

На правах рукописи

Абубакр Али Фатхи Габер

**Математическое моделирование динамики
магнитной частицы во внешнем поле**

05.13.18 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена на кафедре математической физики Института математики и компьютерных наук ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина».

- Научный руководитель:** доктор физико-математических наук,
профессор Зубарев Андрей Юрьевич
- Официальные оппоненты:** Федотов Сергей Петрович, доктор физико-математических наук, профессор, Университет г. Манчестер (Великобритания), профессор Школы Математики
- Русаков Виктор Владимирович, кандидат физико-математических наук, ФГБУН Институт Механики Сплошных Сред УрО РАН, г. Пермь, старший научный сотрудник Лаборатории физики и механики мягкого вещества
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Защита состоится 02 ноября 2016 г. в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 212.285.25 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620000, Екатеринбург, Пр. Ленина 51, к. 248, Зал заседаний диссертационных советов.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?id=51&rid=259818>

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.285.25

д.физ.-мат.н. Пименов В.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Объект исследования и актуальность. Магнитная гипертермия – перспективный, активно развиваемый метод лечения онкологических заболеваний. Этот метод основан на внедрении ферромагнитных наночастиц, покрытых специальными биоактивными веществами, в область, где диагностированы опухолевые клетки. Благодаря биоактивным покрытиям, частицы адсорбируются на мембранах больных клеток или поглощаются этими клетками. После этого опухолевая область помещается в переменное магнитное поле, которое разогревает частицы и, следовательно, содержащие их клетки. Если температура больной клетки превышает 42-46°C, она гибнет, чем достигается терапевтический эффект. Важно, что здоровые клетки обладают более высокой, чем больные, тепловой резистивностью и гибнут при более высоких температурах. Поэтому метод магнитной гипертермии позволяет разрушать больные клетки, оставляя здоровые не поврежденными, что особенно важно с терапевтической точки зрения. Магнитная гипертермия уже успешно опробована при лечении рака простаты, печени и опухолей груди.

Для успешного применения гипертермического метода температура разогреваемой области должна находиться в коридоре значений, обеспечивающем гибель больных и сохранение здоровых клеток. Поэтому применение магнитной гипертермии требует весьма точного выбора материала, размера и концентрации внедряемых частиц, а также амплитуды и частоты внешнего поля. Это делает необходимым развитие теоретических и математических моделей с целью создания методов максимального точного предсказания возникающего в организме теплового эффекта. Возможность такого предсказания особенно важна в свете того, что методы непосредственного (с помощью приборов) контроля температуры в опухолевой области и в ее окрестности не разработаны.

Большинство теоретических работ по магнитной гипертермии имеет дело с математическими моделями тепловыделения одиночными сферическими частицами. В математическом отношении эти модели сводятся к дифференциальным уравнениям, которые, для ряда случаев, допускают аналитические решения. Известно, однако, что модели одиночных частиц могут описать только системы, в которых концентрация частиц очень мала. Однако низко-концентрированные системы не могут обеспечить значительный тепловой эффект. Очевидный способ повышения тепловыделения состоит в увеличении концентрации частиц. Кроме того, эксперименты показывают, что частицы могут аккумулироваться в опухолевой области или даже в определенных участках клеток, где их концентрация не может считаться малой. Увеличение концентрации делает значительными эффекты, порождаемые межчастичными взаимодействиями. Учет этих взаимодействий существенно усложняет математическую сторону задачи, требует развития новых математических моделей, привлечения численных методов, создания пакетов программ, а также использования различных методов приближенного решения многочастичных задач.

Вместе с тем, в последнее время большой интерес исследователей вызывают системы с несферическими (стержнеобразными) частицами. Эксперименты показывают, что удлиненные частицы могут быть более эффективны, для тепловыделения, чем сферические. Теоретическое описание и расчет магнитной гипертермии в системах не сферических частиц требует создания специальных математических моделей и развития численных методов решения возникающих систем дифференциальных уравнений.

Цель данной работы. Целью представленной работы является теоретическое исследование, построение математических моделей и развитие численных методов решения задач магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных и взаимодействующих сферических частиц, помещенных в вязкие, вязкоупругие и упругие среды, механические

свойства которых моделируют свойства биологических тканей и жидкостей. Постановка и численное решение задачи об изменении температуры в опухолевой области при учете ее нагрева за счет магнитной гипертермии и теплообмена этой области с остальной частью организма.

Построенные математические модели и алгоритмы решения задач должны служить научной основой для выбора оптимальных, с точки зрения медицинского применения, значений напряженности и частоты греющего магнитного поля, размера, формы и концентрации частиц.

Научная задача. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- Разработать математические модели магнитной гипертермии, продуцируемой несферическими и магнитно взаимодействующими частицами в ньютоновских, упругих и вязкоупругих средах, моделирующих биологические ткани и жидкости.
- Разработать численные схемы решения задач, возникающих в рамках развиваемых математических моделей.
- Создать комплекс программ для проведения численных расчетов.
- Исследовать точность используемого численного метода.
- Верифицировать построенные модели, методы и программы.

Обоснованность научных положений и достоверность результатов исследований обусловлена математически корректной постановкой задач, использованием апробированных методов и совпадением, в частных случаях, полученных результатов с известными результатами других авторов.

Научная новизна полученных результатов по трём областям специальности 05.13.18 – математическое моделирование, численные методы и комплексы программ – отражена в следующем:

1. **В области математического моделирования.** Впервые развиты математические модели магнитной гипертермии в системах несферических (эллипсоидальных) частиц с комбинированным механизмом тепловыделения, а также в системах сферических магнитно-взаимодействующих частиц.
2. **В области численных методов.** Разработаны численные методы построения сеток и решения задач магнитной гипертермии методом Рунге-Кутты-Фельберга с автоматическим выбором шага для систем нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений намагниченности и динамики частиц в осциллирующем поле, а также численного интегрирования решений этих уравнений в рамках поставленных математических моделей. Разработана и осуществлена численная схема решения задачи об изменении температуры в опухолевой области при учете ее нагрева и теплообмена с окружающей биологической тканью.
3. **В области программного обеспечения.** Разработан новый комплекс программ (на языке MATLAB®), позволяющий проводить вычисления в интерактивном режиме для задач, рассмотренных в диссертации.

Научная и практическая значимость. Использование математического моделирования в данной работе демонстрирует, что этот метод может служить самостоятельным источником новых знаний об особенностях магнитной гипертермии в жидких и упругих биологических средах. Разработан программный комплекс, позволяющий изучать и проводить количественные расчеты особенностей магнитной гипертермии и интенсивности тепловыделения в системах взаимодействующих ферромагнитных частиц, сравнивать полученные результаты с данными экспериментов. Результаты, полученные на основе

этого комплекса, могут быть научной основой развития гипертермического метода лечения опухолевых (включая раковые) заболеваний.

Методы исследования. Создание математических моделей, численных методов и программного обеспечения для моделирования магнитной гипертермии в системах стержнеобразных частиц с внутренним перемагничиванием, а также в системах магнитно взаимодействующих частиц. Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи:

- Построение математических моделей магнитной гипертермии на основе анализа движения и внутреннего перемагничивания частиц под действием осциллирующего магнитного поля.
- Разработка аналитических и численных методов решения нелинейных дифференциальных уравнений, являющихся математическим содержанием развиваемых теоретических моделей.
- Реализация интегрированной проблемно-ориентированной среды моделирования гипертермического эффекта в виде программных инструментов для вычислительного эксперимента.
- Анализ полученных результатов.

Основные результаты работы:

1. Впервые развиты математические модели, описывающие магнитную гипертермию в системах анизотропических и магнито-взаимодействующих сферических частиц в средах с различными механическими свойствами, моделирующими свойства биологических сред и тканей. Модели реализованы в виде систем нелинейных дифференциальных уравнений.
2. Созданы программы численного решения дифференциальных уравнений, составляющих предложенные математические модели.
3. На основе решения этих уравнений сделаны выводы о влиянии формы частиц, их размеров, величины магнитного взаимодействия, броуновского движения и механизмов перемагничивания на интенсивность выделения тепла в системах наноразмерных ферромагнитных частиц.
4. Разработан алгоритм численного расчета изменения температуры внутри и снаружи разогреваемой опухолевой области с учетом ее теплообмена с окружающей средой.
5. Разработан программный комплекс для решения задач магнитной гипертермии с использованием программной среды MATLAB®.

Реализация результатов работы. Достоверность. Достоверность полученных результатов обусловлена корректной постановкой задач, применением математически обоснованных методов исследования, использованием надежных численных методов, совпадением, в частных случаях, результатов, полученных в диссертации, с известными результатами других авторов. Полученные в диссертации результаты нашли применение в научно-исследовательских разработках кафедры математической физики института математики и компьютерных наук УрФУ в рамках выполнения базовой части проекта 213.01-11/2014-1 Министерства образования и науки РФ, работы Ключевого Центра Превосходства УрФУ «Магнитополимерные композиции для высоко-технологических приложений» Уральского федерального университета.

Апробация работы. Результаты диссертации докладывались на семинарах кафедры математической физики института математики и компьютерных наук Уральского федерального университета, а также на международных и российских научных конференциях: «Международная заочная научно-практическая конференция (Приложение математики в экономических и технических исследованиях)», 14 Мая 2014 г., 15 Мая 2015

г., г. Магнитогорск, Россия; «10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers», 10th - 14th June 2014, Dresden, Germany; «Moscow International Symposium on Magnetism (MISM2014)», 29th June – 3rd July 2014, Moscow, Russia; «16-я Международная Плесская научная конференция по Нанодисперсным Магнитным Жидкостям», 9-12 Сентября, 2014 г., Плещ, Россия; «Международная конференция "Динамика систем и процессы управления" (SDCP2014)», 15 -20 Сентября 2014 г., Екатеринбург, Россия; «XV, XVI Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС–15, 16)», 13 - 20 ноября 2014 г., 12-19 ноября 2015 г., Екатеринбург, Россия; «XIX Winter School on Continuous Media Mechanics», 24th – 27th February 2015, Perm, Russia; «Russian Conference on Magnetohydrodynamics, (RMHD-2015)», 22nd -25th June 2015, Perm, Russia; «International Baltic Conference on Magnetism: Focus on Biomedical Aspects, (IBCM-2015) », 29th August – 3rd September 2015, Kaliningrad, Russia; «International Symposium on Nanoparticles / Nanomaterial and Application, (ISN2A2016)», 18th–21st January 2016, Lisbon, Portugal.

Публикации и личный вклад автора. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ. Из них 5 статей [1-5] опубликованы в рецензируемых изданиях из списка ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований (все 5 публикаций входят в базу данных Scopus и Web of Science); 3 статьи [6-8] в сборниках научных трудов; 9 работ [9-17] опубликованы как тезисы докладов.

