

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
физико-математических наук

Научный руководитель
доктор физико-математических
наук, профессор **Зубарев А. Ю.**

Екатеринбург – 2016

Оглавление

Введение	4
Глава 1: Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных ферромагнитных частиц	20
1.1 Введение	20
1.2 Математическая модель динамики частицы в ньютоновской жидкости	23
1.3 Нагрев частиц	26
1.4 Эффект вязкоупругости несущей жидкости	32
1.5 Магнитная гипертермия в упруго-вязкой среде	35
1.6 Исследование точности используемого численного метода	40
1.7 Заключение к главе 1	45
Глава 2: Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах броуновских взаимодействующих частицах	46
2.1 Введение	46
2.2 Пространственно неподвижные частицы с заданным взаимным расположением	48
2.3 Неподвижные, случайным образом расположенные частицы	55
2.4 Магнитная гипертермия в системе взаимодействующих движущихся частиц	58
2.5 Заключение к главе 2	63
Глава 3: Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах броуновских частиц	65
3.1 Введение	65

3.2	Магнитная гипертермия в жидких суспензиях взаимодействующих частиц	67
3.3	Исследование точности используемого численного метода	76
3.4	Аналитические решения задачи магнитной гипертермии в твердых коллоидах.....	77
3.4.1	Параллельная ориентация частиц осей легкого намагничивания....	79
3.4.2	Случайная ориентация осей легкой намагничивания частиц.....	85
3.5	Заключение к главе 3.....	89
Глава 4: Гипертермия в опухолевой области. Учет теплообмена с окружающей средой.		91
4.1	Введение	91
4.2	Постановка задачи.....	91
4.3	Метод конечных разностей.....	93
4.4	Результаты и обсуждение.....	96
4.5	Заключение к главе 4.....	99
Глава 5: Программный комплекс компьютерного моделирования для исследования магнитной гипертермии.....		100
5.1	Введение	100
5.2	Назначение, основные принципы организации и программного комплекса.....	101
5.3	Логическая структура комплекса.....	104
5.4	Интерфейс пользователя и функциональные возможности	105
5.5	Заключение к главе 5.....	109
Заключения		111
Приложения		113
Список литературы		127
Список таблиц		140
Список иллюстраций		141

Введение

Объект исследования и актуальность.

Магнитная гипертермия – способ нагрева материалов с помощью внедренных в них нано- или микро размерных магнитных частиц. Суть этого эффекта заключается в том, что среда с частицами помещается в переменное магнитное поле. Под действием поля происходит нагрев частиц и, следовательно, всего материала. Скорость и степень нагрева частиц могут регулироваться напряженностью и частотой приложенного поля.

Существует два основных механизма нагрева наноразмерных ферромагнитных частиц переменным полем. Первый связан с вращением тела частицы в переменном поле и вызван ее вязким взаимодействием (трением) с окружающей средой. В литературе этот механизм часто называют броуновским, хотя это название, на наш взгляд, не точно отражает его суть. Мы будем называть его *вязким* механизмом. Второй механизм вызван внутренним перемагничиванием однодоменной ферромагнитной частицы и изменением ориентации ее магнитного момента относительно тела частицы. Обычно его называют *неелевским*, по имени Л.Нееля впервые теоретически описавшего внутреннее перемагничивание малых ферромагнитных частиц [1,2].

Указанные механизмы тепловыделения характерны для однодоменных ферромагнитных частиц с размерами от нескольких нанометров до нескольких десятков нанометров. Вязкий механизм доминирует для частиц с размером заметно большим десяти нанометров в средах, вязкость которых сравнима с вязкостью воды или меньше ее. Неелевский механизм проявляется, когда вращение частицы затруднено, и доминирует для частиц с

размерами меньше десяти нанометров в очень вязких или в квазиупругих средах [3,4,5,6,7]. В случае частиц с размерами порядка ста нанометров и больше, возможен третий механизм, связанный с изменением, под действием поля, не только ориентации, но и величины магнитного момента частицы. С микроскопической точки зрения в этом случае тепловыделение вызывается многодоменностью частицы и динамикой доменных стенок при изменении внешнего поля. Мы будем называть этот механизм *парамагнитным*. Все три механизма будут рассмотрены в диссертации.

Интерес к магнитной гипертермии [8,9,10,11,12,13,14,15,16,17] связан, прежде всего, с открывшимися возможностями ее применения для лечения опухолевых [18,19,20,21,22], в том числе раковых, заболеваний. При таком методе лечения магнитные частицы, покрытые специальными биологически активными слоями, внедряются в ткань с диагностированными опухолевыми клетками. Благодаря покрытиям, частицы адсорбируются на мембранах клеток или поглощаются ими. Затем опухолевая область помещается в переменное магнитное поле, разогревающее частицы, и, следовательно, клетки этой области организма. Если температура разогреваемой области превышает 42°C - 46°C, опухолевые клетки гибнут. При этом здоровые клетки, обладающие более высокой температурной резистентностью, остаются живыми, чем и достигается терапевтический эффект [23,24,25]. Эксперименты показывают, что, даже если не все опухолевые клетки погибают при нагреве, они существенно ослабляются и их чувствительность к химическим и радиационным воздействиям увеличивается [26,27,28,29,30]. Поэтому очень перспективным выглядит сочетание магнитной гипертермии с лучевой или химической терапией онкологических заболеваний [3,31,32,33,34,35,36,37,38].

Применение магнитной гипертермии для лечения онкологических заболеваний имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами. Прежде всего, её малоинвазивный характер – частицы вводятся в

организм при помощи шприца, а источники энергии (электромагниты) находятся вне организма, поэтому нет необходимости в хирургических операциях. Во-вторых, при магнитной гипертермии тепловому воздействию подвергается только локальная область ткани-мишени, что позволяет свести к минимуму опасность негативных побочных воздействий на здоровые области организма. В-третьих, этот метод позволяет воздействовать на мельчайшие опухолевые области, вплоть до отдельных канцерогенных клеток, что практически недоступно для многих других методов терапии.

Для того, чтобы не нанести вред пациенту, использование магнитной гипертермии требует весьма точного соблюдения ряда условий. В частности, необходимо обеспечить «попадание» температуры в «коридор» значений, обеспечивающих гибель больных и сохранение здоровых клеток (42°C - 50°C). В свою очередь, это требует развития математических моделей магнитной гипертермии, позволяющих предсказывать температуру нагреваемой области. Математическое моделирование гипертермии особенно важно потому, что методы прямого измерения температуры в опухолевой области организма не развиты

Из литературы известно большое количество исследований, посвященных экспериментальному и теоретическому изучению различных аспектов терапевтического применения магнитной гипертермии [3,4,39-46]. Существующие теоретические модели магнитной гипертермии [25,42-45,47-68] имеют дело с одиночными, не взаимодействующими друг с другом частицами сферической формы. Однако такой подход применим только к системам с очень низким (не более одного – двух процентов) объемным содержанием частиц. Очевидный способ повышения эффективности тепловыделения – увеличение концентрации частиц в опухолевой области. Вместе с тем эксперименты показывают, что внедряемые магнитные частицы могут накапливаться в опухолевой области и даже в отдельных участках клеток, где их концентрация не может считаться малой. Увеличение

концентрации частиц приводит к тому, что в их взаимодействие может стать существенным и заметно влиять на величину гипертермического эффекта. Вместе с тем, экспериментальные исследования [68-76] показывают, что использование сильно вытянутых (стержнеобразных) частиц, с точки зрения тепловыделения, может быть более эффективным, чем сферических. Поэтому актуальной является задача теоретического исследования влияния формы частиц и их взаимодействия на величину продуцируемого ими гипертермического эффекта. В свою очередь, это требует развития математических моделей магнитной гипертермии в системах несферических и взаимодействующих частиц.

Ключевым моментом в теории магнитной гипертермии [53,77,78,79, 80,81,82] является система уравнений динамики намагниченности среды с частицами, которая должна быть получена из анализа вращательного и поступательного движения частиц, а также их внутреннего перемагничивания. Теоретические модели динамических свойств разбавленных магнитных жидкостей с не взаимодействующими частицами были предложены, например, в [51,83, 84,85]. Эти модели приводят к очень точным результатам для систем с очень низкой концентрации частиц, но не могут объяснить свойства и поведение феррожидкостей, где взаимодействие между частицами существенны.

Отсутствием в литературе теоретических исследований влияния формы частиц и их взаимодействия на величину магнитной гипертермии обусловлена **актуальность** диссертационных исследований – математическое моделирование магнитной гипертермии в системах не сферических и магнитно-взаимодействующих частиц.

Цель диссертационной работы.

Целью представленной работы является теоретическое исследование, построение математических моделей и развитие численных методов решения

задачи 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.

Основная цель работы заключается в создании математических моделей, численных методов и программного обеспечения для количественного расчета тепловыделения в системах ферромагнитных частиц различной формы и концентрации; анализ влияния формы, магнитного взаимодействия частиц и механических свойств содержащей их среды на интенсивность производства тепла частицами под действием осциллирующего линейно поляризованного магнитного поля. Определение частоты поля, соответствующей максимуму тепловыделения.

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.

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.

Математические модели магнитной гипертермии.

Представленная работа включает в себя следующие математические модели магнитной гипертермии, продуцируемой ферромагнитными частицами под действием линейно поляризованного гармонически осциллирующего поля.

Первая модель. Математическая модель гипертермии в системе вытянутых эллипсоидальных магнитных частиц в ньютоновской и в вязкоупругой жидкости, а также в упруговязкой среде при вязком и парамагнитном механизмах тепловыделения в частицах.

Вторая модель. Производство тепла в системах магнитно взаимодействующих сферических *не броуновских* частиц взвешенных в ньютоновской жидкости при вязком механизме тепловыделения.

Третья модель. Гипертермия в системе магнитно взаимодействующих *броуновских* частиц в ньютоновской жидкости при вязком механизме тепловыделения.

Четвертая модель. Тепловыделение в системе магнитно взаимодействующих частиц в твердой (упругой) среде при неелевском механизме производства тепла.

Пятая модель. Задача об изменении температуры в опухолевой области при учете ее нагрева за счет магнитной гипертермии и теплообмена этой области с остальной частью организма.

Научная новизна

диссертации состоит в том, что в ней впервые:

- Предложена математическая модель и выполнено исследование влияния формы частиц и парамагнитного механизма тепловыделения на величину гипертермического эффекта.
- Разработаны математические модели магнитной гипертермии в системах несферических (эллипсоидальных) частиц с комбинированным механизмом тепловыделения, а также в системах сферических магнитно-взаимодействующих частиц.
- Предложены математически регулярные модели магнитной гипертермии в системах магнитно взаимодействующих частиц; в рамках предложенных моделей исследовано влияние взаимодействия частиц на величину продуцируемого теплового эффекта.
- Разработаны программные коды для решения уравнений развитых математических моделей в рамках пакета MATLAB®; реализован комплекс программ, позволяющий проводить вычисления в интерактивном режиме для задач, рассмотренных в диссертационной работе.

Теоретическая 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, который позволяет 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.

На защиту выносятся следующие результаты и положения в области математического моделирования:

1. Постановка математических моделей, описывающих магнитную гипертермию в системах анизотропических и магнито-взаимодействующих сферических частиц в средах с различными механическими свойствами, моделирующими свойства биологических сред и тканей, при трех основных механизмах выделения тепла в магнитных частицах под действием осциллирующего внешнего поля.
2. Методы численного и аналитического решения уравнений, составляющих развитые математические модели.
3. Разработан разностный алгоритм для расчета магнитных гипертермии в опухолевой области с учетом ее теплообмена с окружающей средой.
4. Результаты решения этих уравнений и выводы о влиянии формы частиц, их размеров, величины магнитного взаимодействия, броуновского движения и механизмов перемагничивания на интенсивность выделения тепла в системах наноразмерных феррочастиц.
5. Постановка комплексного программирования и его разработки для решения задач магнитной гипертермии с использованием программной среды MATLAB®.

Достоверность.

Достоверность полученных результатов обусловлена корректной постановкой задач, применением математически обоснованных методов исследования, использованием надежных численных методов, совпадением полученных результатов, в частных случаях, 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 проектной части гос. задания 213.01-11/2014-1 Министерства образования и науки РФ, а также Ключевого Центра Превосходства «Магнитополимерные композиции для высоко-технологических приложений» Уральского федерального университета. Работа была выполнена при поддержке гранта правительства Египта.

Апробация работы. Основные результаты диссертации докладывались на следующих международных и российских конференциях:

«Международная заочная научно-практическая конференция (Приложение математики в экономических и технических исследованиях)», 14 Мая 2014 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., г. Плёс, Россия;

«Международную конференцию "Динамика систем и процессы управления" (SDCP2014)», 15 - 20 Сентября 2014 г., г. Екатеринбург, Россия;

«XV Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС–15)», 13-20 ноября 2014 г., г. Екатеринбург, Россия;

«XIX Winter School on Continuous Media Mechanics», 24th – 27th February 2015, Perm, Russia;

«Международная заочная научно-практическая конференция (Приложение математики в экономических и технических исследованиях), 15 Мая 2015 г., г. Магнитогорск, Россия»;

«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;

«XVI Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС–16)», 12-19 ноября 2015 г., г. Екатеринбург, Россия;

«International Symposium on Nanoparticles // Nanomaterial and Application, (ISN2A2016)», 18th – 21st January 2016, Lisbon, Portugal.

Результаты диссертации докладывались на совместном семинаре кафедры вычислительной математики, кафедры математической физики, а также кафедры математического моделирования института математики и компьютерных наук Уральского федерального университета.

Публикации и личный вклад автора. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ. Из них 5 статей опубликовано в рецензируемых изданиях из списка ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований; все 5 статей входят в базы данных Scopus и Web of Science, и 3 статьи в сборнике научных трудов.

Личный вклад автора состоит в выводе уравнений движения и перемагничивания частиц, в разработке и реализации методов численного

решения этих уравнений; в анализе полученных результатов; в разработке комплекса программ, позволяющего проводить вычисления в интерактивном режиме для задач, рассмотренных в диссертационной работе.

Основные результаты диссертации опубликованы в работах

Публикации в изданиях, рекомендованных 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.
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.
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. 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. 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.

Сборник научных трудов

6. Зубарев А. Ю., Абубакр А. Ф. Эффект гипертермии производимой несферическими магнитными частицами // Приложение Математики в Экономических и 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. Плёт, 9-14 Сентября 2014, Россия. С. 312-316.
8. Зубарев А. Ю., Абубакр А. Ф. Магнитная гипертермия в упругих средах // Приложение Математики в Экономических и 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) 15th – 20th September 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., Екатеринбург, С. 28.
17. Abu-Bakr A. F., Zubarev A. Yu. 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.

Структура диссертации

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.

Во **Введении** обоснованы мотивация, актуальность и цель диссертации, кратко рассмотрены общие вопросы магнитной гипертермии, обсуждаются перспективы и проблемы этого метода терапии опухолевых заболеваний, дан

обзор теоретических работ в области моделирования магнитной гипертермии.

