могут быть вычислены в соответствии с формулой:

$$P = -\mu_0 V_p \int M_z(t) dH^0 \quad (3.17)$$

где  $V_p$  – объём частицы.

Подставляя  $M_z(t) = m_z(t) + M_r \cos\theta$  в (3.17), получаем:

$$P = -\mu_0 V_p \int (m_z(t) + M_r \cos\theta) dH^0 \quad (3.18)$$

Принимая магнитное поле равным  $H^0 = H_0 \cos\omega t$  и подставив это значение в (3.18), получаем следующее выражение:

$$P = -\mu_0 V_p H_0 \omega \int_0^{T_p} (m_z(t) + M_r \cos\theta) \sin\omega t dt \quad (3.19)$$

Интенсивность энергетических потерь (диссипация энергии за единицу времени) в суспензии выражается следующим образом:

$$W = \frac{NP}{T_p}$$

где  $N$  – число частиц в суспензии,  $P$  – рассеиваемая мощность,  $T_p$  – время.

Предположив, что область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды. В этом случае скорость повышения температуры  $\theta$  суспензии в единицу времени выражается соотношением:

$$c \frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{\pi V} \int_0^\pi W d\theta_0 \quad (3.20)$$

где  $\theta_0$  – начальная величина угла  $\theta$ ,  $V$  – объём системы магнитной жидкости,  $C$  – теплоёмкость суспензии, которая определяется уравнением:

$$c = c_p \phi + c_f (1 - \phi)$$

где  $c_p$  и  $c_f$  – теплоёмкости материала частиц и жидкости-носителя соответственно,  $\phi$  – объёмная концентрация частиц.

Объединяя уравнения (3.17-3.19), получаем соотношение для скорости повышения температуры теплоизолированной суспензии:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega}{\pi T_p c} \phi \int_0^\pi \left[ \int_0^{T_p} (m_z(t, \theta_0) + M_r \cos\theta(t, \theta_0)) \sin\omega t dt \right] d\theta_0 \quad (3.21)$$

Подставляя  $m_z$  из уравнения (3.12 и 3.13) в уравнение (3.21), приходим к следующему соотношению:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi T_p c} \int_0^\pi \left[ \int_0^{T_p} ((m_z'(t, \theta_0) + M_r) \cos\theta(t, \theta_0) - m_{x'}(t, \theta_0) \sin\theta(t, \theta_0)) \sin\omega t dt \right] d\theta_0$$

Численное решение уравнений (3.10), (3.11) и (3.21) позволяет определить компоненты вектора индуцируемой намагниченности  $m(t)$ ; численное решение двойного интеграла в последнем уравнении определяет скорость роста температуры  $\theta$  теплоизолированной суспензии эллипсоидальных частиц.

Значения параметров, используемых для моделирования нагрева наночастиц, приведены в таблице 4.

Таблица 4.

Значения различных параметров, использованных при моделировании

Параметр	Величина
$H_0$	$10 * 10^3$ А/м
$\eta$	$10^{-3}$ Па*сек
$\phi$	0.001
$\chi_0$	0.081
$c_p$	$3.04 * 10^6$ Дж/м <sup>3</sup> * К
$c_f$	$1.941 * 10^6$ Дж/м <sup>3</sup> * К
$M_r$	446 А/м
$\tau_m$	$2 * 10^{-4}$ сек

### 3.7. Результаты математического моделирования нагрева магнитных наночастиц

Для получения модели нагрева магнитных наночастиц в системе ньютоновской жидкости под действием внешнего магнитного поля необходимо представить систему дифференциальных уравнений (3.10-3.11) и дифференциальное уравнение (3.21) в следующем виде [52]:

$$\frac{dm_x}{dt} = a_1 \cos(\omega t) \sin(\theta) + a_2 m_x$$

$$\frac{dm_z}{dt} = b_1 \cos(\omega t) \cos(\theta) + b_2 m_z + b_3$$

$$\frac{d\theta}{dt} = c_1 (m_x \cos(\omega t) \cos(\theta) + (M_r + m_z) \cos(\omega t) \sin(\theta))$$

Где  $a_1 = -\frac{\chi H_0}{\tau_m}$ ,  $a_2 = -\frac{1+\chi n_{\perp}}{\tau_m}$ ,  $b_1 = \frac{\chi H_0}{\tau_m}$ ,  $b_2 = -\frac{1+\chi n_{\parallel}}{\tau_m}$ ,  $b_3 = -\frac{M_r \chi n_{\parallel}}{\tau_m}$ ,  $c_1 = -\frac{\mu_0 H_0}{6\eta\delta}$  – коэффициенты, в которые собраны константы при описанных дифференциальных уравнениях для упрощения записи расчётов.

Далее данная система из 3 уравнений решается численным методом для получения числовых значений параметров индуцируемой намагниченности  $m_x$  и  $m_z$  и угла  $\theta$ . Затем получившиеся значения подставляются в уравнение (3.21) и производится численное интегрирование для получения значения скорости повышения температуры суспензии с магнитными наночастицами  $\frac{d\theta}{dt}$ . Данные шаги повторяются при разных значениях циклической частоты магнитного поля  $\omega$  от минимальной до максимальной. Значения  $\omega$  для данного случая получены в

разделе главе 3 настоящей работы и равны  $\omega = (0.628, 1.58, 2.2, 3.52, 5.34, 6.9, 11)$  МГц.