Личный вклад автора. Диссертантом разработаны численные методы и соответствующие алгоритмы программ, выполнено теоретическое обоснование результатов, полученных в диссертации. Создание программного комплекса, его отладка, проведение численного моделирования, интерпретация полученных результатов, регистрация программного комплекса, подготовка научных публикаций принадлежат лично автору. Формулирование цели, постановка задач диссертационной работы, а также защищаемых положений, выбор общих методик исследований выполнены совместно с научным руководителем

Благодарности. Автор благодарит коллектив сотрудников кафедры математической физики УрФУ за помощь в работе. Диссертационная работа была выполнена при поддержке гранта правительства Египта.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Полный объем диссертации 144 страницы текста с 44 рисунками, 3 таблицами и 7 приложениями. Список литературы содержит 127 наименований.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении рассматриваются общие принципы применения магнитной гипертермии в терапии опухолевых заболеваний; приводится обзор научной литературы по этой проблеме; обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы; формулируется цель, ставятся задачи, обсуждается научная новизна и практическая значимость представляемой работы.

В первой главе предложена математическая модель тепловыделения эллипсоидальной магнитной частицей, обладающей как постоянным собственным магнитным моментом, так и способностью к перемагничиванию под действием внешнего поля. Рассмотрены случаи, когда частица помещена в ньютоновскую, в вязкоупругую жидкости, а также в упруговязкую среду. В математическом отношении развитая модель представляют собой систему нелинейных дифференциальных уравнений для определения пространственной ориентации и намагниченности частицы.

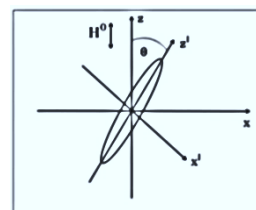


Рис.1. Иллюстрация изучаемой частицы

Эти уравнения решены численно методом Рунге-Кутта-Фельберга с автоматическим выбором шага; программы их решения созданы и реализованы автором диссертации в пакете MATLAB®.

Для краткого обсуждения развитой модели рассмотрим частицу в форме вытянутого эллипсоида вращения, помещенную в переменное линейно поляризованное магнитное поле (Рис.1). В соответствии с экспериментами [18] предположим, что намагниченность \mathbf{M} частицы может быть представлена в виде $\mathbf{M} = \mathbf{m} + \mathbf{M}_r$, где \mathbf{M}_r - остаточная постоянная намагниченность частицы, \mathbf{m} – переменная часть общей намагниченности, зависящая от магнитного поля. Мы предполагаем следующий простейший закон для динамики \mathbf{m} :

$$\tau_m \frac{d\mathbf{m}}{dt} + \mathbf{m} = \chi(H)\mathbf{H}. \quad (1)$$

Здесь \mathbf{H} - магнитное поле внутри частицы, τ_m - характерное время ее внутреннего перемагничивания, χ - стационарная магнитная восприимчивость частицы. Для восприимчивости χ , мы будем использовать известное приближение Фрелиха-Кеннели, $\chi = \frac{\chi_0 M_s}{M_s + \chi_0 H}$ где χ_0 и M_s - начальная восприимчивость материала частицы и его намагниченность насыщения соответственно. Параметры. τ_m , χ_0 и M_s рассматриваются здесь как эмпирические.

Пусть $H^0 = H_0 \cos(\omega t)$ - внешнее, по отношению к частице, осциллирующее магнитное поле. Значения векторов \mathbf{m} , \mathbf{H} and \mathbf{H}^0 связаны следующими соотношениями [19]:

$$H_{x'} + n_{\perp} m_{x'} = -H^0 \sin \theta, \quad H_{z'} + n_{\parallel} (m_{z'} + M_r) = H^0 \cos \theta. \quad (2)$$

Здесь n_{\parallel} и n_{\perp} являются компонентами тензора размагничивания вдоль и перпендикулярно его главной оси соответственно, угол θ определен на рис.1. Явный вид n_{\parallel} и n_{\perp} может быть найден в [19]. Штрихом отмечены компоненты вектора \mathbf{m} в системе координат, связанной с частицей (рис.1). Компоненты вектора \mathbf{m} в лабораторной (x, z) и связанной (x', z') с частицей системах координат выражаются друг через друга следующим образом:

$$m_x = m_{x'} \cos \theta + m_{z'} \sin \theta, \quad m_z = m_{z'} \cos \theta - m_{x'} \sin \theta. \quad (3)$$

Рассмотрим вначале динамику частицы в ньютоновской жидкости. Уравнение вращения частицы в такой среде имеет следующий вид (см, например, [20]):

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0 [(m_x + M_r \sin \theta) H_0 \cos(\omega t)]. \quad (4)$$

Здесь η - вязкость несущей жидкости, параметр δ определяется формой частицы. Его явный вид можно найти в [20]. С помощью уравнений (1-4) получаем систему нелинейных дифференциальных уравнений для угла θ и компонент вектора \mathbf{m} в виде

$$\tau_m \frac{dm_{x'}}{dt} + m_{x'} = \chi(-H_0 \cos(\omega t) \sin \theta - n_{\perp} m_{x'}). \quad (5)$$

$$\tau_m \frac{dm_{z'}}{dt} + m_{z'} = \chi(H_0 \cos(\omega t) \cos \theta - n_{\parallel} (m_{z'} + M_r)). \quad (6)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = -\frac{\mu_0}{6\eta\delta} [(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) H_0 \cos(\omega t)]. \quad (7)$$

Система (5-7) была решена численно с помощью метода Рунге-Кутта-Фельберга. Потеря P магнитной энергии частицы за время T_p может быть рассчитана так [21]:

$$P = -\mu_0 V_p \int_{H(0)}^{H(T_p)} M_z(t) dH = -\mu_0 V_p \int_0^{T_p} M_z(t) \frac{dH}{dt} dt \quad (8)$$

Здесь $M_z(t) = m_z(t) + M_r \cos\theta$, V_p - объем частицы.

Далее рассмотрим простейшую для описания ситуацию, когда область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды. В этом случае скорость повышения температуры Θ этой области может быть рассчитана из соотношения:

$$c \frac{d\Theta}{dt} = \frac{1}{\pi V} \int_0^\pi W d\theta_0, \quad W = \frac{NP}{T_p}. \quad (9)$$

Здесь W и N – диссипация энергии за единицу времени и полное число частиц в суспензии, V – её объем, θ_0 – начальный угол отклонения оси частицы от магнитного поля (начальное условие уравнения (7)), c – удельная (на единицу объема) теплоемкость суспензии, интегрирование по θ_0 соответствует усреднению по всем возможным начальным ориентациям частицы. Правая часть (9) равна энергии, выделяемой в единице объема суспензии в единицу времени.

Комбинируя уравнения (3, 8, 9), для скорости роста температуры получаем

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi T_p c} \int_0^\pi \left(\int_0^{T_p} ((m_z'(t, \theta_0) + M_r)) \cos\theta(t, \theta_0) - m_x'(t, \theta_0) \sin\theta(t, \theta_0) \right) \sin\omega t dt d\theta_0. \quad (10)$$

Используя численное решение уравнений (5-7,10) можно определить повышение температуры в единицу времени в ньютоновской жидкости. Некоторые результаты расчетов скорости роста температуры суспензии эллипсоидальных частиц в воде показаны на рис.2. Физические параметры системы приведены в диссертации. Рассматривались два вида частиц – с постоянным магнитным моментом ($M_r \neq 0$; $\chi = 0$) и частиц с наводимой намагниченностью ($M_r \neq 0$; $\chi \neq 0$). Сравнивая кривые 1 и 2 на рис.2б, можно видеть, что для частиц рассматриваемого типа механизм внутреннего перемагничивания обеспечивает гораздо больший прирост температуры, чем механизм вязкой диссипации энергии.

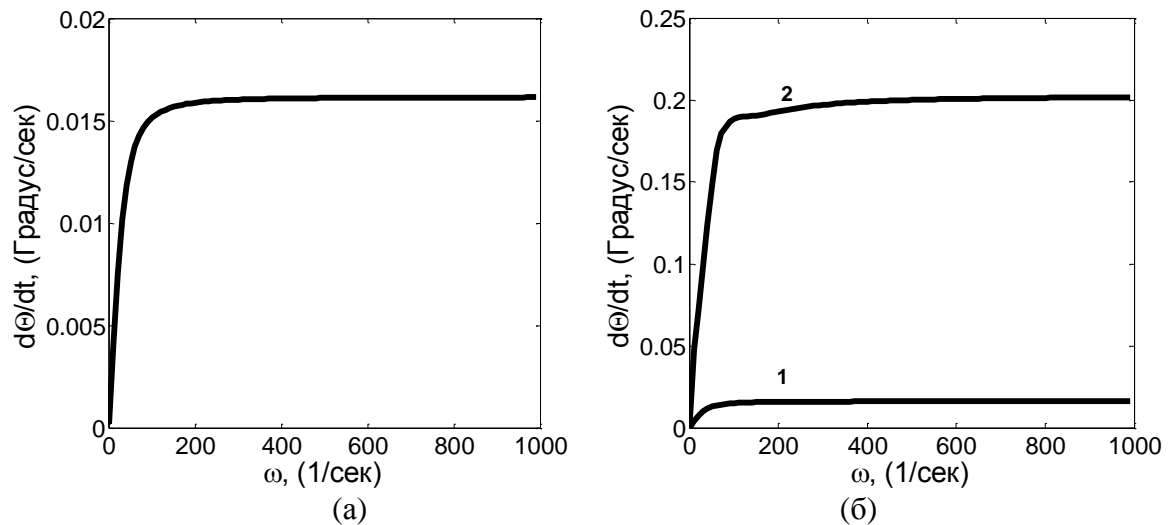


Рис.2 Скорость повышения температуры как функция от частоты поля ω магнитного поля. (а) Частица имеет только постоянную остаточную намагниченность M_r . (б) Кривая 1- частица имеет только постоянную остаточную намагниченность M_r ; Кривая 2- как постоянную M_r , так и индуцированную полем намагниченность m . Частицы взвешены в воде.

В диссертации приведены результаты расчетов темпа роста температуры для частиц различной формы. Сделан вывод о том, что тепловыделение, в целом, увеличивается с ростом степени удлиненности частицы.

Биологические жидкости, как правило, обладают вязкоупругими свойствами. Поэтому простейшее приближение ньютоновской жидкости может оказаться недостаточным для их описания. Чтобы изучить влияние механических свойств несущей жидкости на величину гипертермического эффекта, мы рассмотрели модель, в рамках которой частица,

показанная на рис.1, находится в вязкоупругой среде, поведение которой описывается классическим уравнением Максвелла.