В **первой** главе рассматривается предложенная модель магнитной гипертермии в системе вытянутых эллипсоидальных частиц в вязкоупругой жидкости и в упруговязкой среде. Учитываются как вязкий, так и парамагнитный механизмы выделения тепла частицей. Сформулированы уравнения динамики частицы и ее намагниченности, разработана программа численного решения этих уравнений в среде MATLAB® методом Рунге-Кутты-Фельберга. На основе полученных решений уравнений математической модели сделан вывод о влиянии формы частиц, механизмов тепловыделения и механических свойств несущей среды на величину гипертермического эффекта. Для тестирования точности выбранного численного метода рассмотрим случаи, когда дифференциальные уравнения допускают аналитическое решение и сравним значения скорости роста температуры, полученные в результате аналитических и численных расчетов.

Вторая глава содержит описание математической модели гипертермического эффекта в системе взаимодействующих не броуновских ферромагнитных частиц, взвешенных в ньютоновской жидкости. Предполагается сферическая форма частиц и вязкий механизм тепловыделения. Предложены уравнения, описывающие динамику вращения и взаимного движения частиц, разработан численный метод решения этих уравнений в среде MATLAB® методом Рунге-Кутты-Фельберга. Основное внимание в этой главе сконцентрировано на исследовании и описании эффектов магнитного взаимодействия и его влияния на тепловыделение в изучаемой системе частиц. Сделан вывод о том, что межчастичное взаимодействие увеличивает интенсивность выделения тепла.

В **третьей** главе предложены математические модели магнитной гипертермии в системах взаимодействующих сферических броуновских частиц. В *первой* части этой главы рассмотрены частицы, взвешенные в

ньютоновской жидкости. Предполагается вязкий механизм тепловыделения, связанный с вращением тела частицы под действием переменного магнитного поля. Во *второй* части главы рассмотрена система пространственно однородно распределенных частиц в твердой (упругой) матрице. Решение задачи об интенсивности тепловыделения в этой среде получено в аналитической форме. Частицы предполагаются полностью неподвижными, твердая среда не допускает ни пространственного, ни вращательного их движения. Предполагается неелевский механизм перемагничивания, связанный с изменением ориентации магнитного момента относительно тела частицы. Для обоих случаев составлены уравнения, описывающие динамику изменения статистически среднего магнитного момента частиц, разработаны методы решения этих уравнений, записаны соотношения, определяющие интенсивность диссипации энергии и тепловыделения в рассматриваемых системах. Как и во второй главе, основное внимание уделено анализу эффектов межчастичного взаимодействия. Показано, что взаимодействие частиц усиливает гипертермический эффект при относительно небольших частотах греющего поля и ослабляет его при высоких частотах.

В *четвертой* главе рассмотрена задача об изменении температуры в опухолевой области при учете ее нагрева за счет магнитной гипертермии и теплообмена этой области с остальной частью организма. Задача была решена методом конечных разностей в расширении Тейлора.

В *пятой* главе приводится описание программного комплекса «Code в M-file и 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 в зависимости от частоты действующего поля и других параметров системы.

В **Заключении** представлены и кратко обсуждены результаты, выносимые на защиту, обсуждены направления дальнейшего развития исследований.

Обзор работ, имеющих непосредственное отношение к рассматриваемым задачам, приводится в начале соответствующей главы.

Глава 1

Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах эллипсоидальных ферромагнитных частиц

1.1. Введение

Магнитные наночастицы обладают уникальными физическими свойствами, которые обуславливают их активное био-медицинское применение [4,5,6,7,85,86]. Во-первых, их размеры, от нескольких до нескольких десятков нанометров, меньше или сопоставимы с размерами клеток (10-100 $\mu\text{м}$), вирусов (20-450 нм), белков (5-50 нм) и генов (2 нм в ширину и 10-100 нм в длину). Это означает, что частицы могут "подобраться" очень близко к интересующим нас биологическим объектам. Развита технология, позволяющая покрывать эти частицы биоактивными молекулами, чтобы обеспечить их желаемое взаимодействие с клетками и другими биологическими объектами.

Во-вторых, магнитными наночастицами можно эффективно управлять с помощью внешнего магнитного поля. Это «действие на расстоянии» (бесконтактное управление перемещением наночастиц с помощью поля) открывает возможности для приложений, связанных с транспортом и/или иммобилизацией магнитных наночастиц или магнитно-меченых биологических объектов. Таким образом, они могут быть использованы для доставки «медицинских пакетов» (лекарственных препаратов, атомов радионуклидов, и т.д.) в целевые области тела (опухолевые, язвенные и т.д.).

В-третьих, магнитные наночастицы, помещенные в переменное магнитное поле, можно использовать для уничтожения опухолевых клеток за счёт тепла, выделяемого частицами, а также за счёт механических повреждений и разрыва мембран клеток, вызванных колебательными движениями адсорбированных на них магнитными наночастиц [75].

Идея применения метода магнитной гипертермии схематически представлена на рис.1.1. Подчеркивается неинвазивный способ внедрения частиц в опухолевую область. Температура, которая может быть достигнута в биологической ткани, сильно зависит от свойств используемого магнитного материала, частоты и величины приложенного магнитного поля, длительности его воздействия на ткань, размера и формы частиц.

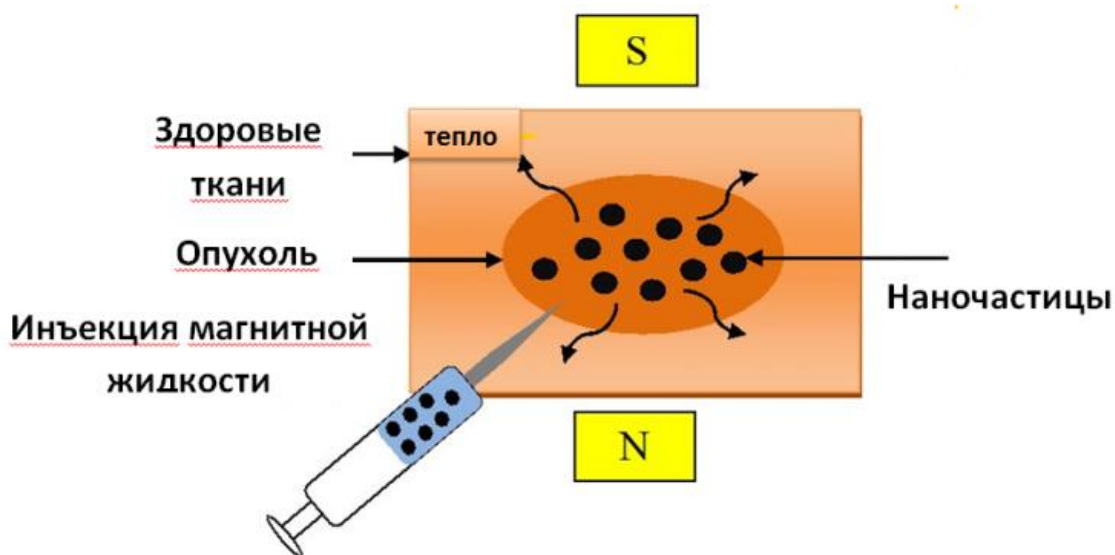


Рис 1.1. Схема организации магнитной гипертермии в биологической ткани.

Большинство работ по теоретическому моделированию магнитной гипертермии имеет дело с не взаимодействующими сферическими ферромагнитными наночастицами.

Так, анализ поведения суспензии одиночных сферических феррочастиц во внешнем вращающемся поле проведен в работе Райхера Ю. и др. [51,52]. Авторы этой работы анализируют реакцию разбавленной суспензии ферромагнитных броуновских частиц, взвешенных в жидкости, на

вращающееся магнитное поле и оценивают зависимость мощности энергетических потерь от амплитуды и частоты поля, а также от температуры среды. Цеберс А. в [83] исследовал динамику магнитной частицы во вращающемся магнитном поле, а также особенности движения в поле чувствительных к магнитному полю бактерий. Некоторые аспекты (влияние амплитуды магнитного поля, размера магнитных частиц, поверхностного покрытия частиц и вязкости жидкости-носителя) нагрева, под действием переменного поля, магнитных жидкостей со сферическими частицами изучены в [87].

Эксперименты [75] показали, что стержнеобразные магнитные частицы диаметром около 15нм и длиной порядка 100нм могут быть весьма эффективными для производства тепла под действием осциллирующего поля. Размеры этих частиц находятся вблизи порогового значения между одно- и многодоменным состояниями. По этой причине в экспериментах [75] частицы могли иметь некоторый постоянный (остаточный) магнитный момент и, одновременно, обладать способностью к внутреннему перемагничиванию [75]. Теоретически особенности тепловыделения в системах таких частиц не изучались. В этой главе мы представляем результаты математического моделирования тепловыделения в системах сильно вытянутых магнитных частицами, помещенных в переменное магнитное поле. Мы предполагаем, что, подобно тому, как это было в экспериментах [75], частицы обладают нелинейной, по отношению к приложенному полю, намагниченностью и, кроме того, они имеют постоянный (остаточный) магнитный момент, направленный вдоль главной оси частицы.

1.2. Математическая модель динамики частицы в ньютоновской жидкости

Рассмотрим вытянутые эллипсоидальные магнитные частицы, помещенные в переменное линейно поляризованное магнитное поле H^0 (рис.1.2).

Стержнеобразная частица моделируется эллипсоидом вращения с целью существенного упрощения вычислительной стороны задачи о её взаимодействии с приложенным магнитным полем и гидродинамики ее вращения в окружающей среде. Вместе с тем эта модель сохраняет все основные черты рассматриваемого физического явления в системах стержнеобразных частиц.

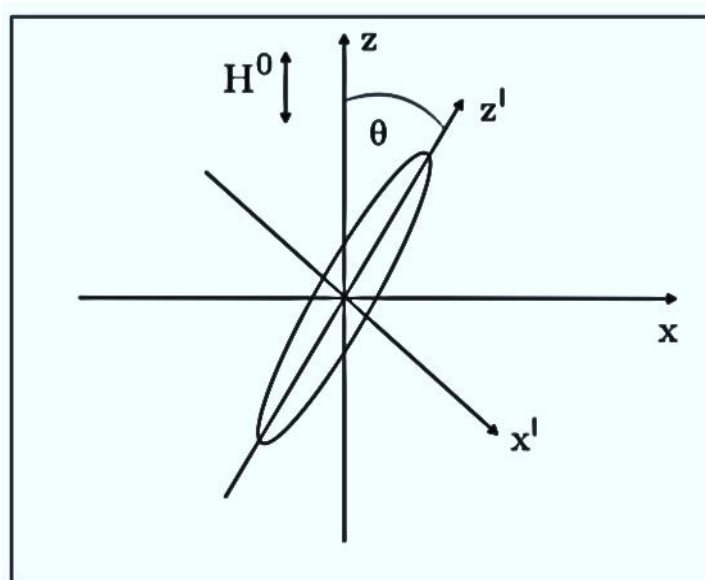


Рис.1.2. Иллюстрация модели эллипсоидальной частицы во внешнем поле, а также используемой системы координат.

Намагниченность \mathbf{M} изучаемой частицы может быть представлена в виде

$$\mathbf{M} = \mathbf{m} + \mathbf{M}_r. \quad (1.1)$$

Здесь \mathbf{M}_r – постоянная (остаточная) намагниченность частицы, \mathbf{m} - часть общей намагниченности, индуцируемая внешним полем.

Динамику внутреннего перемангничивания частиц будем описывать при помощи простейшего релаксационного уравнения

$$\tau_m \frac{d\mathbf{m}}{dt} + \mathbf{m} = \chi(H) \mathbf{H} \quad (1.2)$$

Здесь \mathbf{H} - магнитное поле внутри частицы, τ_m - характерное время его внутреннего перемангничивания, χ - стационарная магнитная восприимчивость частицы. Уравнение (1.2) имеет форму релаксационного уравнения Дебая и, в простейшем виде, учитывает, что в постоянном поле \mathbf{H} намагниченность \mathbf{m} релаксирует к своему стационарному значению $\chi \mathbf{H}$ за характерное время τ_m .

Для восприимчивости χ используем известное эмпирическое приближение Фрелиха-Кеннели [88]

$$\chi = \frac{\chi_0 M_s}{M_s + \chi_0 H},$$

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

Значения \mathbf{m} , \mathbf{H} и H^0 связаны следующими соотношениями [89]:

$$H_{x'} + n_{\perp} m_{x'} = -H^0 \sin \theta \quad (1.3)$$

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

где

$$n_{\perp} = \frac{1 - n_{\parallel}}{2},$$

и

$$n_{\parallel} = \frac{1}{2(r^2 - 1)^{3/2}} \left[r \ln \left(\frac{r + \sqrt{r^2 - 1}}{r - \sqrt{r^2 - 1}} \right) - 2\sqrt{r^2 - 1} \right].$$

Здесь штрих обозначает компоненты вектора в системе координат, связанной с частицей (см. рис.1.2), n_{\parallel} и n_{\perp} - компоненты размагничивающего фактора частицы в направлении параллельном и перпендикулярном ее главной оси; r – форм фактор, равный отношению большой оси частиц к малой.

Далее мы будем предполагать, что внешнее, по отношению к частице, магнитное поле меняется по закону $H^0 = H_0 \cos \omega t$, где H_0 – амплитуда поля, ω - его циклическая частота.

Из уравнений (1.1- 1.3) получаем следующую систему уравнений:

$$\tau_m \frac{dm_{x'}}{dt} + m_{x'} = \chi(-H_0 \cos(\omega t) \sin \theta - n_{\perp} m_{x'}) \quad (1.4)$$

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

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

$$m_x = m_{x'} \cos \theta + m_{z'} \sin \theta \quad (1.5)$$

$$m_z = m_{z'} \cos \theta - m_{x'} \sin \theta$$

Рассмотрим вначале случай, когда несущей средой является Ньютоновская жидкость. Уравнение вращения частицы имеет следующий вид (см., например, [89]):

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0(m_x + M_r \sin \theta)H_0 \cos(\omega t) \quad (1.6)$$

Здесь μ_0 – магнитная проницаемость вакуума, η - вязкость несущей жидкости, δ – форм-фактор, который определяется формулой (см., например, [90]):

$$\delta = \frac{2}{3} \frac{r^2+1}{1+(2r^2-1)n_{\parallel}} \quad (1.7)$$

Левая часть уравнения (1.6) представляет собой момент гидродинамических вязких сил, действующих на частицу. Член в правой части - вращающий момент магнитных сил. В безинерционном приближении, практически всегда выполняющемся при движении наночастиц в жидких средах, соотношение (1.6) отражает баланс между магнитным и гидродинамическим моментами сил.

В случае сильно вытянутой частицы ($r \gg 1$) выражение (1.7) несколько упрощается и принимает вид

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

Следует отметить, что в работах [91] было проведено исследование вращения магнитных частиц в сложной (неньютоновской) жидкости с целью создания методов теоретической оценки вязкоупругих свойств этих жидкостей с помощью решения динамических уравнений, аналогичных (1.6) и их сопоставления с данными экспериментов.

Используя (1.5) в (1.6), приходим к уравнению вращения частицы в форме

$$\frac{d\theta}{dt} = -\frac{\mu_0}{6\eta\delta} \left[(m_{x'} \cos\theta + (M_r + m_{z'}) \sin\theta) H_0 \cos(\omega t) \right] \quad (1.8)$$

Система уравнений (1.1,1.8) позволяет численно рассчитать полную намагниченность \mathbf{M} частицы.

