

---

УДК 536.2.072:616:004.94

**А. Д. Подольцев**, д-р техн. наук,  
**И. Н. Кучерявая**, канд. техн. наук  
Ин-т электродинамики НАН Украины  
(Украина, 03680, Киев-57, пр-т. Победы, 56,  
тел. (044) 454 25 68, E-mail: podol@ied.org.ua)

## **Конечно-элементное моделирование магнитных и тепловых процессов при магнитно-жидкостной гипертермии биологических тканей**

*(Статью представил д-р техн. наук В. Д. Самойлов)*

Проведено компьютерное моделирование и исследование магнитных и тепловых процессов при магнитно-жидкостной гипертермии опухолевых тканей. Физической моделью для исследования послужила усредненная модель мышцы. Моделирование заключается в расчете магнитного поля цилиндрического индуктора, расчете магнитных потерь в живых тканях при наличии в них магнитных наночастиц с заданным пространственным распределением и последующем расчете температурного поля. По результатам компьютерных расчетов установлена связь между температурой на поверхности мышцы и в зоне опухоли. Получено распределение магнитных частиц, обеспечивающее наиболее равномерный нагрев зоны опухоли.

Проведено комп'ютерне моделювання та дослідження магнітних і теплових процесів при магнітно-рідинній гіпертермії пухлинних тканин. Фізичною моделлю для дослідження була усереднена модель миші. Моделювання полягає у розрахунку магнітного поля циліндричного індуктора, розрахунку магнітних втрат у живих тканинах при наявності в них магнітних наночастинок із заданим просторовим розподілом і подальшому розрахунку температурного поля. За результатами комп'ютерних розрахунків встановлено зв'язок між температурою на поверхні миші та в зоні пухлини. Отримано розподілення магнітних часток, що забезпечує найбільш рівномірне нагрівання зони пухлини.

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* компьютерное моделирование, магнитное поле, магнитные наноразмерные частицы, уравнение тепломассопереноса в биотканях, магнитно-жидкостная гипертермия.

В последнее десятилетие в мире сформировались и интенсивно развиваются различные сферы применения нанотехнологий. В Украине в течение нескольких последних лет вопросы применения нанотехнологий в биологии и медицине стали предметом исследования многих специалистов в различных областях науки и техники [1, 2]. Особое внимание уделяется изучению физиологических, биохимических и физико-химических механизмов действия наночастиц на организм человека [3].

Одним из актуальных и малоизученных вопросов в области наномедицины, в том числе в онкологии, является применение магнитных наночастиц для доставки лекарственных препаратов и обеспечения теплового воздействия на опухолевые клетки. Использование наночастиц связано с тем, что их размер соизмерим с характерным размером таких важных биологических объектов, как внутренние структуры клетки (до 10—100 нм), вирус (20—450 нм), молекула белка (5—50 нм), ген человека (2 нм шириной и 10—100 нм длиной). Это означает, что магнитные наночастицы, покрытые оболочкой, содержащей, например, лекарственные вещества, способны обеспечить доставку лекарств непосредственно к названным наноразмерным биологическим объектам.

Одним из методов, основанных на применении магнитных наночастиц, является метод магнитно-жидкостной гипертермии (МЖГ) [4]. При использовании этого метода в медицине возникает ряд электрофизических задач, среди которых управление движением магнитных наночастиц в живых тканях и в потоке крови, нагрев наночастиц с помощью высокочастотного магнитного поля, теплоперенос в живых тканях при выделении дополнительной тепловой энергии в местах локализации частиц.

**Описание метода МЖГ и задачи моделирования.** Магнитно-жидкостная гипертермия представляет собой перспективный метод в терапии онкологических заболеваний, основанный на эффекте магнитоуправляемого селективного накопления магнитной жидкости в области опухолевого образования и последующего нагрева этой жидкости во внешнем высокочастотном магнитном поле [4—8]. Основу композиционной структуры такой жидкости составляют магнитные наночастицы.

Реализация метода согласно данным работ [4, 5, 8] может быть схематически представлена в виде последовательности операций (рис. 1 на вклейке). Реализация метода включает такие этапы:

- 1) доставка магнитной жидкости в зону опухоли,
- 2) удержание частиц нанокомпозита в этой зоне с помощью внешнего магнитного поля,
- 3) контролируемый высокочастотный нагрев магнитных наночастиц в опухолевых клетках до температуры 42—45 °С,
- 4) поддержание температуры на заданном уровне в течение строго контролируемого промежутка времени.

Известно [7—9], что при нагреве до указанной температуры замедляется рост раковых клеток и опухолевая ткань начинает разрушаться. Современный уровень клинического использования метода МЖГ описан в работах [7, 8, 10].

В качестве магнитных частиц, составляющих основу магнитной жидкости для биологического применения, используют, как правило, частицы сферической формы диаметром от шести до 12-ти нм. Выбирают частицы,

характеризуемые хорошей биологической совместимостью, низкой токсичностью, высоким удельным поглощением энергии электромагнитного поля и намагниченностью насыщения [11—13]. Стремятся сделать частицы суперпарамагнитными при комнатной температуре во избежание их агломерации [14]. Следует заметить, что для МЖГ применяют ферромагнитные или ферримагнитные однодоменные или многодоменные частицы, а также суперпарамагнитные наночастицы, полученные на основе магнетита, феррита бария, феррита кобальта и других магнитных материалов.

При выборе параметров переменного магнитного поля руководствуются прежде всего условием его безопасного физиологического воздействия на живые организмы. Такому условию удовлетворяют следующие диапазоны частоты  $f$  и амплитуды напряженности приложенного магнитного поля  $H_{\max}$ :  $f = 0,05 \div 1,2$  МГц,  $H_{\max} = 5 \div 15$  кА/м [10, 15]. В работе [16] приведено эмпирическое соотношение  $f \cdot H_{\max} \leq 4,85 \cdot 10^8$  А/(м · с), при выполнении которого воздействие поля на человека не вызывает отрицательных последствий.