В рамках этого подхода уравнение (7) обобщается следующим образом:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0 \left(1 + \tau_v \frac{d}{dt}\right) [(m_x + M_r \sin \theta) H_0 \cos(\omega t)]. \quad (11)$$

Здесь τ_v – время вязкоупругой релаксации несущей жидкости.

Комбинируя уравнения (3, 5, 6) и (11), вместо (10) получаем

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{\left(\tau_v (m_x' \sin \theta - (M_r + m_z') \cos \theta) \cos(\omega t) - \frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0}\right)} \left\{ \left[1 - \frac{\tau_v}{\tau_m} (1 + \chi n_{\perp})\right] m_x' \cos \theta \cos(\omega t) + \left(\left[1 - \frac{\chi n_{\parallel} \tau_v}{\tau_m}\right] M_r + \left[1 - \frac{\tau_v}{\tau_m} (1 + \chi n_{\parallel})\right] m_z'\right) \sin \theta \cos(\omega t) - \omega \tau_v (m_x' \cos \theta + (M_r + m_z') \sin \theta) \sin(\omega t) \right\} \quad (12)$$

Некоторые результаты расчетов по модели (5,6,12) и (10) показаны на рис.3. Эти результаты демонстрируют, что в вязкоупругой среде темп роста температуры, в целом, меньше, чем в ньютоновской жидкости. Эта разница увеличивается с ростом времени вязкоупругости τ_v . Поскольку вязкоупругость биологических жидкостей (например, клеточной цитоплазмы) может быть достаточно велика, это обстоятельство нужно учитывать при моделировании и организации гипертермии в терапевтической практике.

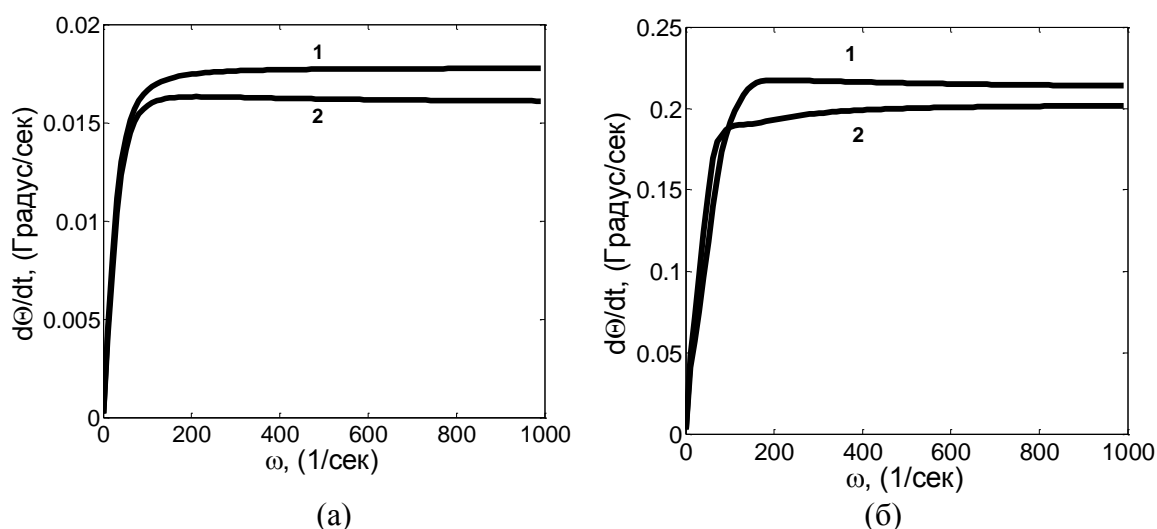


Рис.3. Скорость повышения температуры в зависимости от частоты магнитного поля ω .
 (а) 1-Частицы с постоянным магнитным моментом M_r ($m_x=m_z=0$) в ньютоновской жидкости ($\tau_v=0$ сек) и 2- в вязкоупругой среде Максвелла (б) Намагничивающиеся частицы в ньютоновской (1) и вязкоупругой (2) жидкостях. Время вязкоупругой релаксации в жидкости Максвелла $\tau_v=0.1$ сек.

При расчетах, представленных на рис. 2 и 3, отношение большой оси частицы к малой полагалось равным пяти. Влияние формы частиц на величину тепловыделения исследовано в диссертации. Показано, что при относительно малых частотах более интенсивно тепло выделяется круглыми частицами, при больших – вытянутыми.

Для тестирования точности выбранного численного метода рассмотрим случаи, когда уравнения (5-7) допускают аналитическое решение и сравним значения $d\theta/dt$, полученные в результате аналитических и численных расчетов.

Рассмотрим случай малых магнитных полей, когда в уравнениях (5,6) восприимчивость χ практически равна своему постоянному (не зависящему от поля) значению χ_0 . Как следует из (3), это приближение оправданно, если выполняется сильное неравенство

$\chi_0 H \ll M_s$. Предположим также, что в начальный момент времени частица была ориентирована вдоль поля. Тогда из уравнений (5-7) следует, что во все последующие моменты времени $m_x = 0$, $\theta = 0$. Предположим, также, что постоянная часть намагниченности частицы отсутствует, т.е. $M_r = 0$. В рамках этих приближений второе из уравнений (5,6) принимает вид:

$$\tau_m \frac{dm_z}{dt} + (1 + \chi_0 n_{\parallel}) m_z = \chi_0 H_0 \cos \omega t \quad (13)$$

Аналитическое решение уравнения (13) может быть легко найдено и тут не приводится. Подставляя решение (13) в (10) и учитывая сделанные приближения, приходим к аналитическому выражению для производной $d\Theta/dt$.

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0^2 \phi \chi_0}{2\pi c} \frac{\omega^2 \tau_m}{(1 + \chi_0 n_{\parallel})^2 + \omega^2 \tau_m^2} \left(\pi - \frac{(1 + \chi_0 n_{\parallel}) \omega \tau_m}{(1 + \chi_0 n_{\parallel})^2 + \omega^2 \tau_m^2} (1 - e^{-\frac{2\pi(1 + \chi_0 n_{\parallel})}{\omega \tau_m}}) \right). \quad (14)$$

На рис.4 приведены результаты численных и аналитических расчетов скорости повышения температуры Θ в теплоизолированной среде. Видно, что численные и аналитические результаты близки.

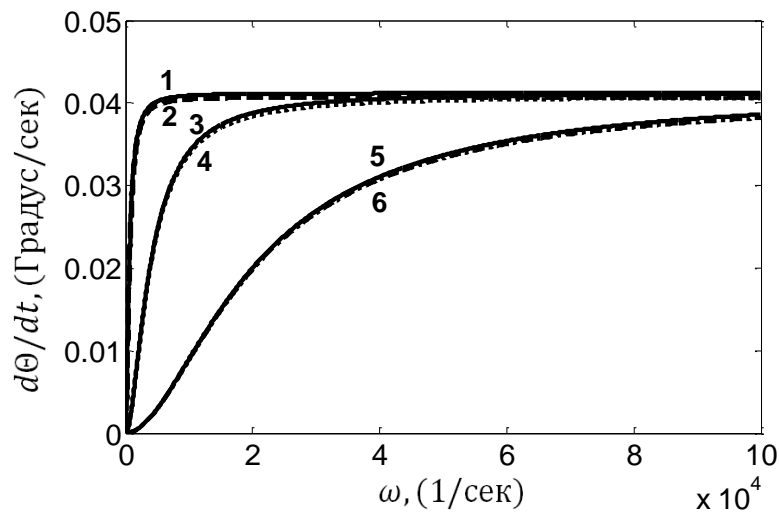


Рис. 4. Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\Theta}{dt}$ от частоты поля ω для частицы с нулевой начальной намагниченностью $M_r=0$ при разных значениях форм-фактора частицы r . Аналитические результаты (уравнение 14) кривая 1 – $r \gg 1$; кривая 3 – $r = 5$, кривая 5 – сферическая частица, $r = 1$. Численные результаты (уравнение (13, 10)) кривая 2 – $r \gg 1$, кривая 4 – $r = 5$, кривая 6 – сферическая частица, $r = 1$; $\tau_m = 2 \cdot 10^{-3}$ сек.

Во второй главе исследуется влияние магнитного взаимодействия частиц на их динамику и производимый ими гипертермический эффект. Важно отметить, что броуновское движение частиц может сильно сказываться на изучаемых явлениях. В реальных системах, в зависимости от ситуации, броуновские эффекты могут быть или очень сильны, или не существенны. Математическое исследование гипертермии в системе взаимодействующих частиц, в общем случае, представляет собой очень сложную задачу с неясными перспективами решения. Поэтому разумно по отдельности рассмотреть предельные случаи, соответствующие слабым и сильным броуновским эффектам. В этой главе рассмотрен случай пренебрежимо слабых броуновских эффектов. Это означает, что энергия магнитного взаимодействия частиц с внешним полем и друг с другом предполагается очень большой по сравнению с тепловой энергией системы.

Как известно, задача о движении большого числа взаимодействующих частиц не имеет аналитического решения. Поэтому здесь мы ограничиваемся моделью с двумя взаимодействующими частицами, игнорируя их взаимодействие с любой третьей частицей.

Такое парное приближение часто используется в математических моделях суспензий, композитных материалов, в статистической физике газов и растворов.

Для максимального упрощения вычислений рассмотрим двумерную модель суспензии, полагая, что центры частиц и внешнее поле находятся в одной плоскости. Как известно, энергия диполь-дипольного взаимодействия магнитных частиц имеет вид [19]:

$$W_{12} = -\frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{3(\mathbf{m}_1 \cdot \mathbf{r})(\mathbf{m}_2 \cdot \mathbf{r})}{r^5} - \frac{(\mathbf{m}_1 \cdot \mathbf{m}_2)}{r^3} \right). \quad (15)$$

Здесь, μ_0 - магнитная проницаемость вакуума, r - радиус-вектор, соединяющий центры частиц, \mathbf{m}_1 и \mathbf{m}_2 - их магнитные моменты. Декартовы координаты векторов r и \mathbf{m}_i могут быть представлены как $r_z = r \cos\psi$, $r_x = r \sin\psi$ и $m_{iz} = m \cos\theta_i$, $m_{ix} = m \sin\theta_i$, $i=1,2$. Здесь ψ - угол между радиус-вектором \mathbf{r} и магнитным полем H_0 . Мы полагаем, что частицы находятся в ньютоновской жидкости с вязкостью η . В ньютоновской жидкости уравнение вращения ферромагнитной частицы, взаимодействующей с другими частицами, может быть представлено в следующем виде (см., например, [20]):

$$6\eta V_p \frac{d\theta_i}{dt} = -\mu_0 H m \sin\theta_i - \frac{\partial W_{12}}{\partial \theta_i}. \quad (16)$$

Здесь, $V_p = \frac{4\pi}{3} a^3$ - объем частицы, a - её радиус, $i = 1, 2$ - номер частицы из рассматриваемой пары. Первый член в правой части (18) представляет собой момент сил, действующий со стороны магнитного поля $H = H_0 \cos(\omega t)$ на i -ую частицу; второй член является моментом сил, возникающим из-за взаимодействия частиц друг с другом.

