

## МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБРАБОТКИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ В НАНООНКОЛОГИИ

Ворожцов И.В., Гостюшкин В.В., Кривошеев И.А., Савин С.З., Штарев Д.С.  
Вычислительный центр ДВО РАН

Современная медицина невозможна без углубленных радиологических и биофизических исследований в целях создания нанотехнологий и средств нанодиагностики. Получаемые при этом большие объемы информации и высокая размерность задач требуют разработки новых универсальных математических подходов к их типизации, стандартизации и формализации методов анализа и интерпретации результатов исследований. Реальная совместная деятельность математиков, физиков, химиков и специалистов в области вычислительной техники, программирования и информатики в сфере нанотехнологий для задач клинической онкологии только начинается. Разрабатываемую в исследованиях [13-16,20-21] технологию лечения онкологических заболеваний на основе фототермального лизиса можно рассматривать как дальнейшее развитие фотодинамической терапии опухолей, при которой разрушение опухоли достигается при облучении ее низкоинтенсивным лазерным излучением. В обзоре [17] рассмотрены последние достижения в области взаимодействия биомакромолекул и наночастиц, уделяя особое внимание контролю биомакромолекулярной структуры и функционирования с помощью создаваемых взаимодействий с поверхностями наночастиц. Распознавание биомакромолекулярных поверхностей искусственными рецепторами обеспечивает возможность регулирования биомакромолекулярных взаимодействий, включая взаимодействия: белок-углевод, белок-белок, и белок-нуклеиновая кислота. Такое распознавание может служить инструментом контроля клеточных и внеклеточных процессов для терапевтических применений, а также открывать новые направления для биологического контроля параметров и клинической диагностики. Основное внимание в целом ряде недавно опубликованных обзорных статей о взаимодействиях наночастиц и биомакромолекул было уделено либо биологическому, либо диагностическому применению. Уделяется основное внимание последним достижениям в области использования поверхностей наночастиц для распознавания ДНК и белка. В то время как биомакромолекулы, такие как нуклеиновая кислота и белки, были пересажены на наночастицы для контролируемого изменения поверхностей и создания новых приборов, мы в настоящем обзоре останавливаемся на использовании наночастиц с защитным монослоем, используемых в качестве мультвалентных рецепторов. В частности, рассматривается нековалентное взаимодействие биомакромолекулы и наночастицы с точки зрения изменения структуры и функции биомакромолекул. Вопросы использования магнитных полей рассмотрены в работах M.Rihaoui и J.C.Kumaradas, R.H.Kraus (по [2,10]).

Нами развивается на несколько иной методологической основе эти актуальнейшие исследования методов обработки микроизображений при выявлении свойств золотосодержащих наночастиц под воздействием высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей в биологических тканях живых организмов. Были разработаны в процессе выполнения грантов ДВО РАН совместно с Отделениями РАН теоретические и методологические подходы к созданию математических моделей, алгоритмического, программного и информационного обеспечения для поддержки исследований тепловых свойств золотосодержащих наночастиц, подвергнутых воздействию высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей в биологических тканях живых организмов на основе численных методов, средств математической физики и математической статистики с использованием принципов виртуального информационного моделирования и современного программирования. Так, для определения 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, на предварительном этапе был выполнен поиск и анализ научных работ, посвященных исследованию свойств золотосодержащих наночастиц под воздействием высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей в биологических тканях живых организмов. Для изучения параметров нанотермического лизиса опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*, индуцированного наночастицами золота в физических полях различной природы были использованы следующие методы исследования: математическая физика, численные методы, математическое программирование, виртуальное информационное моделирование, электронная микроскопия [9,18], микротомирование, компьютерная томография. Возможность проведения исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии на базе ПЭТ-центра Хабаровского краевого клинического центра онкологии позволяет визуализировать ход биологических процессов *in vivo* с получением медицинских изображений. Визуализация реализуется на основе интеграции двух методик: анализа кинетики метки и компьютерной томографии. Анализ кинетики метки включает в себя применение меченых радиоактивными изотопами биологически активных веществ и математических моделей, описывающих кинетику метки, при ее вовлечении в биологический процесс. Это позволяет получать трехмерное изображение анатомического распределения исследуемого биологического процесса.