В зависимости от кристаллической структуры и размеров используемых магнитных частиц механизмы их нагрева различны и основаны на следующих процессах [17]:

1) диссипация магнитной энергии вследствие физического вращения магнитных частиц в жидкой среде под действием момента магнитных сил (броуновской релаксации);

2) диссипация магнитной энергии вследствие вращения магнитных моментов доменов в объеме каждой частицы под действием переменного магнитного поля (релаксации Нееля);

3) индукционный нагрев частиц вследствие протекания вихревых токов в их объеме (практическое значение этот механизм нагрева имеет только для частиц достаточно больших размеров и изготовленных из электропроводящих материалов, например серебра, золота и др.).

Детально механизмы нагрева наночастиц в магнитной жидкости описаны, например, в работах [15, 18, 19]. Физическое объяснение нагрева суперпарамагнитных однодоменных частиц в жидкой среде в переменном магнитном поле дано в работе [17] с использованием модели Дебая для диэлектрической дисперсии в полярных жидкостях [20], а также с учетом результатов собственных предварительных исследований [21].

При реализации на практике метода МЖГ возникают следующие технические задачи, от успешного решения которых зависит возможность скорейшего практического внедрения метода:

изучение магнитных свойств наночастиц и особенностей силового воздействия на них внешнего постоянного и переменного магнитных полей;

возможность управления движением магнитных наночастиц в биологических тканях, а также в потоке крови с помощью внешнего магнитного поля, создаваемого специально разработанными магнитными системами;

изучение электромагнитных и тепловых процессов в биологических тканях при наличии магнитной жидкости, выделяющей тепловую энергию;

обеспечение максимальной концентрации наночастиц в зоне опухоли и соответственно оптимального ее нагрева до заданной температуры;

измерение и контроль температуры в зоне опухоли, поддержание терапевтического температурного диапазона (42—45 °С) на протяжении всего сеанса лечения.

Для решения перечисленных задач используются экспериментальные методы исследования и компьютерное моделирование. Так, трехмерное компьютерное моделирование тепловых процессов в случае региональной гипертермии описано в работе [22]. Показано, что живые ткани представляют собой высокоактивную, нелинейную среду, тонко реагирующую в ходе нагрева увеличением кровотока и усилением метаболизма. Аналогичные выводы получены экспериментальным путем в работе [23] на подопытных мышах и в результате численного моделирования геометрического объекта в виде детализированной цифровой модели мыши (с пространственным разрешением  $0,65 \times 0,65 \times 0,715 \text{ мм}^3$ ). Однако в проведенных ранее работах не учтены такие факторы, как реальный характер пространственного распределения магнитного поля и концентрация частиц в опухолевых клетках.

В качестве предварительного исследования численное решение тепловой задачи в зоне опухоли без учета реального распределения магнитного поля индуктора и концентрации магнитных наночастиц приведено в работе [24].

Далее на примере физической модели мыши методом компьютерного моделирования исследуем магнитные и тепловые процессы в биологических тканях, протекающие при реализации метода МЖГ. Для получения достоверных результатов будем учитывать реальную конфигурацию распределения магнитного поля в теле мыши, неравномерное распределение концентрации в зоне опухоли наночастиц, выполненных из магнетита, сложную алгоритмическую зависимость мощности, выделяющейся в тканях при наложении высокочастотного магнитного поля, а также тепло-массоперенос в живых тканях, принимая во внимание теплопередачу потоком крови.

**Описание математической модели.** Проведем моделирование основных физических процессов, протекающих в экспериментальной установке, когда в зону опухоли мыши вводится магнитная жидкость — нано-

композит. На зону опухоли с введенной магнитной жидкостью осуществляется воздействие высокочастотным магнитным полем, создаваемым цилиндрическим индуктором. Физическая модель такой установки показана на рис. 2, а (см. вклейку).

Поставленная задача является комплексной. Ее решение путем компьютерного моделирования предполагает выполнение следующих этапов:

- 1) расчет магнитного поля индуктора;
- 2) задание пространственного распределения магнитных наночастиц в зоне опухоли;
- 3) расчет величины потерь, выделяемых в магнитной жидкости с наночастицами;
- 4) расчет тепловых процессов в объеме мышцы с учетом теплопередачи потоком крови.

Рассмотрим более подробно эти этапы.

*Расчет магнитного поля индуктора.* При расчете магнитного поля индуктора с электрическим током частотой 100 кГц необходимо учитывать два следующих обстоятельства.

Во-первых, переменное магнитное поле индуцирует вихревые токи в теле мышцы с электропроводностью  $\sigma \approx 0,1$  См/м. Плотность индуцированных токов составляет  $J_{\text{ин}} \cong \sigma \omega A$ , где  $\omega$  — угловая частота,  $A$  — модуль векторного магнитного потенциала. Значение потенциала может быть определено, исходя из оценки  $A \cong \mu_0 HR$ , где  $H = 15$  кА/м — напряженность поля в объеме мышцы,  $R = 0,015$  м — радиус индуктора. Отсюда получаем  $A = 0,28 \cdot 10^{-3}$  Тл · м. Тогда  $J_{\text{ин}} = 17,6$  А/м<sup>2</sup>. Поскольку плотность  $J_{\text{ин}}$  значительно меньше плотности тока в обмотке индуктора, которая составляет  $J_0 \approx 10^7$  А/м<sup>2</sup>, то и магнитное поле, создаваемое индуцированными токами, оказывается значительно меньше внешнего поля.

Во-вторых, в силу малого значения магнитной восприимчивости наночастиц эффективная магнитная проницаемость тканей с опухолью, содержащей магнитные частицы, приблизительно равна проницаемости воздуха, т.е.  $\mu_r \approx 1$  (относительное значение проницаемости).

Из изложенного следует, что расчет поля в объеме мышцы может быть выполнен в приближении уединенного индуктора, т.е. без учета электрических и магнитных явлений в теле мышцы.