Система уравнений вращения двух взаимодействующих частиц имеет вид

$$\frac{d\theta_1}{dt} = -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p} \cos(\omega t) \sin\theta_1 - \frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p r^3} [3 \sin(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \sin(\theta_1 - \theta_2)], \quad (17)$$

$$\frac{d\theta_2}{dt} = -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p} \cos(\omega t) \sin\theta_2 - \frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p r^3} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \sin(\theta_2 - \psi) + \sin(\theta_1 - \theta_2)]. \quad (18)$$

Уравнения (17,18) представляют собой замкнутую систему нелинейных дифференциальных уравнений относительно углов θ_i . Эта система была решена численно.

Снова предположим, что область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды. В этом случае скорость возрастания температуры Θ может быть рассчитана из соотношения

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{1}{\pi^2 c V} \int_0^\pi \int_0^\pi W d\theta_{01} d\theta_{02}. \quad (19)$$

Здесь W определяется, как и в (8,9), θ_{01} и θ_{02} - начальные условия уравнений (17,18). В соотношении (19) учитывается, что все начальные ориентации частиц равновероятны и проводится усреднение по соответствующим углам θ_{01} и θ_{02} .

Комбинируя (8,9) и (19), получаем следующее соотношение для скорости роста температуры:

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi^2 T_p c} \int_0^\pi \int_0^\pi \int_0^{T_p} M \cos\theta_1 \sin(\omega t) dt d\theta_{01} d\theta_{02}. \quad (20)$$

Для того, чтобы детально проанализировать влияние взаимодействия частиц на гипертермический эффект, вначале рассмотрим модельную ситуацию пространственно фиксированных частиц.

Другими словами, предположим, что положения центров частиц фиксированы и допустимо только их вращательное движение. Такие ситуации могут реализовываться в гелях при слабом сцеплении частиц с макромолекулами матрицы. Некоторые результаты численных расчетов производной $\frac{d\Theta}{dt}$, полученные в рамках этой модели, представлены на рис.5. Эти результаты показывают, что магнитное взаимодействие между частицами значительно увеличивает тепловой эффект, когда радиус-вектор, соединяющий центры частиц, перпендикулярен действующему полю \mathbf{H} , и ослабляет его, когда этот радиус-вектор параллелен полю.

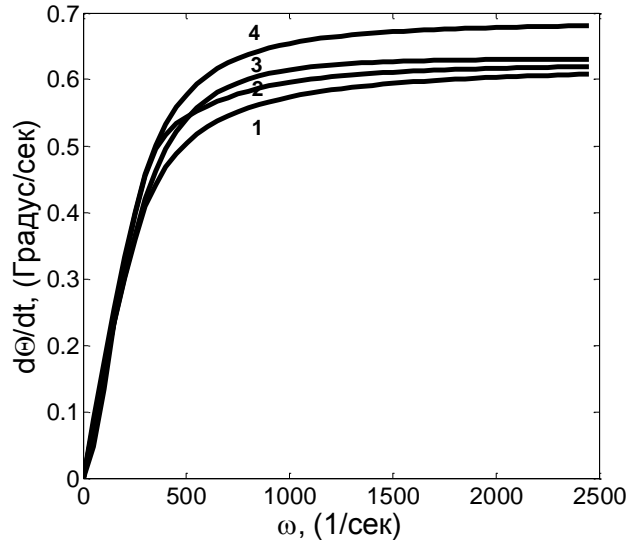


Рис.5. Скорость роста температуры Θ как функция частоты поля ω , для случая, когда расстояние между центрами двух магнитных частиц равен диаметру частиц. Кривая 1 - частицы взаимно расположены вдоль поля ($\psi = 0$); 2- приближение не взаимодействующих частиц; 3- взаимодействующие частицы расположены под углом $\psi = \frac{\pi}{4}$ к полю; 4- частицы расположены перпендикулярно к полю ($\psi = \pi/2$).

Перейдем теперь к приближению, учитывающему взаимное движение двух частиц в ньютоновской жидкости. Сила их магнитного взаимодействия может быть представлена в виде, $\mathbf{F} = -grad w_{12}$, где w_{12} – энергия (15) диполь-дипольного взаимодействия. Компоненты этой силы в системе координат, имеют вид

$$F_r = \frac{-3\mu_0 m^2}{4\pi r^4} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \cos(\theta_1 - \theta_2)], \quad (21)$$

$$F_\psi = \frac{3\mu_0 m^2}{4\pi r^4} \sin(\theta_1 + \theta_2 - 2\psi). \quad (22)$$

Используя классический закон Стокса, в безинерционном приближении, справедливом для наноразмерных частиц в вязкой среде, компоненты скорости движения частицы можно записать в $\frac{dr_i}{dt} = \frac{1}{3\pi\eta a} F_i$ где r_i - компонента радиуса-вектора \mathbf{r} , a - радиус частицы. В полярной системе координат $\frac{dr}{dt} = \frac{1}{3\pi\eta a} F_r$ и $r \frac{d\psi}{dt} = \frac{1}{3\pi\eta a} F_\psi$. Используя (21,22), получаем

$$\frac{dr}{dt} = \frac{-\mu_0 m^2}{4\pi^2 \eta a r^4} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \cos(\theta_1 - \theta_2)], \quad (23)$$

$$\frac{d\psi}{dt} = \frac{\mu_0 m^2}{4\pi \eta a r^5} \sin(\theta_1 + \theta_2 - 2\psi). \quad (24)$$

Уравнения (17,18,23,24) представляют собой замкнутую систему уравнений относительно углов $\theta_{1,2}$ и компонент радиуса-вектора r . Эта система была решена численно методом Рунге-Кутты-Фельберга. Шаг решения выбирался автоматически. Решения системы (17,18,23,24) зависят от начальных значений θ_{01}, θ_{02} углов θ_1, θ_2 , а также от начальных значений r_0 и ψ_0 компонент радиуса - вектора r . Физический интерес представляют значения производной $d\Theta/dt$, усредненные по всем значениям θ_{01}, θ_{02} и r_0, ψ_0 .

Усреднение по пространственным переменным в теории композитных материалов связано с определенными трудностями принципиального характера [22]. Здесь, ради максимального упрощения вычислений, мы воспользуемся идеями хорошо известной модели ячеек [22]. В рамках этой модели мы предположим, что первая частица находится в центре ячейки, представляющей собой круг радиуса $R = 2a\phi^{-1/2}$, где ϕ - поверхностная доля частиц в двумерной системе. Центр второй частицы находится в произвольной точке внутри этой ячейки на расстоянии большем $2a$ от центра первой. Последнее условие учитывает невозможность взаимного пересечения частиц. Величина радиуса R ячейки выбирается так, чтобы полная площадь N ячеек была равна площади среды, содержащей N частиц с поверхностной концентрацией ϕ . Необходимо отметить, что модели ячеек имеют полуэмпирический характер, основанный на интуитивных соображениях. Их достоинством является математическая простота и возможность получать оценки, справедливые по порядку величины, а также описывать принципиально важные особенности зависимости определяемых величин от концентрации частиц.

В рамках модели ячеек средняя скорость роста температуры имеет вид

$$\left\langle \frac{d\Theta(r,\psi)}{dt} \right\rangle / \phi = \frac{1}{2\pi d^2(1-\phi)} \int_d^{\frac{d}{\sqrt{\phi}}} \int_0^{2\pi} r \frac{d\Theta}{dt} dr_0 d\psi_0, \quad (25)$$

Здесь r_0 и ψ_0 – начальные значения расстояния между частицами r и угла ψ (начальные условия уравнения (23,24), $d=2a$).

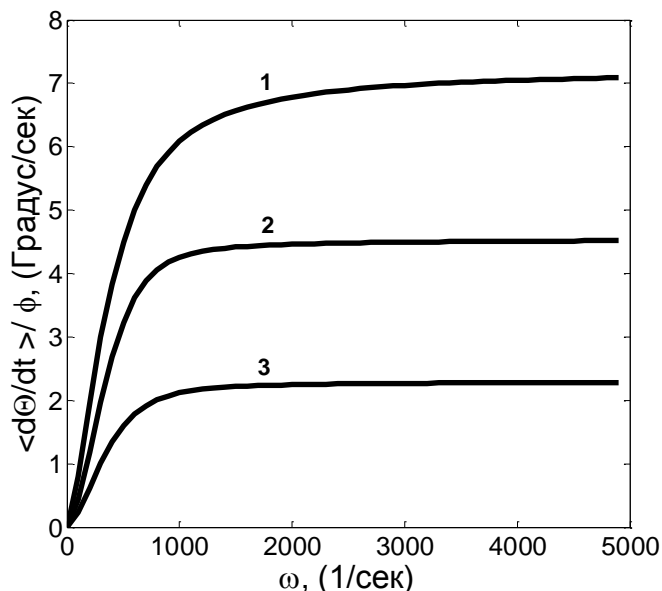


Рис. 6 Средняя величина относительного роста температуры как функция от частоты поля ω . Цифры у кривых: 1- Расчеты в рамках модели (19,20, 26,27) учитывающей взаимное движение частиц; 2- приближение (19,20), учитывающее только вращение частиц при фиксированном пространственном положении; 3– приближение не взаимодействующих частиц. Параметры системы: $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м; $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па · сек, $\phi = 1\%$, $a = 26$ нм.

Комбинируя (17,18,23,24), можно численно рассчитать средний темп повышения температуры с учетом пространственного движения частиц. На рис.6 показаны результаты расчета относительного темпа роста температуры $\langle \frac{d\theta}{dt} \rangle / \phi$ в зависимости от частоты ω действующего поля. Эти расчеты показывают, что пространственное движение частиц существенно увеличивает тепловой эффект по сравнению с приближением невзаимодействующих частиц и моделью пространственно фиксированных частиц.

Третья глава, посвящена математическому моделированию магнитной гипертермии в системе броуновских ферромагнитных частиц. Эта глава состоит из двух частей. **Первая часть** посвящена моделированию систем, в которых частицы взвешены в ньютоновской жидкости. **Во второй части** рассматриваются ситуации, в которых частицы внедрены в твердую среду.

