

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА»

Физический факультет

Кафедра магнетизма

Выпускная квалификационная работа

**«Нагрев магнитных наночастиц в переменном магнитном
поле»**

Работу выполнил:

студент 419 группы

Малиновский Даниил

Научный руководитель

к.ф.-м.н., ассистент

Макарова Людмила Александровна

Зав. кафедрой магнетизма

Д.ф.-м.н., профессор Перов Н.С.

Москва

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	4
1.1 Требования к процессу	4
1.2 Экспериментальные данные.....	5
1.3 Механизмы нагрева	6
1.4 Частотная зависимость	9
ГЛАВА 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ	12
2.1 Нагрев опухоли.....	12
2.1.1 Без учета теплообмена с окружающей средой.....	12
2.1.2 С учетом теплообмена с окружающей средой.....	12
2.2 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных ферромагнитных частиц.....	16
2.3 Эффект вязко-упругости несущей жидкости	20
2.4 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах не броуновских взаимодействующих частицах.....	21
2.4.1 Пространственно неподвижные 2 частицы с заданным взаимным расположением.....	22
2.4.2 Пространственно-неподвижные N частиц с заданным взаимным расположением (объёмно-центрированная решетка).....	25
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	26
3.1 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных ферромагнитных частиц.....	26
3.2 Эффект вязко-упругости несущей жидкости.....	29
3.3 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах не броуновских взаимодействующих частицах.....	31
3.3.1 Пространственно-неподвижные 2 частицы с заданным взаимным расположением	31
3.4 Нагрев опухоли	35
ВЫВОДЫ	37
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	38

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из главных и актуальных проблем. Гипертермический метод является наиболее перспективным и все более распространенным методом. Гипертермическая онкология - это направление в лечении злокачественных опухолей с использованием высокой температуры. Раковые клетки более чувствительны к теплу, чем нормальные клетки. На тканевом уровне опухоли имеют дезорганизованную сосудистую систему, из-за чего их способность рассеивать тепло снижается. [1].

Один из подвидов термоонкологии: магнитная гипертермия - это метод локального нагрева ткани до температуры около 42-46 °С с использованием магнитных наночастиц, подвергаемых воздействию внешнего переменного магнитного поля. [1].

Существует три основных механизма нагрева наноразмерных ферромагнитных частиц переменным полем. Первый связан с вращением тела частицы в переменном поле и обусловлен его вязким взаимодействием с окружающей средой. Этот механизм называется броуновским механизмом. Второй механизм обусловлен внутренним перемагничиванием однодоменной частицы и изменением ориентации ее магнитного момента относительно тела частицы. Он называется неелевским [2].

Эти механизмы тепловыделения характерны для однодоменных частиц с размерами от нескольких нанометров до нескольких десятков нанометров. В случае частиц с размерами порядка ста нанометров и более возможен третий механизм, связанный с изменением ориентации и величины магнитного момента частицы под воздействием поля - это механизм гистерезисных потерь.

В работе разработана математическая модель, учитывающая различные механизмы перемагничивания наноразмерных магнитных частиц. Показано изменение “нагрева” в зависимости от механизма перемагничивания, а также от формы частиц, их концентрации и свойств несущей жидкости.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Требования к процессу

Чтобы исследовать процесс магнитной гипертермии, необходимо изучение механизмов перемагничивания магнитных наночастиц, а также выяснение необходимых и достаточных условий для выделения тепла в данном процессе.

Магнитная гипертермия в настоящее время перешла от экспериментальной стадии к клиническому применению. Первые эксперименты с использованием магнитных материалов для гипертермии были проведены в 1957 году. Gilchrist et al. [3] обрабатывали различные образцы опухолевой ткани с внедренными наночастицами $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ размером 20-100 нм в переменном магнитном поле с частотой 1,2 МГц. Это послужило толчком для многочисленных работ, описывающих различные схемы с использованием различных материалов и величин приложенных магнитных полей, различные методы синтеза, а также доставки наночастиц.

Во множестве работ показана эффективность этого метода при лечении животных. В медицинских исследованиях, проведенных на мелких животных в различных экспериментальных условиях, было обнаружено, что доля некроза опухоли зависит от уровня тепловыделения и характера распределения частиц в объеме опухоли. [8, 9, 10, 11]

Но большинство лабораторных экспериментов на животных имитируют такие параметры условий, которые нельзя использовать при работе с больными людьми. Например, частота и индукция приложенного переменного магнитного поля ограничены возможными побочными реакциями организма на высокочастотные магнитные поля (возбуждение периферических и скелетных мышц, возможное возбуждение сердца при индуктивном нагревании ткани). Допустимые диапазоны частот и амплитуд: $f = 0,05 - 1,2$ МГц и $H = 0 - 15$ кА/м. В большинстве случаев снижение индукции или

частоты переменного магнитного поля до безопасного уровня приводит к значительному уменьшению тепловыделения материала и снижению температуры [4, 5, 6, 7].

Так же необходимо учитывать, что у людей более сильный кровоток в опухолевой ткани. Поэтому в медицинской практике используется эмпирическое правило, а именно, скорость тепловыделения должна составлять около 100 мВт/см³ в области опухолевой ткани, и эта приблизительная оценка в большинстве случаев является удовлетворительной [4].

Ещё применение магнитной гипертермии ограничено из-за сопутствующего нагревания здоровых тканей [4]. Большинство нормальных тканей не повреждаются при нагревании в течение 1 часа при температуре 44°C, за исключением нервной ткани. Необратимое повреждение происходит в ткани центральной нервной системы после ее нагревания при температуре 42,0—42,5°C в течение более 40-60 минут.

Сверхмалые (~10 нм) однодоменные частицы оксида железа чаще всего используются для магнитной гипертермии. Терапевтически значимое поглощение энергии этими частицами достигается в полях с относительно небольшой (~100 Э) амплитудой [11].

1.2 Экспериментальные данные

В дополнение к медицинским исследованиям, в которых рассматривались критерии эффективности магнитной гипертермии при лечении, также проводились физические эксперименты эффекта нагрева магнитных наночастиц в переменном магнитном поле.

Эти эксперименты позволяют качественно определить тип временной зависимости изменения температуры во внешнем переменном магнитном поле. Это связано с тем, что большая часть работ выполняется при больших значениях амплитуды внешнего переменного магнитного поля (рисунок 1:

величина амплитуды составляет 28 кА/м, что примерно в 2 раза больше рекомендуемого безопасного значения), а распространение тепла и локальный нагрев в клеточной среде значительно отличаются от условий эксперимента. [28, 29, 30]

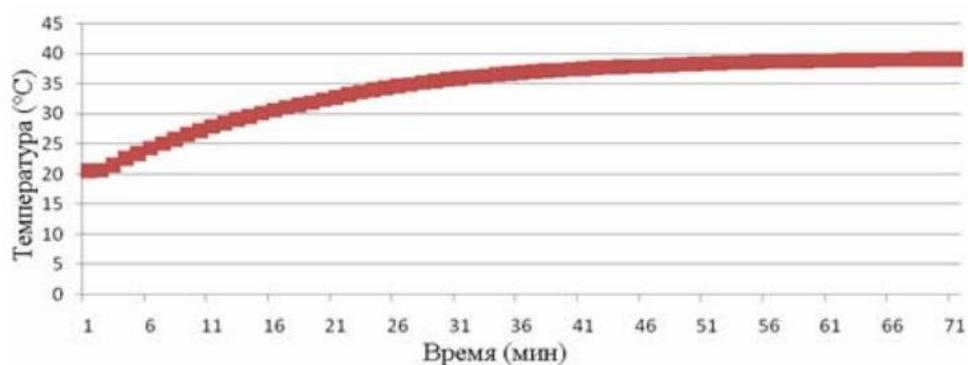


Рисунок 1. Временная зависимость изменения температуры во внешнем переменном магнитном поле при магнитном поле 28 кА/м. [28]

1.3 Механизмы нагрева

Теперь давайте рассмотрим причины нагрева. Существует три механизма нагрева частиц в переменном магнитном поле: неелевы, броуновские и гистерезисные потери. Вклад каждого из них в общую мощность теплопотерь зависит от размера и формы наночастиц (рисунок 2).

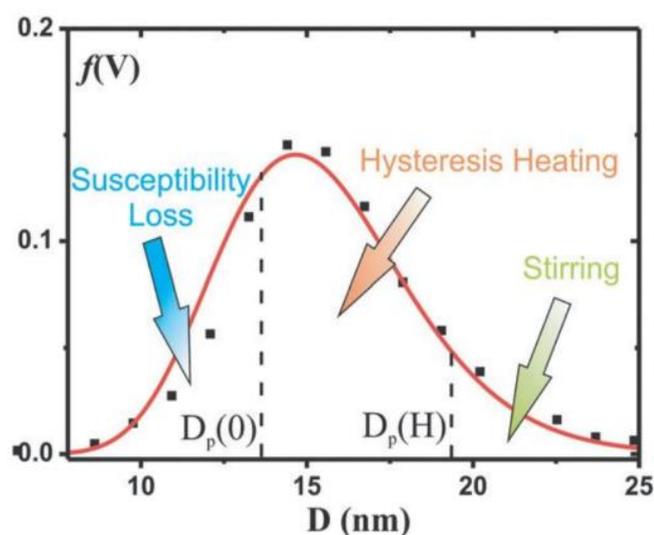


Рисунок 2: Зависимость тепловых потерь в переменном магнитном поле от диаметра частицы для частиц магнетита. $D_p(0)$, $D_p(H)$ – границы диапазона, в котором преобладают потери на гистерезис. [2]

Механизм нагрева, основанный на механизме броуновской релаксации, существенен для крупных наночастиц, когда становятся заметными эффекты, связанные с рассеиванием энергии при вращении частиц и соответствующем трении (рисунок 3).