Магнитное поле цилиндрического индуктора, находящегося в воздухе, можно найти, решив аналитически либо численно двумерную полевую задачу [25]. С учетом того факта, что форма индуктора на практике может быть более сложной, чем цилиндрическая, рассмотрим полевую задачу в общей трехмерной постановке в виде  $\Delta \mathbf{A} = -\mu_0 \mathbf{J}_0$ , где  $\mathbf{A}$  — векторный

магнитный потенциал,  $\mathbf{J}_0$  — плотность тока в индукторе. В качестве граничных условий принято нулевое значение потенциала  $\mathbf{A}$  на границе расчетной области.

Решение поставленной полевой задачи выполнено численным методом конечных элементов с помощью пакета программ Comsol 3.3 [26].

*Расчет потерь в магнитных наночастицах.* Рассмотрим композиционную магнитную среду, содержащую немагнитную жидкую фазу с магнитными наночастицами, и помещенную во внешнее переменное магнитное поле  $\mathbf{H}_0 e^{j\omega t}$ . Концентрация частиц предполагается малой, так что поведение каждой частицы может рассматриваться в приближении уединенной частицы. Величина потерь, выделяемых в единице объема такой магнитной среды, вычисляется на основании следующего выражения [17]:

$$P = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2. \quad (1)$$

Здесь  $f = \omega/2\pi$  — частота изменения внешнего магнитного поля,  $\chi''$  — мнимая составляющая магнитной восприимчивости среды.

Определим значение  $\chi''$  в зависимости от параметров магнитной среды. Предположим, что динамический процесс изменения во времени намагниченности магнитной жидкости  $\mathbf{M}(t)$  может быть описан уравнением релаксации Шлиомиса [27], которое для случая неподвижной жидкой среды имеет вид

$$\frac{\partial \mathbf{M}(t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (\mathbf{M}_0 - \mathbf{M}(t)),$$

где  $\tau$  — постоянная времени релаксации,  $\mathbf{M}_0$  — равновесное значение намагниченности среды. Отсюда получим следующее выражение:

$$\chi'' = \frac{\omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} \chi_0. \quad (2)$$

После подстановки (2) в (1) выражение (1) примет вид

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}. \quad (3)$$

Из формулы (3) видно, что потери энергии в среде определяются значением постоянной времени релаксации  $\tau$ , а также зависят от  $\omega$  и  $\chi_0$ .

Выполним приближенный расчет величины  $\tau$ .

*Расчет постоянной времени  $\tau$ .* Будем полагать, что магнитные наночастицы являются однодоменными с магнитным моментом, равным  $\mathbf{M}_d V_p$ , где  $\mathbf{M}_d$  — доменная намагниченность частицы,  $V_p$  — ее объем. При наложении внешнего магнитного поля магнитные моменты частиц стре-

мятся развернуться и сориентироваться по полю, заняв энергетически наиболее выгодное положение. Этот процесс сопровождается необратимым рассеянием энергии, что приводит к нагреву частиц и жидкой вязкой среды. При вращении магнитного момента частиц различают два случая:

1) магнитный момент увлекает за собой частицу; в этом случае говорят о броуновском механизме диссипации энергии;

2) магнитный момент вращается внутри кристалла частицы, которая остается неподвижной, — механизм диссипации энергии Нееля.

Каждому из указанных механизмов соответствуют значения постоянных времени  $\tau_B$  и  $\tau_N$ , являющиеся также временами релаксации. На практике, как правило, проявляются одновременно оба механизма потерь.

Броуновскую постоянную времени запишем в виде [28]

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T},$$

где  $\eta$  — коэффициент вязкости магнитной жидкости;  $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$  Дж/К — постоянная Больцмана;  $T$  — абсолютная температура;  $V_H$  — гидродинамический объем частицы, который положим равным ее объему  $V_P = 4\pi R^3 / 3$  для сферических частиц радиуса  $R$ .

Время релаксации Нееля  $\tau_N$  согласно [29] определяется выражением

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp \Gamma}{\Gamma^{1/2}},$$

где  $\Gamma = KV_P / k_B T$ ;  $K$  — постоянная анизотропии, которая в случае частицы из магнетита равна  $23$  кДж/м<sup>3</sup>;  $\tau_0 = 10^{-9}$  с [17].

Полагая, что броуновский процесс и процесс Нееля протекают параллельно, записываем выражение для эффективной постоянной времени в виде

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N}.$$

Расчетные зависимости указанных постоянных времени в функции радиуса  $R$  магнитной частицы показаны на рис. 3 [17]. Как следует из приведенных данных, для частиц размером  $R < 7,5$  нм преобладает механизм диссипации энергии Нееля, так как величина  $\tau$  соответствует меньшей из двух величин,  $\tau_N$  и  $\tau_B$ , и в данном диапазоне  $R$  — величина  $\tau_N$ . Для частиц размером  $R > 7,5$  нм преобладает механизм броуновской диссипации.

Учет зависимости магнитной восприимчивости от величины поля. Соотношение (3) выражает объемную плотность мощности диссипации энергии для частиц одного размера (случая монодисперсности) в пред-