Система уравнений была решена методом Рунге-Кутты 4-5 порядков, были получены следующие числовые значения для индуцированной намагниченности и угла отклонения:

Таблица 5.

Вычисленные значения индуцированной намагниченности  $m_x$ ,  $m_z$  и угла отклонения наночастицы  $\theta$ .

Циклическая частота поля $\omega$	Индуцированная намагниченность по оси x, $m_x$	Индуцированная намагниченность по оси y, $m_z$	Угол отклонения наночастицы, $\theta$
0.628	0.31	-0.672	-14
1.068	0.67	-1.123	-11.2
1.58	1.026	-2.493	-9.9
2.2	1.037	-1.797	-7
3.52	1.03	-1.127	0
5.34	1.022	-0.744	14
6.9	1.017	-0.576	7
11	1.011	-0.362	4.33

Имитационное моделирование проводится в пакете прикладных программ Mathcad. Данная программа относится к классу систем автоматизированного проектирования и позволяет проводить и оформлять различные вычисления, также он позволяет визуализировать результаты математического моделирования. Mathcad отличается лёгкостью использования и имеет интуитивный и простой интерфейс.

График изменения индуцированной намагниченности для одного из значений  $\omega$  представлен на рис. 3.12., для угла на рис. 3.13.

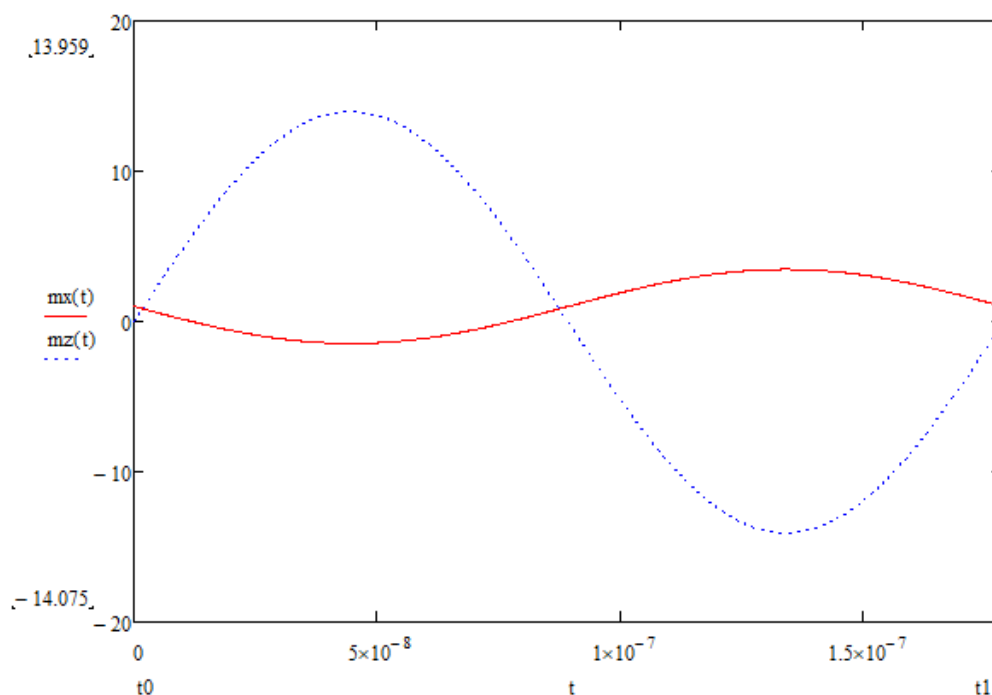


Рисунок 3.12 - График изменения компонентов индуцированной намагниченности  $m_x$  и  $m_z$

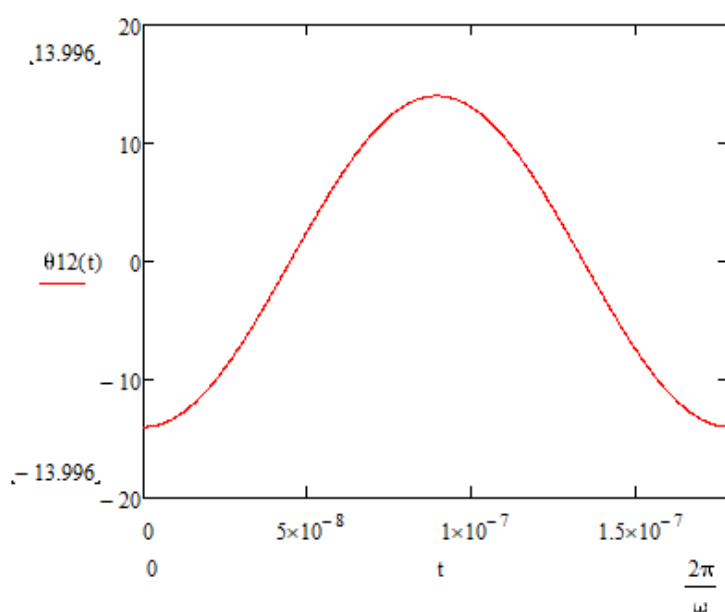


Рисунок 3.13 - График изменения угла отклонения наночастицы  $\theta$

Далее численные значения были подставлены в формулу (4.17), после чего было произведено численное интегрирование методом прямоугольников. Данный метод заключается в замене подынтегральной функции на многочлен нулевой степени (константу) на каждом элементарном отрезке. Различают метод левых, правых и средних прямоугольников. Они различаются точкой отрезка (левой, правой или средней соответственно), в котором берётся значение функции на интервале интегрирования. Реализация данного метода в Маткаде представлена на рис. 3.14.