1.3. Нагрев частиц.

Диссипация энергии и нагрев частиц под действием переменного поля происходят в результате того, что магнитный момент (намагниченность) частицы не успевает «подстроиться» к изменяющемуся магнитному полю и достичь равновесного значения, соответствующего этому полю. Математически это запаздывание описывается системами уравнений (1.2)

кинетики меняющейся части m намагниченности частицы и уравнением (1.8) динамики вращения частицы и, следовательно, изменения направления постоянной части M_r ее намагниченности.

«Отставание» намагниченности частицы от равновесного значения приводит к потерям (диссипации) ее магнитной энергии. По закону сохранения, диссипируемая часть магнитной энергии переходит в тепловую энергию частицы и содержащей ее несущей среды, что вызывает рост температуры суспензии.

Потери P магнитной энергии частиц за время T_p могут быть вычислены в соответствии с формулой [67]:

$$P = -\mu_0 V_p \int M_z(t) dH^0, \quad (1.9)$$

где V_p - объем частицы.

В рамках проводимого анализа мы полагаем, что $M_z(t) = m_z(t) + M_r \cos\theta$. Тогда

$$P = -\mu_0 V_p \int (m_z(t) + M_r \cos\theta) dH^0 \quad (1.10)$$

Полагая приложенное магнитное поле равным $H^0 = H_0 \cos(\omega t)$, соотношение (1.10) можно представить в виде

$$P = -\mu_0 V_p H_0 \omega \int_0^{T_p} (m_z(t) + M_r \cos\theta) \sin\omega t dt \quad (1.11)$$

Интенсивность энергетических потерь (диссипация энергии в единицу времени) в суспензии выражается следующим образом:

$$W = \frac{N P}{T_p}, \quad (1.12)$$

где N - число частиц в суспензии.

Предположим для простоты, что область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды. В этом случае скорость повышения температуры Θ суспензии в единицу времени выражается соотношением

$$c \frac{d\Theta}{dt} = \frac{1}{\pi V} \int_0^\pi W d\theta_0. \quad (1.13)$$

Здесь θ_0 - начальная величина угла θ (начальное условие для уравнения (1.8)), V - объем системы, c - теплоемкость суспензии, которая определяется формулой

$$c = c_p \phi + c_f(1 - \phi), \quad (1.14)$$

где c_p и c_f - теплоемкости (на единицу объема) материала частиц и жидкости-носителя соответственно, ϕ - объемная концентрация частиц. В правой части (1.13) проводится усреднение по всем начальным ориентациям частиц; все они полагаются равновероятными. Поэтому правая часть (1.13) является средней по θ_0 тепловой выделяющейся в единице объема суспензии за единицу времени.

Объединяя уравнения (1.9-1.11), получаем соотношение для скорости повышения температуры теплоизолированной суспензии:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega}{\pi T_p c} \phi \int_0^\pi \left(\int_0^{T_p} (m_z(t, \theta_0) + M_r \cos\theta(t, \theta_0)) \sin\omega t dt \right) d\theta_0. \quad (1.15)$$

Подставляя m_z из уравнения (1.5) в уравнение (1.15), приходим к следующему соотношению:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi T_p c} \int_0^\pi \left(\int_0^{T_p} ((m_z'(t, \theta_0) + M_r)) \cos\theta(t, \theta_0) - m_x'(t, \theta_0) \sin\theta(t, \theta_0) \right) \sin\omega t dt d\theta_0. \quad (1.16)$$

Численное решение уравнений (1.4,1.8) позволяет определить компоненты вектора $\mathbf{m}(t)$; численное вычисление двойного интеграла в (1.16) - определить скорость роста температуры Θ теплоизолированной суспензии эллипсоидальных частиц.

Параметр	Величина	Единица	Параметр	Величина	Единица
H_0	$6 \cdot 10^3$	$\frac{A}{m}$	c_p	$3.04 \cdot 10^6$	$\frac{Дж}{m^3 \cdot K}$
η	10^{-3}	Па · сек	c_f	$1.941 \cdot 10^6$	$\frac{Дж}{m^3 \cdot K}$
μ_0	$4\pi \cdot 10^{-7}$	$\frac{TA}{m}$	M_r	500	$\frac{A}{m}$
χ_0	10		τ_m	2×10^{-4}	Сек
ϕ	0.01				

Таблица 1.1: Значения физических параметров, используемых при численных расчетах.

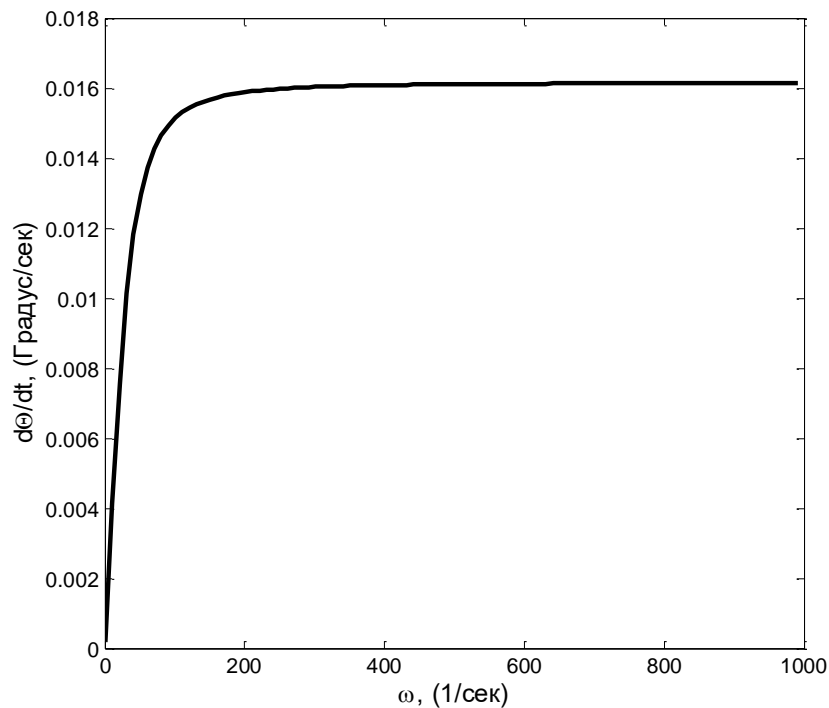


Рис.1.3. Скорость повышения температуры $\frac{d\theta}{dt}$ (в °C/сек) в зависимости от частоты ω магнитного поля для водной суспензии магнетитовых частиц в случае, когда внутреннее переманчивание отсутствует ($\chi_0 = 0$) и частица имеет только постоянную остаточную намагниченность M_r . Отношение большой оси к малой $r = 5$. Остальные параметры системы заданы в Табл.1.1.

Рассмотрим суспензию частиц магнетита в воде и, для физических параметров системы, будем использовать величины, представленные в Таблице 1.1. Значения амплитуды магнитного поля H_0 и объемной концентрации частиц ϕ соответствуют таковым в типичных экспериментах

по магнитной гипертермии (см., например, [75]). Значения остальных величин взяты из стандартных справочников.

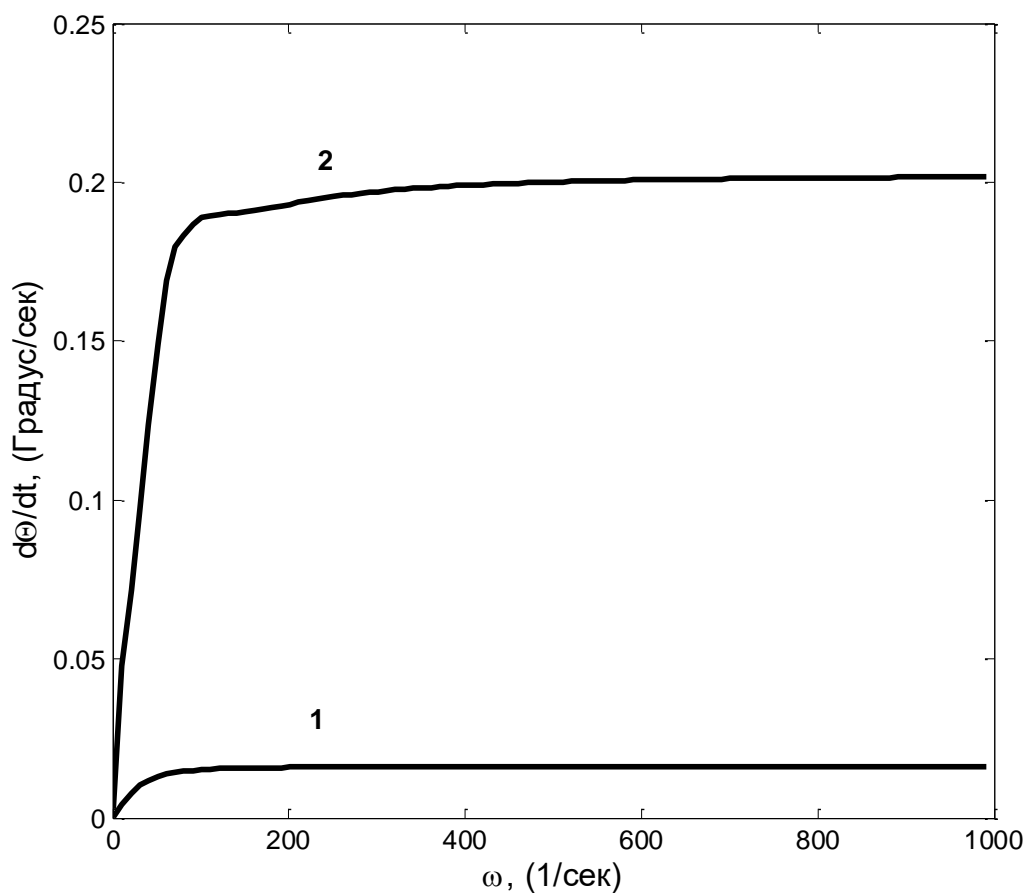


Рис.1.4. То же, что на рис.1.3. Кривая 1 - частица имеет только постоянную остаточную намагниченность M_r ; кривая 2 – имеется как постоянная, так и индуцированная полем намагниченность, $\chi_0 = 0$.

Некоторые результаты расчетов производной $d\Theta/dt$ как функции частоты магнитного поля ω приведены на рис.1.3 и 1.4. При увеличении частоты ω греющего поля скорость роста температуры проходит через максимум и асимптотически стремится к некоторому постоянному значению. Из сравнения кривых 1 и 2 на рис. 1.4 видно, что внутреннее перемагничивание частиц обеспечивает очень большой прирост температуры, что необходимо учитывать при практической организации магнитной гипертермии в медицинских технологиях.

Влияние формы частицы на интенсивность тепловыделения в суспензии эллипсоидальных частиц проиллюстрировано на рис.1.5. Эти результаты показывают, что при относительно малых частотах ω тепловыделение уменьшается с увеличением удлиненности частицы (при увеличении параметра r). Однако величина максимума производной $d\theta/dt$ и ее последующие, при увеличении ω , значения растут с форм-фактором r .

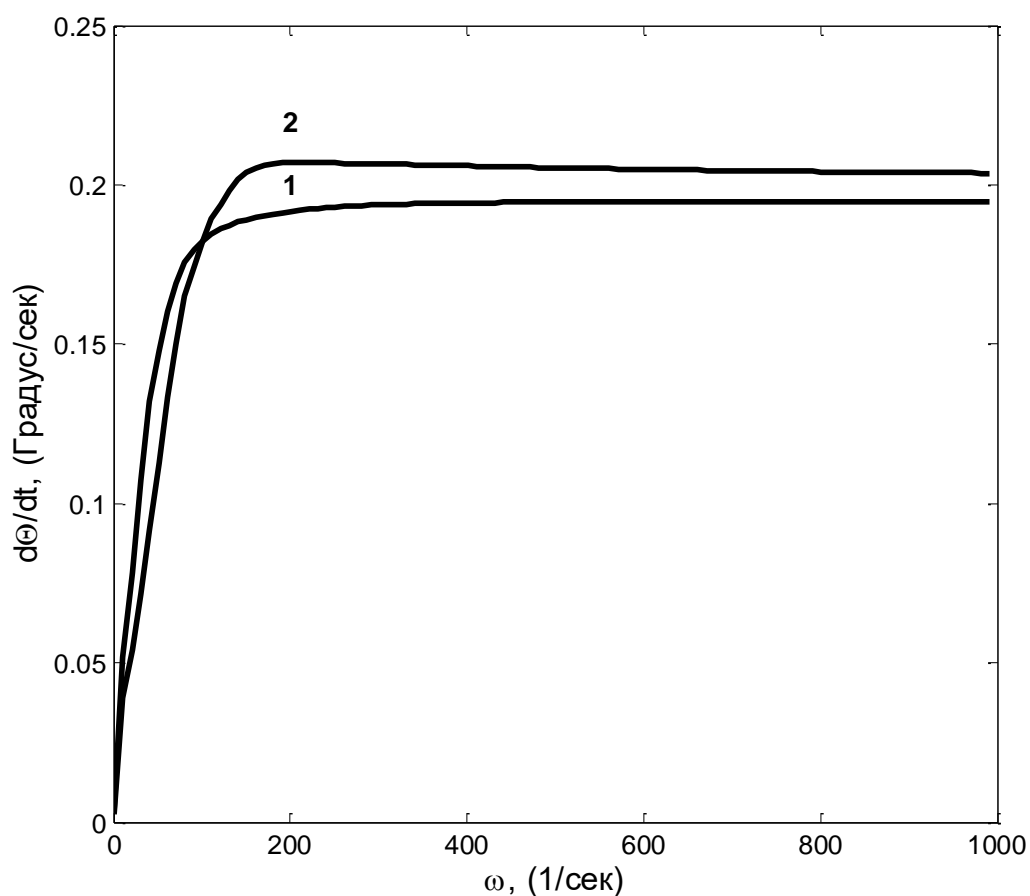


Рис. 1.5. Скорость повышения температуры в зависимости от частоты ω для частицы с намагниченностью, индуцированной полем. Цифры у кривых 1 и 2 характеризуют отношение большой и малой осей частиц $r = 5$ и $r = 8$ соответственно.

1.4. Эффект вязкоупругости несущей жидкости.

Учитывая, что многие биологические среды обладают вязкоупругими свойствами, в этом параграфе рассмотрим динамику магнитной частицы и гипертермический эффект в вязкоупругой жидкости. Для описания реологических свойств жидкости будем использовать классическую модель Максвелла.