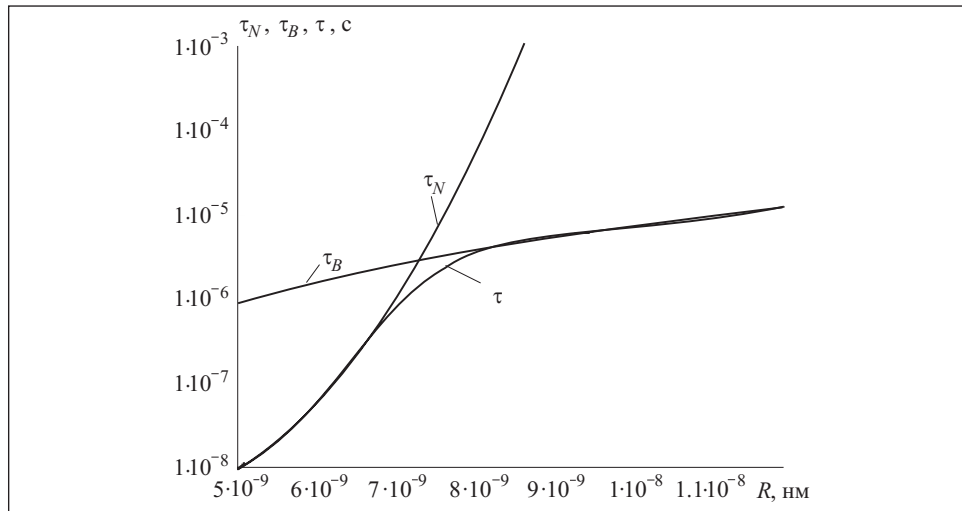


Рис. 3. Зависимость постоянных времени релаксации от радиуса магнитной наночастицы

положении постоянного значения магнитной восприимчивости, т.е. без учета нелинейных магнитных свойств среды. На самом деле магнитная восприимчивость среды  $\chi_0$  зависит от величины внешнего магнитного поля. Для приближенного учета этой зависимости предположим, что намагниченность среды зависит от напряженности поля согласно классической теории Ланжевена [30]:

$$M = M_s L(\xi). \quad (4)$$

Здесь  $L(\xi) = \text{cth } \xi - 1/\xi$  — функция Ланжевена [30], где  $\xi$  — безразмерный параметр,  $\xi = \mu_0 M_d H V_p / k_B T$ ;  $M_d$  — доменная намагниченность магнитной частицы;  $\phi$  — объемная концентрация магнитных частиц в тканях;  $M_s = \phi M_d$  — намагниченность насыщения среды. Используя выражение (4), получаем зависимость магнитной восприимчивости  $\chi_0$  от напряженности поля  $H$  в виде

$$\chi_0(H) = \chi_i \frac{3}{\xi} \left( \text{cth } \xi - \frac{1}{\xi} \right). \quad (5)$$

В (5) исходная магнитная восприимчивость  $\chi_i = (\partial M / \partial H)|_{H \rightarrow 0} = \mu_0 \phi M_d^2 V_p / 3k_B T$  определяется дифференцированием по  $H$  соотношения Ланжевена (4) при условии, что  $H$  стремится к нулю. Подстановка выражения (5) в (3) позволяет учесть эффект насыщения при расчете потерь. Выражение (3) с учетом (5) будем использовать далее при расчете потерь в зоне опухоли.



*Пространственное распределение магнитных наночастиц в опухоли.* Для нагрева опухоли необходимо обеспечить локализацию магнитных наночастиц в этой зоне и достичь требуемого значения их концентрации. Предполагаем, что опухоль имеет форму сферы с радиусом  $R_0$  и центром в точке  $(x_0, y_0, z_0)$ , а распределение объемной концентрации магнитных наночастиц в зоне опухоли описывается пространственной функцией нормального распределения вида

$$\phi(x, y, z) = \phi_{\max} \exp \frac{-[(x-x'_0)^2 + (y-y'_0)^2 + (z-z'_0)^2]}{r_0^2}, \quad (6)$$

где  $r_0$  — характерный размер в функции распределения частиц,  $\phi_{\max}$  — максимальное значение объемной концентрации. Координаты точки максимума концентрации частиц  $(x'_0, y'_0, z'_0)$  в общем случае могут не совпадать с центром опухоли  $(x_0, y_0, z_0)$ . Один из таких случаев будет рассмотрен далее.

Общий объем частиц, находящихся в тканях мыши, вычисляем так:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \phi(x, y, z) dx dy dz = \phi_{\max} (r_0 \sqrt{\pi})^3.$$

Предположим, что в зону опухоли введена магнитная жидкость объемом  $V_{\text{ж}}$  и объемной концентрацией частиц  $\phi_0$ . Тогда из условия равенства объемов частиц получим связь  $\phi_{\max}$  с  $\phi_0$ :

$$V_{\text{ж}} \phi_0 = \phi_{\max} (r_0 \sqrt{\pi})^3 \rightarrow \phi_{\max} = \phi_0 V_{\text{ж}} / (r_0 \sqrt{\pi})^3.$$

На рис. 4 показано распределение магнитных частиц в зоне опухоли в трех различных случаях, исследуемых далее при решении тепловой задачи. Значения параметров  $\phi_{\max}$ ,  $r_0$  выбраны исходя из условия постоянства суммарного объема частиц:  $V_{\text{ж}} \phi_0 = 0,02 \text{ мл} = \text{const}$ .

*Расчет тепловых процессов.* Для расчета нестационарного теплового процесса в объеме мыши применительно к задаче МЖГ используется следующее уравнение теплопереноса в живых тканях [31]:

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \lambda \nabla T + c_b \rho_b \omega_b (T_a - T) + Q_m + P, \quad (7)$$

где  $T$  — локальная температура биологической ткани, изменяющаяся во времени  $t$ ;  $\rho, C, \lambda$  — соответственно плотность, удельная теплоемкость и теплопроводность ткани, зависящие в общем случае от координаты;  $c_b, \rho_b$  — теплоемкость и плотность крови;  $\omega_b$  — скорость кровотока;  $T_a$  — температура артериальной крови;  $Q_m$  — внутритканевый нагрев вследствие