Броуновские частицы в ньютоновской жидкости. Рассмотрим магнитную жидкость с общим объемом V , содержащую N одинаковых сферических ферромагнитных однодоменных частиц с диаметром d . Абсолютная величина m магнитного момента \mathbf{m} частицы постоянна; считаем, что момент "вморожен" в тело частиц и вращается вместе с ней. Введем единичный вектор $\mathbf{e}_i = \mathbf{m}_i/m$ магнитного момента i -ой частицы, и обозначим \mathbf{r}_i - радиус-вектор центра этой частицы. Потенциальная энергия рассматриваемой системы может быть представлена в виде

$$u = -k_B T \sum_i (\mathbf{k} \cdot \mathbf{e}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} w_{ij}. \quad (26)$$

Здесь $\mathbf{k} = \frac{\mu_0 m}{k_B T} \mathbf{H}$, k_B - постоянная Больцмана, T - абсолютная температура. Первый член в уравнении (26) представляет собой энергию взаимодействия частиц с магнитным полем \mathbf{H} ; w_{ij} - энергии диполь-дипольного взаимодействия между i -ой и j -ой частицами. Ее явный вид приведен в (15). Мы рассматриваем ситуацию, когда энергия w_{ij} имеет один порядок величины с тепловой энергией $k_B T$, или несколько меньше $k_B T$. Это условие обеспечивает внутреннюю однородность феррожидкости без гетерогенных структур, возникающих в результате сильного магнитодипольного взаимодействия.

Намагниченности феррожидкости может быть представлена в виде:

$$\mathbf{M} = n m \boldsymbol{\mu}. \quad (27)$$

Здесь, $\boldsymbol{\mu} = \langle \mathbf{e}_1 p_N \rangle$ - средний вектор ориентации частицы, $p_N(\mathbf{e}_1, \dots, \mathbf{e}_N)$ - N -частичная плотность вероятности определенной ориентации частиц, $n = \frac{N}{V} = \frac{\phi}{V_p}$ - число частиц в единице объема системы, V_p - объем частиц ($V_p = \frac{\pi}{6} d^3$), ϕ - объемная концентрация частиц в системе, скобки означают статистическое усреднение.

Для определения функции p_N необходимо решить многочастичное уравнение Фоккера-Планка. Строгое решение такой задачи не представляется возможным. Математическая модель, позволяющая найти приближенное его решение, приводящее к хорошим согласиям с результатами компьютерного моделирования, была развита в [23].

В приближении парного взаимодействия частиц модель [23] дает:

$$\mu(\kappa_e) = L(\kappa_e) + 8\phi\lambda L(\kappa_e)L'(\kappa_e) \quad (28)$$

Здесь $\kappa_e = \frac{\mu_0 m}{k_B T} H_e$, H_e - эффективное поле, величина которого определяется ниже, $L(x) = \coth(x) - x^{-1}$ функция Ланжевена, $L'(x) = \frac{dL(x)}{dx}$. Параметр $\lambda = \frac{\mu_0 m^2}{4\pi d^3 k_B T}$ характеризует отношение энергии магнитодипольного взаимодействия двух частиц к тепловой энергией $k_B T$. Необходимо отметить, что эффективное поле H_e не имеет физического смысла, а является неким математическим векторным полем, возникающим при приближенном решении уравнения Фоккера-Планка.

Комбинируя уравнения (27) и (28), получаем:

$$M(\kappa_e) = \frac{\phi}{V_p} m \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} + 8\phi\lambda \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} \right) \left(\frac{1}{\kappa_e^2} - \operatorname{csch}^2(\kappa_e) \right) \right). \quad (29)$$

В предположении, что действующее магнитное поле зависит от времени по закону $H = H_0 \cos \omega t$, уравнение для эффективного поля H_e в диссертации получено в виде:

$$\frac{d\kappa_e}{dt} = - \frac{\frac{2D_r}{\kappa_e} (\kappa_e - \kappa_0 \cos \omega t) \left(\coth \kappa_e - \frac{1}{\kappa_e} \right)}{\frac{1}{\kappa_e^2} - \operatorname{csch}^2 \kappa_e + 8\phi\lambda \left(\left(\frac{1}{\kappa_e^2} - \operatorname{csch}^2 \kappa_e \right)^2 + \left(\coth \kappa_e - \frac{1}{\kappa_e} \right) \left(\frac{-2}{\kappa_e^3} + 2 \coth \kappa_e \operatorname{csch}^2 \kappa_e \right)^2 \right)} \quad (30)$$

Здесь $D_r = \frac{k_B T}{6V_p \eta}$ - коэффициент вращательной диффузии частицы, η - вязкость жидкости-носителя, $\kappa_0 = \frac{\mu_0 m}{k_B T} H_0$. Уравнение (30) было решено численно при помощи метода Рунге-Кутты-Фельберга. Это позволило выразить безразмерное эффективное поле κ_e , фигурирующее в (30), через амплитуду физического поля H_0 и время t .

Темп повышения скорости температуры Θ термически изолированной области оценивается по соотношению

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega}{c T_p} \int_0^{T_p} M \sin \omega t dt \quad (31)$$

Используя уравнения (29) и (31), приходим к следующей форме для скорости роста температуры:

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi m}{(c_p \phi + c_f (1-\phi)) T_p V_p} \int_0^{T_p} \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} + 8\phi\lambda \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} \right) \left(\frac{1}{\kappa_e^2} - \operatorname{csch}^2(\kappa_e) \right) \right) \sin \omega t dt \quad (32)$$

Результаты расчетов производной $d\Theta/dt$ по уравнению (32) представлены на рис.7. Эти результаты показывают, что межчастичное взаимодействие усиливает тепловой эффект (производная $d\Theta/dt$ увеличивается за счет взаимодействия).

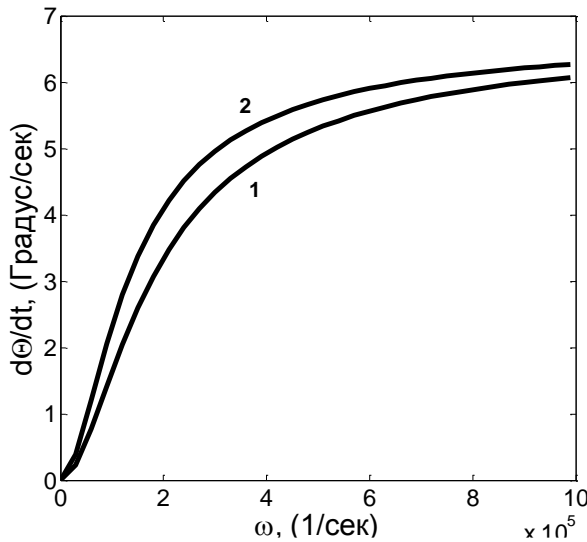


Рис.7. Скорость роста температуры Θ в зависимости от частоты поля ω . Линия 1 – приближение невзаимодействующих частиц; линия 2 – магнитное взаимодействие учтено. Параметры системы: $\kappa_0 = 0.8$, $\phi = 10\%$; $\lambda = 1.3$. Диаметр частиц $d = 10\text{нм}$. Несущая жидкость - вода.

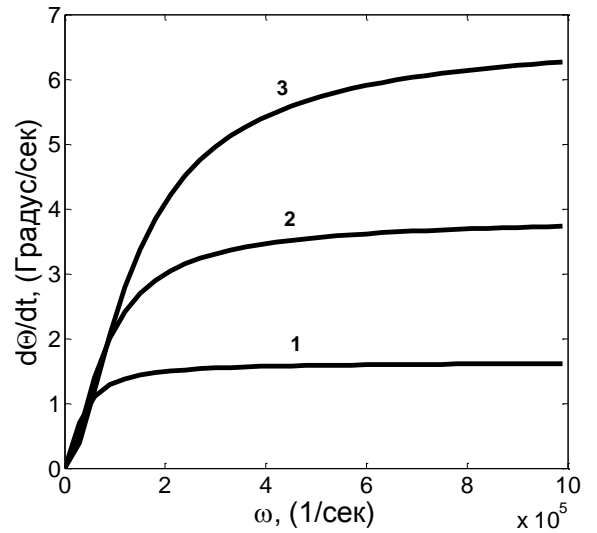


Рис.8 Скорость изменения температуры Θ в зависимости от частоты поля ω ; линия 1 - $D_r = 1.3 \cdot 10^6 \text{сек}^{-1}$, линия 2 - $D_r = 3.9 \cdot 10^5 \text{сек}^{-1}$, линия 3- $D_r = 1.6 \cdot 10^5 \text{сек}^{-1}$; $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10\%$, $\lambda = 1.3$.

Взаимодействие между частицами вращающимися частицами в литературе не известно. Тем не менее, в первом приближении можно считать, что это взаимодействие должно проявляться как изменение (уменьшение) эффективного коэффициента D_r вращательной диффузии частиц. Рис.8 иллюстрирует влияние D_r на величину $\frac{d\Theta}{dt}$ при постоянстве всех остальных параметров системы. Эта производная растет при уменьшении D_r . Отсюда можно сделать

качественный вывод о том, что гидродинамическое взаимодействие частиц интенсифицирует тепловыделение в системе броуновских частиц. Заметим, что коэффициент D_r определяется вязкостью жидкости-носителя, которая, в зависимости от жидкости, может варьироваться в широком диапазоне. Результаты, представленные на рис.8, могут рассматриваться в качестве иллюстрации влияния вязкости жидкости на интенсивность производства тепла при магнитной гипертермии в системе броуновских частиц.

Исследуем теперь **точность применяемого численного подхода** для решения уравнения (30). С этой целью рассмотрим предельный случай слабого греющего поля, когда выполняются сильные неравенства $\kappa_e, \kappa_0 \ll 1$. В этом случае асимптотически выполняется равенство $\frac{A(\kappa_e) - B(\kappa_e)}{J(\kappa_e)} \rightarrow \frac{2}{(1 + \frac{8}{3}\phi\lambda)}$. Уравнение (30) принимает вид:

$$\frac{d\kappa_e}{dt} = -\frac{2D_r}{(1 + \frac{8}{3}\phi\lambda)} (\kappa_e - \kappa_0 \cos\omega t). \quad (33)$$

Решение этого уравнения не представляет труда и мы его здесь не приводим. Используя решения (33) в (32), учитывая сильное неравенство $\kappa_e \ll 1$, после простых вычислений получаем

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \phi m \kappa_0}{6(c_p \phi + c_f(1-\phi))V_p} \frac{\omega^2 \tau_1}{(1 + (\omega \tau_1)^2)}, \quad \tau_1 = \frac{(1 + \frac{8}{3}\phi\lambda)}{2D_r}. \quad (34)$$

Сопоставление численных и аналитических результатов показывает, что численные расчеты несколько занижают значения производной $d\theta/dt$ на рис 9. Наибольшее расхождение между численными и аналитическими результатами наблюдается при малых частотах ω ; при больших частотах, когда тепловыделение наибольшее, расхождение незначительно.