$$n5 := 10 \quad a := 0 \quad h1 := 0.01$$

$$F1(\theta0) := \int_0^{Tp} ((mz(t1) + Mr)) \cdot \cos(\theta(t1)) - mx(t1) \cdot \sin(\theta(t1)) \cdot \sin(\omega \cdot t1) dt$$

$$I := \int_a^\pi F1(\theta0) d\theta0$$

$$pr\_1(a, \pi, n, h1, F1) := \begin{cases} I \leftarrow 0 \\ \text{for } i \in 0..n-1 \\ I \leftarrow I + F1(a + i \cdot h1) \\ I \cdot h \end{cases}$$

$$pr\_2(a, \pi, n, h1, F1) := \begin{cases} I \leftarrow 0 \\ \text{for } i \in 0..n \\ I \leftarrow I + F1(a + i \cdot h1) \\ I \cdot h \end{cases}$$

$$pr\_3(a, \pi, n, h1, F1) := \begin{cases} I \leftarrow 0 \\ \text{for } i \in 0..n-1 \\ I \leftarrow I + F1\left(a + i \cdot h1 + \frac{h1}{2}\right) \\ I \cdot h \end{cases}$$

$$I1 := pr\_1(a, \pi, n, h1, F1) \quad I2 := pr\_2(a, \pi, n, h1, F1) \quad I3 := pr\_3(a, \pi, n, h1, F1)$$

Рисунок 3.14 - Реализация методов прямоугольника для численного интегрирования в среде Mathcad

Далее по полученным результатам скорости повышения температуры были построены графики зависимости скорости нагрева от частоты магнитного поля. Получившиеся значения, сопоставленные с циклической частотой магнитного поля, представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Рассчитанные значения скорости нагрева $\frac{d\theta}{dt}$	
Циклическая частота магнитного поля $\omega$ , МГц	Скорость нагрева $\frac{d\theta}{dt}$ , град/сек
0.628	0.0433
1.068	0.04356
1.58	0.04368
2.2	0.04375
3.52	0.04381
5.34	0.04387
6.9	0.04387
11	0.04388

График зависимости скорости нагрева магнитной жидкости от циклической частоты магнитного поля представлен на рис. 3.15.



Рисунок 3.15 - График зависимости скорости нагрева магнитной жидкости от циклической частоты магнитного поля.

Из графика зависимости можно сделать вывод, что с увеличением частоты магнитного поля растёт также и скорость повышения температуры магнитной жидкости. При этом доходя до определённого значения, она достигает максимума (в данном случае это происходит при циклической частоте равной около 5.34 МГц) и перестаёт расти, далее асимптотически стремясь к некоторому постоянному значению. Из этого также следует, что безгранично повышать частоту поля не только небезопасно для пациента, но и бессмысленно с точки зрения эффективности нагрева.

Математическое моделирование нагрева магнитных наночастиц позволило получить зависимость скорости повышения температуры от частоты магнитного поля. Эта зависимость демонстрирует, что при увеличении частоты поля, скорость нагрева увеличивается до определённого предела, после чего стремится к некоторому постоянному значению, зависящему от выбранного диапазона частоты. Из этого можно сделать вывод, что увеличение частоты выше заданного предела не несёт практической ценности. В рассмотренном диапазоне частот скорость нагрева перестаёт увеличиваться по достижению значения в 850 кГц. Следовательно, дальнейшее повышение частоты не имеет смысла, так как оно не только не усиливает нагрев, но и может привести к нежелательным последствиям для пациента, индуцируя нежелательный нагрев здоровых тканей.



## Заключение

Для поставленной задачи была разработана система для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии

В рамках магистерской диссертации были решены следующие задачи.

В первом разделе проанализированы существующие методы терапии злокачественных новообразований. Рассмотрены преимущества и недостатки каждого метода. На основе имеющихся данных по применимости способов лечения, их эффективности и возможных возникающих побочных эффектах в результате их использования, для решения поставленной задачи был выбран метод магнитной жидкостной гипертермии. Выбор обоснован тем, что данный метод предоставляет возможность как отдельного использования в качестве самостоятельного лечения, так и использования в комбинации с другими (например, радио- или химиотерапией), что позволяет значительно снижать дозы облучения или препаратов, снижая вред от лечения здоровым тканям пациента.

Во втором разделе приведено теоретическое обоснование системы для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии. Описаны 3 главных составляющих системы: магнитные наночастицы, включая механизмы их терапевтического нагрева, способы синтеза и поверхностной модификации; значение удельного коэффициента поглощения (SAR) для гипертермии, как главного критерия эффективности нагрева опухоли, а также основные способы его измерения; и теоретически обоснован выбор параметров магнитного поля, так как для его применения на живых организмах существуют ограничения.