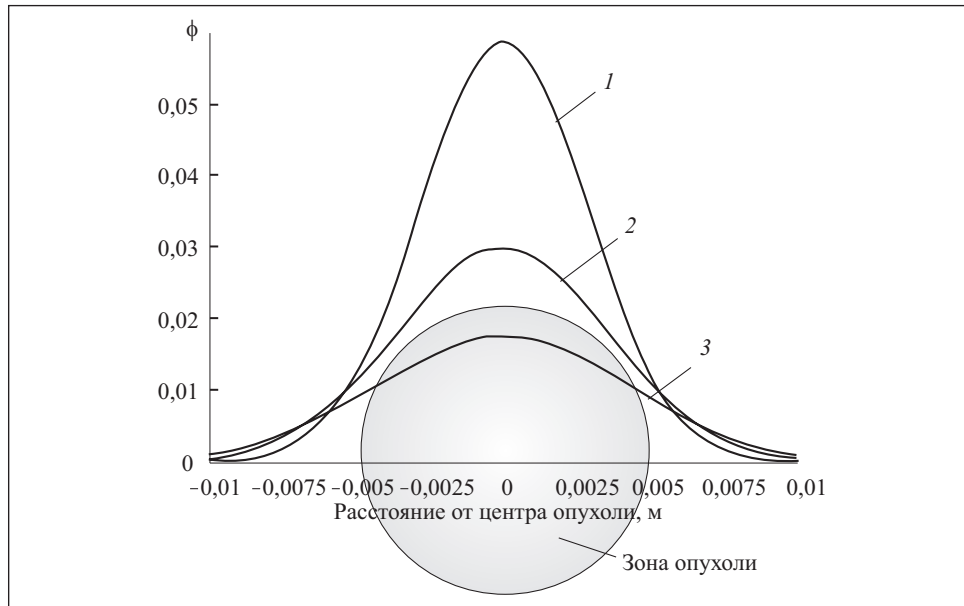


Рис. 4. Распределение концентрации частиц в зоне опухоли: 1 —  $r_0 = 4$  мм,  $\phi_{\max} = 0,06$ ; 2 —  $r_0 = 5$  мм,  $\phi_{\max} = 0,03$ ; 3 —  $r_0 = 6$  мм,  $\phi_{\max} = 0,017$

метаболизма;  $P$  — мощность, выделяемая в единице объема ткани в результате механизма поглощения электромагнитной энергии, рассчитываемая согласно (3) с учетом (5).

В уравнении (7) учитывается передача тепла в биологической среде вследствие теплопроводности и теплообмена, вызванного кровоснабжением тканей, включая источники тепла, связанные с метаболизмом и поглощением магнитными наночастицами электромагнитной энергии. В качестве граничных условий выбрано условие теплоотдачи в окружающую среду:

$$-\lambda \frac{\partial T}{\partial \mathbf{n}} = \alpha (T - T_{\text{ок}}), \quad (8)$$

где  $T_{\text{ок}}$  — температура окружающей среды;  $\mathbf{n}$  — единичный вектор внешней нормали к границе;  $\alpha$  — коэффициент теплоотдачи. В качестве начального условия принята температура тела мыши  $T|_{t=0} = T_0 = 37$  °С.

Тепловая задача (7), (8) решена численно методом конечных элементов с помощью программы Comsol 3.3 [26]. Конечно-элементная сетка, использованная для расчетов, показана на рис. 2, б (см. вклейку).

**Анализ результатов расчета.** Исходные данные для компьютерных расчетов согласно [17, 22, 23, 32, 33] приняты следующие:

Индуктор:

диаметр внутренний /внешний — 30/40 мм;  
 высота 32 мм;  
 расстояние до поверхности мышцы 3 мм;  
 число витков — 5;  
 действующее значение тока  $I = 350$  А;  
 частота тока  $f = 100$  кГц.

Магнитные наночастицы (магнетит):

радиус частицы  $R = 6$  нм;  
 плотность  $\rho = 5180$  кг/м<sup>3</sup>;  
 удельная теплоемкость  $c = 670$  Дж/(кг · К);  
 максимальное значение концентрации  $\phi_{\max} = 0,017; 0,03; 0,06$ .

Теплофизические характеристики:

начальная температура  $T_0 = 37$  °С;  
 температура окружающей среды  $T_{\text{ок}} = 25$  °С;  
 коэффициент теплоотдачи  $\alpha = 3,5$  Вт/(м<sup>2</sup> · К);  
 температура артериальной крови  $T_a = 37$  °С;  
 мощность тепловыделения за счет метаболизма  $Q_m = 540$  Вт/м<sup>3</sup>.

Зона опухоли:

радиус сферы, моделирующей зону опухоли  $R_o = 0,005$  м;  
 расстояние от поверхности мышцы до центра сферы 0,009 м;  
 плотность  $\rho = 1100$  кг/м<sup>3</sup>;  
 теплопроводность  $\lambda = 0,55$  Вт/(м · К);  
 удельная теплоемкость  $c = 4200$  Дж/(кг · К);  
 произведение  $c_b \rho_b \omega_b = 112$  Вт/(м<sup>3</sup> · К).

Вне зоны опухоли:

плотность тканей  $\rho = 1000$  кг/м<sup>3</sup>;  
 теплопроводность тканей  $\lambda = 0,502$  Вт/(м · К);  
 удельная теплоемкость  $c = 4200$  Дж/(кг · К);  
 произведение  $c_b \rho_b \omega_b = 4200$  Вт/(м<sup>3</sup> · К).

Расчетное распределение магнитного поля цилиндрического индуктора в зоне опухоли показано на рис. 5 (см. вклейку). Видно, что при заданном расположении индуктора сверху мышцы напряженность поля на верхней границе опухоли равна 15 кА/м, а на нижней границе — 5 кА/м. При этом коэффициент неоднородности поля составляет

$$k_H = \frac{H_{\max}}{0,5(H_{\max} + H_{\min})} = 1,5.$$

Очевидно, что для получения более равномерного распределения поля в зоне опухоли можно, например, поместить мышь внутрь индуктора.