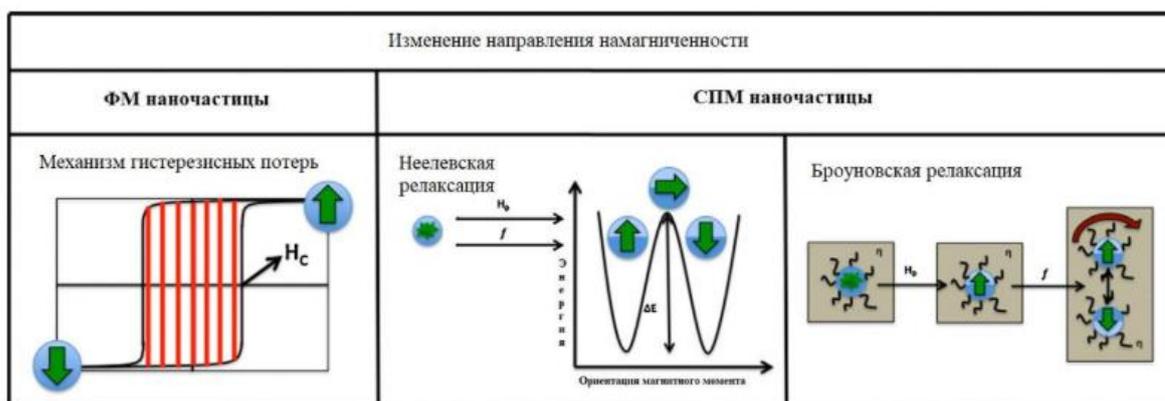


Рисунок 3: Изменение направления намагниченности при выделении тепла под действием переменного магнитного поля (H_0 , f). Слева механизм гистерезисных потерь при выделении тепла ферро- и ферримагнитными наночастицами. В центре и справа соответственно неелевский и броуновский механизмы релаксации при выделении тепла суперпарамагнитными наночастицами. [2]

Механизм нагрева, основанный на неелевском релаксационном процессе, осуществляется за счет перемагничивания системы частиц в однодоменном состоянии под действием переменного магнитного поля.

Наконец, гистерезисные потери доминируют в многодоменных частицах и связаны с мощностью, рассеиваемой во время цикла перемагничивания. Эти потери определяются площадью петли гистерезиса, т.е. они зависят от намагниченности насыщения и коэрцитивной силы.

Многодоменные частицы с самыми высокими значениями намагниченности насыщения и коэрцитивного поля более эффективно выделяют тепло. Чтобы использовать максимальную тепловую мощность, образец должен достичь магнитного насыщения, что подразумевает использование высоких полей H_0 . Однако напомним, что частота и индукция приложенного переменного магнитного поля ограничены возможными побочными реакциями организма на высокочастотные магнитные поля.

Как уже было показано рядом исследователей, наночастицы Fe_3O_4 диаметром 13 нм демонстрируют более высокие значения мощности нагрева, чем частицы размером 300-400 нм, даже при меньшей коэрцитивной силе.

Это связано с тем, что суперпарамагнитные наночастицы могут использовать другие механизмы для отвода тепла, и их эффективность нагрева может быть выше, даже если их коэрцитивная сила близка к нулю. Неелевский и броуновский механизмы характерны для суперпарамагнитных наночастиц.

Неелевский механизм релаксации напрямую зависит от величины анизотропии энергетического барьера (ΔE), который необходимо преодолеть, чтобы изменить намагниченность частицы при приложении переменного магнитного поля (B_0, f). Это значение зависит от двух основных параметров: внутренней анизотропии частицы и объема частицы.

Механизм броуновской релаксации зависит от способности наночастицы изменять направление намагничивания путем физического вращения в среде. Возможность вращения в среде зависит от двух параметров: вязкости среды и общего диаметра частицы.

1.4 Частотная зависимость

Для использования существующих методов нагрева наночастиц в переменном магнитном поле для их использования в магнитной гипертермии необходимо знать зависимость тепловых свойств частиц от параметров переменного магнитного поля. Одной из таких характеристик является объемная рассеиваемая мощность [2]. Из первого закона термодинамики для единицы объема системы постоянной плотности верно:

$$dU = \delta Q + \delta W$$

где U – внутренняя энергия, Q – количество теплоты, переданное системе и W – работа, совершаемая над системой.

Для адиабатического процесса $\delta Q = 0$ и из выражения для работы, выполняемой над магнитной частицей в переменном магнитном поле $\delta W = H * dV$ можно получить, что циклическое увеличение внутренней энергии системы даётся формулой:

$$dU = -\mu_0 M dH$$

где M - намагниченность, μ_0 - магнитная проницаемость вакуума, H - напряжённость магнитного поля.

Принимая, что взаимосвязь напряженности поля с намагниченностью и записывая намагниченность в комплексном виде, можно получить, что мощность объемных потерь связана с амплитудой и частотой магнитного поля следующим соотношением:

$$P = f \times \Delta U = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2 \quad (1.1)$$

где $f = \frac{\omega}{2\pi}$ – циклическая частота, H_0 – амплитуда напряженности магнитного поля [2].

Магнитная восприимчивость ферромагнитной жидкости, а также ее действительная и мнимая части зависят от частоты приложенного магнитного поля следующим образом:

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau}$$

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

$$\chi'' = \frac{\chi_0}{1 + (\omega\tau)^2} \omega\tau \quad (1.2)$$

где τ – характерное время релаксации, а χ_0 - равновесное значение магнитной восприимчивости.

Таким образом, подставляя (2) в (1), мы получаем следующую зависимость объемной мощности рассеяния от частоты, а также характеристик магнитного поля и самих частиц [2]:

$$P = \pi\mu_0\chi_0H_0^2f \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2} \text{ (рисунок 4).}$$

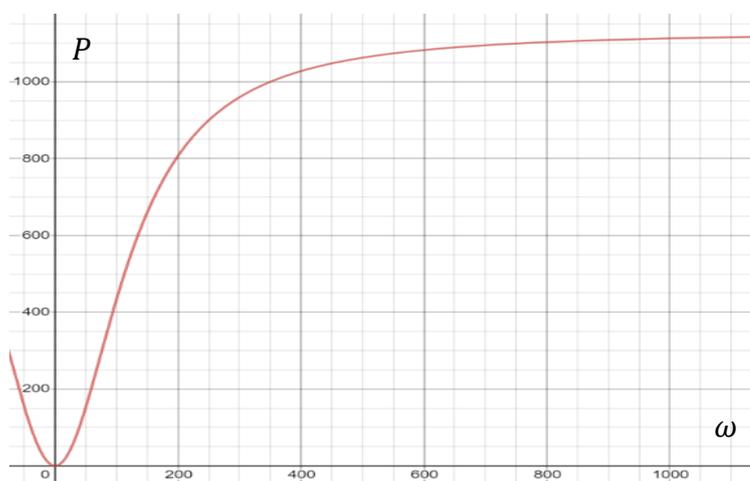


Рисунок 4: Теоретическая зависимость мощности диссипации (P) от частоты (ω).

Цель работы:

Изучение особенностей эффекта гипертермии в магнитной жидкости на основе ферромагнитных наночастиц и вязкой или вязко-упругой жидкости.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- Построить математическую модель, описывающую механизмы взаимодействия магнитных наночастиц в несущей жидкости с переменным магнитным полем, с учетом процессов теплообмена с окружающей средой;

- Изучить вклад броуновского и неелевского механизмов перемагничивания в нагрев;
- Определить влияние таких параметров, как геометрическая форма частицы, концентрация частиц, вязко-упругие свойства жидкости, а также влияние диполь-дипольного взаимодействия на изменение температуры рабочей области.

ГЛАВА 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

2.1 Нагрев опухоли.

2.1.1 Без учета теплообмена с окружающей средой.

Изменение температуры рабочей области получаем из определения мощности диссипации:

$$c \frac{\partial \Theta}{\partial t} = P_{eff} \quad (2.1)$$

Где c - теплоемкость суспензии, Θ – изменение температуры области, $P_{eff} = P - P_{эм.п.}$ – эффективная мощность диссипации, где P – мощность диссипации всех частиц, $P_{эм.п.}$ - эмпирическое правило, которое присутствие кровотока в ткани опухоли.

Таким образом временная зависимость изменения температуры области без учета теплообмена с окружающей средой имеет следующий вид:

$$\Theta = \int_0^t P_{eff} c dt \quad (2.2)$$

2.1.2 С учетом теплообмена с окружающей средой.

Предыдущий шаг даёт не практичную, с точки зрения медицины картину. Поэтому мы усложним модель, решив задачу изменения температуры в области опухоли с учетом ее нагрева из-за магнитной гипертермии и теплообмена этой области с остальной частью тела. Задача была решена методом конечных разностей в разложении Тейлора.

Постановка задачи (Рисунок 5):

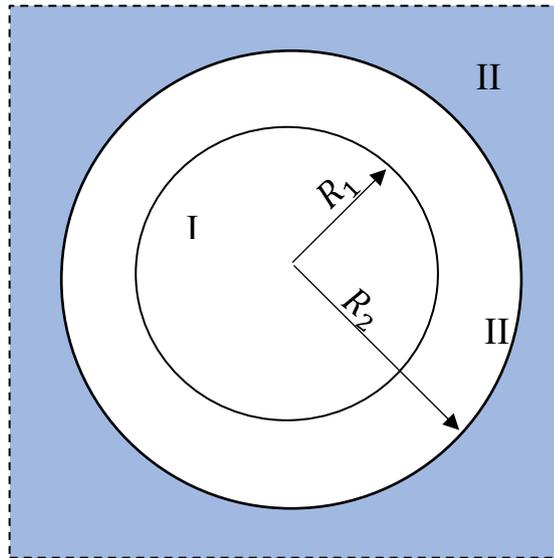


Рисунок 5: Иллюстрация модели нагреваемой опухолевой области (I) отделенной от основной биологической ткани (III) областью с измененной структурой (II).

Рассмотрим шарообразную опухолевую область радиуса R_1 . Обозначим c_1 и λ_1 - средние удельную теплоемкость и теплопроводность в этой области соответственно. Примем во внимание, что область опухоли может быть отделена от ее окружения (здоровая ткань) зоной с измененной структурой. Пусть, этот переходный слой соответствует расстояниям r от центра опухолевой области $R_1 < r < R_2$. Удельную теплоемкость и теплопроводность этой области обозначим c_2 и λ_2 соответственно. За пределами переходной области находится основная часть организма, в которой циркулирует кровь и тепло уносится потоком крови. Характеристики здоровой области обозначим c_3 и λ_3 соответственно.

Математическая модель распространения тепла в зоне гипертермии имеет следующий вид [12, 13].

При $r < R_1$:

$$c_1 \frac{\partial \theta_1}{\partial t} = \lambda_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_1}{\partial r} \right) + P_{eff} \quad (2.3)$$

При $R_1 < r < R_2$:

$$c_2 \frac{\partial \theta_2}{\partial t} = \lambda_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_2}{\partial r} \right)$$

При $r > R_2$:

$$c_3 \frac{\partial \Theta_3}{\partial t} = \lambda_3 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \Theta_3}{\partial r} \right) - Wc_w \Theta_3$$

Здесь $\Theta_1, \Theta_2, \Theta_3$ – разности температур в областях ткани I и II и на бесконечном расстоянии от опухолевой области соответственно, W и c_w эмпирические параметры, описывающие эффект циркуляции крови. $Wc_w \Theta_3$ описывает тепло, уносимое за счет крови из здоровой области, прилегающей к опухолевой области.