В третьем разделе проведена разработка самой системы. В частности, разработана её структурная схема, описаны её отдельные составляющие. Произведён расчёт основных параметров магнитной жидкости (объёмная  $\phi_{V,нч}$  и массовые концентрации  $\phi_{m,нч}$ , объём наночастиц  $V_{нч}$ ). Рассчитаны допустимые для терапии параметры магнитного поля (частота  $f_0$  и напряжённость  $H_0$ ), оценено их влияние на параметр рассеиваемой мощности  $P$ , характеризующий эффективность нагрева наночастиц, а, следовательно, и результат терапии, приведены графики зависимости этого параметра от изменения магнитного поля. В результате была выявлена прямо пропорциональная зависимость рассеиваемой мощности  $P$  как от частоты магнитного поля  $f_0$ , так и от его напряжённости  $H_0$ , что свидетельствует о возможном увеличении данных параметров для повышения эффективности нагрева. Тем не менее, такое увеличение ограничено безопасностью пациента. Также была произведена оценка влияния температуры нагрева  $T$  на рассеиваемую мощность, была выявлена незначительная (разница между наименьшей и наибольшей мощностью не превышает 2.5%) обратно пропорциональная зависимость. Так как снижение мощности при повышении температуры в пределах, применяемых при магнитной гипертермии (на промежутке 37-45°C) достаточно низкое, был сделан вывод о практической

неизменности рассеиваемой мощности на всём промежутке применяемых температур, что говорит об адекватности применения суперпарамагнитных наночастиц в качестве носителей тепла. Так как на эффективность нагрева влияют не только внешние параметры в виде приложенного магнитного поля, но и физические характеристики самих наночастиц, далее была произведена оценка степени влияния их размера на рассеиваемую мощность. Была выявлена прямо пропорциональная зависимость этих величин, чем крупнее наночастицы, тем больше рассеиваемая мощность. Тем не менее, с увеличением их размера, меняется также и преобладающие механизмы нагрева (усиливается эффект гистерезисных потерь вплоть до нагрева вихревыми токами), и частицы теряют свойства суперпарамагнетика (после 40 нм), что изменяет сами процессы нагрева и их последствия. Произведена оценка безопасности метода магнитной жидкостной гипертермии с рассчитанными и выбранными в данной работе параметрами. Мерой безопасности являлся коэффициент «капитальная гамма»  $\Gamma$ , предложенный в одной из работ по гипертермии и число Пекле  $Pe$ , характеризующее соотношение конвекционного и молекулярного нагрева тканей. Оба значения оказались в допустимых пределах. Также была разработана математическая модель нагрева магнитной жидкости, оценена зависимость скорости повышения её температуры от частоты приложенного поля. В результате был сделан вывод, что для эффективного нагрева применимы частоты поля до 850 кГц; значения частоты, превышающие этот предел, теряют смысл, так как скорость нагрева по достижении этого порога стремится к постоянному значению. Соответственно, дальнейшее повышение частоты не только бессмысленно с точки зрения эффективности нагрева, но также и повышает вероятность температурного повреждения здоровых тканей.

В конечном итоге результатом выполнения диссертации стала система для лечения злокачественных новообразований на основе метода магнитной жидкостной гипертермии с рассчитанными основными параметрами.

Перспективными в этой области представляются экспериментальная оценка нагрева опухоли, его соотношение с нагревом здоровых тканей, картирование температуры области воздействия, исследование как других типов наночастиц (из других материалов, с другими магнитными свойствами), так и других поверхностных модификаций (например, усиление мечения с помощью антител). Также для повышения эффективности нагрева подробнее может быть изучено движение магнитных наночастиц вместе с кровотоком, их расположение в сосудах, окружающих опухоль и распределение в её пределах.

## Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный веб-сайт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/cancer/about/facts/> (Дата обращения 15.05.20).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Сайт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения 15.05.20).
3. Газета Коммерсантъ. Выпуск 136 от 02.08.2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.kommersant.ru/doc/> (Дата обращения 10.05.20).
4. Никифоров В.Н., Брусенцов В.А. Магнитная гипертермия в онкологии // Медицинская физика. – 2007. - № 2. – С. 51-59.
5. Weinberg RA. *The Biology of Cancer*, 2nd Edition Garland Science: May 18, 2013.
6. Huang ES (2000): *Internal medicine^ handbook for clinicians, resident survival guide*. Arlington, VA: Scrub Hill Press, p. 130.
7. Kato M, et al. Induction of gene expression for immunomodulating cytokines in peripheral blood mononuclear cells in response to orally administered PSK, an immunomodulating protein-bound polysaccharide. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 40(3): 152-6.
8. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. — М.: Высшая школа, 2004. — 549 с.
9. Национальный институт рака. Веб-сайт [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cancer.gov/> (Дата обращения 21.03.20).
10. Zhukov NV, Tjulandin SA (May 2008). "Targeted therapy in the treatment of solid tumors: practice contradicts theory". *Biochemistry Mosc.* **73** (5): 605–618.
11. Heavey, Susan; O'Byrne, Kenneth J.; Gately, Kathy (April 2014). "Strategies for co-targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in NSCLC". *Cancer Treatment Reviews.* **40** (3): 445–456.
12. Moan, J.; Q. Peng (2003). "An outline of the history of PDT". In Thierry Patrice (ed.). *Photodynamic Therapy. Comprehensive Series in Photochemistry and Photobiology.* 2. The Royal Society of Chemistry. Pp. 1-18.
13. Allison, RR; et al. (2004). "Photosensitizers in clinical PDT". *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 1(1): 27-42.
14. Bak, Rasmus O.; Gomez-Ospina, Natalia; Porteus, Matthew H. (August 2018). "Gene Editing on Center Stage". *Trends in Genetics.* **34** (8): 600–611.
15. Mavilio F, Ferrari G (July 2008). "Genetic modification of somatic stem cells. The progress, problems and prospects of a new therapeutic technology". *EMBO Reports.* 9 Suppl 1: S64–69.
16. "Amgen Presents Interim Overall Survival Data From Phase 3 Study Of Talimogene Laherparepvec In Patients With Metastatic Melanoma" (Press release). November 18, 2013. Retrieved 30 October 2015.
17. Frank, Karen M.; Hogarth, D. Kyle; Miller, Jonathan L.; Mandal, Saptarshi; Mease, Philip J.; Samulski, R. Jude; Weisgerber, Glen A.; Hart, John (July 2009). "Investigation of the cause of death in a gene-therapy trial". *The New England Journal of Medicine.* **361** (2): 161–169.