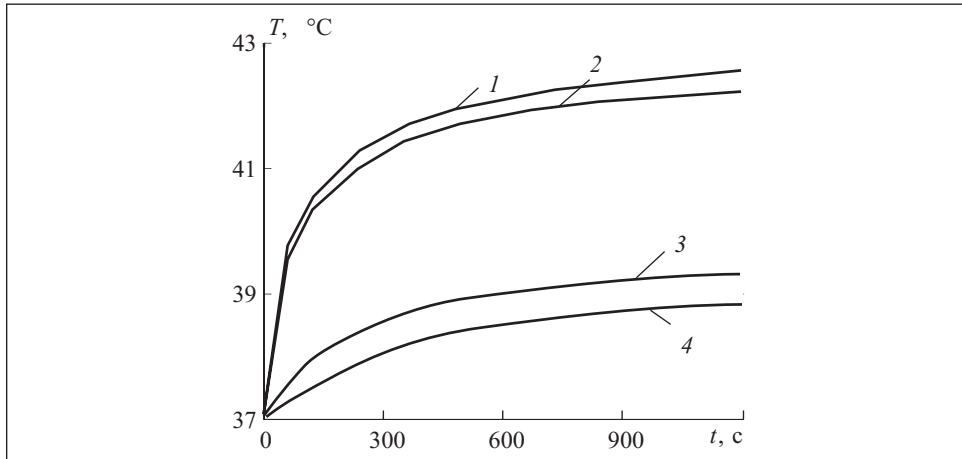


Рис. 8. Изменение во времени температуры в различных пространственных точках, расположенных на линии  $AB$  (см. рис. 7,  $a$ , на вклейке): 1 — точка с максимальной температурой нагрева; 2 — центр зоны опухоли; 3 — нижняя граница опухоли; 4 — поверхность мышцы

*Связь между температурой на поверхности мышцы и в зоне опухоли.* Расчетное распределение удельной мощности потерь в зоне опухоли показано на рис. 6 (см. вклейку) в случае, когда максимальная концентрация частиц находится в центре опухоли и  $\phi_{\max} = 0,03$ ,  $r_0 = 5$  мм (см. рис. 4, кривая 2). Данные, представленные на рис. 6, свидетельствуют о том, что в силу неоднородности распределения магнитного поля, максимум электромагнитных потерь  $P$  находится не в центре опухоли, а смещен в сторону поверхности мышцы приблизительно на 2 мм, что приводит к более неравномерному распределению температуры в зоне опухоли.

Динамика нагрева тканей мышцы в этом случае показана на рис. 7 (см. вклейку) и 8. При выбранных условиях нагрева в течение времени  $t = 1200$  с температура достигает установившегося значения при  $T_{\max} = 42,5$  °С. Точка  $T_{\max}$  находится выше центра опухоли, что обусловлено неравномерным распределением магнитного поля по высоте и, как следствие, электромагнитных потерь, выделяемых в магнитных частицах. Температура на поверхности мышцы в установившемся режиме достигает  $T_{\max} = 40,9$  °С.

Как видно из рис. 8, при  $t > 300$  с температура в зоне опухоли отличается от температуры на поверхности приблизительно на 1,5 °С. Такой результат можно считать теоретической основой для создания аппаратно-программного комплекса, позволяющего средствами компьютерного моделирования определять распределение температуры в зоне опухоли по измеренным значениям температуры на поверхности мышцы.

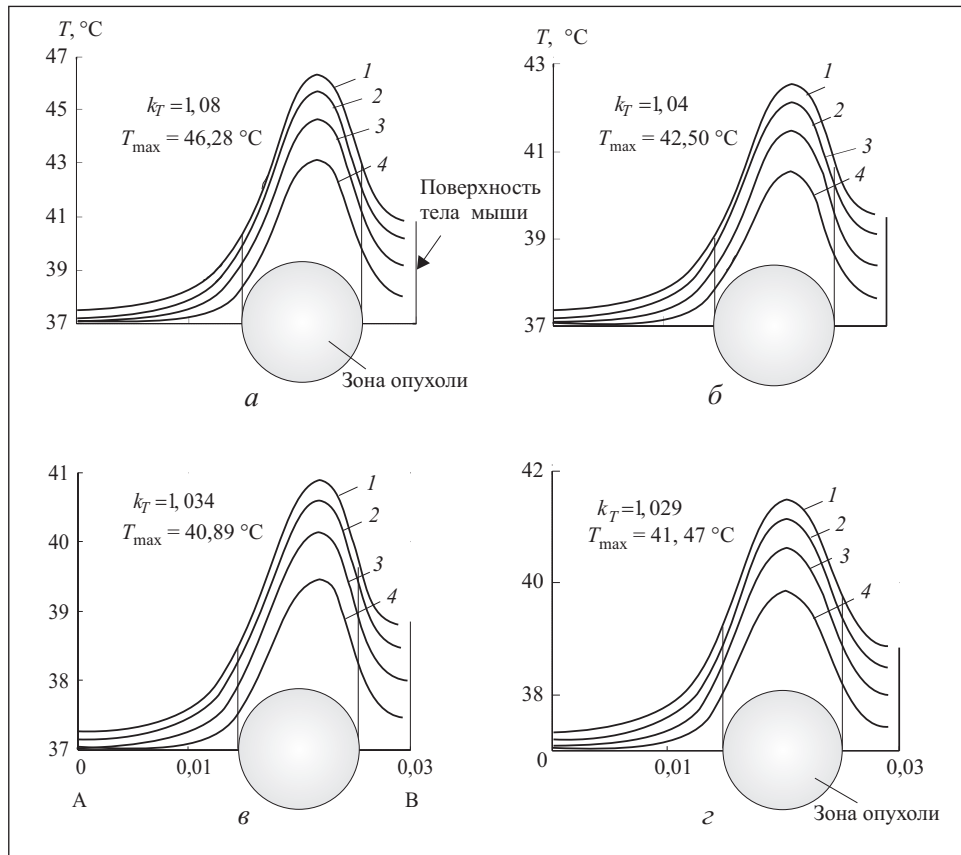


Рис. 9. Пространственное изменение температуры вдоль линии  $AB$  (см. рис. 7,  $a$ , на вклейке) в различные моменты времени  $t$  при различном характере распределения концентрации наночастиц ( $a$ – $в$ ), а также при смещении точки с максимальной концентрацией частиц вниз на 2 мм ( $г$ ):  $a$  —  $\phi_{\max} = 0,06$ ,  $r_0 = 4$  мм;  $б$  —  $\phi_{\max} = 0,03$ ,  $r_0 = 5$  мм;  $в$  —  $\phi_{\max} = 0,017$ ,  $r_0 = 6$  мм;  $г$  —  $\phi_{\max} = 0,03$ ,  $r_0 = 5$  мм; 1 —  $t = 1200$  с; 2 —  $t = 600$  с; 3 —  $t = 300$  с; 4 —  $t = 120$  с