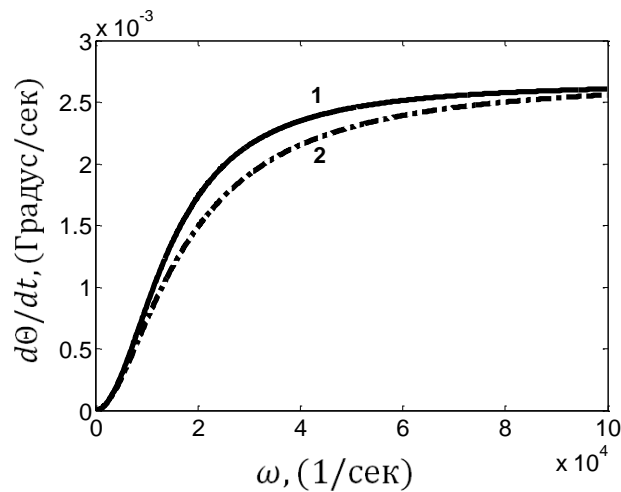


Рис. 9. Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω . Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 34); кривая 2 – численное решение (уравнение (32, 33)); $\kappa_0 = 0.1$.

Частицы в твердой матрице. Во второй части третьей главы представлена математическая модель и аналитический расчет гипертермии в системе магнитно взаимодействующих броуновских частиц в твердой матрице.

Рассмотрим систему N одинаковых сферических однодоменных частиц. Абсолютное значение m магнитного момента частицы предполагается постоянным. Принципиальное отличие рассматриваемой сейчас ситуации от предыдущей состоит в том, что в твердой матрице частицы полностью неподвижны. Изменение намагниченности системы может происходить не за счет вращения частиц, а за счет внутреннего их перемагничивания.

Известно, что в ферромагнитных частицах выделяются направления (оси), вдоль которых ориентация магнитного момента наиболее предпочтительна [19]. Эти направления называются «оси легкого намагничивания». В простейшем случае, который здесь и рассмотрим, частица имеет одну ось легкого намагничивания (одноосная частица). Переориентация магнитного момента частицы из направления вдоль оси в противоположное направление связано с преодолением энергетического барьера и с потерями энергии. Именно эти потери приводят к эффектам тепловыделения в случае неподвижных частиц.

Макроскопическая намагниченность коллоида, состоящего из ферромагнитных частиц, определена в (27). Средний вектор ориентации частицы сейчас может быть вычислен так

$$\boldsymbol{\mu} = \int \mathbf{e} f_1(\mathbf{e}) d\mathbf{e}. \quad (35)$$

Здесь \mathbf{e} – единичный вектор вдоль магнитного момента \mathbf{m} частицы, $f_1(\mathbf{e})$ – нормализованная на единицу одночастичная функция распределения для вектора ориентации момента частицы (плотность вероятности данной ориентации \mathbf{e}).

Функция распределения $f_1(\mathbf{e})$ может быть определена как решение соответствующего уравнения Фоккера-Планка (см. [24,25]). Это уравнение включает в себя функцию распределения по ориентациям осей легкого намагничивания частиц. Ниже мы будем считать, что частицы одноосны и рассмотрим две следующие предельные ситуации. Первая – когда оси легкого намагничивания всех частиц имеют одинаковое направление, совпадающее с направлением греющего магнитного поля. Вторая – случай хаотической ориентации осей легкого намагничивания. Для случая параллельной ориентации осей легкого намагничивания в диссертации получено следующее уравнение, определяющее скорость роста температуры термически изолированной области:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\phi \mu_0 H_0 m \kappa_0}{2 c v} \frac{\omega^2 \tau}{1+(\omega\tau)^2} \left(1 + \frac{1}{16} \kappa_0^2 \left(\frac{2(\omega\tau)^2-3}{1+(\omega\tau)^2} \right) + \frac{8\phi\lambda}{1+(\omega\tau)^2} \left[2 + \kappa_0^2 \left[\frac{(3+\omega\tau)(10(\omega\tau)^2-7)}{16 \omega\tau (1+(\omega\tau)^2)} + \frac{1}{144} (2(\omega\tau)^2 - 1) \left(12 + \frac{5(\omega\tau)^2-1}{\omega\tau(1+9(\omega\tau)^2)} + \frac{9(2(\omega\tau)^2-3)}{(1+(\omega\tau)^2)(2(\omega\tau)^2-1)} \right) \right] \right] \right). \quad (36)$$

Здесь $\kappa_0 = \frac{\mu_0 m H_0}{k_B T}$, H_0 – амплитуда осциллирующего магнитного поля, τ – характерное время неелевского перемагничивания частицы. Для этого времени справедливо соотношение $\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{K_k V_p}{k_B T}\right)$ (см., например, [26]), где $\tau_0 \sim 10^{-9}$ сек, K_k – постоянная магнитной анизотропии частиц, V_p – объем частицы.

Для хаотической ориентации осей намагничивания вместо (37) получено

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 m \phi \kappa_0}{2 c v} \frac{\omega^2 \tau}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{16}{3} \phi \lambda \frac{1}{(1+(\omega\tau)^2)} \right]. \quad (37)$$

Соответствующие результаты для скорости роста температуры проиллюстрированы на рис.10 на кривая 1. Сравнение расчетов темпов роста температуры для системы с параллельной и хаотичной ориентацией осей представлено на рис. 10.

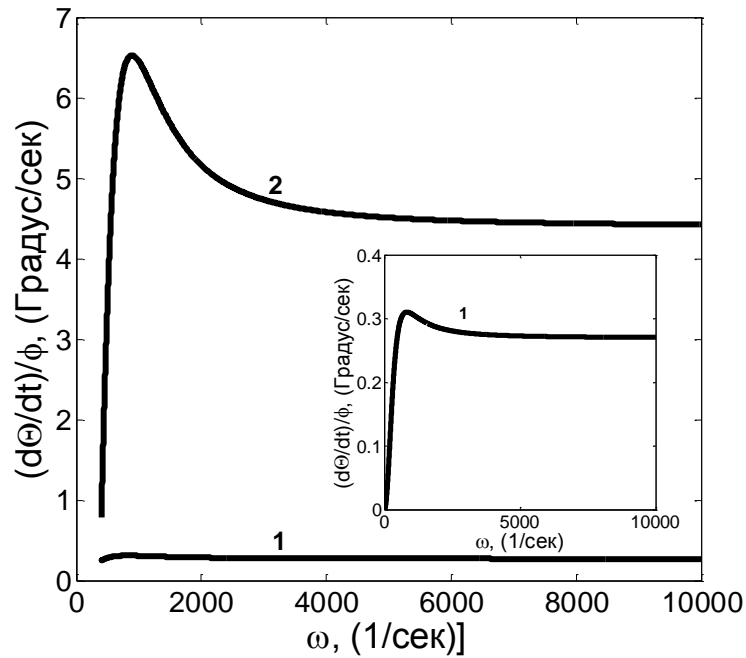


Рис. 10. Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля. Кривая 1- соответствует случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц; Кривая 2 - их параллельной ориентации. Параметры системы: $\phi = 10\%$, $\lambda = 4$, $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м. $c_p = 3.04 \cdot 10^6 \frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \text{К}}$, $c_f = 1.941 \cdot 10^6 \frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \text{К}}$, $T = 300$ К, $\tau = 2 \cdot 10^{-3}$ сек.

Эти результаты показывают, что предварительная фиксация направлений осей частиц вдоль греющего поля способна значительно повысить эффект гипертермии. Результаты приведенные в диссертации также показывают, что магнитное взаимодействие между частицами усиливает тепловыделение и приводит к появлению максимумов на частотной зависимости производной $d\theta/dt$. Появление этих максимумов связано с релаксационным характером магнитного взаимодействия частиц.

В четвертой главе приводится численное решение задачи о магнитной гипертермии в и изменении температуры в опухолевой области при учете ее теплообмена с остальной частью организма. Задача была решена методом конечных разностей в расширении Тейлора.

Рассмотрим сферическую опухолевую область радиуса R_1 . Обозначим c_1 и λ_1 - средние удельную теплоемкость и теплопроводность этой области, P – интенсивность выделения тепла в единице объема этой области за счет ее нагрева осциллирующим магнитным полем. Будем учитывать, что опухолевая область может быть отделена от окружающей ее среды зоной с измененной структурой, следовательно, с измененными теплофизическими характеристиками. Будем считать, что этот переходный слой соответствует расстояниям r до центра опухолевой области $R_1 < r < R_2$. Удельную теплоемкость и теплопроводность переходной области обозначим c_2 и λ_2 соответственно. Вне переходной области находится основная часть биологической ткани, в которой циркулирует кровь и тепло может уноситься за счет кровотока. Теплофизические характеристики этой, основной, части биологической ткани обозначим c_3 и λ_3 соответственно. Математическая модель распространения тепла в зоне гипертермии имеет следующий вид [27].

$$\text{При } r < R_1: c_1 \frac{\partial \theta_1}{\partial t} = \lambda_1 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_1}{\partial r} \right) + P,$$

$$\text{при } R_1 < r < R_2: c_2 \frac{\partial \theta_2}{\partial t} = \lambda_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_2}{\partial r} \right), \quad (38)$$

при $r > R_2$: $c_3 \frac{\partial \Theta_3}{\partial t} = \lambda_3 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \Theta_3}{\partial r} \right) - W c_w \Theta_3$.

Здесь $\Theta_1(r, t)$, $\Theta_2(r, t)$, $\Theta_3(r, t)$ – разности температур в соответствующих областях ткани и температуры на бесконечном расстоянии от опухоли, W - и c_w - эмпирические параметры, описывающие тепловые эффекты за счет циркуляции крови.

Граничные условия:

$$\text{При } r = R_1: \Theta_1 = \Theta_2; \quad \lambda_1 \frac{\partial \Theta_1}{\partial r} = \lambda_2 \frac{\partial \Theta_2}{\partial r}.$$

$$\text{При } r = R_2: \Theta_2 = \Theta_3; \quad \lambda_2 \frac{\partial \Theta_2}{\partial r} = \lambda_3 \frac{\partial \Theta_3}{\partial r} \quad (39)$$

При $r \rightarrow \infty$, $\Theta_3 \rightarrow 0$, и условие симметрии $\frac{\partial \Theta(0,t)}{\partial r} = 0$. Начальное условие: $t = 0$, $\Theta_1 = \Theta_2 = \Theta_3 = 0$.

