

УДК 535.4, 681.7

РАДИОЧАСТОТНЫЙ НАГРЕВ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

А. А. Григорьев^{1,2}, М. С. Григорьева^{1,2}, Ю. В. Каргина^{2,3}, А. Ю. Харин²,
И. Н. Завестовская^{1,2}, А. П. Канавин^{1,2}, В. Ю. Тимошенко^{1,2,3}

Исследовано тепловыделение при электромагнитном высокочастотном (ВЧ) нагреве суспензий твердых наночастиц (НЧ) в электролите с проводимостью физиологического раствора. Показано, что для расчёта нагрева коллоидного раствора НЧ в электролите необходим учёт вклада двойного электрического слоя, образующегося вблизи их поверхности, а эффективность нагрева определяется удельной электропроводностью НЧ и соотношением частоты радиочастотного излучения и электропроводности электролита. Определена оптимальная для гипертермии электропроводность НЧ на основе кремния в зависимости от частоты ВЧ излучения.

Ключевые слова: гипертермия, наночастицы, высокочастотное электромагнитное поле, физиологические растворы.

Введение. В настоящее время твердые наночастицы (НЧ) находят широкие области применения в биомедицине при разработке новых методов ранней диагностики и адресной терапии социально значимых заболеваний [1–3]. Одной из таких областей является гипертермия злокачественных образований [4]. Гипертермия – это метод терапии, основанный на локальном нагреве тканей в теле человека под воздействием внешних полей до температуры, достаточной для их термического поражения. Использование НЧ, способных накапливаться в опухоли и осуществлять нагрев близлежащих тканей, например, при воздействии ВЧ электромагнитного излучения, имеет широкие возможности в гипертермии злокачественных образований [5–7]. Варианты применения

¹ ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53; e-mail: grigoriev.andrej2013@yandex.ru.

² НИЯУ «МИФИ», 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31.

³ МГУ им. М. В. Ломоносова, 119991 Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2.

различных НЧ для нагрева растворов электролитов под действием радиочастотного (ВЧ) или сверхвысокочастотного (СВЧ) излучения обсуждаются в [1–11]. Обзор физических механизмов нагрева наноматериалов при воздействии ВЧ электромагнитных полей для гипертермии опухолей приведён в [7, 11].

В работе исследуется процесс выделения тепла вблизи твердотельной НЧ, помещённой в раствор электролита, в переменном электрическом поле радиочастотного диапазона с учётом эффекта изменения электропроводности электролита и неоднородности электрического поля, вызванных образованием двойного электрического слоя вблизи её поверхности. Показано, что учёт изменения свойств электролита существенным образом изменяет тепловыделение вблизи НЧ. Предложенная модель позволяет осуществить выбор оптимальных параметров НЧ и радиочастотного излучения при их использовании в биомедицине для гипертермии опухолей.

Нагрев наночастиц в электролите высокочастотным электромагнитным полем. Для характерных частот излучения, используемого при ВЧ и СВЧ нагреве, характерная длина волны электромагнитного поля и глубина скин-слоя в электролите и материале НЧ, как правило, гораздо больше всех геометрических размеров задачи. В этом случае электрическое поле можно считать потенциальным $\vec{E}(\vec{r}) = -\text{grad}(\varphi(\vec{r}))$, где $\varphi(\vec{r})$ – потенциал электрического поля в среде, и его распределение можно находить в квазистатическом приближении. При этом задача нахождения распределения поля становится эквивалентной задаче о поляризуемости НЧ и возмущённой ею среды в однородном внешнем электрическом поле \vec{E} [12]:

$$\begin{aligned} \text{div}(\varepsilon(\vec{r}) \cdot \text{grad}\varphi(\vec{r})) &= 0, \\ \varepsilon(\vec{r}) &= \varepsilon'(\vec{r}) + \frac{4\pi i\sigma(\vec{r})}{\omega}, \\ \varphi(\vec{r}) &= -\vec{E}\vec{r} + \frac{\vec{P}\vec{r}}{r^3} + \dots, \quad r \rightarrow \infty, \end{aligned} \quad (1)$$

где $\varepsilon'(\vec{r})$ – значение действительной части диэлектрической проницаемости среды, $\sigma(\vec{r})$ – её удельная электропроводность, \vec{E} – значение электрического поля в среде на больших расстояниях от НЧ, \vec{P} есть наведённый дипольный момент, который определяется поляризуемостью НЧ и возмущённой среды.