Граничные условия:

При $r = R_1$:

$$\Theta_1 = \Theta_2; \lambda_1 \frac{\partial \Theta_1}{\partial r} = \lambda_2 \frac{\partial \Theta_2}{\partial r} \quad (2.4)$$

При $r = R_2$:

$$\Theta_3 = \Theta_2; \lambda_3 \frac{\partial \Theta_3}{\partial r} = \lambda_2 \frac{\partial \Theta_2}{\partial r}$$

При $r \rightarrow \infty$: $\Theta_3 \rightarrow 0$

Условие симметрии: $\frac{\partial \Theta_1(0,t)}{\partial r} = 0$;

Начальные условия $t = 0$: $\Theta_1 = \Theta_2 = \Theta_3 = 0$

Производим замену дифференциального уравнения в частных производных и граничных условий на уравнение в конечных разностях. Для получения выражений производных через значения функции в узлах сетки строится интерполирующий многочлен. В результате задача сводится к решению новой системы линейных алгебраических уравнений.

При численном решении уравнений (2.3) частные производные превращаются в конечные разности. Используются следующие замены:

$$\frac{\partial \Theta}{\partial t} = \frac{\Theta_i^N - \Theta_i^{N-1}}{\Delta t} \quad (2.5)$$

Здесь Θ_i^N – температура на текущем временном шаге, тогда как Θ_i^{N-1} представляет температуру на предыдущем шаге. Индекс i обозначает координату, Δt – временной шаг.

Произведем замену пространственных производных системы уравнений (2.3), используя приближение центральной разности:

$$\frac{\partial \Theta}{\partial r} = \frac{\Theta_i - \Theta_{i-1}}{2\Delta r} \quad (2.6)$$

$$\frac{\partial^2 \Theta}{\partial r^2} = \frac{\Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \Theta_{i-1}}{(\Delta r)^2}$$

$r_i = ir; i = \overline{1, n+1}$, с шагом по координате: $\Delta r = \frac{1}{n+1}$.

В рамках метода конечных разностей уравнения (2.3) принимают новый вид:

При $r < R_1$:

$$\Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_1}{c_1} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right) + \frac{\Delta t}{c_1} P_{eff} \quad (2.7)$$

При $R_1 < r < R_2$:

$$\Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_2}{c_2} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right)$$

При $r > R_2$:

$$\Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_3}{c_3} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right) + \frac{Wc_w \Delta t}{c_3} \Theta_i$$

Начальные условия $t = 0$: $\Theta_1 = \Theta_2 = \Theta_3 = 0$

Граничные условия:

При $r = 0$:

$$\Theta^N(0) = \Theta^N(\Delta r)$$

При $r = R_1$:

$$\Theta_{R_1}^N = \frac{1}{1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_1}} (\Theta_{R_1 - \Delta r}^N + \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \Theta_{R_1 + \Delta r}^N)$$

При $r = R_2$:

$$\Theta_{R_2}^N = \frac{1}{1 + \frac{\lambda_3}{\lambda_2}} (\Theta_{R_2 - \Delta r}^N + \frac{\lambda_3}{\lambda_2} \Theta_{R_2 + \Delta r}^N)$$

При $r \rightarrow \infty$: $\Theta_i \rightarrow 0, i = 1, 2, 3$.

Из описанных выражений видно, что в обоих случаях температура - функция интенсивности тепловыделения на единицу объема. Этот параметр зависит от типа магнитных частиц и внешних условий. Чтобы найти его, построим новую математическую модель.

2.2 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных ферромагнитных частиц

Построим модель нагрева системы вытянутых эллипсоидальных магнитных наночастиц в ньютоновской жидкости с броуновским и неелевском механизмами тепловыделения в частицах.

Рассмотрим удлинённые эллипсоидальные магнитные частицы, помещённые в переменное линейно-поляризованное магнитное поле H^0 (рисунок 6).

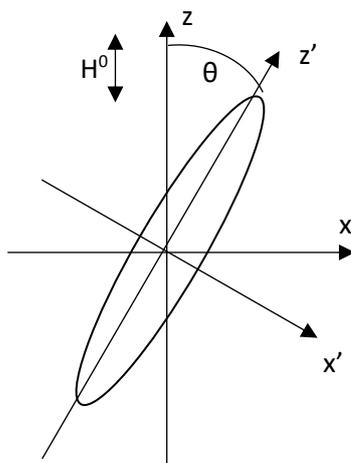


Рисунок 6: Иллюстрация модели эллипсоидальной частицы во внешнем поле, а также используемой системы координат.

Магнитная наночастица в форме стержня моделируется эллипсоидом вращения для упрощения расчета. В то же время эта модель сохраняет все основные особенности рассматриваемого физического явления.

Намагниченность наблюдаемой частицы может быть представлена в виде

$$M = m + M_r \quad (2.8)$$

Здесь M_r – постоянная намагниченность частицы (собственный магнитный момент частицы), m – часть общей намагниченности, индуцируемая внешним полем.

Динамика внутреннего перемагничивания частиц будет описана с помощью уравнения релаксации:

$$\tau_m \frac{dm}{dt} + m = \chi(H)H \quad (2.9)$$

Здесь H – магнитное поле внутри частицы, τ_m – характерное время его внутреннего перемагничивания, χ – стационарная магнитная восприимчивость частицы. Уравнение (2.9) – это релаксационное уравнение Дебая которое учитывает, что в постоянном поле H намагниченность m релаксирует к своему стационарному значению за характерное время τ_m .

Для восприимчивости χ используем эмпирическое приближение Фрелиха-Кеннели [14]

$$\chi = \frac{\chi_0 M_s}{M_s + \chi_0 H} \quad (2.10)$$

Здесь χ_0 и M_s – начальная восприимчивость материала магнитных частиц и его намагниченность насыщения соответственно.

Значения \mathbf{m} , \mathbf{H} и H^0 связаны следующими соотношениями [15]:

$$H_{x'} + n_{\perp} m_{x'} = -H^0 * \sin \theta \quad (2.11)$$

$$H_{z'} + n_{\parallel} (m_{z'} + M_r) = H^0 \cos \theta \quad (2.12)$$

$$n_{\perp} = \frac{1-n_{\parallel}}{2} \quad (2.13)$$

$$n_{\parallel} = \frac{1}{(r^2-1)^{\frac{3}{2}}} [r * \ln(r + \sqrt{r^2 - 1}) - \sqrt{r^2 - 1}] \quad (2.14)$$

n_{\parallel} и n_{\perp} – компоненты размагничивающего фактора частицы в направлении параллельном и перпендикулярном ее главной оси; r – число, равное отношению большой оси частиц к малой.

Пусть внешнее магнитное поле изменяется в соответствии с

$$H^0 = H_0 * \cos(\omega t) \quad (2.15)$$

где H_0 - амплитуда поля, ω - его циклическая частота.

Из уравнений (2.8- 2.14) получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} \tau_m \frac{dm_{x'}}{dt} + m_{x'} &= \chi(-H_0 \cos(\omega t) \sin \theta - n_{\perp} m_{x'}) \\ \tau_m \frac{dm_{z'}}{dt} + m_{z'} &= \chi(H_0 \cos(\omega t) \cos \theta - n_{\parallel}(m_{z'} + M_r)) \end{aligned} \quad (2.16)$$

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

$$\begin{aligned} m_x &= m_{x'} * \cos \theta + m_{z'} * \sin \theta \\ m_z &= m_{z'} * \cos \theta - m_{x'} * \sin \theta \end{aligned} \quad (2.17)$$

Сначала рассмотрим случай, когда несущей средой является ньютоновская жидкость. Уравнение вращения магнитной частицы имеет следующий вид:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0(m_x + M_r \sin \theta)H_0 * \cos(\omega t) \quad (2.18)$$

Здесь μ_0 – магнитная проницаемость вакуума, η - вязкость несущей жидкости, δ – форм-фактор, который определяется формулой [16]:

$$\delta = \frac{2}{3} \frac{r^2+1}{1+(2r^2-1)n_{\parallel}} \quad (2.19)$$

Левая часть уравнения (2.18) представляет момент гидродинамических вязких сил, действующих на частицу. Элемент в правой части представляет собой крутящий момент магнитных сил. В случае сильно вытянутой магнитной частицы ($r \gg 1$) выражение (2.19) несколько упрощается:

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

Используя (2.17) в (2.18), приходим к уравнению вращения магнитной частицы в виде

$$\frac{d\theta}{dt} = -\frac{\mu_0}{6\eta\delta} (m_{x'} * \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) H_0 * \cos(\omega t) \quad (2.20)$$

Система уравнений (2.8, 2.20) позволяет численно рассчитать полную намагниченность \mathbf{M} частицы.

Диссипация энергии и нагрев магнитных частиц под действием переменного поля происходят в результате того, что магнитный момент

частицы “запаздывает” от изменяющегося магнитного поля и не может достичь равновесного значения, соответствующего этому полю. Математически это описывает система уравнений (2.9) и уравнение (2.20).

Согласно закону сохранения энергии, рассеянная часть магнитной энергии переходит в тепловую энергию магнитной частицы и содержащей ее среды, что вызывает повышение температуры суспензии. Потери P' магнитной энергии частиц в момент времени T_p могут быть рассчитаны по формуле [17]:

$$P' = -\mu_0 V_p \int_0^{T_p} M_z(t) dH^0 \quad (2.21)$$

Где V_p - объем частицы

$$\begin{aligned} P' &= -\mu_0 V_p \int_0^{T_p} (m_z(t) + M_r \cos \theta) dH^0 \quad (2.22) \\ &= -\mu_0 V_p H_0 \omega \int_0^{T_p} (m_z(t) + M_r \cos \theta) \sin(\omega t) dt \end{aligned}$$

Общая диссипация всех магнитных частиц в суспензии равна сумме диссипаций каждой частицы.

$$P = \sum_{i=1}^N P'_i \quad (2.23)$$

где N - число частиц в суспензии.

Комбинируя уравнения, получаем соотношение для общей диссипации всех магнитных частиц в суспензии:

$$\begin{aligned} P &= \frac{\mu_0 \phi H_0 \omega}{T_p} \sum_{i=1}^N \int_0^{T_p} (m_{z,i}(t, \theta_0) + M_r \cos \theta(t, \theta_0)) \sin(\omega t) dt = \quad (2.24) \\ &= \frac{\mu_0 \phi H_0 \omega}{T_p} \sum_{i=1}^N \int_0^{T_p} ((m_z(t, \theta_0) + M_r) \cos \theta(t, \theta_0) \\ &\quad - m_{x'}(t, \theta_0) \times \sin \theta(t, \theta_0)) \sin(\omega t) dt \end{aligned}$$

2.3 Эффект вязко-упругости несущей жидкости

Учитывая, что многие биологические среды обладают вязко-упругими свойствами, на этом этапе рассмотрим динамику магнитной частицы и гипертермический эффект в вязко-упругой жидкости. Для описания свойств вязко-упругой жидкости будем использовать классическую модель Максвелла.