Снова рассматриваем модельную ситуацию, проиллюстрированную на рис.1.2. В рамках модели максвелловской жидкости, приходим к следующему обобщению уравнения (1.8) (см., например [91, 92]:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0 \left(1 + \tau_v \frac{d}{dt}\right) [(m_x + M_r \sin \theta) H_0 \cos(\omega t)], \quad (1.17)$$

Здесь τ_v – время вязкоупругой релаксации жидкости. С помощью уравнений (1.5), уравнение (1.17) может быть представлено в виде:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0 \left(1 + \tau_v \frac{d}{dt}\right) [(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) H_0 \cos(\omega t)]. \quad (1.18)$$

Разделив обе части уравнение (1.15) на $(-\mu_0 H_0)$, получаем

$$-\frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0} \frac{d\theta}{dt} = [(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'})) \cos(\omega t)] + \tau_v \frac{d}{dt} [(m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'})) \cos(\omega t)]. \quad (1.19)$$

После несложных вычислений уравнение (1.19) можно привести к виду

$$\begin{aligned} -\frac{d\theta}{dt} = & \frac{1}{\tau_v (m_{x'} \sin \theta - (M_r + m_{z'}) \cos \theta) \cos(\omega t) - \frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0}} \left\{ m_{x'} \cos \theta \cos(\omega t) + (M_r + \right. \\ & m_{z'}) \sin \theta \cos(\omega t) - \tau_v \omega (m_{x'} \cos \theta + (M_r + m_{z'}) \sin \theta) \sin(\omega t) + \\ & \left. \tau_v \cos \theta \cos(\omega t) \frac{dm_{x'}}{dt} + \tau_v \sin \theta \cos(\omega t) \frac{dm_{z'}}{dt} \right\}. \end{aligned} \quad (1.20)$$

Для дальнейшего удобно переписать систему (1.4) так:

$$\begin{aligned}\frac{dm_{x'}}{dt} &= -\frac{\chi H_0}{\tau_m} \cos(\omega t) \sin\theta - \frac{1+\chi n_{\perp}}{\tau_m} m_{x'} \\ \frac{dm_{z'}}{dt} &= \frac{\chi H_0}{\tau_m} \cos(\omega t) \cos\theta - \frac{1+\chi n_{\parallel}}{\tau_m} m_{z'} - \frac{\chi n_{\parallel} M_r}{\tau_m}\end{aligned}\quad (1.21)$$

С помощью этих уравнений мы приходим к нелинейному дифференциальному уравнению для угла θ :

$$\begin{aligned}\frac{d\theta}{dt} &= \frac{1}{\left(\tau_v (m_{x'} \sin\theta - (M_r + m_{z'}) \cos\theta) \cos(\omega t) - \frac{6\eta\delta}{\mu_0 H_0}\right)} \\ &\left\{ \left[1 - \frac{\tau_v}{\tau_m} (1 + \chi n_{\perp})\right] m_{x'} \cos\theta \cos(\omega t) + \left[1 - \frac{\chi n_{\parallel} \tau_v}{\tau_m}\right] M_r + \left[1 - \frac{\tau_v}{\tau_m} (1 + \chi n_{\parallel})\right] m_{z'} \right\} \sin\theta \cos(\omega t) - \\ &\omega \tau_v (m_{x'} \cos\theta + (M_r + m_{z'}) \sin\theta) \sin(\omega t) \}. \end{aligned}\quad (1.22)$$

Решая численно уравнения (1.21,1.22), находим компоненты намагниченности \mathbf{M} частицы в вязкоупругой максвелловской жидкости. После этого скорость изменения температуры Θ может быть снова определена при помощи соотношения (1.16). Некоторые результаты расчетов проиллюстрированы на рис.1.6 и 1.7.

Эти результаты демонстрируют, что в вязкоупругой среде темп роста температуры меньше, чем в ньютоновской жидкости. Разница температур 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.

Если частицы, помимо постоянной намагниченности, обладают также индуцируемой намагниченностью \mathbf{m} , эффекты вязкоупругости несколько увеличивают тепловой эффект при малых частотах и приводят к его

уменьшению при больших. Связано это с особенностями динамики намагничивающейся частицы в вязкоупругих жидкостях.

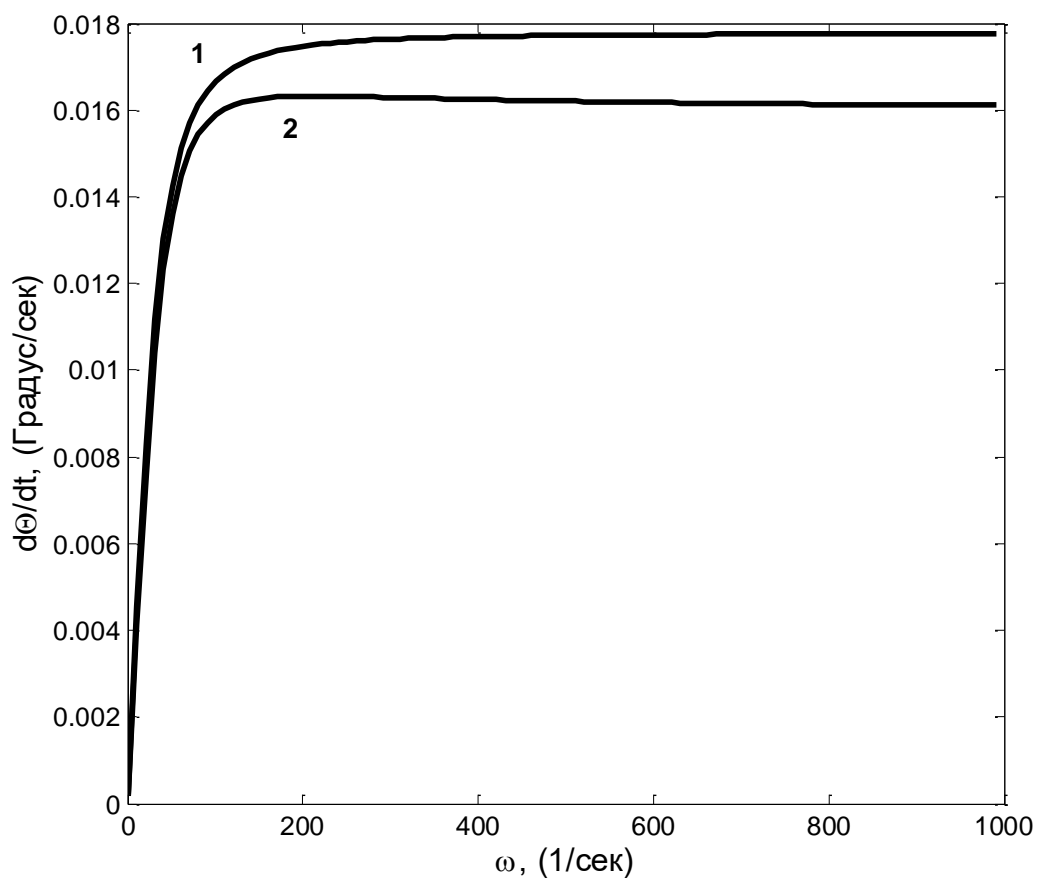


Рис.1.6. Зависимость скорости повышения температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты греющего поля ω для частиц с постоянной намагниченностью $M_r (m_x \equiv m_z \equiv 0)$. Параметры системы и значение поля те же, что на рис.1.3. Кривая 1: частицы в ньютоновской жидкости ($\tau_v = 0$ сек). Кривая 2: то же в вязкоупругой жидкости ($\tau_v = 0.1$ сек).

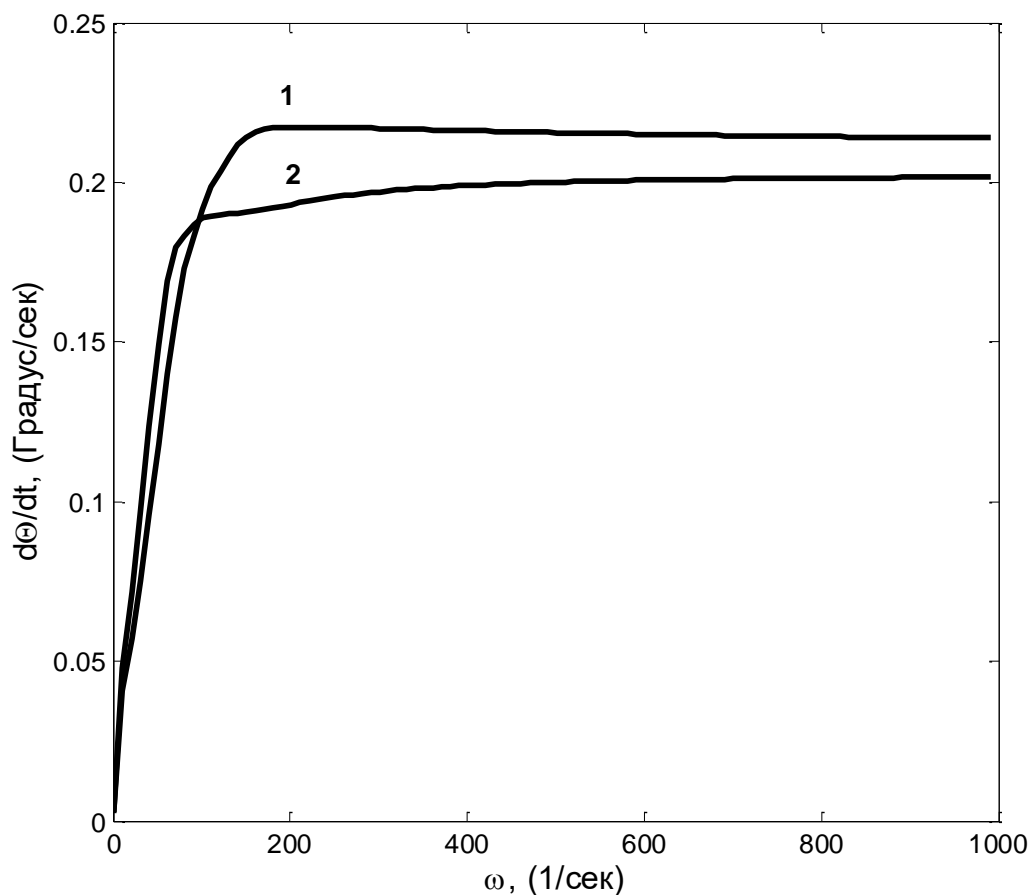


Рис.1.7. То же, что на рис.1.6 для частиц с индуцируемой намагниченностью m . Кривые 1 и 2 соответствуют намагничиваемым частицам в ньютоновской и максвелловской жидкостях. Время вязкоупругой релаксации в максвелловской жидкости $\tau_v = 0.1$ сек.

1.5. Магнитная гипертермия в упруго-вязкой среде

При магнитогипертермической терапии опухолевых заболеваний магнитные частицы часто адсорбируются на мембранах клеток, а не суспензируются в жидкой среде. Клеточные мембраны представляют собой упругие образования, но, как и любые другие реальные материалы, они не являются идеально упругими средами, а обладают внутренним трением (вязкостью), приводящим к диссипации в тепло энергии их механического движения. Поэтому актуальной является задача математического

моделирования динамики частиц и продуцируемого ими теплового эффекта в упруго-вязких средах.

В этом разделе представлены результаты математического моделирования тепловыделения (магнитной гипертермии) в композитной среде, состоящей из полимерной упруго-вязкой матрицы, заполненной стержнеобразными магнитными частицами. Система находится под действием линейно-поляризованного осциллирующего магнитного поля.

Упругий момент сил Γ_e , действующий на стержнеобразную частицу, можно записать в следующем виде:

$$\Gamma_e = k \sin(\theta - \theta_0), \quad (1.23)$$

где θ - угол между осью частицы и магнитного поля (см. рис 1.8), θ_0 - начальное значение этого угла, k - коэффициент упругости, зависящий от упругих свойств матрицы, размера и формы частиц. Здесь мы его рассматриваем как некоторую эмпирическую постоянную.

Момент вязких сил принимается равным

$$\Gamma_\eta = \eta \frac{d\theta}{dt}, \quad (1.24)$$

коэффициент η пропорционален вязкости матрицы. Полный вращающий момент, действующий на частицу, является суммой упругого, вязкого и магнитного моментов:

$$\Gamma = \Gamma_e + \Gamma_\eta + \Gamma_m. \quad (1.25)$$

В безынерционном приближении, действительном для наночастиц в несущих средах с внутренней вязкостью, вращение частиц может быть описано из условия $\Gamma = 0$, что дает

$$\eta \frac{d\theta}{dt} + k \sin(\theta - \theta_0) = -\Gamma_m. \quad (1.26)$$

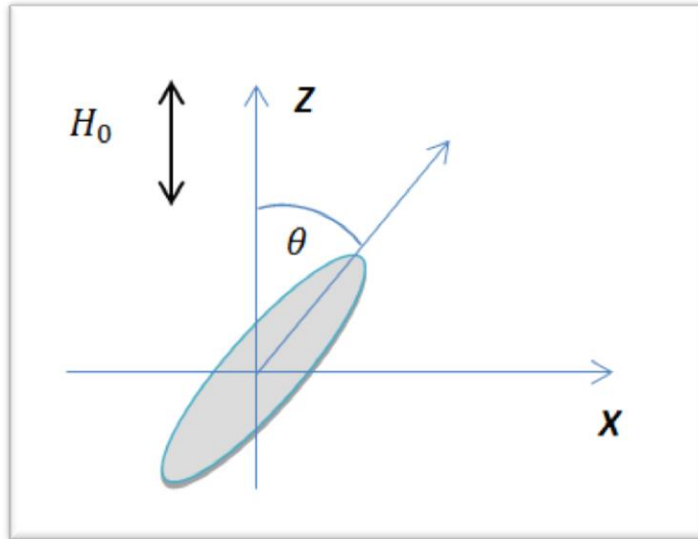


Рис. 1.8. Эллипсоидальная частица в упруго-вязкой среде под действием переменного магнитного поля

Момент магнитных сил, действующих на частицу, имеет вид

$$\mathbf{\Gamma}_m = \mu_0 [\boldsymbol{\mu} \times \mathbf{H}]. \quad (1.27)$$

Здесь $\boldsymbol{\mu} = \mathbf{M}V_p$ – полный магнитный момент частицы, \mathbf{M} – ее полная намагниченность, V_p – её объем. Для частицы с постоянной намагниченностью M_r выполняется следующее соотношение:

$$\boldsymbol{\mu} = V_p \mathbf{M}_r.$$

Рассмотрим частицу с намагниченностью M_r , помещенную в переменное линейно поляризованное магнитное поле $\mathbf{H} = H_0 \cos \omega t$.

Используя (1.27), мы можем представить абсолютное значение момента магнитных сил в виде

$$\Gamma_m = \mu_0 V_p M_r H_0 \cos \omega t \sin \theta. \quad (1.28)$$

Подставляя уравнения (1.28) в (1.26), приходим к следующему уравнению для вращения частицы

$$\eta \frac{d\theta}{dt} + k \sin(\theta - \theta_0) = -\mu_0 V_p M_r H_0 \cos \omega t \sin \theta. \quad (1.29)$$

Это уравнение может быть решено численно относительно угла θ .

Скорость роста температуры по-прежнему может быть вычислена из соотношения (1.15), которое в рассматриваемой ситуации принимает вид

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi T_p c} \int_0^\pi \int_0^{T_p} M_r \cos\theta(\theta_0, t) \sin\omega t dt d\theta_0. \quad (1.30)$$

Решая численно уравнения (1.29) и выполняя интегрирование (1.30), можно определить скорость температурного роста в упруго-вязкой среде. С этой целью нами в среде MATLAB® была составлена и реализована специальная программа. В ходе численных расчетов были использованы значения параметров системы, типичные для экспериментов по гипертермии [75]. Радиус и длина стержнеобразных частиц полагались равными 22нм и 50нм, соответственно; объемная концентрация частиц $\phi = 0.01$. Некоторые результаты расчетов гипертермии в упруго-вязких носителях представлены на рис. 1.9 - 1.10.