18. Doub HP. Artificial fever as a therapeutic agent. *Radiology*. 1935; 25: 360—361.
19. Hornback NB, Shupe RE. Hyperthermia and cancer: human clinical trial experience. CRC Press, 1984—176 p.
20. Y. Qu, J. Li, J. Ren, J. Leng, C. Lin, D. Shi, Enhanced synergism of thermos-chemotherapy by combining highly efficient magnetic hyperthermia with magnetothermally-facilitated drug release, *Nanoscale* 6 (2014) 12408–12413.
21. Suzuki S., Arai K., Koike T., *Oguchi K.* Studies on liposomal ferromagnetic particles and a technique of high frequency inductive heating-in vivo studies of rabbits. *Nihon Gan Chiryō Gakkai Shi*. 1990; 25 (11): 2649-58.
22. Mitsumori M., Hiraoka M., Shibata T., Okuno Y., Nagata Y., Nishimura Y., Abe M., Hasegawa M., Nagae H., Ebisawa Y. Targeted hyperthermia using dextran magnetite complex: a new treatment modality for liver tumors. *Hepatology*. 1996; 43 (12): 1431-7.
23. Hadadian, Y., Ramos, A. P., & Pavan, T. Z. (2019). Role of zinc substitution in magnetic hyperthermia properties of magnetite nanoparticles: interplay between intrinsic properties and dipolar interactions. *Scientific Reports*, 9(1).
24. Патентный поиск, поиск патентов РФ и СССР [Электронный ресурс]. Магнитные наночастицы для применения при гипертермии, их приготовление и применение в магнитных системах для фармакологического использования – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru>. (Дата обращения 11.04.20).
25. Кашевский Б.Э., Улащик В.С., Истомин Ю.П., Кашевский С.Б., Прохоров И.В., Пастушенко А.Г. Низкочастотная ферромагнитная гипертермия экспериментальных злокачественных опухолей. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2010; 54 (2): 114-7.
26. Терпинская Т.И., Кашевский Б.Э., Кашевский С.Б., Манина Е.Ю., Улащик В.С. Противоопухолевый эффект локальной ферромагнитной гипертермии и циклофосфана при карциноме Эрлиха. Доклады Национальной академии наук Беларуси. 2013; 57 (3): 106-10.
27. Науменко В.Ю., Акопджанов А.Г., Бабич А.В., Быков И.В., Шимановский Н.Л. Возможности применения наноразмерных частиц оксида железа для гипертермической терапии опухолей. Биомедицинская радиоэлектроника. 2011; 12: 19-27.
28. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Курс теоретической физики. Том. 3. Квантовая механика. - М.: Наука.- 1963. - 832 с.
29. Lahonian, M. (2013). Diffusion of Magnetic Nanoparticles Within a Biological Tissue During Magnetic Fluid Hyperthermia. *Hyperthermia*.
30. L.H. Reddy, J.L. Arias, J. Nicolas, P. Couvreur, Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications, *Chem. Rev.* 112 (2012) 5818–5878.
31. Das, P., Colombo, M., & Prosperi, D. (2018). Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.
32. L. Wu, A. Mendoza-Garcia, Q. Li, S. Sun, Organic phase syntheses of magnetic nanoparticles and their applications, *Chem. Rev.* 116 (2016) 10473–10512.

