

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ НАНОТЕРМОЛИЗИСА

Ворожцов И.В., Гостюшкин В.В., Кондратьев А.И., Косых Н.Э., Савин С.З.

УРАН Вычислительный центр ДВО РАН, Хабаровск

В начале XXI века все большее значение приобретают мультидисциплинарные разработки в области нанотехнологий, находящиеся на стыке физики, химии, математики, информатики, биологии и медицины. Ярким примером такого комплексного подхода являются исследования тепловых свойств золотосодержащих наночастиц и процессов нанотермолизиса (НТЛ) под воздействием высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей. Цель исследования НТЛ заключается в определении тепловых свойств золотосодержащих наночастиц, характерный размер которых лежит в интервале 30-150 нм, подвергнутых воздействию высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей в биологических тканях живых организмов. Методы исследования, помимо необходимых биофизических экспериментов, включают математическое и виртуальное информационное моделирование селективного нагрева золотосодержащих наночастиц под воздействием разнообразных физических полей в биологических тканях живых организмов. При этом разрабатываются как теоретические, так и методологические подходы к созданию математических моделей, алгоритмического, программного и информационного обеспечения для исследований тепловых свойств коллоидного золота, подвергаемого воздействию высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей. Среди методов математического моделирования процессов нанотермолизиса численные методы, методы математической морфологии, метод конечных разностей во временном поле (FDTD) [1,9,10], а также методы решения задач распознавания образов, включая метод опорных векторов, теоретико-игрового (стратегического) информационного моделирования и т.п. [2,3]. Основные методы моделирования электромагнитных полей, на которых реализуется программное обеспечение проекта: метод конечных элементов и метод конечных разностей. Оба метода используются в двух вариантах: моделирование гармонических полей на фиксированной частоте (Finite-Difference in Frequency Domain и Finite Element Method); моделирование полей, зависящих от времени (Finite-Difference in Time Domain и Finite Element in Time Domain).

Решение задачи компьютерного моделирования процесса НТЛ сводится к следующим этапам: компьютерное моделирование электромагнитных полей НТЛ клеток и биотканей на основе золотых плазмонно-резонансных наночастиц; вычислительные эксперименты по определению параметров резонансной электромагнитной гипертермии биотканей лабораторных животных на основе технологии золотых наночастиц (в 2D и 3D-

постановке задачи); определение параметров управляемого нагрева коллоидного раствора золотых плазмонно-резонансных наночастиц (наноболочек, наностержней и др.) посредством непрерывного и импульсного воздействия электромагнитных полей; расчет пространственного распределения температурных полей коллоидного раствора золотых наночастиц (в 2D и 3D постановке задачи); создание физико-математических моделей и на их основе вычислительных моделей и программ разрушения онкологических клеток в биотканях посредством воздействия температурных полей. Для реализации вышеуказанных задач используется следующее программное обеспечение: Lumerical FDTD Solutions 7.0 (для кластера); Comsol Multiphysics 4.0 с пакетами электромагнетизма, теплопередачи и акустики; 3D-Doctor для создания 3-мерных моделей лабораторных животных in vivo на основе КТ и концепции ВИМК. Программа моделирования процесса НТЛ вычисляет усредненное по времени распределение электромагнитной энергии на плоскости в присутствии металлической наночастицы золота. Уточним алгоритм FDTD (Finite-difference time-domain) [1,8,10]. Пусть на плоскости XY находится металлическая частица. На нее падает плоская электромагнитная волна, линейно поляризованная вдоль оси Y. Зависимость от координаты z выпадает, и остаются только три компоненты поля (мода) - E_x , E_y и H_z , которые зависят только от (x,y,t) . Электромагнитный импульс длительностью 15 фемтосекунд. Наночастица находится в вакууме. Для учёта источников токов в наночастице используется модель металла Друде [6,7].