Обсудим теперь влияние коэффициента упругости k на эффект гипертермии. При $k = 0$ уравнение (1.29) совпадает с уравнением вращения частицы в ньютоновской жидкости; при $k \neq 0$ уравнение отражает упругость среды. Некоторые результаты расчетов тепловыделения в ньютоновской жидкости и в упруго-вязкой среде показаны на рис. 1.9. Результаты показывают, что при относительно малых частотах производство тепловой энергии в ньютоновской жидкости выше, чем в упругих средах с теми же вязкими свойствами.

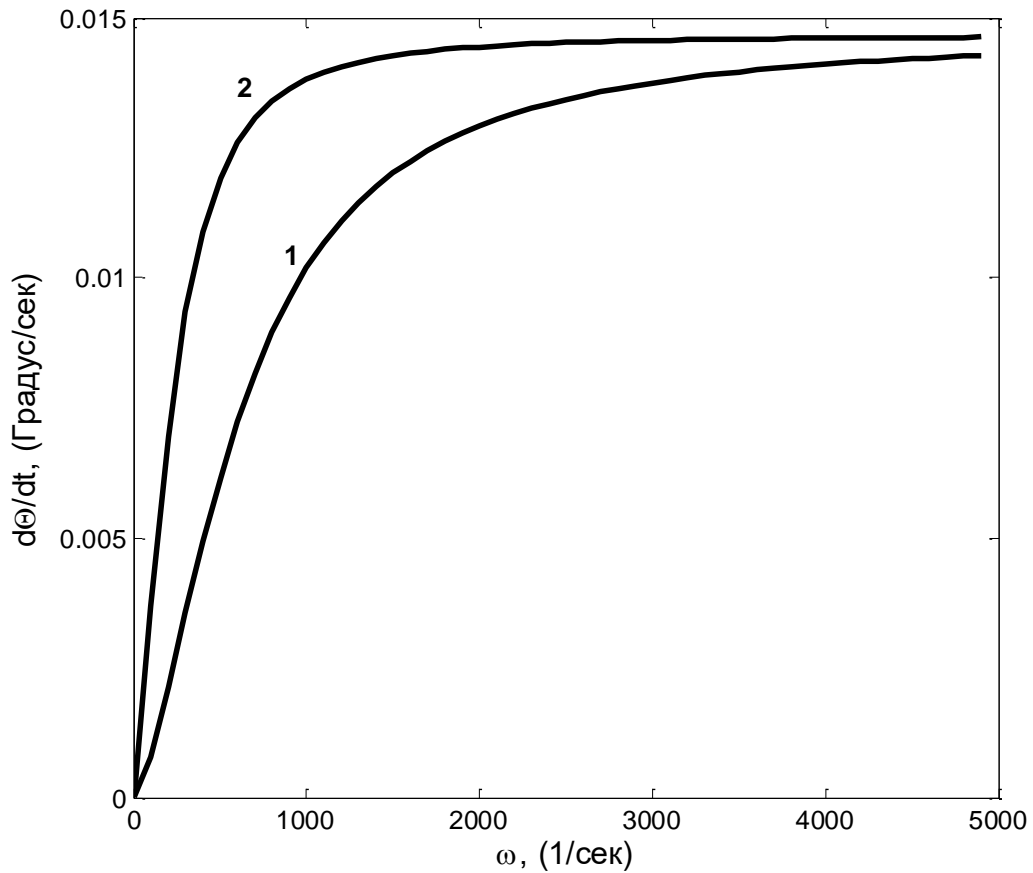


Рис. 1.9. Скорость роста температуры как функция частоты поля ω . Кривые 1 и 2 соответствуют коэффициенту упругости $k = 0.5$ ГПа и $k = 0$ соответственно; $M_r = 1000$ А/м, $\eta = 10^{-3}$ Па.сек, $H_0 = 9 \cdot 10^3$ А/м.

Влияние коэффициента η вязкого момента сил на эффект гипертермии показано на рис.1.10. Несколько неожиданным оказывается вывод о том, что при увеличении вязкости несущей среды интенсивность тепловыделение уменьшается. Физически это можно объяснить тем, что увеличение вязкости приводит к замедлению вращения частицы, а это, в свою очередь – к уменьшению темпа тепловыделения.

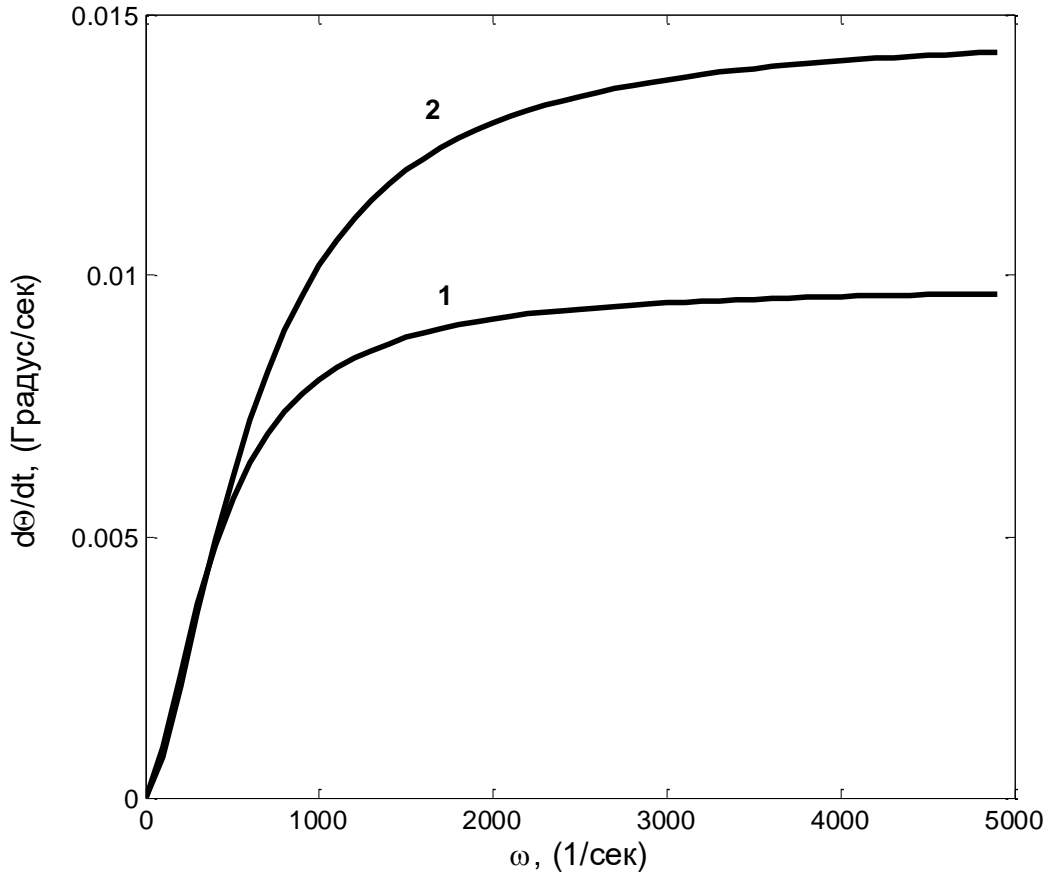


Рис. 1.10. Скорость роста температуры как функция частоты поля ω . Кривая 1 - коэффициент вязкого крутящего момента $\eta = 1.5 \cdot 10^{-3}$ Па·сек; кривая 2 - $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па·сек.

1.6. Исследование точности используемого численного метода

Для тестирования точности выбранного численного метода рассмотрим случаи, когда уравнения (1.4,1.8) допускают аналитическое решение и сравним значения $d\Theta/dt$, полученные в результате аналитических и численных расчетов.

- Линейно намагничивающиеся частицы.

Рассмотрим случай малых магнитных полей, когда в уравнениях (1.4) восприимчивость χ практически равна своему постоянному (не зависящему от поля) значению χ_0 . Как следует из (1.5), 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 (1.4,1.8) следует, что во все последующие моменты времени $m_x = 0$, $\theta = 0$. Рассмотрим случай, когда постоянная часть намагниченности частицы отсутствует, т.е. $M_r = 0$.

В рамках этих приближений второе из уравнений (1.4) принимает вид:

$$\tau_m \frac{dm_z}{dt} + (1 + \chi_0 n_{\parallel}) m_z = \chi_0 H_0 \cos \omega t \quad (1.31)$$

Аналитическое решение уравнения (1.31) может быть легко найдено и тут не приводится. Подставляя решение (1.31) в (1.15) и учитывая сделанные приближения, приходим к аналитическому выражению для производной $d\Theta/dt$.

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0^2 \phi \chi_0}{2\pi c} \frac{\omega^2 \tau_m}{(1 + \chi_0 n_{\parallel})^2 + \omega^2 \tau_m^2} \left(\pi - \frac{(1 + \chi_0 n_{\parallel}) \omega \tau_m}{(1 + \chi_0 n_{\parallel})^2 + \omega^2 \tau_m^2} (1 - e^{-\frac{2\pi(1 + \chi_0 n_{\parallel})}{\omega \tau_m}}) \right). \quad (1.32)$$

В рамках численного метода, задача решается во временных границах $0 \leq t \leq \frac{2\pi}{\omega}$ 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.

На рис.1.11 приведены результаты численных и аналитических расчетов скорости повышения температуры в теплоизолированной среде. Видно, что численные и аналитические результаты близки.

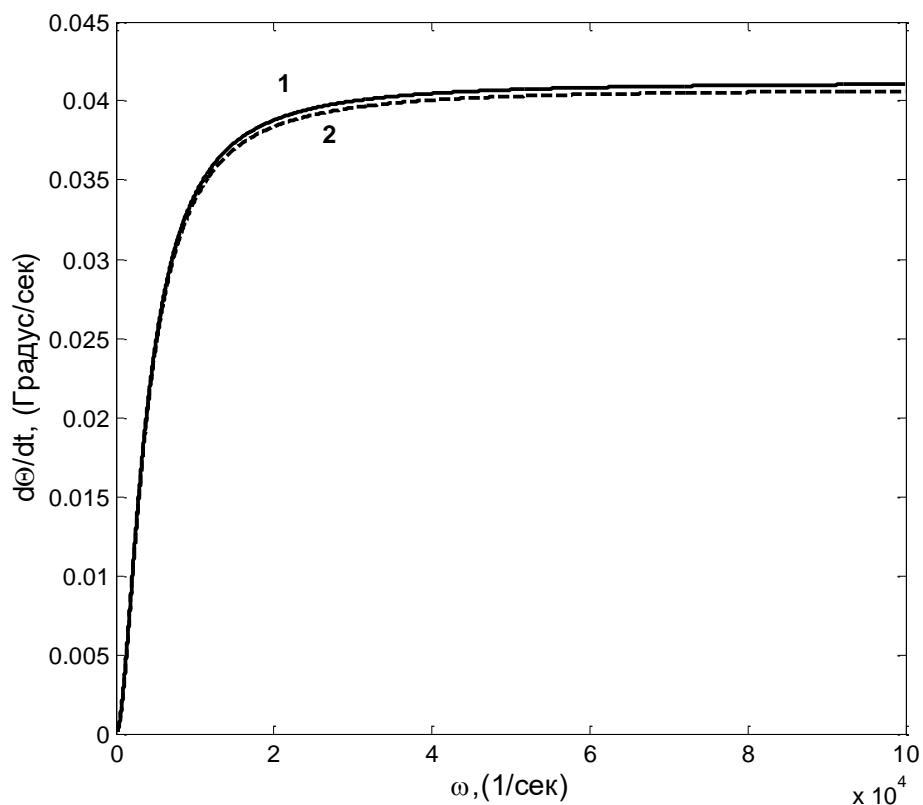


Рис. 1.11. Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω для частицы с нулевой начальной намагниченностью $M_r=0$. Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 1.32), кривая 2 – численное решение (уравнение (1.31, 1.16));

$$\tau_m = 2 \cdot 10^{-3} \text{ сек.}$$

Влияние формы частицы на интенсивность тепловыделения в суспензии эллипсоидальных частиц проиллюстрировано на рис.1.12. Представленные результаты показывают, что величина тепловыделения растет со степенью удлиненности частицы (с параметром формы r). Используемый численный метод хорошо воспроизводит точные аналитические результаты.

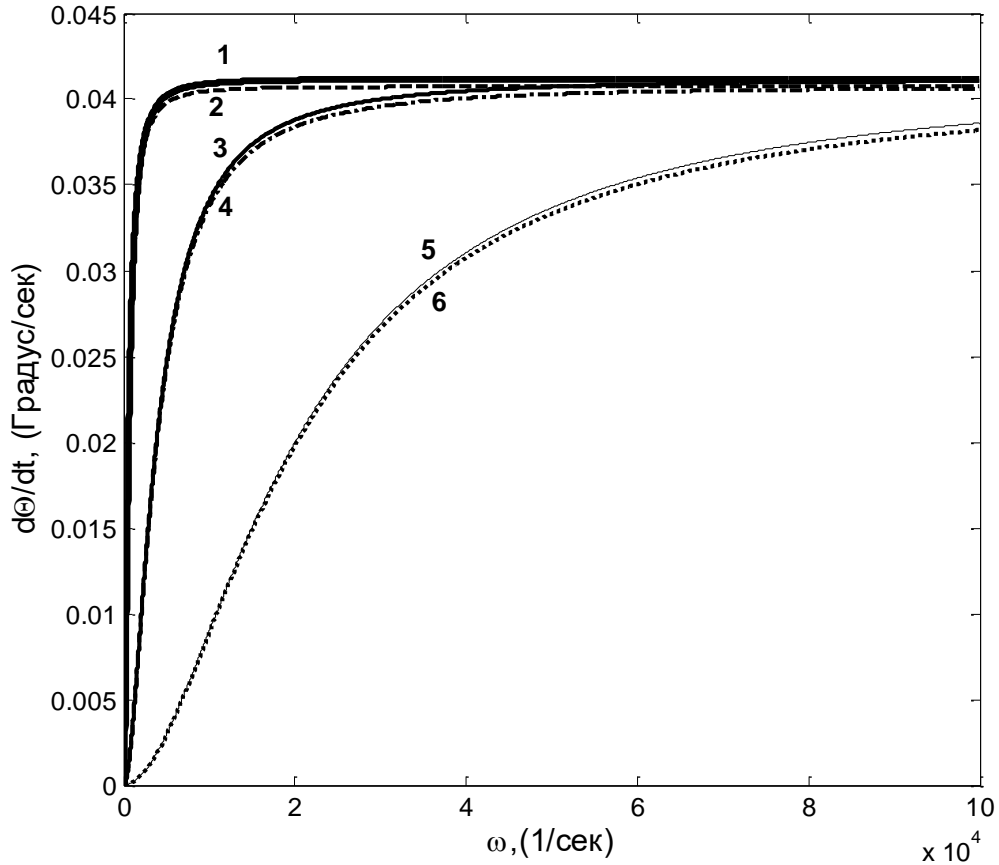


Рис. 1.12 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\Theta}{dt}$ от частоты поля ω для частиц с нулевой начальной намагниченностью $M_r=0$ при разных значениях форм-фактора частицы r . Аналитические результаты (уравнение 1.32б сплошные линии) кривая 1 – $r \gg 1$; кривая 3 – $r = 5$, кривая 5 – сферическая частица, $r = 1$. Численные результаты (уравнение (1.31, 1.16), прерывистые линии) кривая 2 – $r \gg 1$, кривая 4 – $r = 5$, кривая 6 – сферическая частица, $r = 1$; $\tau_m = 2 \cdot 10^{-3}$ сек.