Полное тепловыделение в системе определяется джоулевыми потерями как интеграл по всему объёму системы. В случае потенциального поля можно выделить вклад в полные потери, вносимый наночастицей:

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

где Q_{el} – тепловыделение во всём объёме системы в отсутствие НЧ, равное

$$Q_{\text{el}} = \frac{1}{2} \sigma_{\text{el}} |\vec{E}_0|^2 V, \quad (3)$$

где σ_{el} – проводимость электролита вдали от наночастицы, V – объём среды, \vec{E}_0 – амплитуда переменного электрического поля в среде. Вклад в джоулевы потери, обусловленный присутствием наночастицы и вызванной ею неоднородностью среды, в квазистатическом приближении в однородном внешнем поле может быть представлен в виде [10]:

$$q_p = \frac{1}{2} \varepsilon_{\text{el}} \cdot \omega \cdot \text{Im}(\vec{E}^* \vec{P}) + \frac{2\pi}{3} \sigma_{\text{el}} \cdot \text{Re}(\vec{E}^* \vec{P}), \quad (4)$$

где ε_{el} и σ_{el} – действительная часть диэлектрической проницаемости электролита и его проводимость, соответственно, вектор \vec{P} – суммарный наведённый дипольный момент НЧ и возмущённой среды в поле, равном \vec{E}_0 на больших расстояниях от НЧ.

В данной работе мы считаем, что неоднородность диэлектрической проницаемости среды обусловлена изменением её электропроводности за счёт адсорбции ионов на поверхности НЧ и образованием вблизи неё двойного электрического слоя. Для сферически-симметричных НЧ, двойной слой также является сферически-симметричным и его вклад в проводимость можно представить в виде [13]:

$$\sigma(r) = \sigma_{\text{el}} + \sigma_s \frac{a_p}{r} \exp\left(-\frac{r - a_p}{L_D}\right), \quad (5)$$

где a_p и L_D – радиус НЧ и длина дебаевского экранирования в растворе электролита, σ_s – проводимость электролита вблизи поверхности НЧ, которая в случае моновалентного электролита есть [13]:

$$\sigma_s = \frac{\sigma_{\text{el}}}{\mu_+/\mu_- + 1} \left[\frac{\mu_+}{\mu_-} \exp\left(-\frac{e\zeta}{k_B T}\right) + \exp\left(\frac{e\zeta}{k_B T}\right) \right], \quad (6)$$

здесь ζ – электрокинетический дзета-потенциал, μ_+ и μ_- – подвижности положительных и отрицательных ионов в среде.

Электрическое поле и потенциал с учётом возмущений проводимости среды, определяемой соотношениями (5), (6), находилось с помощью численного решения уравнений (1). Из асимптотического поведения решения определялся наведённый дипольный момент \vec{P} и с помощью (4) находились вклад активных и реактивных потерь, обусловленных присутствием НЧ. В модели есть несколько параметров, которые варьировались: частота радиочастотного излучения, электропроводность вещества НЧ и электролита, дзета-потенциал и размер НЧ.

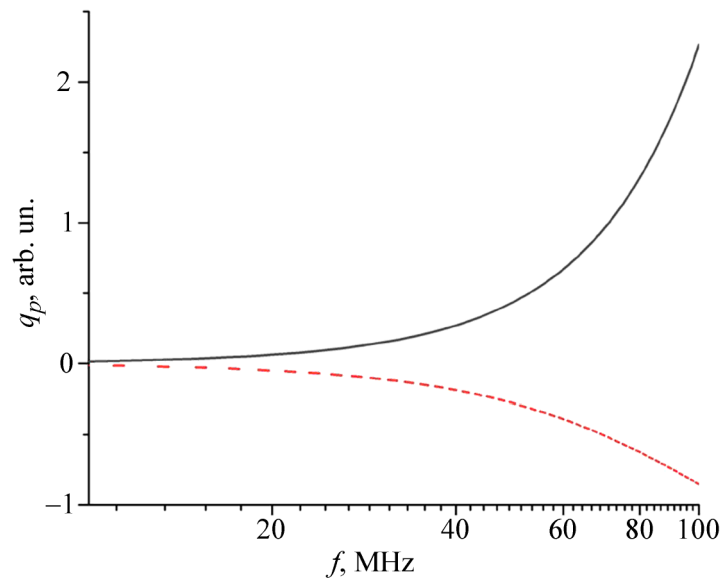


Рис. 1: Рассчитанные зависимости тепловыделения q_p от частоты ВЧ поля с учетом двойного слоя вблизи НЧ кремния (сплошная линия) и без его учета (штриховая линия).