*Неравномерность распределения температуры в зоне опухоли.* Данные, представленные на рис. 8, свидетельствуют о крайне неравномерном распределении температуры в зоне опухоли, в то время как на практике необходимо стремиться к получению равномерного нагрева этой зоны. Для количественной оценки степени неравномерности распределения температуры в опухоли будем использовать коэффициент неоднородности

$$k_T = \frac{T_{\max}}{0,5(T_{\max} + T_{\min})}. \quad (9)$$

Здесь  $T_{\max}$  и  $T_{\min}$  — максимальная и минимальная температура в зоне

опухоли, имеющей в исследуемом случае форму сферы радиусом 5 мм с центром на глубине 9 мм.

Одним из возможных механизмов управления степенью неравномерности температуры является изменение пространственной концентрации частиц в опухоли. Результаты расчета пространственного распределения температуры в зоне опухоли для трех различных вариантов распределения частиц (см. рис. 3, кривые 1—3) представлены на рис. 9, а—в при значениях  $k_T$ , рассчитанных по формуле (9). При большей максимальной концентрации частиц можно получить более высокую температуру, однако более резкий спад температуры на границе зоны опухоли (см. рис. 9, а). В случае относительно равномерного распределения частиц в опухоли наблюдается более равномерное распределение температуры (см. рис. 9, в). Вместе с тем, вследствие снижения общего уровня нагрева для достижения более равномерного распределения температуры потребуется увеличение длительности нагрева.

Как видно из рис. 9, точка максимума температуры смещена вверх, в сторону поверхности мышцы, что связано с увеличением магнитного поля и, как следствие, потерь при приближении к поверхности. Естественно предположить, что смещение кривой распределения концентрации частиц в глубь тела мышцы обеспечит более равномерное распределение температуры в области опухоли. Результаты расчета для этого случая приведены на рис. 9, г. Относительно малое значение  $k_T$  в этом случае свидетельствует о более равномерном нагреве зоны опухоли по сравнению с основным вариантом расчета, представленным на рис. 9, б.

**Выводы.** Описанная математическая модель для исследования магнитных и тепловых процессов в биологических тканях позволяет решать задачи, возникающие при реализации на практике метода МЖГ.

В результате сравнительного анализа изменения во времени температуры в зоне опухоли и на поверхности мышцы установлено существование приблизительно линейной зависимости между значениями этих температур: температура на поверхности на 1—2 °С ниже температуры в зоне опухоли. Полученная информация может стать основой для создания аппаратно-программного комплекса, позволяющего средствами компьютерного моделирования определять распределение температуры в зоне опухоли по измеренным значениям температуры на поверхности мышцы.

Различный характер распределения объемной концентрации частиц в зоне опухоли обуславливает неравномерность нагрева этой зоны. При заданном расположении индуктора для повышения равномерности нагрева опухоли функция распределения в ней концентрации частиц должна быть более полой, а также необходимо обеспечить на практике смещение точки с максимальной концентрацией частиц в глубь опухоли.

Computer modeling and investigation of magnetic and thermal processes taking place at magnetic fluid hyperthermia are carried out on a physical model of a mouse. Numerical modeling includes computation of magnetic field of the cylindrical inductor, estimation of magnetic losses in tissues with magnetic nanoparticles distributed according to given law with following computation of a temperature field. The computation results reveal the relation between temperature on the surface of a mouse body and tumour temperature. The distribution of magnetic particles that provides more uniform heating of the tumour zone is obtained.