- Эллипсоидальная частица с постоянной намагниченностью.

Рассмотрим теперь частицу с постоянной намагниченностью M_r , в предположении, что индуцируемая намагниченность m не возникает ($\chi = 0$).

Уравнение (1.8) сейчас приобретает вид:

$$6\eta\delta \frac{d\theta}{dt} = -\mu_0 M_r H_0 \cos \omega t \sin \theta. \quad (1.33)$$

Решение уравнения (1.33):

$$\theta = 2 \operatorname{atan} \left(\tan \frac{\theta_0}{2} e^{-\frac{\mu_0 M_r H_0}{6\eta\delta\omega} \sin \omega t} \right). \quad (1.34)$$

Скорость повышения температуры рассматриваемой теплоизолированной области может быть найдена из соотношения

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi T_p c} \int_0^{2\pi} \int_0^{T_p} M_r \cos(\theta_0, t) \sin \omega t dt d\theta_0, \quad (1.35)$$

следующего из общей формулы (1.15) в рамках сделанных предположений.

Задача решается численно и аналитически во временных границах $0 \leq t \leq \frac{2\pi}{\omega}$ при $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$; где $\omega_{min}, \omega_{max}$ – наименьшая и наибольшая частота поля, выбираемые по желанию пользователя.

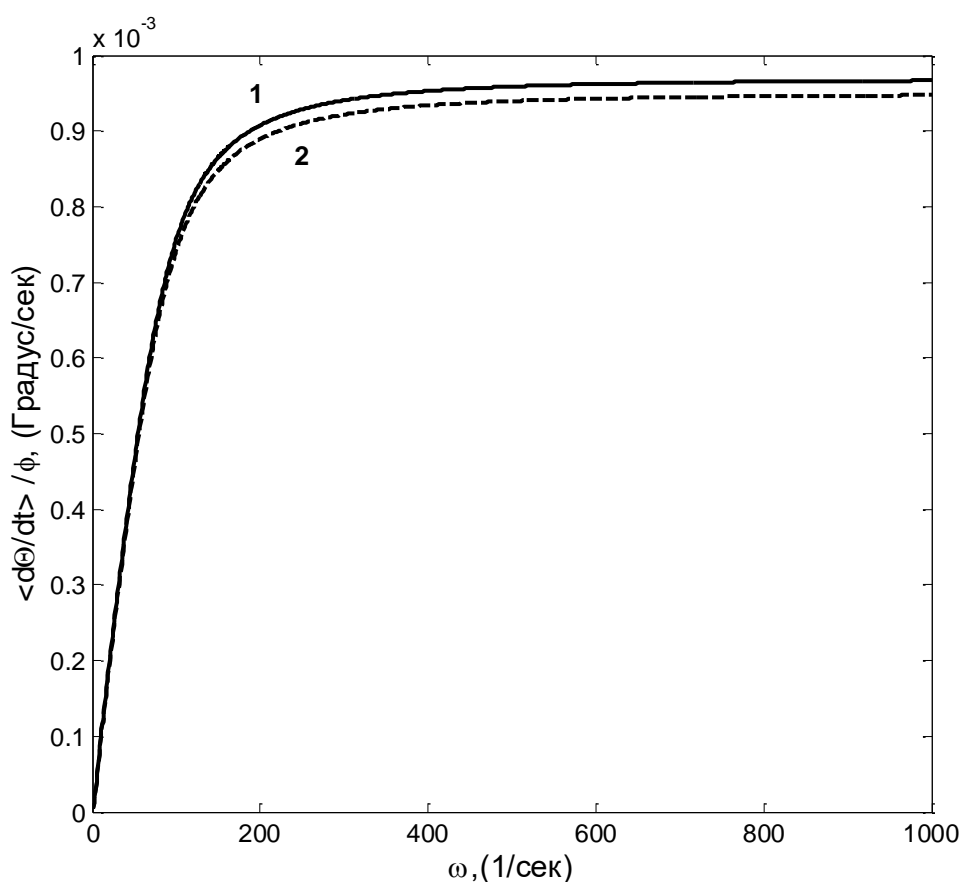


Рис. 1.13 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω для эллипсоидальной частицы с конечной начальной намагниченностью M_r и нулевой индуцируемой намагниченностью ($\chi = 0$). Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 1.34) и численное интегрирование (1.35), кривая 2 – численное решение (уравнение (1.33, 1.35)).

Сравнение результатов расчетов $d\Theta/dt$ по аналитическим соотношениям (1.34) с результатами, полученными при помощи используемого численного метода, приведены на рис. 1.35. Результаты численных и аналитических расчетов близки.

1.7. Заключение к главе 1

В первой главе представлены результаты математического исследования магнитной гипертермии, производимый стержнеобразными магнитными наночастицами. В модели учтено влияние как постоянной намагниченности частицы, так и намагниченности, индуцируемой внешним полем. Расчеты показывают, что индуцируемая намагниченность может существенно увеличить тепловыделение, по сравнению с системой, частицы которой обладают постоянным магнитным моментом. Тепловыделение в системах удлинённых частиц происходит более интенсивно, чем в системах более укороченных частиц того же объема. Если частицы обладают только постоянным магнитным моментом, а индуцируемая намагниченность отсутствует, усиление упругих свойств несущей среды ослабляет гипертермический эффект. Для частиц с наводимой намагниченностью при малых частотах греющего поля тепловой эффект в вязкоупругих жидкостях несколько выше, чем в ньютоновских; при высоких частотах поля тепловыделение выше в ньютоновской жидкости. Описание алгоритмов решения задач магнитной гипертермии в системе эллипсоидальных частиц дано в Приложении.

Сопоставление аналитических и численных расчетов скорости роста температуры показывает хорошую точность используемого численного метода для рассмотренных частных случаев. Поэтому можно ожидать хорошей его точности и в случаях, не позволяющих получить аналитическое решение задачи.

Глава 2

Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах не броуновских взаимодействующих частицах

2.1. Введение

Известные теоретические исследования магнитной гипертермии выполнены в приближении невзаимодействующих частиц. Однако это приближение может быть применено только к системам с очень малой концентрацией очень мелких частиц. Очевидным способом повышения эффективности магнитной гипертермии является увеличение концентрации частиц. Однако при этом следует ожидать усиления эффектов, порождаемых взаимодействием между ними.

Основной задачей этой и следующей главы является исследование влияния магнитного взаимодействия ферромагнитных частиц и их относительного движения на величину продуцируемого ими теплового эффекта в переменном магнитном поле.

Полный анализ магнитной гипертермии в системе частиц требует решения задачи о поведении каждой из них в переменном магнитном поле с учетом взаимодействия всех частиц со всеми. Такая многочастичная задача строго решена быть не может. Поэтому здесь мы используем известное приближение парного взаимодействия, часто применяемого в статистической физике, гидромеханике суспензий, теории композитных материалов. В рамках этого подхода учитывается взаимодействие только между двумя частицами, влиянием остальных на поведение двух рассматриваемых частиц

пренебрегается. Такое приближение оправдано, если концентрация частиц в системе не очень велика. Как правило, оно приводит к разумным согласиям с экспериментами, когда объемная доля частиц ϕ находится в пределах десяти-пятнадцати процентов. Это условие выполняется во многих экспериментах по магнитной гипертермии (см. например, [73, 75, 93,94,95,96,97]).

Во второй главе рассматривается случай достаточно больших частиц, для которых можно пренебречь любыми броуновскими эффектами. С физической точки зрения это означает, что энергия магнитного взаимодействия частиц друг с другом и с греющим магнитным полем намного больше тепловой энергии $k_B T$. Здесь и далее k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура среды. Рассматривается вязкий механизм диссипации энергии магнитного поля в тепло, т.е. считается, что магнитный момент частицы «вморожен» в ее тело; изменение поля вызывает вращение частицы вместе с её моментом. Оценки показывают, что эти условия выполняются, если диаметр магнитных частиц порядка 20-50 нм, в зависимости от материала частицы.

Структура этой главы следующая. В разделе 2.2 рассматривается тепловой эффект, производимый фиксированными в пространстве частицами в предположении, что их взаимное расположение задано и известно. Частицы могут совершать только вращательное движение под действием переменного магнитного поля. Оценена интенсивность тепловыделения частицами в зависимости от их пространственного расположения. В разделе 2.3 изучается тепловыделение в системе пространственно фиксированных случайно расположенных частиц. Раздел 2.4 посвящен анализу ситуации, когда магнитно взаимодействующие частицы могут совершать не только вращательное, но и поступательное движение в пространстве. Во всех рассмотренных ситуациях оценено влияние магнитного взаимодействия частиц на величину гипертермического эффекта.

Моделирование магнитной гипертермии в системе взаимодействующих частиц требует одновременного решения числа дифференциальных уравнений, описывающих вращение частиц и их взаимное движение в пространстве. В свою очередь это требует больших вычислительных ресурсов и длительного времени расчета.

В диссертационной работе мы применим намного более экономный алгоритм моделирования, в рамках которого учитывается взаимодействие между двумя частицами и игнорируется влияние остальных. Этот подход аналогичен используемому в статистической физике и гидромеханике приближению парного взаимодействия. Как правило, он позволяет получать надежные результаты, если концентрация взаимодействующих частиц находится в пределах 10-15 процентов. Отметим, что этот диапазон концентраций соответствует большинству экспериментально исследуемых ситуаций.

2.2. Пространственно неподвижные частицы с заданным взаимным расположением.

В общем случае магнитные частицы, в результате взаимодействия с переменным полем и друг с другом, совершают вращательное и поступательное движение. В этом разделе рассмотрим случай фиксированных в пространстве частиц, предполагая, что для них разрешено только вращательное движение. Такая ситуация может возникать при нахождении частиц в упругой биологической ткани, если между частицей и тканью нет физических и химических «сшивок». Ткань препятствует пространственному перемещению частиц, но отсутствие сшивок позволяет частицам вращаться.

Рассмотрим две сферические не броуновские однодоменные ферромагнитные частицы в переменном линейно поляризованном магнитном поле (рис. 2.1).

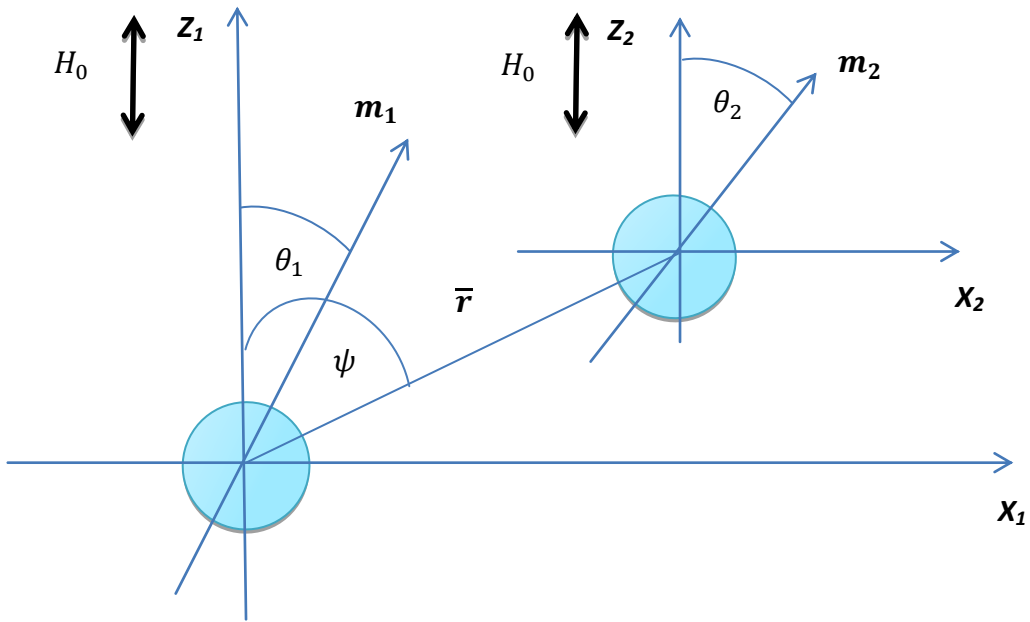


Рис.2.1. Иллюстрация взаимодействующих частиц и используемой системы координат.

H_0 - амплитуда осциллирующего поля.

Энергия диполь-дипольного взаимодействия частиц может быть записана в виде [98]

$$W_{12} = -\frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{3(\mathbf{m}_1 \cdot \mathbf{r})(\mathbf{m}_2 \cdot \mathbf{r})}{r^5} - \frac{(\mathbf{m}_1 \cdot \mathbf{m}_2)}{r^3} \right), \quad (2.1)$$

Здесь μ_0 – снова магнитная проницаемость вакуума. \mathbf{r} - радиус-вектор, соединяющий центры частиц, \mathbf{m}_1 и \mathbf{m}_2 - их магнитные моменты. Для максимального упрощения расчетов рассматриваем двумерные системы, где и частицы и внешнее к ним поле \mathbf{H} расположены в одной плоскости.

Декартовы координаты векторов \mathbf{r} и \mathbf{m}_i могут быть представлены в следующем виде (см. рис. 2.1):

$$\begin{aligned} r_z &= r \cos\psi, & r_x &= r \sin\psi, \\ m_{iz} &= m \cos\theta_i, & m_{ix} &= m \sin\theta_i, \end{aligned} \quad (2.2)$$

$$i = 1, 2.$$

Соотношения (2.2) позволяют переписать (2.1) в виде:

$$w_{12} = -\frac{\mu_0 m^2}{4\pi r^3} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \cos(\theta_1 - \theta_2)]. \quad (2.3)$$

Из уравнений (2.2, 2.3) получаем:

$$\frac{\partial w_{12}}{\partial \theta_1} = \frac{\mu_0 m^2}{4\pi r^3} [3 \sin(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \sin(\theta_1 - \theta_2)], \quad (2.4)$$

и

$$\frac{\partial w_{12}}{\partial \theta_2} = \frac{\mu_0 m^2}{4\pi r^3} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \sin(\theta_2 - \psi) + \sin(\theta_1 - \theta_2)]. \quad (2.5)$$

В рамках данной модели уравнения вращения частиц (см., например, [92]) могут быть представлены в виде

$$6\eta V_p \frac{d\theta_i}{dt} = -\mu_0 H m \sin\theta_i - \frac{\partial w_{12}}{\partial \theta_i}. \quad (2.6)$$

Здесь $V_p = \frac{4\pi}{3} a^3$ - объем частицы, a - ее радиус; $i = 1, 2$ - номера частиц.

Первый член в правой части (2.6) представляет крутящий момент, который появляется из-за взаимодействия i -ой частицы с полем H , второй отражает магнитное взаимодействие между частицами.