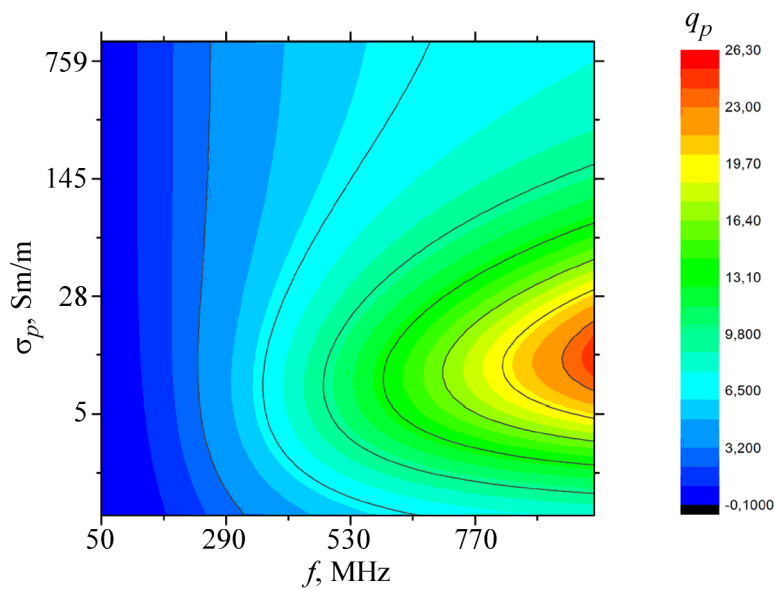


Рис. 2: Зависимость тепловыделения q_p от частоты ВЧ поля и удельной электропроводности материала кремниевой НЧ радиуса $a_p = 10$ нм при $\zeta = -20$ мВ в электролите с проводимостью $\sigma_{el} = 1$ См/м.

Прежде всего, отметим, что образование двойного слоя вблизи поверхности НЧ существенным образом изменяет величину наведённого дипольного момента. На рис. 1 сплошной линией показана рассчитанная зависимость тепловыделения от НЧ из кремния в зависимости от частоты внешнего поля. Для сравнения там же пунктирной линией представлена такая же зависимость при отсутствии двойного слоя. В однородной среде дипольный момент сферической НЧ во внешнем поле есть [12]:

$$\vec{P} = a_p^3 \frac{\varepsilon_p - \varepsilon_{el}}{\varepsilon_p + 2\varepsilon_{el}} \vec{E}, \quad (7)$$

где ε_p – действительная часть диэлектрической проницаемости вещества НЧ.

Амплитуда поля E_0 определяется условиями его возбуждения. Пусть, например, электролит с НЧ представляет собой тонкий слой, заключённый между двумя электродами на расстоянии d , тогда поле E_0 в среде есть:

$$E_0 = \frac{1}{\varepsilon'_w + \frac{4\pi i \sigma_{el}}{\omega}} \frac{U}{d}, \quad (8)$$

где U – разность потенциалов между электродами.

Для ВЧ полей и физиологических растворов $\sigma_{el} \gg \omega$, тогда из (8) имеем оценку $E_0 \approx \frac{\omega U}{4\pi i \sigma_{el} d}$.

Для примера проведён расчёт для НЧ кремния размером $a_p = 10$ нм с $\sigma_p = 1$ См/м в среде с $\sigma_{el} = 1$ См/м, что соответствует проводимости внутриклеточной цитоплазмы [14], дзета-потенциал полагался $\zeta = -20$ мВ, а дебаевская длина $L_D = 1.1$ нм. Видно, что численное решение задачи дает положительный эффект нагрева, что хорошо согласуется с данными эксперимента для НЧ кремния [7].