33. J. Conde, J.T. Dias, V. Graça, M. Moros, P. V. Baptista, J.M. de la Fuente, Revisiting 30 years of biofunctionalization and surface chemistry of inorganic nanoparticles for nanomedicine, *Front. Chem.* 2 (2014) 48.
34. Kozissnik B, Bohorquez AC, Dobson J, Rinaldi C. (2013). Magnetic fluid hyperthermia: Advances, challenges, and opportunity. *International Journal of Hyperthermia* 29(8)
35. Périgo, E. A., Hemery, G., Sandre, O., Ortega, D., Garaio, E., Plazaola, F., & Teran, F. J. (2015). Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. *Applied Physics Reviews*, 2(4), 041302.
36. Iacob, N., Schinteie, G., Palade, P., Ticos, C. M., & Kuncser, V. (2015). Stepped heating procedure for experimental SAR evaluation of ferrofluids. *The European Physical Journal E*, 38(6).
37. Wang, Shu-Yi & Huang, Shujuan & Borca-Tasciuc, Diana-Andra. (2013). Potential Sources of Errors in Measuring and Evaluating the Specific Loss Power of Magnetic Nanoparticles in an Alternating Magnetic Field. *IEEE Transactions on Magnetism*. 49. 255-262.
38. Garaio E, Sandre O, Collantes JM, Garcia JA, Mornet S, Plazaola F. (2015). Specific absorption rate dependence on temperature in magnetic field hyperthermia measured by dynamic hysteresis losses (ac magnetometry). *Nanotechnology*. Jan 9;26(1):015704
39. Gudoshnikov, S & Liubimov, B. & Liubimov, N & Usov, & Liubimov, & Usov, Nikolai. (2012). Hysteresis losses in a dense superparamagnetic nanoparticle assembly Hysteresis losses in a dense superparamagnetic nanoparticle assembly. *AIP Advances*. 111.
40. Brezovich, I.A. Low frequency hyperthermia: Capacitive and ferromagnetic thermoseed methods. *Med. Phys. Monogr.* 1988, 16, 82–111.
41. Hergt, R.; Dutz, S. Magnetic particle hyperthermia—Biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *J. Magn. Magn. Mater.* 2007, 311, 187–192.
42. Duncan, R.; Sat Y.-N. (1998). "Tumour targeting by enhanced permeability and retention (EPR) effect". *Ann. Oncol.* 9 (Suppl.2): 39
43. Ye H, Shen Z, Yu L, Wei M, Li Y. 2018. Manipulating nanoparticle transport within blood flow through external forces: an exemplar of mechanics in nanomedicine. *Proc. R.Soc.A*474:20170845.
44. Khurshid, H., Alonso, J., Nemati, Z., Phan, M. H., Mukherjee, P., Fdez-Gubieda, M. L., Barandiarán, J. M., & Srikanth, H. (2015). Anisotropy effects in magnetic hyperthermia: A comparison between spherical and cubic exchange-coupled FeO/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *Journal of Applied Physics*, 117(17), [17A337].
45. Жорина Лариса Валерьевна Методы неинвазивного измерения внутренней температуры тела // Вестник российских университетов. Математика. 2017. №2.
46. Биотехнические, медицинские и экологические системы, измерительные устройства и робототехнические комплексы – Биомедсистемы-2019 [текст]: сб. тр. XXXII Всерос. науч.-техн. конф. студ., мол. ученых и спец., 4-6 декабря

- 2019 г. / под общ. ред. В.И. Жулева. – Рязань: ИП Коняхин А.В. (Book Jet), 2019. – 700с., ил.
47. Lartigue, L., Alloyeau, D., Kolosnjaj-Tabi, J., Javed, Y., Guardia, P., Riedinger, A., Gazeau, F. (2013). Biodegradation of Iron Oxide Nanocubes: High-Resolution In Situ Monitoring. *ACS Nano*, 7(5), 3939–3952.
48. Javed, Y., Lartigue, L., Hugounenq, P., Vuong, Q. L., Gossuin, Y., Bazzi, R., Alloyeau, D. (2014). Biodegradation Mechanisms of Iron Oxide Monocrystalline Nanoflowers and Tunable Shield Effect of Gold Coating. *Small*, 10(16), 3325–3337.
49. Rosensweig, Ronald. (2002). Heating Magnetic Fluid with Alternating Magnetic Field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 252. 370-374.
50. Liangruksa, M., Ganguly, R., & Puri, I. K. (2011). Parametric investigation of heating due to magnetic fluid hyperthermia in a tumor with blood perfusion. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(6), 708–716.
51. C.T. Lin, K.C. Liu, Estimation for the heating effect of magnetic nanoparticles in perfused tissues, *International Communications in Heat and Mass Transfer* 36 (3) (2009) 241–244.
52. Абубакр, А.Ф.Г. (2016). Математическое моделирование динамики магнитной частицы во внешнем поле: диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук: 05.13.18.

## Рефераты патентов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016112370, 01.04.2016

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.04.2016

(43) Дата публикации заявки: 04.10.2017 Бюл. № 28

Адрес для переписки:

190000, г. Санкт-Петербург, БОКС-1125

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2016 112 370** <sup>(13)</sup> **A**

(51) МПК

A61N 2/04 (2006.01)

B82B 1/00 (2006.01)

(71) Заявитель(и):

Общество с ограниченной ответственностью  
"Фармаг" (RU)

(72) Автор(ы):

Тишин Александр Метталинович (RU),  
Пятаков Александр Павлович (RU),  
Штиль Александр Альбертович (RU),  
Гуныко Юрий Кузьмич (IE),  
Зверев Владимир Игоревич (RU),  
Салахова Регина Таировна (RU),  
Маркова Алина Александровна (RU)(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ  
МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ  
В УКАЗАННОМ СПОСОБЕ

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения злокачественных новообразований с помощью магнитной гипертермии, включающий следующие стадии:

(i) доставка в область опухоли магнитных наночастиц, выбранных из группы магнитных оксидов металлов, включающей Zn-замещенные магнитные наночастицы на основе феррита марганца формулы  $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$  ( $x=0-0,9$ ), средний размер которых составляет менее 40 нм, температура Кюри составляет от 39°C до 550°C, и среднее значение коэрцитивной силы составляет от 5 до 250 Э.