Снова рассмотрим модель из предыдущего шага. В рамках модели жидкости Максвелла приходим к следующему обобщению уравнения (2.20) [18, 19]:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0(1 + \tau_r \frac{d}{dt})[(m_x + M_r \sin \theta)H_0 \cos(\omega t)] \quad (2.25)$$

Здесь τ_r – время вязко-упругой релаксации жидкости. С помощью уравнений (2.20), уравнение (2.25) может быть представлено в виде:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0(1 + \tau_r \frac{d}{dt})[(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta)H_0 \cos(\omega t)] \quad (2.26)$$

Разделив обе части уравнение (2.26) на $(-\mu_0 H_0)$, получаем

$$-\frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0} \frac{d\theta}{dt} = [(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) \cos(\omega t)] \quad (2.27)$$

$$\begin{aligned} & + \tau_r \frac{d}{dt} [(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) \cos(\omega t)] \Rightarrow \\ \Rightarrow & -\frac{d\theta}{dt} \quad (2.28) \\ = & \frac{1}{\tau_r(m_{x'} \sin \theta - (M_r + m_{z'}) \cos \theta) \cos(\omega t) - \frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0}} [m_{x'} \cos \theta \cos(\omega t) \\ & + (M_r + m_{z'}) \sin \theta \cos(\omega t) \\ & - \tau_r \omega (m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) \sin(\omega t) + \tau_r \cos \theta \cos(\omega t) \frac{dm_{x'}}{dt} \\ & + \tau_r \sin \theta \cos(\omega t) \frac{dm_{z'}}{dt}] \end{aligned}$$

Перепишем (2.16) как:

$$\begin{aligned} \frac{dm_{x'}}{dt} &= \frac{-\chi H_0}{\tau_m} \cos(\omega t) \sin \theta - \frac{1 + \chi n_{\perp}}{\tau_m} m_{x'} \\ \frac{dm_{z'}}{dt} &= \frac{\chi H_0}{\tau_m} \cos(\omega t) \cos \theta - \frac{1 + \chi n_{\parallel}}{\tau_m} m_{z'} - \frac{\chi n_{\parallel} M_r}{\tau_m} \Rightarrow \end{aligned} \quad (2.29)$$

Нелинейное дифференциальное уравнение для угла θ :

$$\begin{aligned} \frac{d\theta}{dt} &= \frac{1}{\tau_r (m_{x'} \sin \theta - (M_r + m_{z'}) \cos \theta) \cos(\omega t) - \frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0} \left\{ [1 \right.} \\ &\quad - \frac{\tau_r}{\tau_m} (1 + \chi n_{\perp}) m_{x'} \cos \theta \cos(\omega t) \\ &\quad + \left([1 - \frac{\tau_r \chi n_{\parallel}}{\tau_m}] M_r + [1 \right. \\ &\quad - \frac{\tau_r}{\tau_m} (1 + \chi n_{\parallel}) m_{z'} \left. \right) \sin \theta \cos(\omega t) \\ &\quad \left. - \tau_r \omega (m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) \sin(\omega t) \right\}} \end{aligned} \quad (2.30)$$

Решая уравнение (2.30), находим компоненты намагниченности M частицы в вязко-упругой жидкости. Общую дисперсию всех магнитных частиц в суспензии можно определить, используя соотношение (2.24).

2.4 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах не броуновских взаимодействующих частицах.

Предыдущие шаги выполняются в приближении невзаимодействующих частиц. Однако это приближение может быть применено к системам с очень малыми концентрациями магнитных частиц. Очевидным способом повышения эффективности магнитной гипертермии является увеличение концентрации частиц. Однако мы должны ожидать увеличения эффектов, создаваемых взаимодействием между ними.

Целью этого этапа является изучение влияния магнитного взаимодействия ферромагнитных частиц на величину создаваемого ими теплового эффекта в переменном магнитном поле.

Полный анализ магнитной гипертермии требует изучения поведения каждой из них в переменном магнитном поле с учетом взаимодействия всех частиц со всеми. Такая задача не может быть строго решена. Поэтому здесь используется приближение парного взаимодействия. Такое приближение оправдано, если концентрация ферромагнитных частиц в системе не очень велика. Это условие выполняется во многих экспериментах по магнитной гипертермии. [20, 21, 22, 23, 24, 25].

Здесь рассматривается случай достаточно крупных ферромагнитных частиц, заключенных в эластичную мембрану, так что любыми броуновскими эффектами можно пренебречь. Оценки показывают, что эти условия выполняются, если диаметр ферромагнитных частиц составляет около 20-50 нм.

Структура этого шага выглядит следующим образом. В разделе 2.4.1. рассматривается тепловой эффект, создаваемый двумя частицами, неподвижными в пространстве, при условии, что их местоположение задано и известно. Частицы могут совершать вращательное движение под действием переменного магнитного поля. Интенсивность тепловыделения частиц оценивается в зависимости от их пространственного расположения. В разделе 2.4.2 изучается тепловыделение в системе из пространственно-закрепленных N частиц.

2.4.1 Пространственно неподвижные 2 частицы с заданным взаимным расположением

Рассмотрим две неброуновские однодоменные ферромагнитные частицы в переменном линейно-поляризованном магнитном поле (рисунок 7).

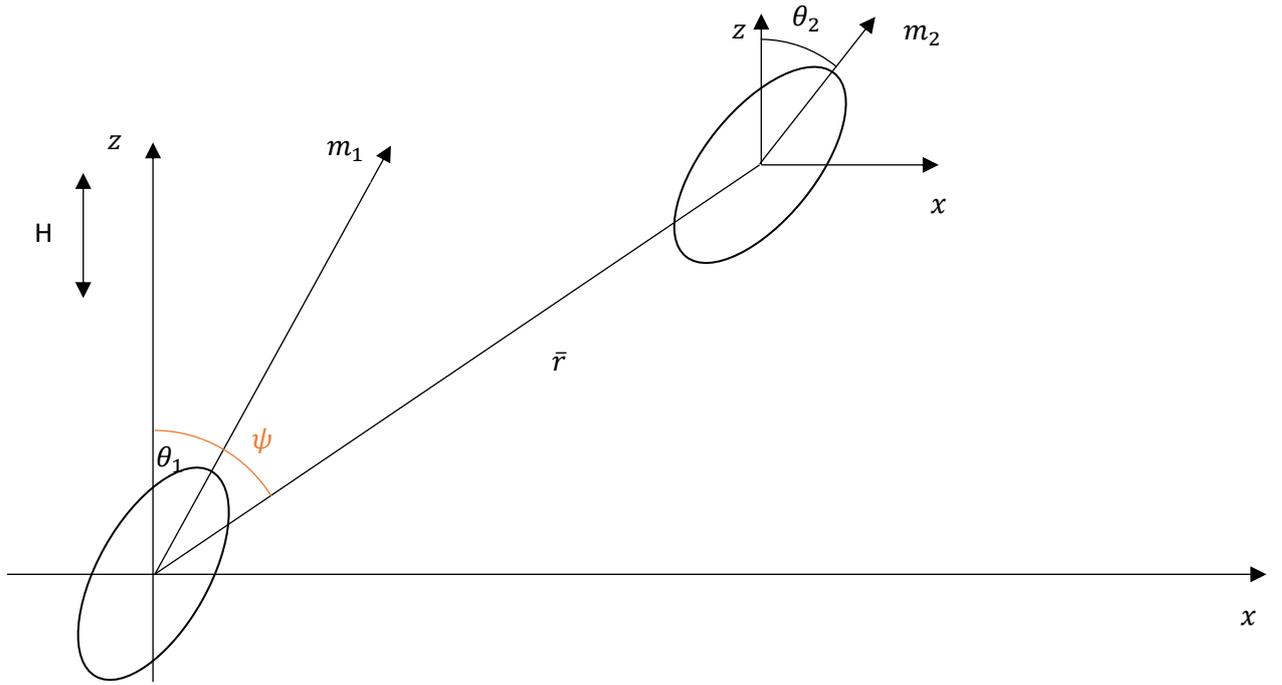


Рисунок 7: Иллюстрация пространственно-неподвижных 2 частиц с заданным взаимным расположением.

Энергию диполь-дипольного взаимодействия ферромагнитных частиц можно записать в виде [26]:

$$w_{12} = -\frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{3(\mathbf{m}_1, \mathbf{r})(\mathbf{m}_2, \mathbf{r})}{r^5} - \frac{(\mathbf{m}_1, \mathbf{m}_2)}{r^3} \right) \quad (2.31)$$

Здесь μ_0 – магнитная проницаемость вакуума. \mathbf{r} – радиус-вектор, соединяющий центры частиц, \mathbf{m}_1 и \mathbf{m}_2 – их магнитные моменты.

Декартовы координаты векторов \mathbf{r} и \mathbf{m}_i могут быть представлены в следующем виде (рисунок 7):

$$\begin{aligned} r_z &= r \cos \psi; r_x = r \sin \psi \\ m_{iz} &= m \cos \theta_i; m_{ix} = m \sin \theta_i; i = 1, 2. \Rightarrow \\ \Rightarrow w_{12} &= -\frac{\mu_0 m^2}{4\pi r^3} (3 \cos(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \cos(\theta_1 - \theta_2)) \Rightarrow \\ \Rightarrow \frac{\partial w_{12}}{\partial \theta_1} &= -\frac{\mu_0 m^2}{4\pi r^3} (3 \sin(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \sin(\theta_1 - \theta_2)) \end{aligned} \quad (2.32)$$

$$\frac{\partial w_{12}}{\partial \theta_2} = -\frac{\mu_0 m^2}{4\pi r^3} (3 \cos(\theta_1 - \psi) \sin(\theta_2 - \psi) + \sin(\theta_1 - \theta_2)) \quad (2.33)$$

В рамках этой модели уравнения вращения ферромагнитных частиц могут быть представлены в виде [19]

$$6\eta V_p \frac{d\theta_i}{dt} = -\mu_0 H m \sin \theta_i - \frac{\partial w_{12}}{\partial \theta_i} \quad (2.34)$$

Здесь V_p – объем одной ферромагнитной частицы; $i = 1, 2$ – номера частиц. Первый член в правой части представляет крутящий момент, возникающий при взаимодействии частицы с магнитным полем, второй отражает магнитное взаимодействие между частицами.