Как видно из рис. 1 учёт двойного слоя изменяет не только абсолютную величину q_p , но также знак вклада НЧ в тепловыделение. Отметим, что в расчётах учтено, что с ростом частоты амплитуда электрического поля в среде, генерируемого источником для рассматриваемой проводимости среды, меняется пропорционально ω/σ_{el} .

На рис. 2 приведена зависимость величины q_p от частоты ВЧ поля и удельной электропроводности НЧ кремния радиусом $a_p = 10$ нм при $\zeta = -20$ мВ в электролите с проводимостью $\sigma_{el} = 1$ См/м. Видно, что при достаточно высокой частоте внешнего поля в тепловыделении имеется широкий максимум в области проводимости наночастиц $\sigma_{el} = 5 \div 10$ См/м. Отметим, что такое значение проводимости характерно для дополнительно легированного пористого кремния [15].

Заключение. Развита модель, учитывающая процессы тепловыделения в электролите в присутствии твердотельных наночастиц. Показана существенная роль двойного

слоя на поверхности наночастиц в процессе тепловыделения под действием высокочастотных полей. Определена удельная электропроводность наночастиц в зависимости от частоты поля для эффективной гипертермии. Показано, что для эффективной высокочастотной локальной гипертермии проводимость материала наночастиц должна быть порядка 5–10 См/м, что характерно для легированного пористого кремния.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-02-00861 и РНФ (проект № 19-72-30012).

Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] R. B. Gupta, U. B. Kompella, *Nanoparticle Technology for Drug Delivery* (New York, Taylor & Francis, 2006).
- [2] E. S. Day, J. G. Morton, J. L. West, *J. Biomech. Eng.* **131**(7), 074001 (2009). DOI: 10.1115/1.3156800.
- [3] A. V. Kabashin, A. Singh, M. T. Swihart, et al., *ACSNANO* **13**(9), 9841 (2019). DOI: 10.1021/acsnano.9b04610.
- [4] V. A. Oleshchenko, A. Yu. Kharin, A. F. Alykova, et al., *Applied Surface Science* **516**, 145661 (2020). DOI: 10.1016/j.apsusc.2020.145661.
- [5] J. Cardinal, J. R. Klune, E. Chory, et al., *Surgery* **144**, 125 (2008). DOI: 10.1016/j.surg.2008.03.036.
- [6] C. J. Gannon, C. R. Patra, R. Bhattacharya, et al., *Journal of nanobiotechnology* **6**(2), (2008). DOI: 10.1186/1477-3155-6-2.
- [7] K. P. Tamarov, L. A. Osminkina, S. V. Zinovyev, et al., *Sci. Rep.* **4**, 7034 (2014). DOI: 10.1038/srep07034.
- [8] E. S. Glazer, K. L. Massey, C. Zhu and S. A. Curley, *Surgery* **148**, 319 (2010). DOI: 10.1016/j.surg.2010.04.025.
- [9] D. E. Kruse, D. N. Stephens, H. A. Lindfors, et al., *IEEE transactions on bio-medical engineering* **58**(7), 2002 (2011). DOI: 10.1109/TBME.2011.2124460.
- [10] K. P. Tamarov, A. P. Kanavin, V. Yu. Timoshenko, et al., *SPIE, the International Society for Optical Engineering* **9737**, 973706 (2016). DOI: 10.1117/12.222281.
- [11] X. Liu et al., *Applied Physics Reviews* **2**(1), 011103 (2015). DOI: 10.1063/1.4915002.
- [12] Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц, *Теоретическая физика. Т. 8. Электродинамика сплошных сред* (Наука, Москва, 1982).
- [13] С. С. Духин, *Электропроводность и электрокинетические свойства дисперсных систем* (Наукова думка, Киев, 1975).
- [14] K. Wang, Y. Zhao, D. Chen, et al., *Sci Data* **4**, 170015 (2017). DOI: 10.1038/sdata.2017.15.

- [15] S. P. Rodichkina, T. Nychporuk, A. Pastushenko, V. Yu. Timoshenko, Phys. Status Solidi RRL **12**(7), 1800224 (2018). DOI: 10.1002/pssr.201800224.

Поступила в редакцию 25 декабря 2020 г.

После доработки 26 апреля 2021 г.

Принята к публикации 27 апреля 2021 г.