Пусть гремящее магнитное поле H определяется формулой

$$H = H_0 \cos(\omega t) \quad (2.7)$$

С помощью уравнений (2.4-2.5) и (2.7) динамическое уравнение вращения первой частицы принимает вид

$$\frac{d\theta_1}{dt} = -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p} \cos(\omega t) \sin\theta_1 - \frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p r^3} [3 \sin(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \sin(\theta_1 - \theta_2)]. \quad (2.8)$$

Второй частицы:

$$\frac{d\theta_2}{dt} = -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p} \cos(\omega t) \sin\theta_2 - \frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p r^3} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \sin(\theta_2 - \psi) + \sin(\theta_1 - \theta_2)]. \quad (2.9)$$

Уравнения (2.8,2.9) представляют собой замкнутую систему нелинейных дифференциальных уравнений относительно углов $\theta_{1,2}$, которая может быть решена численно.

Потери магнитной энергии каждой частицы за время T_p сейчас можно рассчитать следующим образом [67]

$$P = -\mu_0 \int_0^{T_p} m \cos \theta \frac{dH}{dt} dt \quad (2.10)$$

Индекс i у m и θ здесь, для краткости, опущен.

Используя (2.7) в (2.10), получаем:

$$P = \mu_0 H_0 \omega \int_0^{T_p} m \cos \theta \sin(\omega t) dt, \quad (2.11)$$

Диссипация энергии в единицу времени в суспензии (см. [67]) равна

$$W = \frac{NP}{T_p}, \quad (2.12)$$

где N - количество частиц в суспензии.

Для простоты снова предположим, что область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды. В этом случае скорость повышения температуры Θ за единицу времени выражается соотношением

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{1}{\pi^2 c V} \int_0^\pi \int_0^\pi W d\theta_{01} d\theta_{02}. \quad (2.13)$$

Здесь $c = c_p \phi + c_f(1 - \phi)$, c_p и c_f - удельные теплоемкости единицы объема материала частиц и среды-носителя соответственно, ϕ - объемная концентрация частиц, θ_{01} и θ_{02} - начальные значения углов θ_1 и θ_2 (начальное условие для уравнений (2.8, 2.9)), V - объем системы.

Из уравнений (2.8 - 2.13) получаем скорость роста температуры в термически изолированном объеме:

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi}{\pi^2 T_p c} \int_0^\pi \int_0^\pi \int_0^{T_p} M \cos \theta_1 \sin(\omega t) dt d\theta_{01} d\theta_{02}. \quad (2.14)$$

Значения физических параметров системы, используемые при расчетах, приведены в табл. 2.1.

Параметр	Величина	Единица	Параметр	Стоимость	Единица
H_0	$4 \cdot 10^3$	$\frac{A}{m}$	c_p	$3.04 \cdot 10^6$	$\frac{ДЖ}{m^3 \cdot K}$
η	10^{-3}	Па.сек	c_f	$1.941 \cdot 10^6$	$\frac{ДЖ}{m^3 \cdot K}$
μ_0	$4\pi \cdot 10^{-7}$	$\frac{TA}{m}$	M	$1.0695 \cdot 10^3$	$\frac{A}{m}$
ϕ	0.01				

Таблица 2.1: Физические параметры, используемые при расчетах

Радиус частиц полагается равным $25nm$ (для частиц такого размера броуновские эффекты, как правило, слабы, однако частицы по-прежнему являются однодоменными). Использованные значения H_0 амплитуды напряженности поля достаточно типичны для экспериментов по гипертермии [75].

Система нелинейных дифференциальных уравнений (2.8, 2.9) была решена численно методом Рунге-Кутты-Фельберга в среде MATLAB®. Алгоритм решения этой задачи (2.8, 2.9, 2.14) приведен в Приложении. Некоторые результаты расчетов представлены на рисунке 2.2.

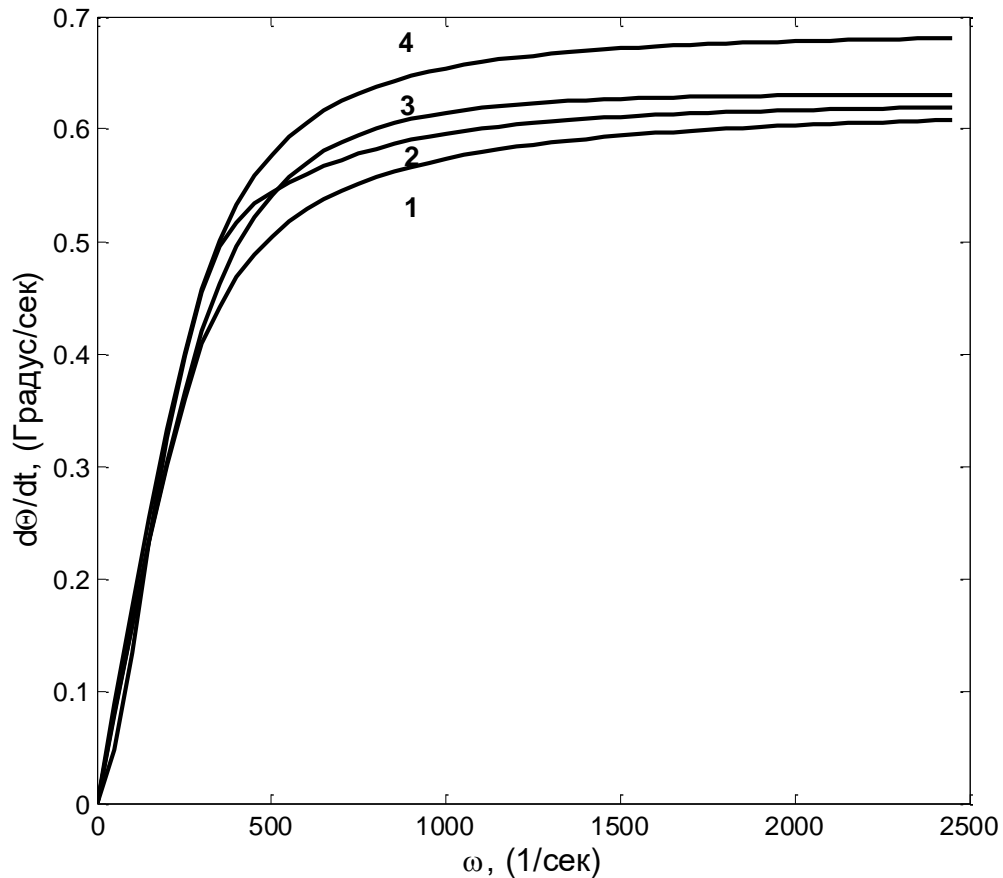


Рис. 2.2. Зависимость скорости роста температуры от частоты поля ω . Кривая 1 - частицы ориентированы вдоль поля ($\psi = 0$); кривая 2 – приближение невзаимодействующих частиц; кривая 3 - $\psi = \pi/4$; кривая 4 - частицы ориентированы перпендикулярно к полю ($\psi = \pi/2$). Расстояние между центрами двух магнитных частиц равно диаметру частицы.

Результаты, представленные на рис. 2.2, показывают, что магнитное межчастичное взаимодействие значительно усиливает эффект тепловыделения в случае, когда взаимное расположение частиц перпендикулярно к направлению поля (кривая 4 на рис. 2.2). Рассмотренные случаи взаимного расположения частиц показаны на рис. 2.3.

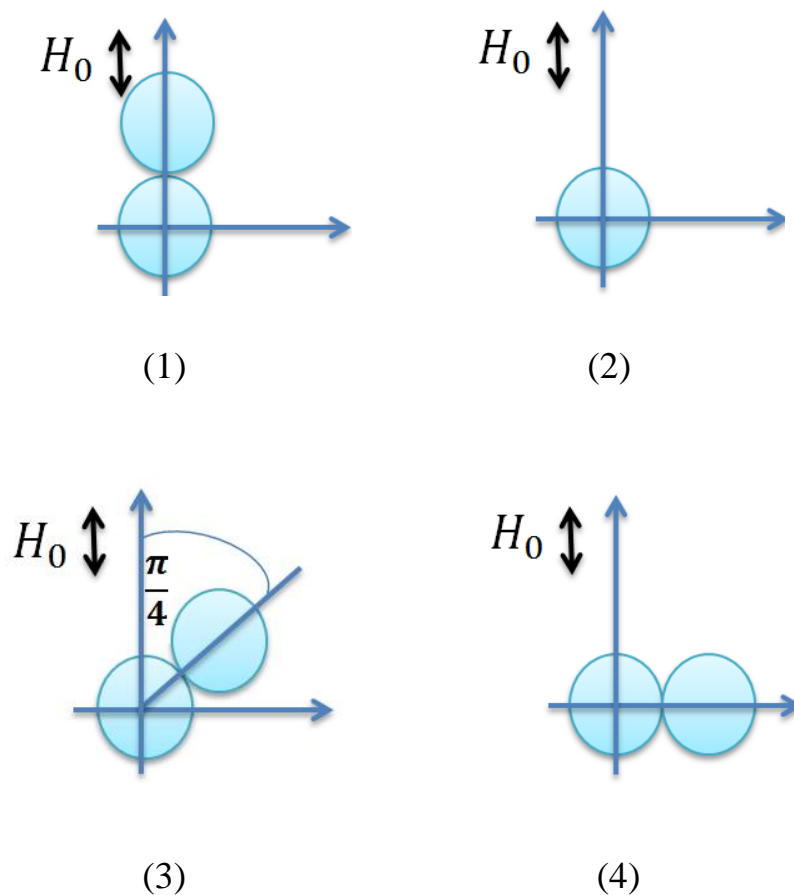


Рис.2.3. Иллюстрация взаимного расположения частиц, соответствующих рис.2.2. (1) - частицы расположены вдоль магнитной поля ($\psi = 0$); (2) - приближение невзаимодействующих частиц; (3) - взаимодействующие частицы ориентированы под углом $\psi = \frac{\pi}{4}$ относительно поля; (4) - частицы ориентированы перпендикулярно к полю ($\psi = \pi/2$).

Расчеты интенсивности тепловыделения для двух различных величин амплитуды поля, представленные на рис.2.4, показывают, что частота, соответствующая максимуму производства тепла, увеличивается с полем.

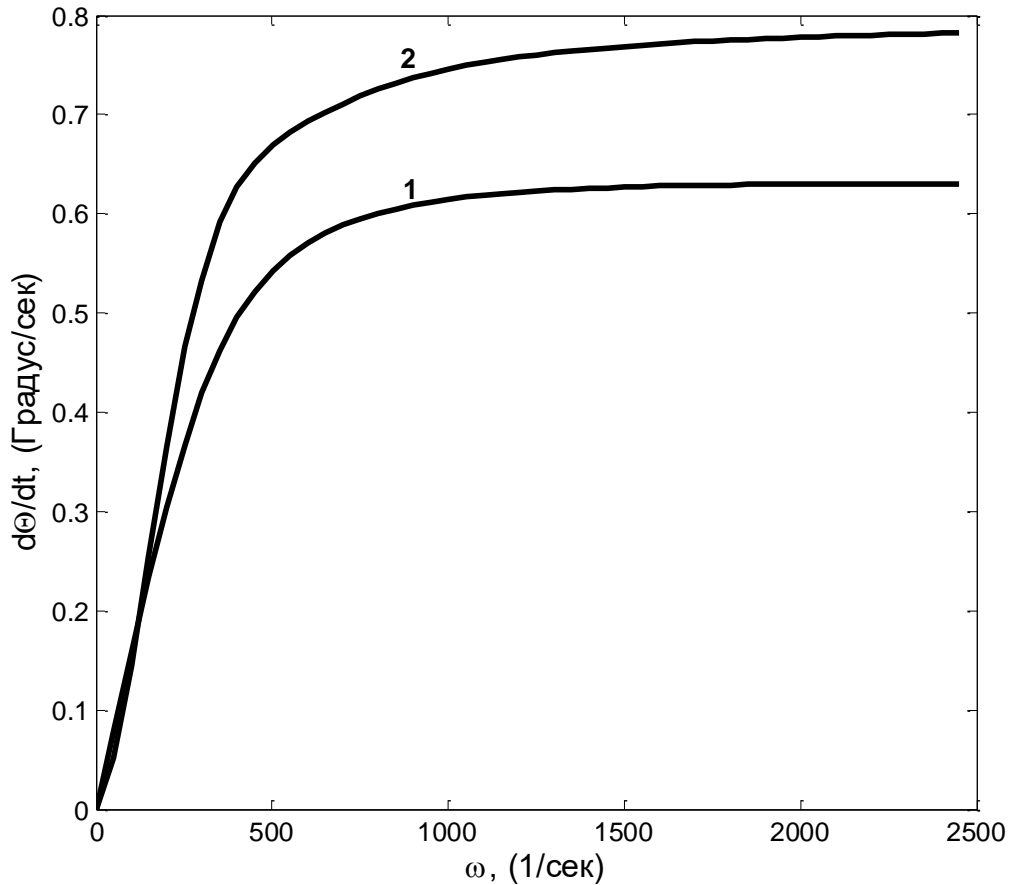


Рис.2.4. Скорость роста температуры как функция частоты поля ω .

Кривая 1- $H_0 = 4 \frac{kA}{m}$; кривая 2- $H_0 = 4.5 \frac{kA}{m}$; $\psi = \frac{\pi}{4}$.

2.3. Неподвижные, случайным образом расположенные частицы

В разделе 2.2 был изучен эффект тепловыделения кластером двух близко расположенных частиц при определенном их взаимном расположении. Этот анализ необходим для глубокого понимания механизмов влияния взаимодействия частиц на величину гипертермического эффекта. В этом разделе рассматривается система случайно расположенных частиц в плоскости (x,z) , показанной на рис.2.1.

Систему уравнений для вращения N взаимодействующих частиц можно записать аналогично уравнениям (2.8, 2.9), принимая во внимание

взаимодействие каждой частицы со всеми другими. Численное решение этой системы N уравнений для всех углов θ_i и последующее усреднение по всем возможным взаимным расположениям частиц представляет громоздкую задачу, требующую много времени для вычислений большой компьютерной памяти. Для того чтобы получить физически обоснованные результаты, мы будем использовать так называемое приближение ячеек, очень часто используемое в теории композиционных материалов [97,99]. Как правило, простые модели ячеек дают весьма разумное согласие с экспериментами.

Традиционно используются модели ячеек, обзоры которых можно найти в [97,99] имеют дело со сферической ячейкой, в центре которой помещается одна частица. Эффекты взаимодействия частиц учитываются при помощи граничных условий, задаваемой на поверхности той ячейки. Такая постановка позволяет получать приближенные решения стационарных задач тепло-массопереноса, но, как показывает анализ, они плохо адаптируются к динамическим ситуациям, к которым относятся рассматриваемые задачи магнитной гипертермии.