Уравнения на сетке Yee [10] выглядят как:

$$E_x^{n+1/2}(i,j) = E_x^{n-1/2}(i,j) + \frac{\delta t}{\varepsilon_{\text{eff}}(i,j)} \left(\frac{H_z^n(i,j) - H_z^n(i,j-1)}{\delta y} - J_x^n(i,j) \right),$$

$$J_x^n(i,j) = \frac{(2 + \alpha(i,j)\delta t)J_x^n(i,j) + 2\beta(i,j)\delta t E_x^{n+1/2}(i,j)}{2 - \alpha(i,j)\delta t},$$

$$E_y^{n+1/2}(i,j) = E_y^{n-1/2}(i,j) - \frac{\delta t}{\varepsilon_{\text{eff}}(i,j)} \left(\frac{H_z^n(i,j) - H_z^n(i-1,j)}{\delta x} + J_y^n(i,j) \right),$$

$$J_y^n(i,j) = \frac{(2 + \alpha(i,j)\delta t)J_y^n(i,j) + 2\beta(i,j)\delta t E_y^{n+1/2}(i,j)}{2 - \alpha(i,j)\delta t},$$

$$H_z^n(i,j) = H_z^{n-1}(i,j) + \frac{\delta t}{\mu_0} \left(\frac{E_x^{n+1/2}(i,j+1) - E_x^{n+1/2}(i,j)}{\delta y} - \frac{E_y^{n+1/2}(i+1,j) - E_y^{n+1/2}(i,j)}{\delta x} \right).$$

Электромагнитная волна возбуждает в частице колебания свободных электронов. Электроны, ускоряясь, излучают электромагнитные волны, которые в свою очередь, в силу линейности уравнений Максвелла складываются с электромагнитными волнами внешними. Вычисляется электромагнитная энергия в центре наночастицы. Считается, что электромагнитные волны, уходящие на бесконечность, поглощаются на границе сетки. Код написан на FORTRAN-90 с использованием MPI. Задача распараллелена на 8 процессоров. Оригинальной особенностью проводимых исследований НТЛ является использование наряду с традиционными средствами математического моделирования, математической физики и вычислительной математики методов виртуального информационного моделирования наноструктур.

Ранее нами была разработана многомерная числовая модель клетки или клеточная информационная система (КИС) на основе концепции биоинформационных систем, которая представляет собой совокупность точек в замкнутом пространстве, аналогичную по форме своему прототипу [3]. Каждая точка, помимо своих координатных значений, несет конечный набор числовой информации (числовой код), в той или иной степени характеризующей конкретную цитологическую область, которая соответствует данной точке. Между точками в замкнутом пространстве существует комплекс связей, распространяющихся на все пространство или только на отдельные его части. Особенностью КИС является стремление ее к максимальному структурному подобию конкретным частям клетки. Связи между отдельными точками также стремятся к соответствию связям между отдельными частями живой клетки. Вся совокупность точек с их информацией и связями между собой представляет многомерную информационную базу данных БД КИС, к которой могут обращаться те или иные компьютерные программы, ставящие своей целью прогнозирование и моделирование процессов в клетке. Информация, заключенная в каждой точке, одновременно может представлять информационный код, который будет определять свойства этой точки при обращении к ней конкретных программ. Например, одна и та же точка может иметь информационный код, указывающий, что в этой точке может происходить интенсивный поток энергии и одновременно в этой точке может прекращаться прохождение вещества или информации на сопредельные точки. Каждая точка представляет известных размеров нанообъект, содействующий по количеству своих граней с 6 соседними точками. Вся совокупность точек без или до включения в них релевантной информации представляет из себя трехмерную информационную решетку, предназначенной для передач отношений без всякого ограничения равномерно во всех шести направлениях. Ограничением в распространения связи является только информационный код конкретных точек, который