(ii) подвергание области опухоли воздействию магнитного поля ПТ с амплитудой от 14 Э до 300 Э и частотой от 80 кГц до 1000 кГц, где время подвергания воздействию при температуре от 38°C до 51°C составляет от 15 до 60 мин, для обеспечения:

(iii) сопутствующего или последующего селективного повреждения или по меньшей мере частичного разрушения опухолевых клеток в области опухоли без повреждения здоровой окружающей ткани.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что на стадии (ii) параметры электромагнитного поля, включая силу и частоту, выбраны в зависимости от типа опухоли для обеспечения повреждения или частичного разрушения по меньшей мере от 80 до 90%, предпочтительно, 95% опухолевых клеток.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что на стадии (i) магнитные наночастицы выбраны на основе их характеристик, включающих доставляемую концентрацию, средний размер, распределение частиц по размеру, температуру Кюри, среднее значение коэрцитивной силы, покрытие наночастиц и тип опухоли, для обеспечения повреждения или частичного разрушения по меньшей мере от 80 до 90%, предпочтительно 95% опухолевых клеток.

RU 2016112370 A

RU 2016112370 A

US008463397B2

(12) **United States Patent**  
**Munoz Marquez et al.**

(10) **Patent No.:** **US 8,463,397 B2**  
(45) **Date of Patent:** **Jun. 11, 2013**

(54) **HYPERTHERMIA DEVICES AND THEIR USES WITH NANOPARTICLES**

(75) Inventors: **Miguel Angel Munoz Marquez**, Madrid (ES); **Estefania Guerrero Garcia**, Madrid (ES); **Maria Asuncion Fernandez Camacho**, Madrid (ES)

(73) Assignee: **Consejo Superior de Investigaciones Cientificas**, Madrid (ES)

(\* ) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 457 days.

(21) Appl. No.: **12/670,493**

(22) PCT Filed: **Jul. 25, 2008**

(86) PCT No.: **PCT/IB2008/002780**

§ 371 (c)(1), (2), (4) Date: **May 19, 2010**

(87) PCT Pub. No.: **WO2009/013630**

PCT Pub. Date: **Jan. 29, 2009**

(65) **Prior Publication Data**

US 2011/0034974 A1 Feb. 10, 2011

(30) **Foreign Application Priority Data**

Jul. 26, 2007 (ES) ..... 200702084

(51) **Int. Cl.**  
**A61B 18/12** (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**  
USPC ..... **607/101; 607/102; 607/113**

(58) **Field of Classification Search**  
USPC ..... **607/101-102, 113; 997/773, 904**  
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,674,481 A *	6/1987	Boddie et al.	600/10
5,097,844 A *	3/1992	Turner	607/156
5,411,730 A	5/1995	Kirpotin et al.	
5,507,743 A	4/1996	Edwards et al.	
6,016,452 A *	1/2000	Kasevich	607/101
6,097,985 A	8/2000	Kasevich et al.	
6,167,313 A	12/2000	Gray et al.	

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

ES	2021075	4/1988
GB	2415374 A	12/2005

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

N. Brusentsov et al., "Evaluation of ferromagnetic fluids and suspensions for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of MX11 sarcoma cells in vitro", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225: 113-117 (2001).

(Continued)

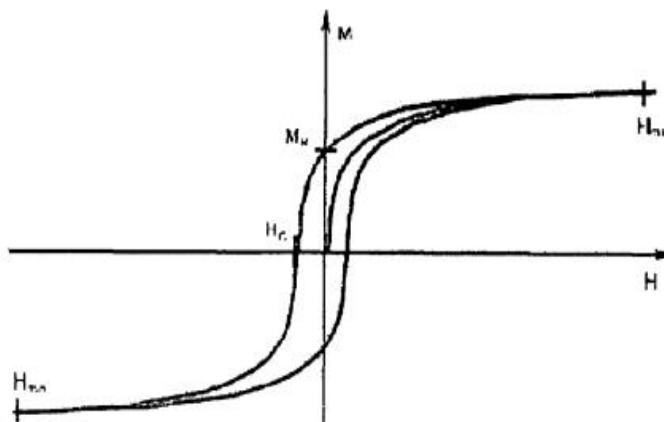
*Primary Examiner* — Linda Dvorak  
*Assistant Examiner* — Jared W Pike

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Patrick J. Hagan; Dann, Dorfman, Herrell and Skillman, P.C.

(57) **ABSTRACT**

A hyperthermia device comprising a generator of radio-frequency electromagnetic fields, an amplifier of this signal, a transmitter of the electromagnetic field generated, and a direct temperature measurement system is disclosed for use with one or more nanoparticles capable of dissipating the energy of the applied electromagnetic field in the form of heat and it being possible to directly control the temperature of said nanoparticles.