Пусть магнитное поле определяется по формуле

$$H = H_0 \cos(\omega t) \quad (2.35)$$

Используя уравнения (2.32, 2.33, 2.35) динамическое уравнение вращения первой частицы принимает вид

$$\frac{d\theta_1}{dt} = -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p} \cos(\omega t) \sin \theta_1 - \frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p r^3} [3 \sin(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \sin(\theta_1 - \theta_2)] \quad (2.36)$$

Второй частицы:

$$\begin{aligned} \frac{d\theta_2}{dt} = & -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p} \cos(\omega t) \sin \theta_2 \\ & - \frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p r^3} [3 \sin(\theta_2 - \psi) \cos(\theta_1 - \psi) \\ & - \sin(\theta_1 - \theta_2)] \end{aligned} \quad (2.37)$$

Уравнения (2.36, 2.37) представляют собой замкнутую систему нелинейных дифференциальных уравнений относительно углов $\theta_{1,2}$.

Потери магнитной энергии каждой частицы за время T_D можно рассчитать следующим образом [27]

$$P' = -\mu_0 H_0 \omega \int_0^{T_D} m \cos \theta \sin(\omega t) dt \quad (2.38)$$

2.4.2 Пространственно-неподвижные N частиц с заданным взаимным расположением (объёмно-центрированная решетка)

Из предыдущего шага ясно, что при учете диполь-дипольного взаимодействия учитывается длина и направление радиус-вектора, соединяющего центры частиц. Чтобы принять это во внимание, в этой модели считается, что частицы фиксируются по определённой схеме: их расположение в пространстве можно считать объёмно-центрированной решеткой.

Даже после упрощения, основанного на попарном взаимодействии, объём мощности для вычислений достаточно велик. Чтобы упростить математическую модель, предположим, что взаимодействие между двумя частицами происходит, когда расстояние между ними не превышает $5d$, где d – геометрический размер частиц.

Численное моделирование проводилось с использованием программно-аппаратной архитектуры параллельных вычислений CUDA, на языке программирования C++. Численное решение уравнений найдено методом Рунге-Кутты.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Были получены результаты моделирования нагрева суспензии частиц магнетита в количестве 1240 шт. при различных размерах частиц и различных внешних условиях.

Для анализа результатов мы рассмотрим каждый шаг моделирования используя постановку задачи из шага 2.1.2 (Система уравнений (2.7) с заданными начальными и граничными условиями). Значения физических параметров системы, использованных в расчетах, приведены в Таблице 1 [12]. Значения амплитуды H_0 и частоты ω магнитного поля соответствуют таковым в типичных экспериментах по магнитной гипертермии. [21]

Параметр	Величина	Единица	Параметр	Величина	Единица
λ_1	0.5	$\frac{\text{Вт}}{\text{м} * \text{К}}$	C_3	3800	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 * \text{К}}$
λ_2	0.45	$\frac{\text{Вт}}{\text{м} * \text{К}}$	C_w	3344	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 * \text{К}}$
λ_3	0.4	$\frac{\text{Вт}}{\text{м} * \text{К}}$	W	8	$\frac{\text{кг}}{\text{м}^3 * \text{с}}$
R_2	0.005	м	H_0	$6 * 10^3$	$\frac{\text{А}}{\text{м}}$
C_2	4000	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 * \text{К}}$	ω	1000	Гц

Таблица 1: Параметры модели, используемых при численных расчетах.

3.1 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных ферромагнитных частиц

Рассмотрим суспензию частиц магнетита, и для физических параметров системы мы будем использовать значения, представленные в Таблице 2. Значение объемной концентрации частиц ϕ соответствует значению в типичных экспериментах по магнитной гипертермии [21]. Остальные значения взяты из стандартных справочников. (Формулы для расчетов: (2.8), (2.20), (2.24))

Параметр	Величина	Единица
η	10^{-3}	Па * с
ϕ	0.01	
C_p	$3.04 \cdot 10^6$	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$
C_f	3800	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$
M_r	500	$\frac{\text{А}}{\text{м}}$
τ_m	$2 \cdot 10^{-4}$	с

Таблица 2: Параметры модели, используемых при численных расчетах.

Результаты расчетов временной зависимости изменения температуры в центре области опухоли во внешнем переменном магнитном поле (далее: временной зависимости температуры) показаны на рисунках 8 и 9. Вид зависимости - монотонно возрастающая функция с насыщением. Чем дольше происходит нагрев, тем выше значение температуры, но, скорость нагрева меньше. На рисунке 8 представлены результаты расчетов для системы частиц, имеющих только постоянную намагниченность (кривая 1) и постоянную и индуцируемую намагниченность (кривая 2). Внутреннее перемагничивание частиц обеспечивает прирост температуры примерно в 12.5 раз больше, чем при его отсутствии. Это необходимо учитывать при практической организации магнитной гипертермии в медицинских технологиях.

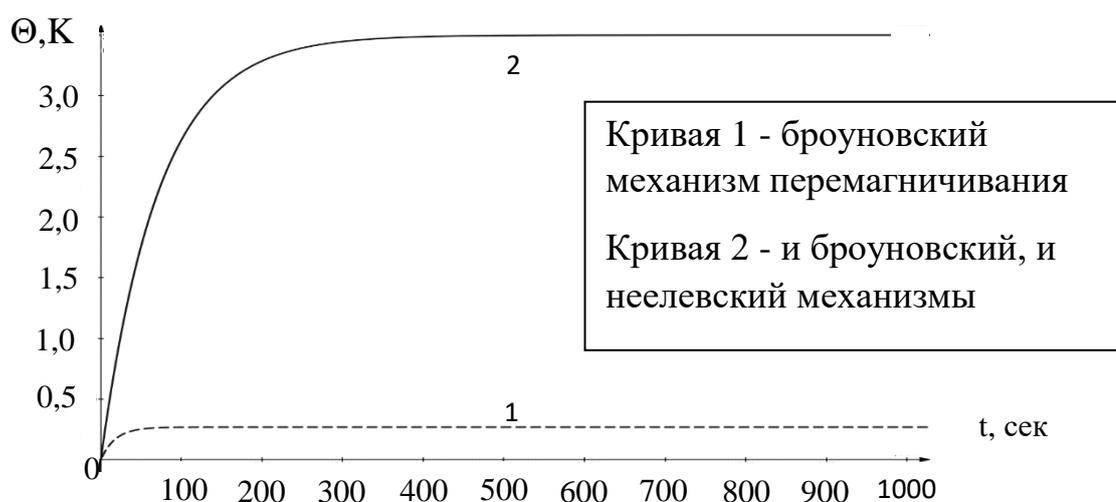


Рисунок 8. Временная зависимость повышения температуры Θ (в $^{\circ}\text{K}$) для магнитовых частиц. Кривая 1 – учитывается только броуновский механизм

перемагничивания; кривая 2 – учитываются и броуновский, и неелевский механизмы.

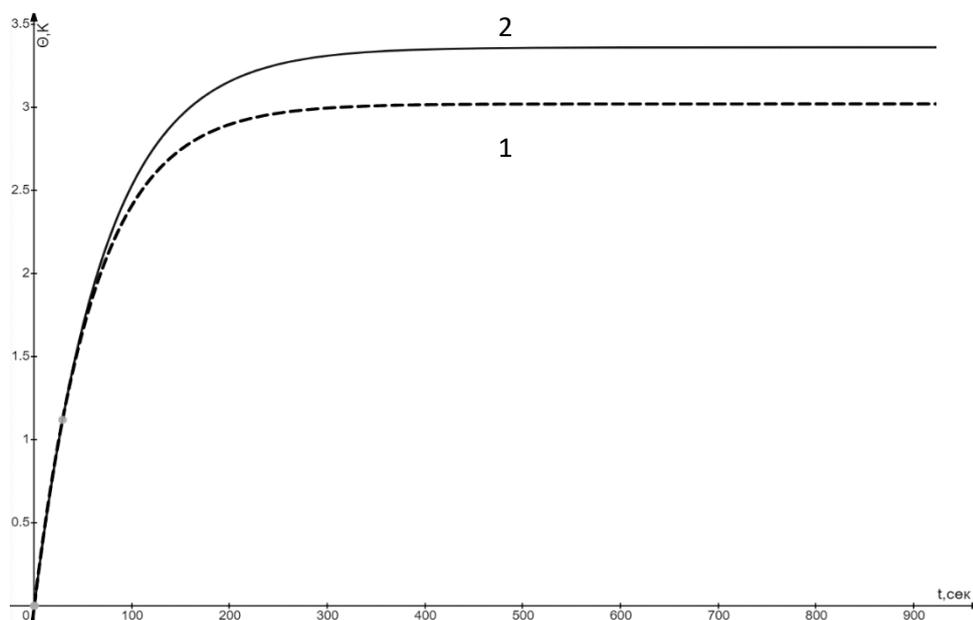


Рисунок 9. Временная зависимость повышения температуры для частицы с намагниченностью, индуцированной полем. Цифры у кривых 1 и 2 характеризуют отношение большой и малой осей частиц $r = 5$ и $r = 8$ соответственно

Влияние формы частицы на изменения температуры в суспензии эллипсоидальных частиц показано на рисунке 9. Насыщение изменения температуры Θ увеличивается при увеличении фактора формы. При относительно малых временах t изменение температуры Θ не зависит от формы частиц, что означает преобладание неелевского перемагничивания. Далее при изменении формы частицы меняются и броуновский, и неелевский механизмы взаимодействия с полем.

Результаты, полученные методом постановки задачи об изменении температуры при учете ее нагрева и теплообмена этой области с средой, качественно согласуются с экспериментальными данными [28, 29, 30].

3.2 Эффект вязко-упругости несущей жидкости

Изменение температуры с учетом только броуновского вращения частиц были получены для двух систем: магнитные частицы в ньютоновской жидкости (формулы для расчетов: (2.8), (2.20), (2.24)) и магнитные частицы в вязко-упругой жидкости (формулы для расчетов: (2.24), (2.29), (2.30)) (Рисунок 10). Вязкости жидкостей в обоих случаях одинаковы. Скорость изменения температуры в вязко-упругой среде (кривая 2) выше, чем в ньютоновской жидкости (кривая 1) практически до насыщения из-за больших потерь на трение. Однако насыщение изменения температуры Θ в ньютоновской жидкости больше примерно на 10%, чем в вязко-упругой среде. Поскольку вязко-упругость биологических жидкостей (например, клеточной цитоплазмы) может быть достаточно большой, это обстоятельство следует учитывать при моделировании и организации гипертермии в терапевтической практике.

