



УДК 51:519.8 + 621.3.049.77/59:612.57

© Н. Э. Косых, А. И. Мазур, И. В. Ворожцов, С. З. Савин, 2011

## МЕТОДЫ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА В ОБРАБОТКЕ ДАННЫХ НАНОТЕРМОЛИЗИСА

*Косых Н. Э.* – д-р мат. наук, проф., г.н.с. ВЦ ДВО РАН, зав. кафедрой (ДВГМУ); *Мазур А. И.* – канд. физ.-мат. наук, доц., зам. дир. ХабЦНИТ (ТОГУ); *Ворожцов И. В.* – ведущ. инженер; *Савин С. З.* – канд. техн. наук, зав. лабораторией (ВЦ ДВО РАН).

Разработан новый математический подход к исследованию нанотермолизиса опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo*, индуцированного наночастицами золота в физических полях. Создан комплекс программ расчета характеристик теплового воздействия на опухолевые процессы.

New mathematical approach to *in vitro* and *in vivo* investigations of cancer cell nanothermolysis induced by gold nanoparticles is developed. The new code to calculate the parameters of thermal exposure on cancer cells is designed.

*Ключевые слова:* нанотермолизис, нанотехнологии, коллоидное золото, математическое моделирование.

В XXI в. все большее значение приобрели мультидисциплинарные разработки в области нанотехнологий, находящиеся на стыке физики, химии, математики, информатики, биологии и медицины [1, 2]. Реальная совместная деятельность математиков, физиков, химиков и специалистов в области вычислительной техники, программирования и информатики в сфере нанотехнологий для задач клинической онкологии только начинается [3, 4]. Ярким примером комплексного подхода являются исследования тепловых свойств золотосодержащих наночастиц и процессов нанотермолизиса (НТЛ) под воздействием высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей.

Исследуются возможности компьютерного анализа при использовании наночастиц иммуноколлоидного золота в качестве твердофазных включений в поверхностные мембраны опухолевых клеток в качестве концентраторов энергии физических полей различной природы (в постоянном магнитном поле высокой напряженности в сочетании наложения векторов переменного магнитного поля с возникновением вихревых токов, при воздействии ультразвукового излучения и ультравысокочастотного электромагнитного излучения поля) с последующим кратковременным нагревом частиц коллоидного золота до 70–90°С. Локальный нагрев гранул коллоидного золота, иммобили-



зованного на внешних и внутренних мембранах опухолевых клеток, может стимулировать денатурацию белков мембран, разрушение структурных липидов мембран и цитоскелета и, как следствие, – повышение мембранной проницаемости, что приводит к дисфункции клеточного метаболизма и развитию ацидоза или апоптоза опухолевых клеток [4, 5]. Для исследований тепловых свойств золотосодержащих наночастиц под воздействием высокочастотных электромагнитных и ультразвуковых полей методами математического моделирования нами определяются температурные характеристики наночастиц коллоидного золота диаметром от 30 до 150 нм при воздействии физических полей различной природы. На основе рассчитанных параметров физических полей различной природы, размеров гранул коллоидного золота, планируется в экспериментах *in vitro* на перевиваемой культуре клеток U937 (моноцитарная лимфома человека) с использованием конъюгатов коллоидного золота различного диаметра и моноклональных антител к поверхностным антигенам клеток U937 определить оптимальные параметры нанотермолиза поверхностных мембран клеток. Совместные исследования НТЛ проводятся параллельно в Харбине и Хабаровске на моделях *in vitro* по согласованным протоколам с использованием полученных китайской стороной перевиваемых культур клеток человека первичных злокачественных опухолей печени и моноклональных антител к опухолевым клеткам печени человека [6]. Совместные протоколы предполагают использование одинаковых методов оценки цитотоксического действия конъюгатов иммуноколлоидного золота. С использованием методов световой и электронной микроскопии предполагается определить в эксперименте оптимальные параметры и природу физических полей, размеры коллоидного золота, оптимальные концентрации иммуноколлоидного золота для достижения лизиса опухолевых клеток. Дальнейшие исследования предполагается сконцентрировать на моделях *in vivo* с использованием в качестве модели гепатомы мыши МГ22А (возможны другие модели гепатом) для определения тепловых эффектов наночастиц иммуноколлоидного золота на основе рассчитанных параметров их размеров и природы физических полей.

В результате исследований параметров токсичности и безопасности конъюгатов иммуноколлоидного золота выявлены безопасные режимы терапевтических схем в эксперименте. При компьютерном анализе данных использованы методы математического моделирования процессов термолитизиса: численные методы; методы математической морфологии, метод конечных разностей во временном поле (FTDT), а также методы решения задач распознавания образов, включая метод опорных векторов, теоретико-игрового (стратегического) информационного моделирования [7, 8]. 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) [9]. Оригинальной особенностью выполняемого проекта является использование наряду с традиционными средствами математического моделирования, математической физики и вычислительной математики методов виртуального информационного моделирования наноструктур. Решение задачи компьютерного моделирования процесса нанотермолизиса сводится к следующим этапам: компьютерное моделирование электромагнитных полей нанотермолизиса 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) Далее рассчитываются параметры управляемого нагрева коллоидного раствора золотых плазмонно-резонансных наночастиц (нанооболочек, наностержней и др.) при непрерывном и импульсном воздействии электромагнитных полей; определяется пространственное распределение 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 [10]. Для реализации вышеуказанных задач может использоваться 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 ВИМ.

Таким образом, создаваемая на базе высокопроизводительного вычислительного кластера информационно-распознающая система ВИМ-НТЛ 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, морфологии, цитологии, гистологии, химиотерапии, радиологии и регенеративной клеточной терапии. Это позволяет осуществлять комплексные исследования, имитационное моделирование в реальном времени и давать строго научный прогноз при принятии обоснованных решений для рационального и эффективного использования нанотехнологий при восстановлении нормального функционирования организма. Результаты математического анализа нанотермолизиса *in vitro* и *in vivo* могут быть использованы в иных областях медицинской диагностики для раннего выявления патологических процессов и предупреждения социально значимых заболеваний.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 10-01-98006.

### Библиографические ссылки

1. Суздалев И. П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. – М.: КомКнига, 2006.
2. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии. – М.: Физматлит, 2005.
3. 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).
4. Lapotko D. O., Lukianova E., Oraevsky A. A. Selective laser nanothermolysis of human leukemia cells with microbubbles generated around clusters of gold nanoparticle // Lasers Surg Med. – 2006 – Jul. 38 (6).
5. Jain P. K., Lee K. S., El-Sayed I. H., El-Sayed M. A. 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).
6. Changbin Z., Demenev V. A., Savin S. Z. Models of controlled nanothermolysis // Труды межд. науч.-практ. конф. «Суперкомпьютеры: Вычислительные и информационные технологии». (Хабаровск, 30 июня–2 июля 2010 г.). – Хабаровск: Изд-во Тихоокеанского государственного университета, 2010.
7. Золотов Е. В., Кондратьев А. И. Ионичевский В. А., Савин С. З. Информационное моделирование живых систем. – Владивосток: Дальнаука, 1991.
8. Косых Н. Э., Линденбратен В. Д., Савин С. З. Виртуальные информационные модели в задачах радиологии // Радиология-практика. – № 2. – 2004.
9. 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.
10. Kosykh N. E., Gostuyshkin V. V., Savin S. Z., Vorozhtov I. V. Designing the systems of computer diagnostics of medical images // Proc. of The First Russia and Pacific Conference on Computer Technology and Applications (RPC 2010). – Vladivostok, Russia. 6-9 Sept. – 2010.