При численном решении уравнений (38), частные производные меняются на конечные разности. Будем использовать следующие замены; $\frac{\partial \Theta}{\partial t} \rightarrow \frac{\Theta_i^N - \Theta_i}{\Delta t}$, где Θ_i^N представляет температуру на текущем шаге по времени, тогда как Θ_i - температуру на предыдущем шаге. Индекс i отмечает координату r_i , Δt - шаг по времени.

Пространственные производные системы уравнений (38) будем заменять, используя центральную разностную аппроксимацию:

$$\frac{\partial \Theta}{\partial r} = \frac{\Theta_{i+1} - \Theta_{i-1}}{2\Delta r} \quad \text{и} \quad \frac{\partial^2 \Theta}{\partial r^2} = \frac{\Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \Theta_{i-1}}{(\Delta r)^2} \quad \text{где } r_i = i \Delta r; \quad i = 0, 1, 2, \dots, n+1 \quad \text{с шагом по координате } \Delta r = \frac{1}{n+1}.$$

В рамках метода конечных разностей уравнения (38) принимают вид:

$$\text{Область I: } \Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_1}{c_1} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right) + \frac{\Delta t}{c_1} P.$$

$$\text{Область II: } \Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_2}{c_2} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right). \quad (40)$$

$$\text{Область III: } \Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_3}{c_3} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right) - \frac{W c_w \Delta t}{c_3} \Theta_i.$$

$$\text{Начальные условия: } t = 0, \Theta_1 = \Theta_2 = \Theta_3 = 0. \quad (41)$$

граничные условия:

$$1- \text{ При } r = 0: \Theta^N(0) = \Theta^N(\Delta r). \quad 2- \text{ При } r = R_1: \Theta_{R_1}^N = \frac{1}{\left(1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)} \left(\Theta_{R_1 - \Delta r}^N + \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \Theta_{R_1 + \Delta r}^N \right).$$

$$3- \text{ При } r = R_2: \Theta_{R_2}^N = \frac{1}{\left(1 + \frac{\lambda_3}{\lambda_2}\right)} \left(\Theta_{R_2 - \Delta r}^N + \frac{\lambda_3}{\lambda_2} \Theta_{R_2 + \Delta r}^N \right). \quad 4- \text{ При } r \rightarrow \infty, \quad \Theta_i \rightarrow 0, \quad i=1,2,3. \quad (42)$$

Схема решения, результаты и обсуждение: На основе приведенной системы уравнений (40-42) и описанных алгоритмов реализован параллельный программный комплекс, представленный в диссертации.

Устойчивую сходимость численного метода дает следующее соотношение между шагами по времени и по координате: $\Delta t = 0.5 \cdot \frac{c_i}{\lambda_i} (\Delta r)^2$, $i=1,2,3$. На рис. 11 приведены результаты численного решения задачи (38) при использовании начальных и граничных условий (39).

Рис. 12 демонстрирует влияние временного шага Δt на рассчитанные значения температуры Θ и иллюстрируют точность численных решений. Рис. 13 показывает зависимость от времени температуры в центре опухолевой области. Результаты расчетов позволяют прогнозировать изменение температуры в опухолевой ткани и в окружающей среде в зависимости от интенсивности нагрева опухоли и ее размера.

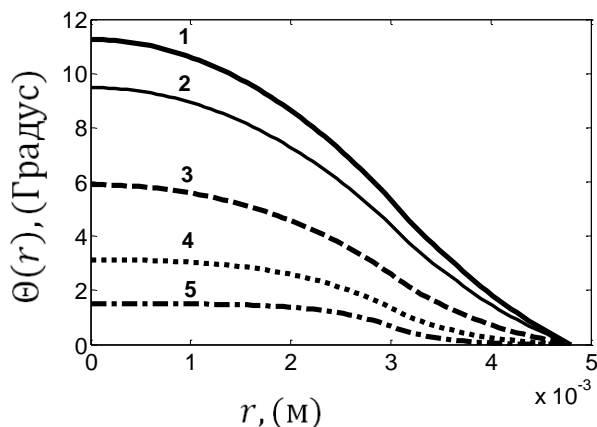


Рис. 11. $\Theta(r)$ как функция радиальной координаты r для различных значений времени после начала нагрева опухолевой области. Кривая 1- $t = 450$ сек; 2 - $t = 370$ сек; 3 - $t = 235$ сек; 4 - $t = 116$ сек; 5 - $t = 62$ сек; интенсивность тепловыделения $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{m^2}$.

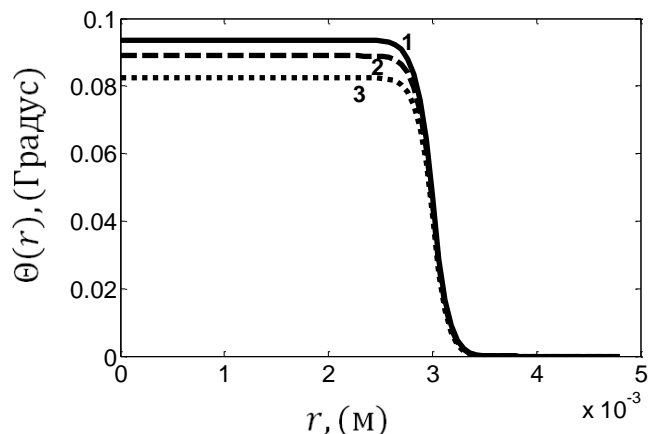


Рис. 12. $\Theta(r)$ как функция координаты r при $t = 1$ сек. Кривая 1 шаг по времени - $\Delta t = 1.5 \cdot 10^{-5}$ сек, кривая 2- $\Delta t = 1.4 \cdot 10^{-5}$ сек, кривая 3- $\Delta t = 1.3 \cdot 10^{-5}$ сек; $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{m^2}$.

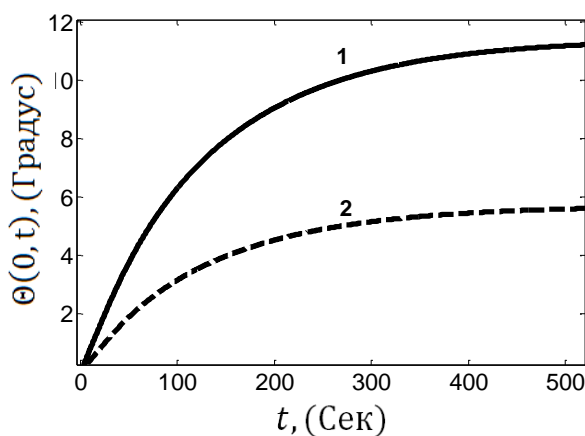


Рис. 13 Зависимость от времени t температуры $\Theta(0, t)$ в центре клетки при разных значениях интенсивности выделения тепла P . Кривая 1- $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{m^2}$, кривая 2- $P = 1 \cdot 10^6 \frac{W}{m^2}$.

В пятой главе приводится описание программного комплекса «Code в M-file and Graphical User Interface GUI», реализованного в среде MATLAB® для решения рассмотренных задач об определении величины гипертермического эффекта. Программный комплекс позволяет исследовать в интерактивном режиме зависимость скорости повышения температуры от частоты греющего магнитного поля и других параметров системы. На рис. 14 приведен вид основного окна комплекса программы. Пользователь имеет возможность задавать большой набор параметров системы и вычислять темп роста температуры.

Цель этой главы - описание возможностей и внутренней структуры комплекса программ для численной реализации моделей магнитной гипертермии в разных средах. Этот

комплекс был создан для изучения систем нелинейных дифференциальных уравнений и численного интегрирования результатов решения этих уравнений для моделирования скорости роста температуры при магнитной гипертермии. В представленном комплексе реализованы разработанные в предыдущих главах алгоритмы численного решения уравнений обсужденных выше математических моделей, а также аналитические результаты для искомых величины $\frac{d\theta}{dt}$ и $\frac{d\theta}{dt} / \phi$.

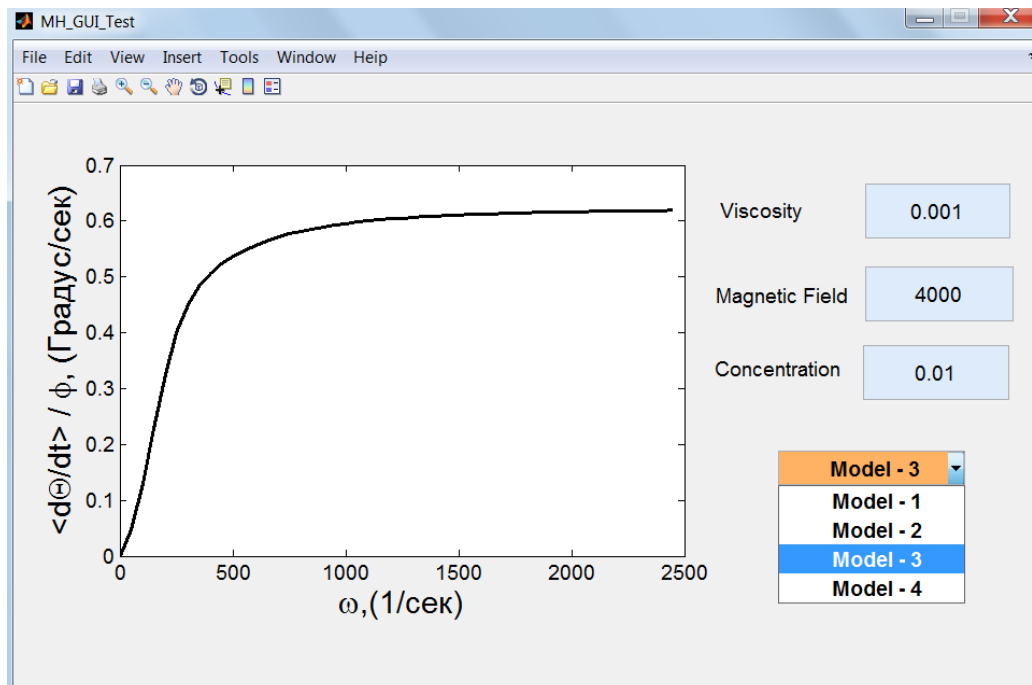


Рис. 14. Основное окно программы.

Алгоритмы решения задач, представленных в главах 1-3.