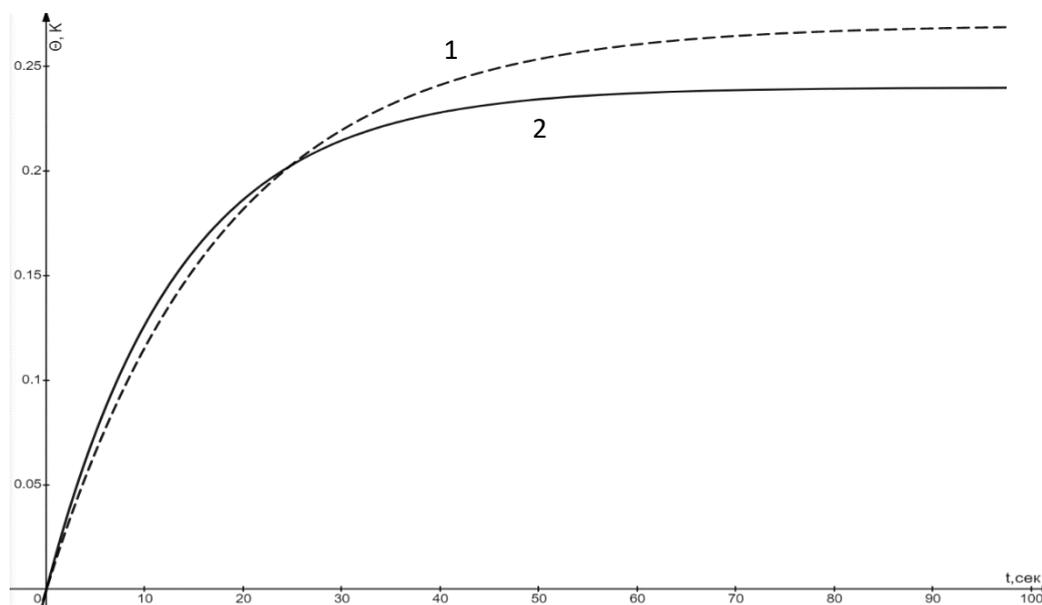


Рисунок 10. Временная зависимость повышения температуры для частиц с постоянной намагниченностью M_r (броуновский механизм перемагничивания). Кривая 1: частицы в ньютоновской жидкости (предыдущая модель). Кривая 2: то же в вязко-упругой жидкости.

Если частицы перемагничиваются и неелевским и броуновским механизмами, то при относительно малых временах t изменение температуры Θ не зависит от появления упругого отклика среды. Насыщение изменения температуры Θ в ньютоновской жидкости больше примерно на 10%, чем в вязко-упругой среде (Рисунок 11).

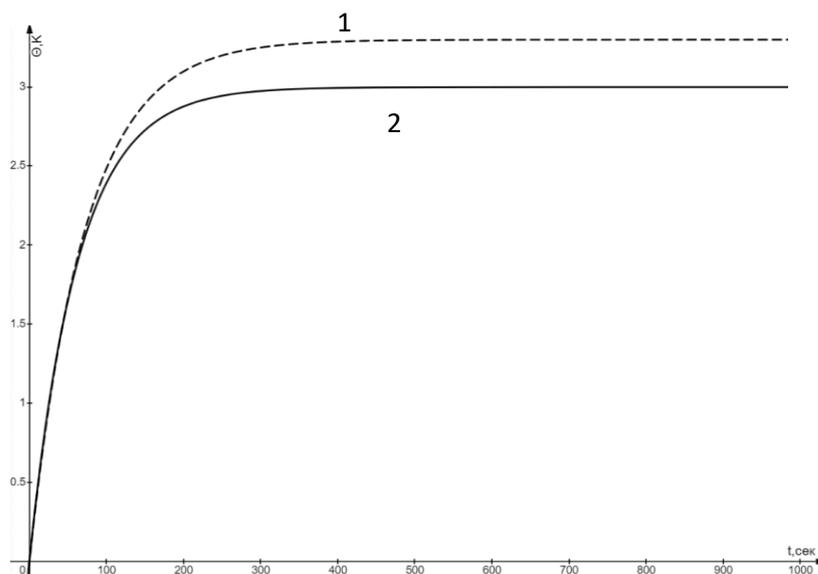


Рисунок 11. Временная зависимость повышения температуры для частиц с индуцируемой намагниченностью (учитываются и броуновский, и неелевский механизмы). Кривая 1: частицы в ньютоновской жидкости (предыдущая модель). Кривая 2: то же в вязко-упругой жидкости.

Таким образом, появление упругого отклика в обоих случаях – и при вращении частицы, и при наличии вращения и внутреннего перемагничивания, - приводит к уменьшению нагрева в насыщении. Поскольку состояние насыщения – это малые колебания частиц вблизи точки равновесия, то в таком состоянии появление сил упругости препятствует таким колебаниям по сравнению с чисто вязким случаем.

3.3 Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах взаимодействующих частицах.

3.3.1 Пространственно-неподвижные две частицы с заданным взаимным расположением

В модели двух неподвижных частиц невозможно корректно рассчитать изменение температуры, но можно рассмотреть зависимость мощности нагрева каждой частицы от их взаимного расположения и сравнить их с мощностью нагрева без учета их взаимодействия.

Полагается, что большая ось частиц равна 25 нм, частицы являются однодоменными, зафиксированные, но имеют способность к вращению.

Мощность нагрева каждой частицы была получена для четырех случаев: для системы 2 невзаимодействующих частиц (пунктирная линия) и для двух взаимодействующих частиц расстояние между которыми равно геометрическому размеру частиц (25 нм) при различном расположении относительно внешнего поля (Рисунок 7): угол ψ равен 0, $\pi/4$ и $\pi/2$ (Рисунок 12).

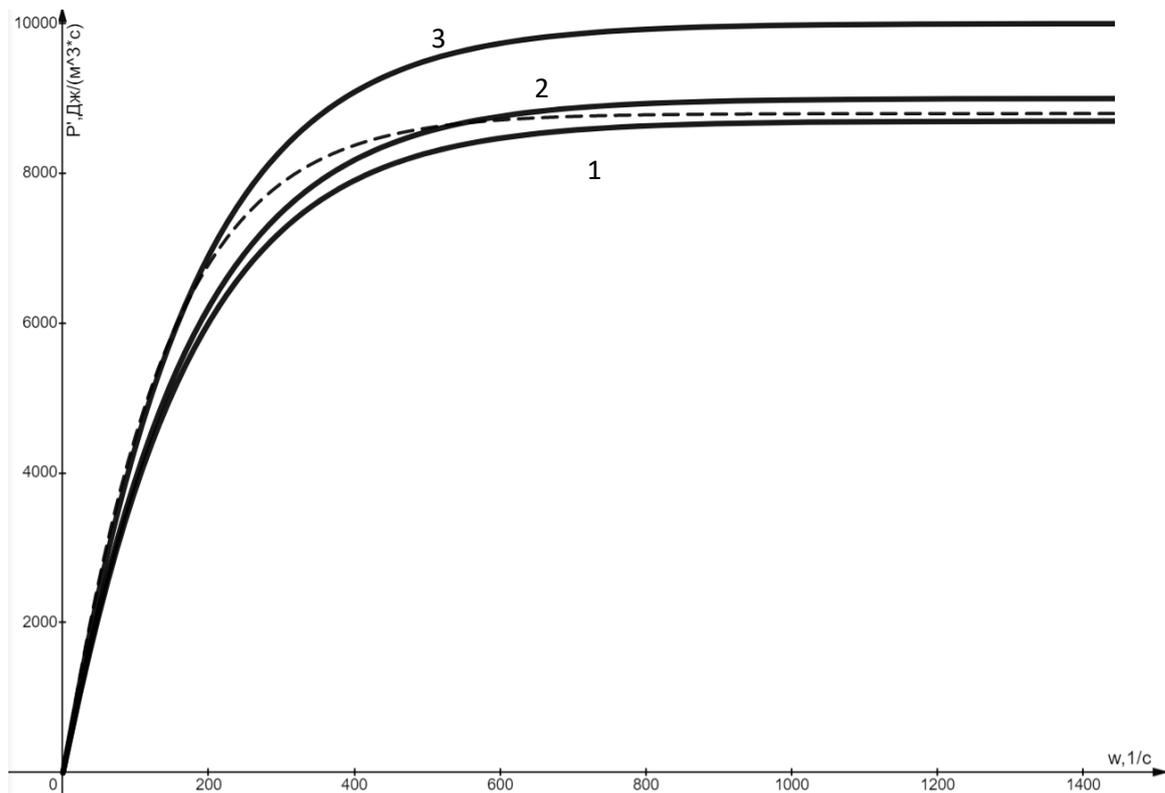


Рисунок 12. Зависимость мощности нагрева одной частицы из пары взаимодействующих частиц от частоты поля. Пунктирная кривая – приближение невзаимодействующих частиц; кривая 1 – расположение частиц вдоль направления поля ($\psi = 0$); кривая 2 - ($\psi = \pi/4$); кривая 3 - расположение частиц перпендикулярно к направлению поля ($\psi = \pi/2$). Расстояние между центрами двух магнитных частиц равно геометрическому размеру частицы.

Расположение частиц влияет на мощность нагрева: при расположении частиц вдоль направления поля (кривая 1) - насыщение величины мощности нагрева меньше на 1% по сравнению с невзаимодействующими частицами (пунктирная кривая). При расположении частиц перпендикулярно к направлению поля (кривая 3) насыщение мощности нагрева возросло на 20% и является максимально возможным.

Графики, полученные из математической модели, по форме совпадают с графиком на рисунке 5. Что говорит о согласовании математической модели с литературными данными.

3.3.2 Пространственно-неподвижные N частиц с заданным взаимным расположением (объёмно-центрированная решетка)

Результаты расчетов временной зависимости изменения температуры жидкостей для трех значений концентраций магнитных наночастиц показаны на рисунке 13. Учитываются и неелевкий, и броуновский механизмы перемещения, а также попарное диполь-дипольное взаимодействие.

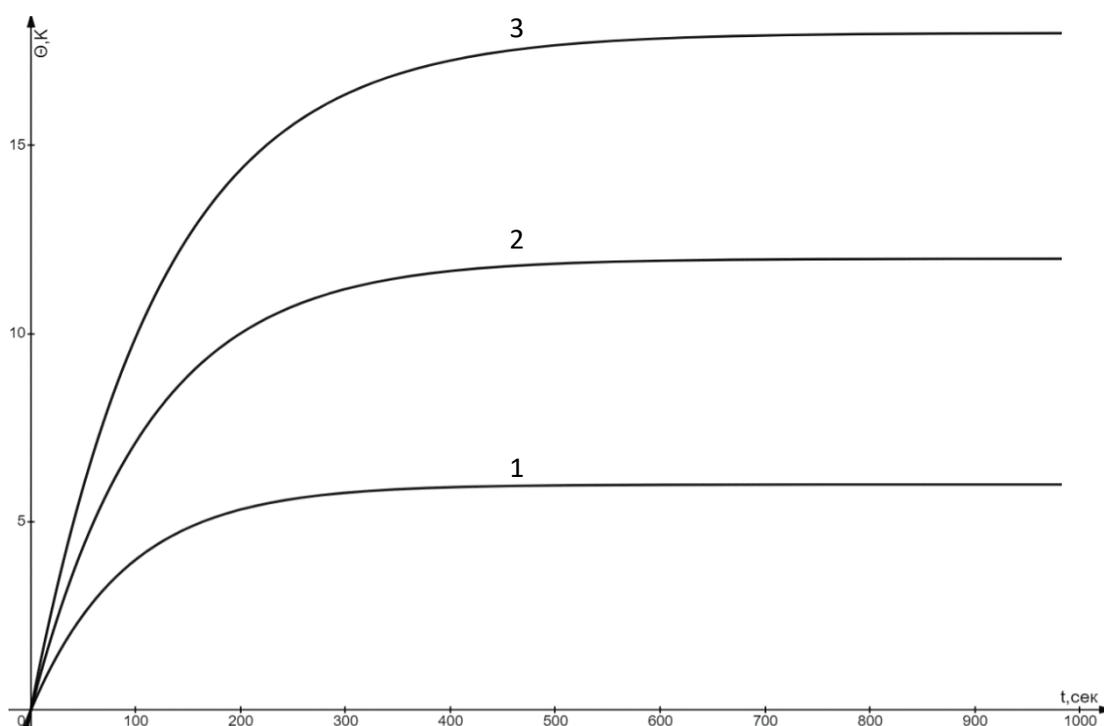


Рисунок 13. Временная зависимость значения роста температуры для трех величин концентрации. Кривая 1 - $\phi = 1\%$, кривая 2 - $\phi = 2\%$, кривая 3 - $\phi = 3\%$.