Разработаны теоретические принципы физико-математических исследований параметров нанотермического лизиса опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*, индуцированного наночастицами золота в физических полях различной природы. Создаются физико-математические модели селективного нагрева золотосодержащих наночастиц под воздействием высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей в биологических тканях живых организмов; созданы соответствующих компьютерные программы на базе MatLab и MatCad для определения оптимальных параметров нагрева золотосодержащих наночастиц в вышеуказанных физических полях для терапии онкологических заболеваний. Разработаны научные рекомендации по применению новых методов лечения онкологических заболеваний посредством применения селективного нагрева золотосодержащих наночастиц в биологических тканях живых организмов. Создана демонстрационная версия программно-технического комплекса для сбора и обработки актуальных данных о параметрах нанотермического лизиса опухолевых клеток, индуцированного наночастицами золота. Создано алгоритмическое, программное и информационное обеспечение для поддержки принятия решений при определении степени запущенности опухоли и выделении функциональных связей между отдельными патофизиологическими частями организма с помощью средств виртуального информационного моделирования.

Методы исследования, помимо биофизических экспериментов, электронной и оптической микроскопии и сцинтиграфии, 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 (FTDT) [11,12,18], а также методы решения задач распознавания образов, включая метод опорных векторов, теоретико-игрового (стратегического) информационного моделирования и т.п. [1,3,10]. 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). Оригинальной особенностью проводимых исследований НТЛ является использование наряду с традиционными средствами математического моделирования, математической физики и вычислительной математики методов виртуального информационного моделирования наноструктур.

Эксклюзивной особенностью разработки является также использование наряду с традиционными средствами математического моделирования, математической физики и вычислительной математики методов виртуального информационного моделирования наноструктур. Созданная нами многомерная числовая модель клетки или клеточная информационная система (КИС) представляет собой совокупность точек в замкнутом пространстве, аналогичного по форме своему прототипу. КИС разработана на основе концепции биоинформационных систем, которая представляет собой совокупность точек в замкнутом пространстве, аналогичную по форме своему прототипу [1,4,5]. 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 [8]. 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 передачи отношений без всякого ограничения равномерно во всех 6-ти 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 [7]. 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 [1,11]. 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 внутриполостных 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* [6,10]. 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 [11]. 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 программное обеспечение Lumerical FDTD Solutions 7.0; 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 вычисляет усредненное по времени распределение электромагнитной энергии на плоскости в присутствии металлической наночастицы золота. Использовался алгоритм FDTD (Finite-difference time-domain) [12,14]. Создаваемая на базе высокопроизводительного вычислительного кластера система позволяет использовать принципиально новые возможности, которые предоставляют современные информационные технологии по сбору, накоплению, интерпретации, оперативному управлению большими объемами нанобиологических данных и решения многомерных задач математического моделирования по проблемам нанодиагностики, химиотерапии, радиологии и регенеративной клеточной терапии. Это позволяет осуществлять комплексные наоонкологические исследования, имитационное моделирование в реальном времени и давать корректный прогноз при принятии обоснованных решений для рационального и эффективного использования нанотехнологий для восстановления нормального функционирования организма.

Таким образом, разработаны оригинальные математические и виртуально-информационные методы исследования 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. Работы поддержаны грантом РФФИ №12-07-98502. Результаты исследований весьма актуальны для практической онкологии и нанодиагностики, а также полезны специалистам по математическому моделированию, системному анализу и биоинформатике, хирургам и врачам-онкологам, специалистам по лучевой диагностике, лучевой терапии, нанобиологической визуализации, химиотерапии и пр. Результаты исследований процесса нанотермолизиса позволяют существенно повысить эффективность лечения онкологических больных и имеет широкие перспективы в предупреждении, диагностике и лечении иных социально значимых заболеваний.