1. Горбик П. П., Чехун В. Ф., Шпак А. П. Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокомпозитов и нанороботов. // Матеріали другої української конф. «Нанорозмірні системи: будова, властивості, технології». 21—23 листопада 2007 р. — Київ : вид. Ін-ту металофізики НАН Укр., 2007. — С. 422.
2. Розенфельд Л. Г., Москаленко В. Ф., Чекман И. С., Мовчан Б. А. Нанотехнологии, наномедицина: перспективы научных исследований и внедрения их результатов в медицинскую практику. // Украинський медичний часопис. — 2008. — № 5. — С. 63—68.
3. Налескіна Л. А., Бородай Н. В., Чехун В. Ф. Сьогодення та перспективи створення наносистем спрямованої доставки лікарських препаратів до пухлинних клітин. // Онкологія. — 2009. — **11**, № 3. — С. 166—173.
4. Jordan A., Wust P., Scholz R. et al. Magnetic Fluid Hyperthermia // Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Edited by U. Hafeli, W. Schütt, J. Teller and M. Zborowski. — NY : Plenum Press, 1997. — 569 p.
5. Jordan A., Scholz R., Wust P. et al. Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH): Cancer Treatment with AC Magnetic Field Induced Excitation of Biocompatible Superparamagnetic Nanoparticles // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 1999. — Vol. 201, Issues 1—3. — P. 413—419.
6. Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K. et al. Presentation of a New Magnetic Field Therapy System for the Treatment of Human Solid Tumors with Magnetic Fluid Hyperthermia // Ibid. — 2001. — Vol. 225, Issues 1—2. — P. 118—126.
7. Thiesen B., Jordan A. Clinical Application of Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia. // Int. Journal of Hyperthermia. — 2008. — Vol. 24, Issue 6. — P. 467—474.
8. Magnetism in Medicine: A Handbook, Second Edition. / Ed. by A. Wilfried and H. Nowak. — Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. — 2007. — 96 p.
9. <http://www.cancer.gov> — U.S. National Cancer Institute.
10. Никофоров В. Н. Магнитная индукционная гипертермия. // Изв. вузов. Физика. — 2007. — **50**, № 9. — С. 60—72.
11. Hergt R., Dutz S. Magnetic Particle Hyperthermia — Biophysical Limitations of a Visionary Tumour Therapy. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 2007. — Vol. 311, Issue 1. — P. 187—192.
12. Zeng Q., Baker I., Loudis J. A. et al. Fe/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Oxide Nanocomposite Particles with Large Specific Absorption Rate for Hyperthermia. // Appl. Phys. Letters. — 2007. — Vol. 90, Issue 23.
13. Zhang D., Du Y. The Biocompatibility Study of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Magnetic Nanoparticles Used in Tumor Hyperthermia // Proc. of the 1st IEEE Int. Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems, NEMS'06. — 2006. — [http://ieeexplore.ieee.org/xpl/freeabs\\_all.jsp?arnumber=4134966](http://ieeexplore.ieee.org/xpl/freeabs_all.jsp?arnumber=4134966)
14. Philips J. L. A Topical Review of Magnetic Fluid Hyperthermia. // Journal of Science and Health at the University of Alabama. — 2005. — Vol. 3. — P. 14—18.
15. Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S. K., Dobson J. Applications of Magnetic Nanoparticles in Biomedicine. Topical Review. // Journal of Physics D: Appl. Phys. — 2003. — Vol. 36. — R167—R181.
16. Atkinson W. J., Brezovich I. A., Chakraborty D. P. Usable Frequencies in Hyperthermia with Thermal Seeds. // IEEE Trans. Biomed. Eng. — 1984. — Vol. B.ME 31. — P. 70—75.

17. *Rosensweig R. E.* Heating Magnetic Fluid with Alternating Magnetic Field. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. — 2002. — Vol. 252. — P. 370—374.
18. *Hergt R., Andra W., d'Ambly C. G. et al.* Physical Limits of Hyperthermia Using Magnetite Fine Particles. //IEEE Trans. on Magnetics. — 1998. — Vol. 34, No. 5. — P. 3745—3754.
19. *Ramanujan R. V., Lao L. L.* Magnetic Particles for Hyperthermia Treatment of Cancer. // Proc.of the First International Bioengineering Conference. Ed. by F.K. Fuss, S.L.Chia, S.S. Venkatraman, S.M. Krishnan and B.Schmidt. — Singapore, 2004. — 69 p.
20. *Debye P.* Polar Molecules. — NY : The Chemical Catalog Company, Printed by Dover Publications, 1929.
21. *Rosensweig R. E., Kaiser R., Miskolczy G.* Viscosity of Magnetic Fluid in a Magnetic Field // Journal of Colloid and Interface Science. — 1969. — Vol. 29, № 4. — P. 680—686.
22. *Lang J., Erdmann B., Seebass M.* Impact of Nonlinear Heat Transfer on Temperature Control in Regional Hyperthermia // IEEE Trans. on Biomedical Engineering. — 1999. — Vol. 46, No. 9. — P. 1129—1138.
23. *Trakic A., Liu F., Crozier S.* Transient Temperature Rise in a Mouse Due to Low-frequency Regional Hyperthermia // Physics in Medicine and Biology. — 2006. — No. 51. — P. 1673—1691.
24. *Кучерявая И. Н.* Компьютерное исследование тепловых процессов при магнито-жидкостной гипертермии. // Электрон. моделирование. — 2009. — **31**, № 2. — С. 95—106.
25. *Подольцев А. Д., Кучерявая И. Н.* Элементы теории и расчета электромагнитных процессов в проводящих средах. — Киев : Ин-т электродинамики НАН Украины, 1999. — 363 с.
26. *Comsol Multiphysics 3.3* — <http://www.comsol.com>
27. *Шлюomis М. И.* Магнитные жидкости. //УФН. — 1974. — **112**, вып. 3. — С. 427—456.
28. *Frenkel J.* The kinetic theory of liquids. — NY, 1955.
29. *Brown W. F.* Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle. // Phys. Rev. — 1963. — Vol. 130, Issue 5. — p. 1677—1686.
30. *Боровик Е. С., Еременко В. В., Мильнер А. С.* Лекции по магнетизму. — М. : Физматлит, 2005. — 512 с.
31. *Pennes H. H.* Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. //Journal App. Physiol. — 1948. — No. 1. — P. 93—122.
32. *Vagaria H. G., Johnson D. T.* Transient Solution to the Bioheat Equation And Optimization for Magnetic Fluid Hyperthermia Treatment. //Intern. Journal of Hyperthermia. — 2005. — Vol. 21(1). — P. 57—75.
33. *Maenosono S., Saita S.* Theoretical Assessment of FePt Nanoparticles as Heating Elements for Magnetic Hyperthermia //IEEE Trans. on Magnetics. — 2006. — Vol. 42, No. 6. — P. 1638—1642.

Поступила 14.07.09

*ПОДОЛЬЦЕВ Александр Дмитриевич, д-р техн.наук, вед. науч. сотр. Ин-та электродинамики НАН Украины. В 1974 г. окончил Киевский политехнический ин-т. Область научных исследований — моделирование процессов в проводящих и диэлектрических средах со сложной структурой, а также в биологических системах.*

*КУЧЕРЯВАЯ Ирина Николаевна, канд. техн. наук, ст. науч. сотр. Ин-та электродинамики НАН Украины. В 1982 г. окончила Киевский государственный университет им. Т.Г. Шевченко. Область научных исследований — математическое моделирование и компьютерный расчет электротепловых процессов в электротехнических и технологических устройствах, а также компьютерное моделирование для биофизических приложений.*