Эти результаты демонстрируют значительное усиление гипертермического эффекта за счет магнитного взаимодействия частиц, т.к. при учете магнитного диполь-дипольного взаимодействия динамика частиц будет зависеть от количества взаимодействующих частиц, а это количество зависит от значения концентрации.

На рисунке 14 представлены временной зависимости изменения температуры для случая вязкости η несущей жидкости, сравнимой с вязкостью воды (т.е. вязкость не принимает значений, сильно отличающихся от вязкости воды). Результаты показывают, что скорость изменения температуры увеличивается с уменьшением вязкости жидкости (наклон кривой 1 больше наклона кривой 2 в каждой точке). Величина насыщения уменьшается при увеличении вязкости.

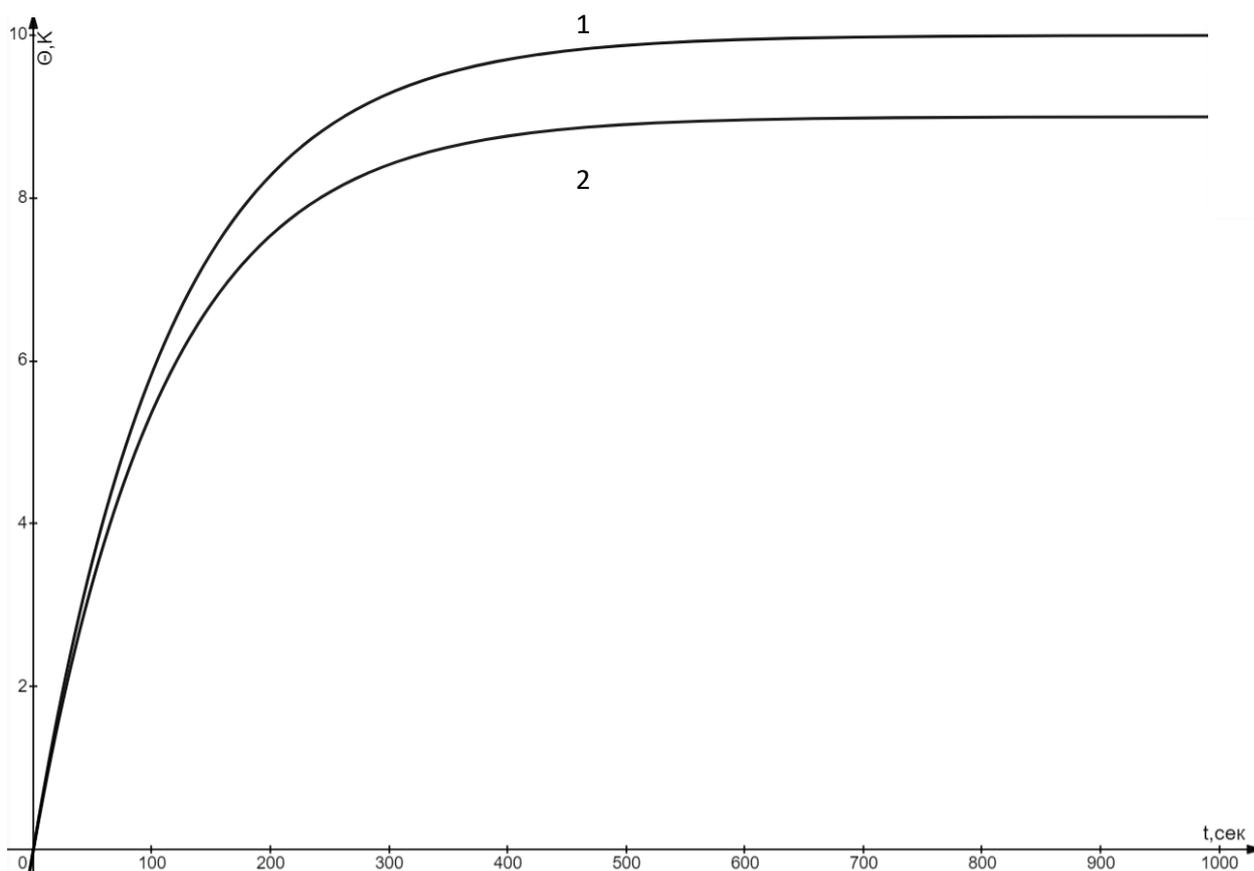


Рисунок 14. Временная зависимость значения температуры. Кривая 1 соответствует вязкости $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па*сек. , кривая 2 - $\eta = 1.2 \cdot 10^{-3}$ Па*сек., концентрация частиц: $\phi = 1.7\%$.

В приближении нулевой вязкости нет физической причины для рассеивания энергии в тепло в рассматриваемой системе частиц. Следовательно, в пределе очень малой вязкости интенсивность тепловыделения должна увеличиваться с увеличением вязкости среды из-за

броуновского вращения. Полученный результат означает, что скорость тепловыделения должна немонотонно зависеть от вязкости этой среды.

Убывающая зависимость обнаруживается в диапазоне значений вязкости, близкой к вязкости воды. Физически этот результат связан с тем фактом, что при мере увеличения вязкости скорость вращения частицы замедляется. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению рассеивания энергии частиц.

3.4 Нагрев опухоли

Сравнение результатов математического моделирования с экспериментальными данными уже показало корректность математической модели, учитывающей теплообмен с окружающей средой. Остается рассмотреть упрощенную модель без учета теплообмена, и сравнить с моделью, где теплообмен учитывается (рисунок 15, рисунок 16).

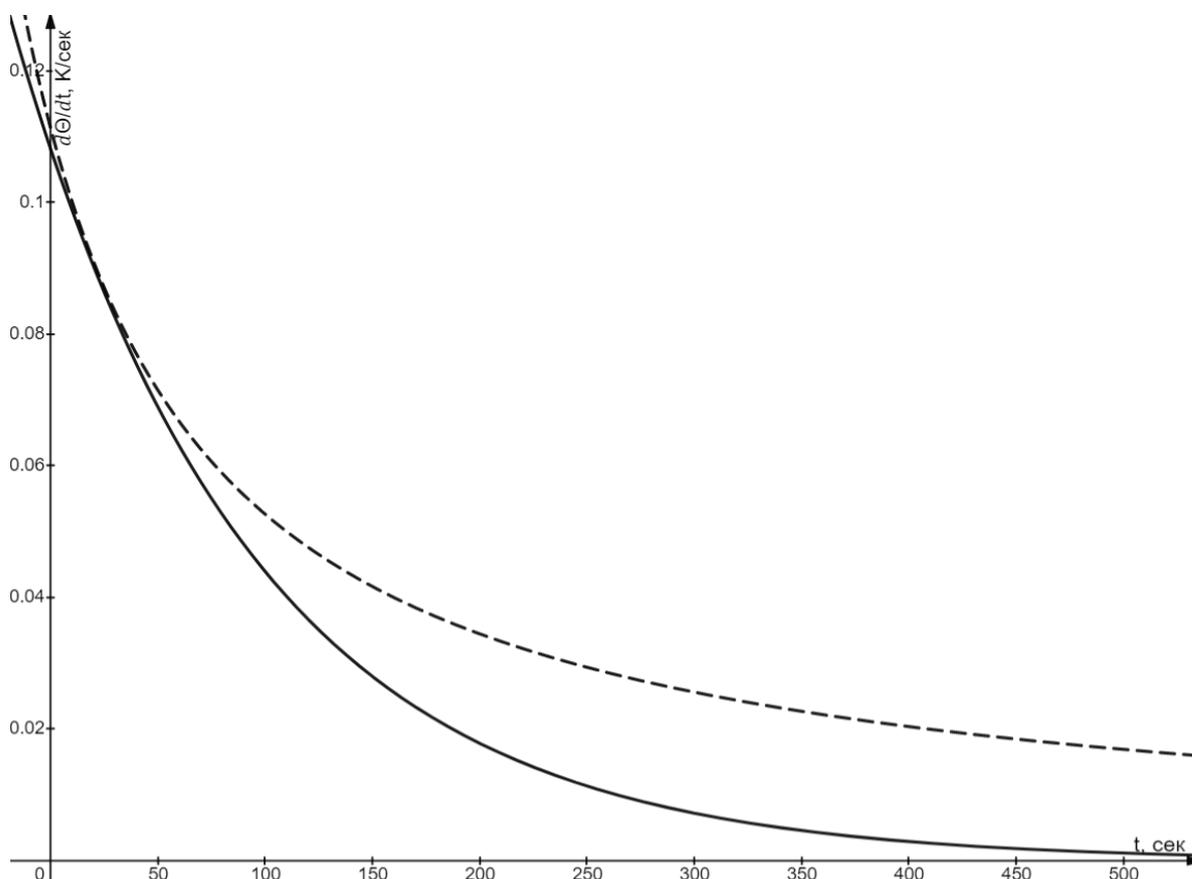


Рисунок 15. Зависимость скорости изменения температуры от времени без учета теплообмена и с (пунктирная и прямая линии соответственно)