регулирует распространение связи между точками. Наряду с числовой информацией электронной таблицы, связь между точками является одной из главных характеристик виртуальной информационной модели. В первичной многомерной модели связи между точками моделируют связи между частями (органами и тканями) биологического объекта. В электронной таблице связи между строчками соответствуют связям между точками первичной трехмерной модели. В виртуальной информационной модели связь между отдельными ее точками является также и виртуальной, и информационной. В целом под виртуальной информационной связью (ВИС) понимается возможность передачи от одной точки на другую информационного сигнала. Клеточные информационные технологии в клинической практике могут использоваться при решении задач нанодиагностики, репрограммирования генома дифференцированных клеток с помощью эмбриональных стволовых клеток, поиске новых подходов к регуляции дифференцировки стволовых клеток, исследовании алгоритмов генетической модификации эмбриональных стволовых клеток, прогнозировании результатов размножения злокачественных клеток и т.п. Однако для исследований клеточных культур *in vitro* возможностей КИС оказалось недостаточно.

Поэтому для задач исследования нанотермолизиса была разработана новая концепция построения ВИМ нанообъектов [2,5]. ВИМ клетки (ВИМК) является иерархической частью ВИМ организма, которая интегрируется в нее с помощью специальных компьютерных программ. ВИМК описывает изменения состояния клетки как всей живой системы, так и отдельных его частей - органелл. Общая структура ВИМК имеет отличие от стандартной БИС организма главным образом тем, что здесь отсутствует разделение клетки на слои. Принцип пиксельной (точечной) структуры КИС здесь также отсутствует. В основу создания ВИМК положены в определенной степени упрощенные представления о структуре клеточного объекта. Клетка представляет собой систему вложенных замкнутых полостей, при этом одни мелкие полости (оболочки) расположены в более крупных, а те, в свою очередь, помещены в еще более крупную полость, отграничивающую данную систему от внешней среды. Полости заполнены жидкостью, причем физико-химические свойства жидкости в разных полостях могут различаться. Выделяются мембраны и жидкости 1, 2, 3-го и прочих уровней. При этом к 1-му уровню относятся клеточная мембрана и цитоплазма, ко 2-му уровню - мембрана ядра и содержимое ядра, митохондрии и содержимое митохондрий и т.п. Наконец, к 3-му уровню относятся мембрана ядрышка, его содержимое и т.д. Изменения свойств жидкостей происходят одновременно во всем объеме той или иной полости. Изменение свойств жидкостей является следствием изменения свойств мембран. Таким образом, ВИМК описывает состояние мембран и внутрисполостных жидкостей. Их свойства могут быть

описаны значительным числом параметров. Мембраны и внутриполостные жидкости обозначаются как компоненты ВИМК того или иного уровня. Электронная таблица-матрица ВИМК также имеет свои особенности, заключающиеся в том, что строкой в таблице является мембрана или внутриполостная жидкость того или иного уровня, а столбцами - их свойства. При этом для каждой строки создается результирующий столбец, в котором указывается функциональное состояние мембраны или внутриполостной жидкости. Для ВИМК созданы алгоритмы изменения параметров мембран, которые кодируют изменение параметров жидкости. Работа ВИМК происходит в рамках одного из двух сценариев. В первом изменения внешней среды, в том числе тепловые, приводит к изменению параметров мембраны 1-го уровня. Далее меняются и параметры жидкости 1-го уровня. Это приводит к изменению параметров мембраны 2-го уровня и, как следствие, к изменению состояния жидкости 2-го уровня. Изменение параметров жидкости 2-го уровня приводит к изменению параметров мембраны 3-го уровня и т.д. Сценарий, описывающий функциональное состояние клетки, имеет обратную последовательность моделирования. Поскольку ВИМК является одним из уровней общей ВИМ организма, факторами, запускающими тот или иной сценарий, могут быть вариации параметров компонентов вследствие функционирования ВИМ более низкого уровня, описывающие молекулярные изменения в мембранах клетки или внутриполостных жидкостях. Итак, ВИМК состоит из двух частей. Первой является собственно информационная система клетки. Второй частью является некоторое условное множество клеток, в котором выделена та самая клетка, развитие которой описывается в первой части ВИМК. При этом во второй части ВИМК отражаются результирующие процессы: митозы, апоптоз, лизис, опухолевая трансформация и т.п. Создание ВИМК позволяет использовать новые принципы информационного моделирования биологических процессов на клеточном уровне. Проведены исследования перспектив применения ВИМ клеточных культур и ВИМК с использованием позитронно-эмиссионной томографии, что предоставит возможность визуализировать ход биологических процессов *in vivo* [2,4,5]. Помимо методологии ВИМ, процесс визуализации реализуется на основе интеграции двух методик: анализа кинетики метки и компьютерной томографии. Анализ кинетики метки включал в себя применение меченых радиоактивными изотопами биологически активных веществ и математических моделей, описывающих кинетику метки, при ее вовлечении в биологический процесс. Это позволило получить трехмерное изображение пространственного распространения исследуемого процесса нанотермического лизиса.