#### Литература

- 1.Ворожцов И.А., Гостюшкин В.В., Косых Н.Э., Савин С.З. Методы компьютерного анализа в обработке данных нанотермолизиса // Труды международной научно-практической конференции «Информационные технологии и высокопроизводительные вычисления», Хабаровск, 4–6 октября 2011 г. Хабаровск: изд-во ТОГУ, 2011, С. 195-203
- 2.Гусев, А.И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. М.:Физматлит,2005.410 с.
- 3.Косых Н.Э., Кривошеев И.А., Савин С.З. Виртуальные информационные технологии в медицинском образовании // Информационные технологии в высшем образовании. Алмата: Казахский Национальный университет им аль-Фараби. № 4, 2004. С.41-46.

4. Косых Н. Э., Рыжавский Б. А., Савин С. З. Виртуальные информационные модели стадирования опухолей печени. Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. Т.5. Вып. 4. 2006. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sigma/MMORPH/N-12-html/cont.htm>
5. Косых Н.Э., Линденбратен В.Д., Савин С.З. Виртуальные информационные модели в задачах радиологии // Радиология - практика, №2, 2004. С.36-39.
6. Косых Н.Э., Савин С.З. Новые информационные технологии в задачах стадирования новообразований ЦНС // Вестник ДВО РАН, 6-2005. С.81-84.
7. Косых Н.Э., Хоменюк А.В. Информационное пространство метода ВИМ // Проблемы создания виртуальных информационных моделей. Владивосток: Дальнаука. 2006. С. 143-157.
8. Савин С.З., Косых Н.Э., Гостюшкин В.В. Виртуальные информационные технологии в математической морфологии // Вычислительные технологии, т.13. Вестник КазНУ им. Аль-Фараби, Серия математика, механика, информатика, №4 (59). Совместный выпуск. Часть III. Алматы–Новосибирск: КазНУ им. Аль-Фараби–ИВТ СО РАН, 2008. С.133-139.
9. Сюй А.В., Штарев Д.С. Фоточувствительная композиция на основе поливинилового спирта // Оптика и спектроскопия. 2011. Т.110. С.232-234.
10. 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– 3 June, 2010. Khabarovsk: Pacific Ocean State Univer. Publ., 2010. pp. 492-498.
11. 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.
12. Hiptmair R. Finite elements in computational electromagnetism // Acta Numerica. 2002. P.237–330.
13. Huang X., Qian W., El-Sayed I.H., El-Sayed M.A. The potential use of the enhanced nonlinear properties of gold nanospheres in photothermal cancer therapy // Lasers Surg. Med. 2007. Oct, 39(9). pp. 747-53
14. Qian X., Peng X.H., Ansari D.O., Yin-Goen Q. et al. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags // Nat. Biotechnol. 2008. Jan, 26(1). pp. 83-90
15. Lapotko D.O., Lukianova E., Oraevsky A.A. Selective laser nano-thermolysis of human leukemia cells with microbubbles generated around clusters of gold nanoparticles // Lasers Surg. Med. 2006 Jul. 38(6). pp. 631-42
16. Larsson E.M, Alegret J., Käll M., Sutherland D.S. Sensing characteristics of NIR localized surface plasmon resonances in gold nanorings for application as ultrasensitive biosensors // Nano Lett. 2007. May, 7(5). pp. 1256-63
17. Sapareto, S.A. and W.C. Dewey, Thermal dose determination in cancer therapy (Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1984. 10(6): p. 787-800.
18. Shtarev D.S., Makarevich K.S., Syuy A.V. Impact of a chlorine ions concentration in sensitizer solution on the photographic characteristics of polyvinyl alcohol–zinc oxide–bismuth chloride composition Original Research Article // Optik - International Journal for Light and Electron Optics, Volume 123, Issue 12, June 2012, Pages 1095-1097
19. 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.
20. 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.
21. Zharov V.P., Kelly E.M., Elena N. Galitovskaya E.N., Smeltzer V.S. Photothermal Nanotherapeutics and Nanodiagnosics for Selective Killing of Bacteria Targeted with Gold Nanoparticles // Biophys J. 2006, January 15. 90(2). pp. 619–627.