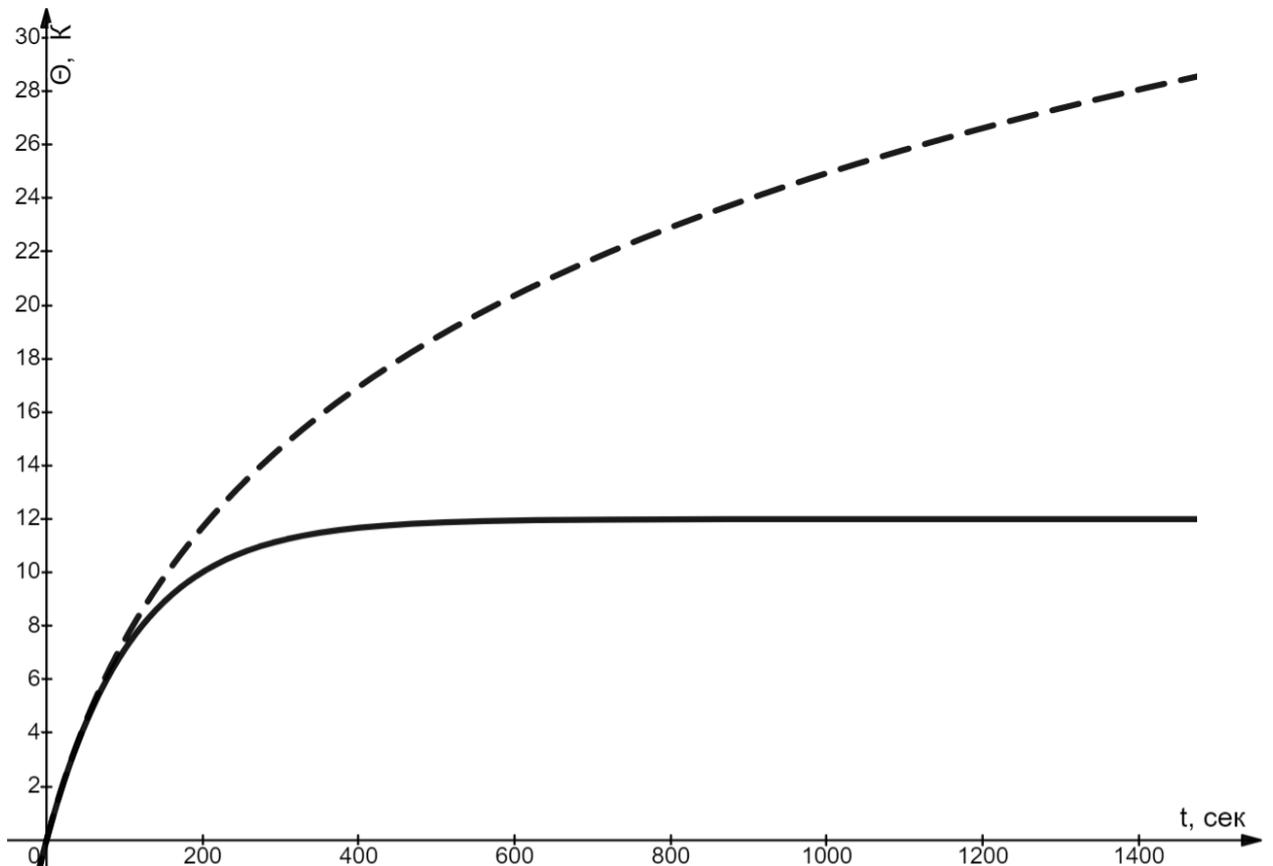


Рисунок 16. Зависимость изменения температуры от времени без учета теплообмена и с (пунктирная и прямая линии соответственно)

Вид временной зависимости изменения температуры в модели без учета теплообмена монотонно-возрастающая функция с наклонной асимптотой. А временная зависимость скорости изменения температуры – монотонно-убывающая функция с горизонтальной не нулевой ассимптотой.

Таким образом, учет теплообмена необходим.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

- Построена модель, позволяющая рассчитать изменение температуры в рабочей области с магнитными наночастицами, находящимися в несущей жидкости, методом конечных разностей в разложении Тейлора;
- Броуновский и неелевский механизмы перемагничивания обеспечивают значительно больший нагрев жидкости, чем нагрев только при броуновском вращении;
- Изменение формы частиц оказывает влияние на оба механизма перемагничивания.
- Появление упругого отклика несущей жидкости в обоих случаях – и при вращении частицы, и при наличии вращения и поворота магнитного момента частицы, - приводит к уменьшению нагрева в насыщении.
- В модели двух диполь-дипольно взаимодействующих частиц мощность нагрева достигает максимального значения при перпендикулярной ориентации магнитного поля относительно линии, соединяющей центры частиц;
- При увеличении концентрации магнитных наночастиц наблюдается усиление эффекта гипертермии;
- В диапазоне значений вязкостей, сравнимой с вязкостью воды, обнаружена обратная зависимость значения насыщения температуры от вязкости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.С. Улащик. Локальная гипертермия в онкологии: использование магнитного поля, лазерного излучения, ультразвука // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – Т. 2. – С. 48-57.
2. А.С. Поморов. Частотная зависимость нагрева наночастиц оксидов железа, индуцированного переменным магнитным полем // Бакалаврская работа, Москва, МГУ. – 2018.
3. R.K. Gilchrist, R. Medal, W.D. Shorey et al. Selective inductive heating of lymph nodes. // Ann. Surg. – 1957. – V. 146. – P. 596–606.
4. В.Н. Никифоров, Н.А. Брусенцов. Магнитная гипертермия в онкологии // Медицинская физика. – 2007. – Т. 2. – С. 51-59.
5. Фрадкин С.З. Современное состояние гипертермической онкологии и тенденции ее развития. Медицинские новости. 2004; 3: 3—8.
6. Осинский С., Ваупель П. Микрофизиология опухолей: метаболическое микроокружение опухолевых клеток: характеристика, влияние на опухолевую прогрессию, клиническое приложение. Киев: Наукова думка; 2009. 256 с.
7. Александров Н.Н., Савченко Н.Е., Фрадкин С.З., Жаврид Э.А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей. М.: Медицина; 1980. 256 с.
8. Кашевский Б.Э., Улащик В.С., Истомина Ю.П., Кашевский С.Б., Прохоров И.В., Пастушенко А.Г. Низкочастотная ферромагнитная гипертермия экспериментальных злокачественных опухолей. Доклады НАН Беларуси. 2010;54(2):114- 117.
9. Терпинская Т.И., Кашевский Б.Э., Кашевский С.Б., Манина Е.Ю., Улащик В.С. Противоопухолевый эффект локальной ферромагнитной гипертермии при различных температурно-временных режимах. Здравоохранение. 2014; 3:9-16.

10. Терпинская Т.И., Кашевский Б.Э., Кашевский С.Б., Улащик В.С. Экспериментальное исследование противоопухолевого эффекта повторных процедур локальной ферромагнитной гипертермии. *Новости медико-биологических наук*. 2014;10(4):176-184.
11. 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 НАН Беларуси*. 2013;57(3):106- 110.
12. Gupta P. K., Singh J., Rai K. N., Rai S. K. Solution of the heat transfer problem in tissues during hyperthermia by finite difference decomposition method // *Applied Mathematics and Computation*, Vol. 219, (2013), Pp. 6882–6892.
13. Cheng P. J., Liu K. C. Numerical analysis of Bio-heat transfer in a spherical tissue // *Journal of Applied Sciences*, Vol. 9 №. 5, (2009), Pp, 962-967.
14. L. Wang., H.H. Javed, K. Rashid et al. Comparison of Doxorubicin Anticancer Drug Loading on Different Metal Oxide Nanoparticles // *Medicine*. – 2015 – V. 94(11). – P. e617.
15. R.M. Vozorth. *Ferromagnetism* // Wiley, New York. – 1993.
16. Л. Ландау, Д. Лифшиц. *Электродинамика сплошных сред* // М. Наука. – 1982.
17. V.N.Pokrovsky. *Statistical Hydromechanics of Dilute Suspensions* // Nauka, Moscow. – 1978.
18. Chevry L., Sampathkumar N. K., Cebers A., Berret J. F. Magnetic wire-based sensors for the microrheology of complex fluids // *Physical Review E*, Vol. 88, (2013), Pp. 062306.
19. Wilhelm C., Gazeau F., Cbacci J. Rotational magnetic endosome microrheology: Viscoelastic architecture inside living cells // *Physical Review E*, Vol. 67, (2003), Pp. 061908.
20. Haase C., Nowak U. Role of dipole-dipole interactions for hyperthermia heating of magnetic nanoparticle ensembles // *Physical Review B*, Vol. 85, (2012), Pp. 045435.

21. Wang B. Rheology and Magnetolysis of Tumor Cells. Phd dissertation // Universite de Nice-Sophia Antipolis - UFR Sciences, France, (2012).
22. Salloum M., Ma R., Zhu L. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: optimization of the heat absorption pattern // International Journal of Hyperthermia, Vol. 25, №. 4, (2009), Pp.311-323.
23. Vallejo-Fernandez G., Whear O., Roca A. G., Hussain S., Timmi J., Patel V., Grady K. O. Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles // Journal of Physics D: Applied Physics, Vol. 46, (2013), Pp. 312001-312006.
24. Serants D., Baldomir D., Martinez-Boubeta C., Simeonidis K., Angelakeris M., Natividad E., Casitro M., Mediano A., Chen D., Sanchez A., Balcells L., Nartinez B. Influence of dipolar interactions on hyperthermia properties of ferromagnetic particles // J. Appl. Phys., Vol. 108, (2010), Pp. 073918.
25. Gubin S. P., Koksharov Yu. A., Khomutov G. B., Yurkov G. Yu. Magnetic nanoparticles: preparation, structure and properties // Russian Chemical Reviews, Vol. 74, №. 6, (2005), Pp. 489-520.
26. Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. Механика. Теория поля. // М. Наука, (1988).
27. Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field // Journal of Magnetism and Magnetic Materials, Vol. 252, (2002), Pp. 370–374.
28. В.К. Хлебников, Х.М. Вишвасрао, М.А. Сокольская, А.В. Кабанов. Водорастворимые магнитные наночастицы как потенциальные агенты для магнитной гипертермии // «Вестник МИТХТ», 2012, т. 7, № 1
29. Adriele A. de Almeida, Emilio De Biasi, Marcelo Vasquez Mansilla, Daniela P. Valdés, Horacio E. Troiani, Guillermina Urretavizcaya, Teobaldo E. Torres, Luis M. Rodríguez, Daniel E. Fregenal, Guillermo C. Bernardi, Elin L. Winkler, Gerardo F. Goya, Roberto D. Zysler, Enio Lima Jr. Magnetic Hyperthermia Experiment with $Zn_xFe_{3-x}O_4$ Nanoparticles in Clarified Butter Oil and Paraffin: a Thermodynamic Analysis // *J. Phys. Chem. C* 2020, 124, 50, 27709–27721

30. Iglesias, C.A.M., de Araújo, J.C.R., Xavier, J. *et al.* Magnetic nanoparticles hyperthermia in a non-adiabatic and radiating process. *Sci Rep* **11**, 11867 (2021).