Таким образом, разработаны оригинальные математические методы исследования параметров нанотермического лизиса опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*, индуцированного наночастицами золота в физических полях различной природы. Определены оптимальные параметры нагрева золотосодержащих наночастиц в вышеуказанных физических полях для терапии онкологических заболеваний, выработаны научные рекомендации по разработке новых методов лечения онкологических заболеваний посредством применения селективного нагрева золотосодержащих наночастиц в биологических тканях живых организмов. Результаты исследований весьма актуальными для практической онкологии и нанодиагностики, а также могут быть полезны специалистам по математическому моделированию, системному анализу и биоинформатике, хирургам и врачам-онкологам, специалистам по лучевой диагностике и лучевой терапии, химиотерапевтам. Внедрение результатов исследования процесса нанотермолизиса позволит существенно повысить эффективность лечения онкологических больных и имеет широкие перспективы в предупреждении, диагностике и лечении иных социально значимых заболеваний.

Литература

1. *Ашкрофт Н., Мермин Н.* Физика твердого тела. В 2-х томах М.: Мир, Т.1. 1979, 422 с., Т.2. 1979, 399 с.
2. *Ворожцов И.В., Деменев В.А., Коваленко В.Л., Савин С.З.* Концептуальные подходы к использованию коллоидного золота в нанодиагностике и наноонкологии. Хабаровск: ВЦ ДВО РАН, 2011. 39 с.
3. *Косых Н.Э., Савин С.З.* Введение в биологические информационные системы // Проблемы создания виртуальных информационных систем. Владивосток: Дальнаука, 2006. С.7-22.
4. *Changbin Zhang, Demenev V.A., Savin S.Z.* Models of controlled nanothermolysis // Pr. of Inter. Conf. Supercomputers: Information and computing technologies. Khabarovsk, Russia, May 31 – June, 2010. Khabarovsk: Pacific Ocean State Univer. Publ., 2010. pp. 492-498.
5. *Demenev V.A., Kosykh N.E., Savin S.Z.* Mathematical morphology method for nanothermolysis researches // Proc. of The First Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC 2010). Vladivostok, Russia. 6-9 September, 2010. 4 p. Demenev.ru.html.
6. *Drude P.* Zur Elektronentheorie der metalle // Annalen der Physik 306 (3): 566. Bibcode 1900AnP...306..566D. doi:10.1002/andp.19003060312. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/112485959/PDFSTART>.
7. *Hiptmair R.* Finite elements in computational electromagnetism // Acta Numerica. 2002.P. 237–330.
8. *Jain PK, Lee KS, El-Sayed IH, El-Sayed MA.* Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine // J Phys Chem B. 2006. Apr 13,110(14). pp. 7238-7248.
9. *Zharov VP, Galitovskaya EN, Johnson C, Kelly T.* Synergistic enhancement of selective nanophotothermolysis with gold nanoclusters: potential for cancer therapy // Lasers Surg. Med. 2005. Sep, 37(3). pp. 219-26.
10. *Yee K.S.* Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media // IEEE Trans. Antennas and Propagat. 1966. Vol. 17. P. 585–589.