**22 Claims, 1 Drawing Sheet**





(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau

(10) International Publication Number

WO 2014/142661 A3

(43) International Publication Date  
18 September 2014 (18.09.2014)

WIPO | PCT

- (51) International Patent Classification:  
*B01J 13/00* (2006.01)
- (21) International Application Number:  
PCT/NL20 14/050 149
- (22) International Filing Date:  
12 March 2014 (12.03.2014)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
2010439 12 March 2013 (12.03.2013) NL
- (71) Applicant: IONIQA TECHNOLOGIES B.V. [NL/NL];  
De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL).
- (72) Inventors: TIMONEN, Jaakko; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). HOOGHOUDT, Tonnis; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). ARTIGAS, Marcel Vilaplana; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). PHILIPSE, Albert; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). SANCHEZ, Carlos Guerrero; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). RIBOT, Josep Casamada; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). PHILIPPI, Vincent; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL). DE GROOT, Rick; p/a De Lismortel 31, NL-5612 AR Eindhoven (NL).
- (74) Agent: VOGELS, Leonard Johan Paul; Weteringschans 96, NL-1017 XS Amsterdam (NL).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report (Art. 21(3))  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))
- (88) Date of publication of the international search report:  
13 November 2014



WO 2014/142661 A3

(54) Title: MAGNETIC FLUID

(57) Abstract: The present invention is in the field of fluids and the like comprising magnetic particles, such as ferromagnetic particles, anti-ferromagnetic particles, ferrimagnetic particles, synthetic magnetic particles, paramagnetic particles, superparamagnetic particles, such as magnetic fluids, a method of stabilizing magnetic particles, use of these fluids and functionalized particles. Such fluids have a large variety of applications, such as sealants, as a sensor, in biomedics, etc.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **170 891**<sup>(13)</sup> **U1**(51) МПК  
A61F 7/00 (2006.01)  
A61N 1/40 (2006.01)  
A61N 2/00 (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**(12) ФОРМУЛА ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2016137234, 16.09.2016  
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
16.09.2016  
 Дата регистрации:  
12.05.2017  
 Приоритет(ы):  
 (22) Дата подачи заявки: 16.09.2016  
 (45) Опубликовано: 12.05.2017 Бюл. № 14  
 Адрес для переписки:  
634034, г. Томск, ул. Красноармейская, 118, ООО  
"Л.М.Э. "Биоток"

(72) Автор(ы):  
Анищенко Алена Владиславовна (RU),  
Сидоров Евгений Алексеевич (RU),  
Федотов Николай Михайлович (RU),  
Оферкин Александр Иванович (RU)  
 (73) Патентообладатель(и):  
Общество с ограниченной ответственностью  
"Лаборатория медицинской электроники  
"Биоток" (ООО "Л.М.Э. "Биоток") (RU)  
 (56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: P.R. Stauffer et al. Practical  
Induction Heating Coil Designs for Clinical  
Hyperthermia with Ferromagnetic Implants,  
IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL  
ENGINEERING, VOL. 41, NO. 1, JANUARY  
1994, pp.17-38. CN 202446676 U, 26.09.2012.  
EA 200800714 A1, 30.12.2009. US 2006030914  
A1, 09.02.2006. RU 161128 U1, 10.04.2016.

RU 170891 U1

**(54) ИНДУКЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ГИПЕРТЕРМИИ****(57) Формула полезной модели**

1. Индукционное устройство для локальной гипертермии, содержащее генератор высокой частоты, к выходу которого через согласующий трансформатор подключен последовательный резонансный контур, который включает конденсатор и индуктор, выполненный в виде одного витка плоской электропроводной ленты с возможностью размещения в нем тела пациента.
2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что индуктор имеет форму кольца из плоской электропроводной ленты толщиной 1-5 мм и шириной 150-500 мм.
3. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что электрическая проводимость материала плоской электропроводной ленты должна быть не менее 30 МСм/м.
4. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что индуктор снабжен воздушной системой охлаждения.
5. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что резонансный контур выполнен с частотой резонанса в диапазоне от 50 до 500 кГц.

RU 170891 U1

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106377842 B

(45)授权公告日 2019.07.09

(21)申请号 201610866446.1

A61F 7/00(2006.01)

(22)申请日 2016.09.30

审查员 周丹

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106377842 A

(43)申请公布日 2017.02.08

(73)专利权人 华中科技大学

地址 430074 湖北省武汉市洪山区珞喻路  
1037号

(72)发明人 曹维 刘文中 张朴 徐文彪

杨明

(74)专利代理机构 武汉东喻专利代理事务所

(普通合伙) 42224

代理人 方可

(51)Int.Cl.

A61N 2/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页 附图5页

(54)发明名称

一种基于温度反馈的磁流体热疗温度控制  
方法及热疗仪

(57)摘要

本发明公开了一种基于温度反馈的磁流体热疗温度控制方法及热疗仪,其方法包括如下步骤:(1)采用预激励方式生成三角波激励磁场;(2)消除三角波激励磁场的响应信号,并获取目标区域磁化响应信号,并反馈目标区域当前温度;(3)根据当前温度以及控制策略函数控制射频发生装置加热目标区域;(4)在测量端测量目标区域温度;(5)通过所测目标区域温度预测上一次加热后目标区域温度与下一次加热前目标区域温度,根据所预测温度反馈控制射频磁场发生装置,调整加热参数;(6)重复步骤(4)~(5),直至温度稳定在热疗温度窗口内;本发明提供的这种方法及热疗仪使用温度反馈控制目标区域温度,从而实现磁流体热疗中的精准温度控制。