Алгоритм главы 1- решения задач модели системы эллипсоидальных ферромагнитных частиц в Ньютонской жидкости. Приведем краткое описание способа решения этих задач:

Шаг 1: Определить систему нелинейных дифференциальных уравнений (5,6,7), где, значения всех констант, определенных в таблице 1.1 в диссертации;

Шаг 2: Задача решается во временных границах $0 \leq t \leq 2\pi/\omega$ при $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$; ω – циклическая частота магнитного поля; ω_{min} , ω_{max} – наименьшая и наибольшая частота поля, выбираемые по желанию пользователя;

Шаг 3: ввести начальные условия для компонент индуцируемой намагниченности $m_{x'}(t_0)$ и $m_{z'}(t_0)$, а также $\theta(t_0)$ - начальный угол вращения ($t_0 = 0$);

Шаг 4: Использовать метод Рунге-Кутты- Фельберга для решения системы нелинейных дифференциальных уравнений;

Шаг 5: использовать шаги 1-4 для получения численных результатов $m_{x'}(t)$, $m_{z'}(t)$ и $\theta(t)$;

Шаг 6: Использование численные результатов шага 5 для численного интегрирования в уравнении (10), и получить численное значение $\frac{d\theta}{dt}$ при $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 7: Увеличить значение ω на шаг h ;

Шаг 8: Повторение шагов 1 - 6 при $\omega \leq \omega_{max}$;

Шаг 9: Получение конечного результата в виде графиков на плоскости $(\frac{d\theta}{dt}, \omega)$.

- Для того, чтобы сформулировать алгоритм решения магнитной гипертермии в модели жидкости Максвелла, заменить уравнение (7) на уравнение (12) и использовать описанный выше алгоритм.

Алгоритм главы 2- решения задач математических моделей магнитной гипертермии в системах взаимодействующих не броуновских частиц.

Шаг 10: использовать систему нелинейных дифференциальных уравнений (17,18) при начальных условиях: $\theta_1(t_0)$ и $\theta_2(t_0)$ - начальные углы ориентации двух взаимодействующих частиц; $t_0 = 0$ и $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 11: Получить численные результаты для $\theta_1(t)$ и $\theta_2(t)$ в зависимости от шагов, 2,4, 10;

Шаг 12: Использовать численные результаты шага 11 чтобы выполнить численное интегрирование в уравнении (20), и получить численное значение $\frac{d\theta}{dt}$ при $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 13: Повторить шаги 7, 10 -12 в интервале $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$. Получение конечного результата в виде графиков в плоскости $(\frac{d\theta}{dt}, \omega)$;

- Для того, чтобы сформулировать алгоритм расчета магнитной гипертермии в системе взаимодействующих движущихся частиц, добавить уравнения (23,24) и начальные условия $\psi(t_0)$ и $r(t_0)$ к описанному выше алгоритму и использовать ту же технику.

Алгоритм решения задач главы 3 решения задач математической модели магнитной гипертермии в жидких суспензиях взаимодействующих броуновских частиц

Шаг 14: использовать нелинейное дифференциальное уравнение (30) при начальных условиях: $0 \leq t \leq 2\pi/\omega$ и $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$; $\kappa_e(t_0)$ – начальное эффективное магнитное поле, $t_0 = 0$; выбрать $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 15: Получить численные результаты для $\kappa_e(t)$ в зависимости от шагов, 4, 14;

Шаг 16: Использовать результаты шага 15, чтобы выполнить численное интегрирование в уравнении (32) и получить численное усредненное значение $\frac{d\theta}{dt}$ при $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 17: Повторить шаги 7, 14 –16 в интервале $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$. Получение конечного результата в виде графиков в плоскости $(\frac{d\theta}{dt}, \omega)$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны алгоритмы математического моделирования и численного решения нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих магнитную гипертермию в системах наноразмерных ферромагнитных частиц.

2. Разработаны программные модули вычисления магнитной гипертермии на основе метода Рунге-Кутты-Фельберга с автоматическим выбором шага для проблемно-моделирующей среды.

3- Разработана численная схема решения задачи об изменении температуры в нагреваемой опухолевой области с учетом ее теплообмена с окружающей биологической тканью.

4. На основе математического моделирования проведено комплексное исследование магнитной гипертермии, возникающей под действием линейно-поляризованного поля, в следующих системах:

- В разбавленной суспензии стержнеобразных частиц с собственным и индуцируемым полем магнитным моментом; рассмотрены суспензии как на основе ньютоновской жидкости, так и вязкоупругих средах. Показано, что гипертермический эффект, в целом, увеличивается со степенью удлиненности частиц; в вязкоупругих жидкостях эффект слабее, чем в ньютоновских; внутренняя перемангничиваемость частиц существенно увеличивает тепловыделение.
- В суспензии магнитно взаимодействующих не броуновских частиц. Показано, что если частицы способны совершать только вращательное движение, то при их взаимном расположении вдоль поля магнитное взаимодействие частиц ослабляет гипертермический эффект; при расположении перпендикулярно полю – усиливает. При

усреднении по всем возможным взаимным расположением магнитное взаимодействие частиц усиливает тепловой эффект.

- В системах магнитно взаимодействующих броуновских частиц в ньютоновской жидкости и в твердой матрице. Результаты исследований показывают, что в обоих случаях магнитное взаимодействие частиц существенно увеличивает гипертермический эффект.

Представленные результаты математического моделирования и сделанные выводы могут быть использованы в качестве научной основы для организации гипертермического метода лечения опухолевых заболеваний, оптимального выбора размера, формы и концентрации используемых магнитных частиц, амплитуды и частоты греющего поля.

Публикации автора по теме диссертации

Публикации в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК

- [1] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F., Bossis G., Bulycheva S. V. Hyperthermia in a system of rod-like ferromagnetic particles under oscillating magnetic field // *Magnetohydrodynamics*, Vol. 50, №. 4, (2014), Pp. 397-406 (10 p./7p.)
- [2] Zubarev A. Yu., Iskakova L. Yu., Abu-Bakr A. F. Effect of the interparticle interaction on magnetic hyperthermia in ferrofluids // *Physica A*, Vol. 438, (2015), Pp.487–492. (6 p./4p.)
- [3] Abu-Bakr A. F., Zubarev A. Yu. Effect of interparticle interaction on magnetic hyperthermia: A theoretical study // *Journal of Nanofluids* Vol.4, (2015), Pp. 147-150. (4 p./3p.)
- [4] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. To the theory of hyperthermia effect induced by magnetic nanoparticles // *Solid State Phenomena*, Vols. 233-234, (2015), Pp. 771-775. (5 p./3p.)
- [5] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F., Iskakova L. Yu., Bulycheva S. V. Magnetic hyperthermia in a system of magnetically interacting particles // *Magnetohydrodynamics*, Vol. 51, №. 4, (2015), Pp. 647-654. (8 p./5p.)

Сборники научных трудов

- [6] Зубарев А. Ю, Абубакр А. Ф. Эффект гипертермии, производимой несферическими магнитными частицами // Приложение Математики в Экономических Технических Исследованиях, Издательство: Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова, (Магнитогорск), Т.4, №. 4, (2014), С. 230-241.
- [7] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. Hyperthermia effect produced by interacting magnetic nanoparticles // 16-Я Международная Плесская научная конференция по Нанодисперсным Магнитным Жидкостям г. Плёс, 9-14 Сентября 2014 Россия. С. 312-316.
- [8] Зубарев А. Ю, Абубакр А. Ф. Магнитная гипертермия в упругих средах // Приложение Математики в Экономических Технических Исследованиях, Издательство: Магнитогорский государственный технический университет им. Г.И. Носова, (Магнитогорск), Т.5, №.1, (2015), С. 126-132.

Другие публикации

- [9] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. Hyperthermia effect produced by non-spherical magnetic particles under alternating magnetic field // 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, (Magnetic Carrier Meeting), 10th -14th June 2014, Dresden, Germany, Pp. 183.
- [10] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. To the theory of hyperthermia effect induced by magnetic nanoparticles // Moscow International Symposium on Magnetism (MISM2014), 29th June – 3rd July 2014, Lomonosov Moscow State University, Russia, Pp. 828.
- [11] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. Mathematical model of Hyperthermia effect produced by magnetic particles // International Conference on Systems Dynamics and Control Processes, (SDCP2014) September 15-20, 2014, Yekaterinburg, Russia, Pp 260-262.
- [12] Зубарев А. Ю, Абубакр А. Ф. Магнитогипертермический эффект в системе взаимодействующих частиц в осциллирующем магнитном поле // XV Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС–15)», 13-20 ноября 2015 г., г. Екатеринбург, С. 157.
- [13] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. Influence of interaction of ferromagnetic particles on the value of hyperthermia effect // XIX Winter School on Continuous Media Mechanics, 24th - 27th February 2015, Perm, Russia, Pp 125.

- [14] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. Effect of interaction between ferroparticles on produced magnetic hyperthermia // Russian Conference on Magnetohydrodynamics, (RMHD-2015), 22nd -25th June 2015, Perm, Russia, Pp 121.
- [15] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. To the theory of magnetic hyperthermia: Effect of interparticle interaction // International Baltic Conference on Magnetism: Focus on Biomedical Aspects, (IBCM-2015) 29th August – 3rd September, 2015, Kaliningrad, Russia, Pp. 26.
- [16] Абубакр А. Ф. Роль Взаимодействия ферромагнитных частиц в магнитной гипертермии // XVI Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС–16)», 2 -19 Ноября 2015 г., г. Екатеринбург, С. 28.
- [17] Zubarev A. Yu., Abu-Bakr A. F. Ferromagnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia under alternative magnetic field // International Symposium on nanoparticles/Nanomaterial and Application, (ISN2A2016), 18th August – 21st January, 2016, Lisbon, Portugal, Pp 138.

Цитированная литература

- [18] Wang B. Rheology and Magnetolysis of Tumor Cells // (Phd Thesis. Universite de Nice-Sophia Anitapolis - UFR Sciences, France. (2012).
- [19] Ландау Л., Лифшиц Д. Электродинамика сплошных сред, // М. Наука, (1982).
- [20] Покровский В. Н. Статистическая гидромеханика разбавленных суспензий // М. Наука, (1978).
- [21] Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field // Journal of Magnetism and Magnetic Materials *Vol. 252*, (2002) Pp. 370–374.
- [22] Christensen R.M., Mechanics of Composite Materials // Dover Publications, (2005).
- [23] Berkov D. V., Iskakova L. Yu., Zubarev A. Yu. Theoretical study of the magnetization dynamics of non-dilute ferrofluids // Phys. Rev. E, *Vol.79*, (2009), Pp. 021407.
- [24] Zubarev A. Yu., Iskakova L. Yu. Magnetic susceptibility of ferrocolloids with frozen texture // Physical Review E, *Vol. 58*, (1998), Pp. 6003.
- [25] Zubarev A. Yu., Iskakova L. Yu. Dynamical susceptibility of solid ferrocolloids // Physical Review E, *Vol. 63*, (2001), Pp. 061507.
- [26] Serantes D., Simeonidis K., Angelakeris M., Chubykalo-Fesenko O., Marciello M., Morales M., Baldomir D., Martinez-Boubeta C. Multiplying Magnetic Hyperthermia Response by Nanoparticle Assembling // J. Phys. Chem., *Vol.118*, (2014), Pp. 5927–5934.
- [27] 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.