Мы предлагаем модификацию метода ячеек, в рамках которой рассматриваются рассмотрим две частицы, помещенные в круглые ячейки радиуса $R \sim d\phi^{-\frac{1}{2}}$. Общая площадь ячеек $\pi R^2 N$, занимаемая N частицами, равна площади, занимаемой всей суспензией. Одна из частиц находится в центре ячейки; центр второй находится в произвольной точке этой ячейки. Система уравнений (2.8, 2.9) может быть решена численно для всех возможных значений компонент радиус-вектора \mathbf{r} , связывающего центры частиц (т.е. для всех возможных значений расстояния r и угла ψ). В результате решения этой системы скорость роста температуры $d\theta/dt$ может быть определена как функция от r и ψ . После этого можно найти среднее значение производной $d\theta/dt$ по всем возможным положениям второй частицы в ячейке:

$$\left\langle \frac{d\Theta(r,\psi)}{dt} \right\rangle = \frac{1}{2\pi(R^2-d^2)} \int_0^{2\pi} \int_d^R r \frac{d\theta}{dt} dr d\psi \quad (2.15)$$

Предлагаемый подход к решению многочастичной задачи может рассматриваться как вариант ее кластерного разложения по концентрациям частиц. Этот алгоритм может быть продолжен включением в схему расчета трех и более частиц, однако время расчета и требуемый ресурс памяти при этом будут существенно увеличиваться.

Результаты расчетов зависимости относительной скорости роста температуры $\left\langle \frac{d\Theta(r,\psi)}{dt} \right\rangle / \phi$ от частоты поля ω для трех значений концентрации ϕ представлены на рис. 2.5.

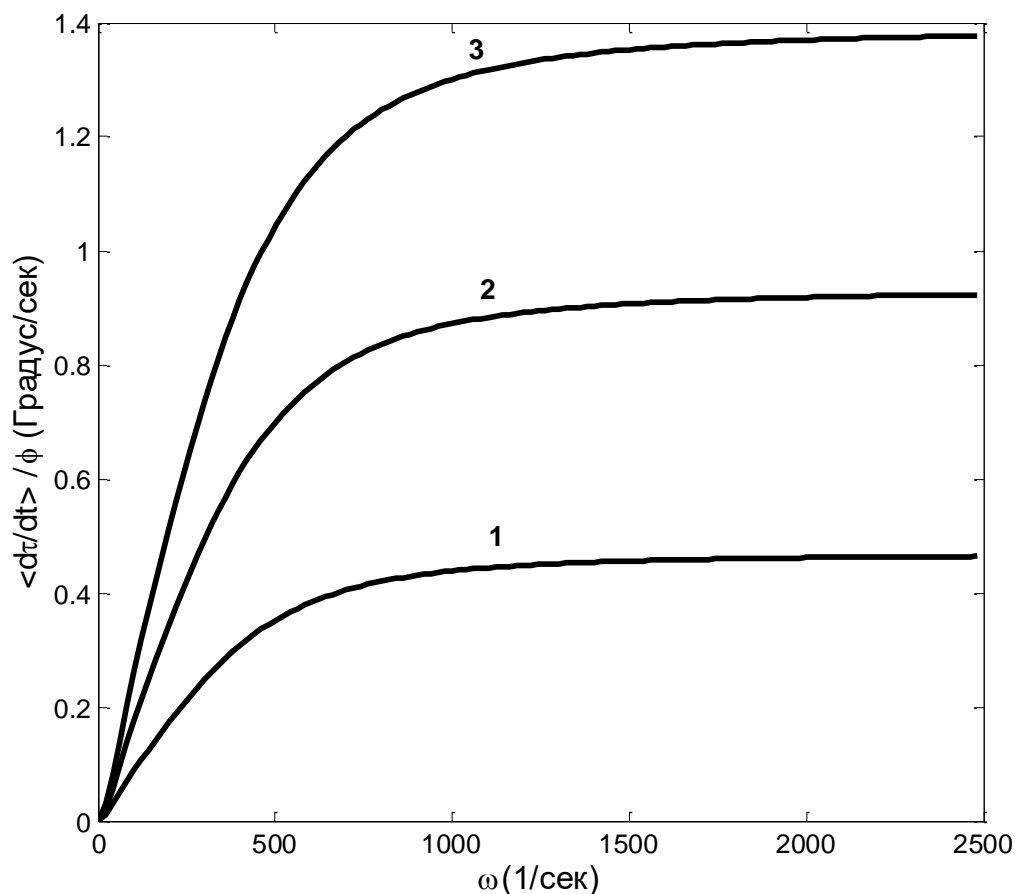


Рис. 2.5. Зависимость среднего значения скорости роста температуры от частоты ω поля для трех величин концентрации. Кривая 1 - $\phi = 0.01$, кривая 2 - $\phi = 0.02$, кривая 3 - $\phi = 0.03$; $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м.

Эти результаты демонстрируют существенное усиление гипертермического эффекта за счет магнитного взаимодействия частиц.

2.4. Магнитная гипертермия в системе взаимодействующих движущихся частиц

В этом разделе мы учтем, что частицы могут совершать как пространственное, так и вращательное движение. Физически это соответствует нахождению частиц в вязкой жидкой среде.

Сила магнитного взаимодействия между двумя ферромагнитными частицами может быть рассчитана при помощи соотношения

$$\mathbf{F}_m = -grad w_{12}. \quad (2.16)$$

Компоненты силы взаимодействия для двух частиц, помещенных в переменное линейно поляризованное магнитное поле, в системе координат, показанной на рис. 2.1, имеют вид

$$F_{mr} = -\frac{\partial w_{12}}{\partial r}, \quad F_{m\psi} = -\frac{1}{r} \frac{\partial w_{12}}{\partial \psi}.$$

Используя эти соотношения, компоненты силы взаимодействия можно представить в виде

$$F_{mr} = \frac{-3\mu_0 m^2}{4\pi r^4} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \cos(\theta_1 - \theta_2)], \quad (2.17)$$

и

$$F_{m\psi} = \frac{3\mu_0 m^2}{4\pi r^4} \sin(\theta_1 + \theta_2 - 2\psi). \quad (2.18)$$

В жидкости с вязкостью η на частицы действует гидродинамическая сила Стокса \mathbf{F}_η , пропорциональная ее скорости

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{1}{6\pi\eta a} F_{\eta i}. \quad (2.19)$$

Здесь i обозначает компоненту соответствующего вектора, a - радиус частицы. Для двух частиц, вовлеченных в стоксовское движение, уравнения (2.19) переписываются в виде

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{1}{3\pi\eta a} F_{mi}. \quad (2.20)$$

В полярной системе координат, показанной на рис.2.1, эта система принимает вид

$$\frac{dr}{dt} = \frac{1}{3\pi\eta a} F_{mr}. \quad (2.21)$$

и

$$\frac{1}{r} \frac{d\psi}{dt} = \frac{1}{3\pi\eta a} F_{m\psi}. \quad (2.22)$$

Здесь учтено, что обе частицы могут двигаться. Из уравнений (2.17- 2.22) получаем систему нелинейных дифференциальных уравнений для

$$\frac{dr}{dt} = \frac{-\mu_0 m^2}{4\pi^2 \eta a r^4} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \cos(\theta_1 - \theta_2)], \quad (2.23)$$

$$\frac{d\psi}{dt} = \frac{\mu_0 m^2}{4\pi \eta a r^3} \sin(\theta_1 + \theta_2 - 2\psi). \quad (2.24)$$

Система, описывающая вращение и пространственное движение уравнениями (2.8, 2.9) и (2.23, 2.24), может быть решена численно. Это было реализовано методом Рунге-Кутты-Фельберга в математической среде MATLAB®.

Снова предположим, что область с магнитными частицами термоизолирована от окружающей среды. В рамках модели ячеек средняя скорость роста температуры снова может быть оценена при помощи соотношения, подобного (2.15):

$$\left\langle \frac{d\Theta(r,\psi)}{dt} \right\rangle = \frac{1}{2\pi (R^2 - d^2)} \int_0^{2\pi} \int_d^R r \frac{d\Theta}{dt} dr_0 d\psi_0. \quad (2.25)$$

Здесь r_0 и ψ_0 - начальные значения расстояния r между частицами и угла ψ соответственно (начальные условия уравнения (2.23) и (2.24)).

На рис. 2.6 представлена зависимость относительной средней скорости температуры $\langle \frac{d\theta(r,\psi)}{dt} \rangle / \phi$ от частоты ω поля, рассчитанная для трех рассмотренных приближений.

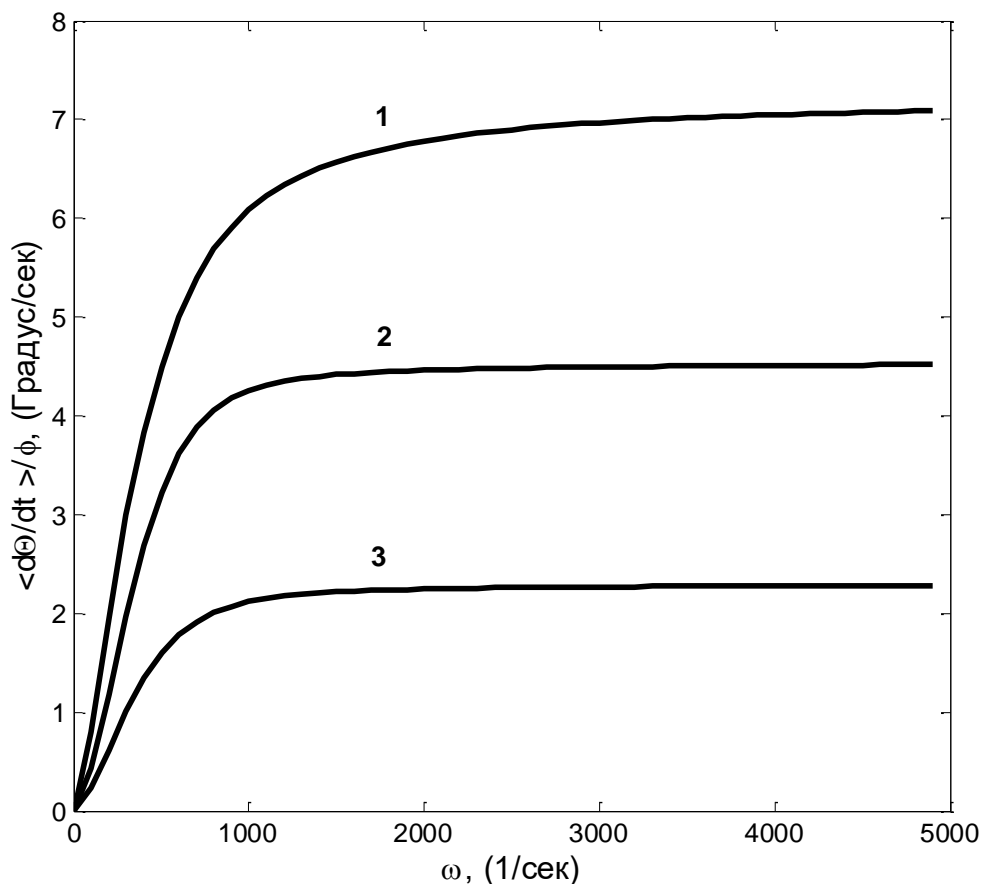


Рис. 2.6. Средняя скорость роста температуры в зависимости от частоты ω поля. Кривая 1 – частицы вращаются и движутся в пространстве (уравнение (2.26)). Кривая 2 - частицы могут только вращаться, их пространственные положение фиксировано (уравнение (2.15)). Кривая 3 - приближение одиночных не взаимодействующих частиц. Параметры системы: $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м, $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па·с, $\phi = 1\%$, радиус частицы $a = 25$ нм.

Отметим, что средняя скорость роста температурного в случае, когда частицы могут и двигаться и вращаться, больше, чем в случае только вращающихся частиц. С физической точки зрения это понятно – пространственное движение частиц в вязкой среде приводит к

дополнительной диссипации их энергии. В обоих случаях интенсивность производства тепла увеличивается за счет взаимодействия частиц.

На рис. 2.7 показаны результаты расчетов относительной скорости $\langle \frac{d\theta}{dt} \rangle / \phi$ для трех значений концентрации частиц ϕ , рассчитанные по соотношению (2.26) с учетом взаимного пространственного движения частиц. Эти результаты показывают, что повышение концентрации ϕ ведет к увеличению скорости роста температуры в расчете на одну частицу. Другими словами, магнитное взаимодействие частиц усиливает гипертермический эффект.

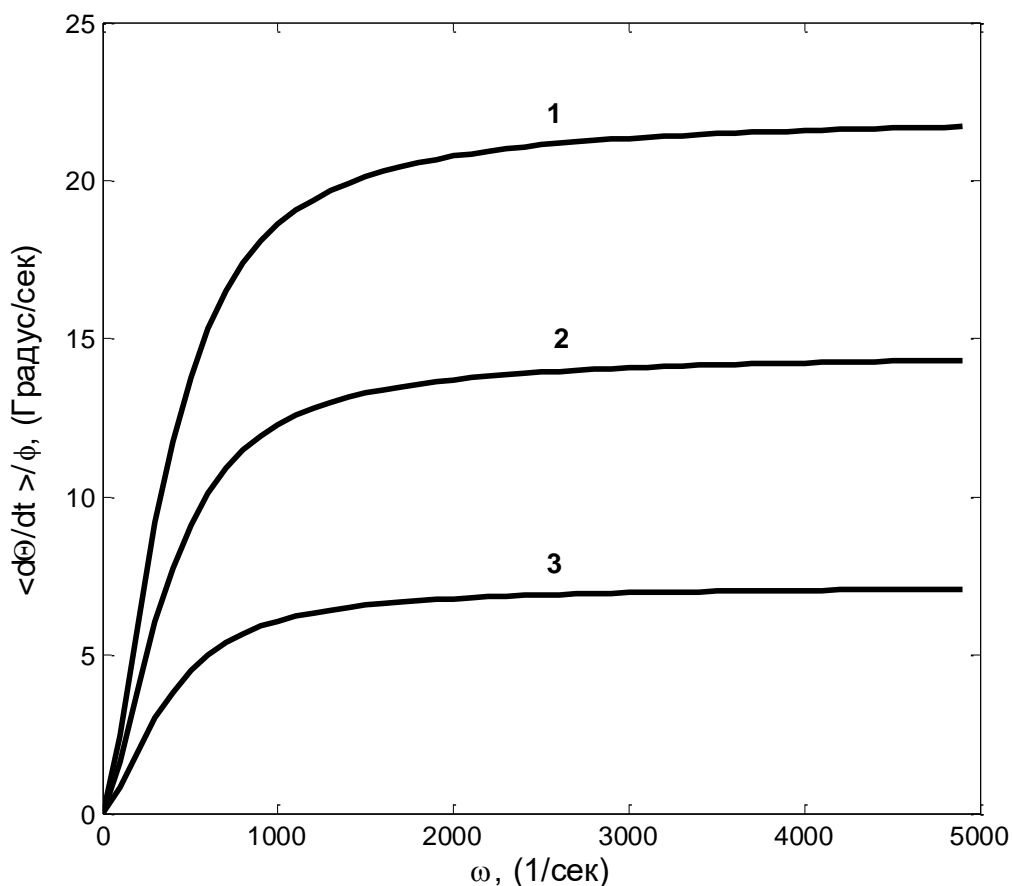


Рис. 2.7. Среднее значение скорости температуры в зависимости от частоты ω поля для трех значений концентрации частиц. Кривая 1 - $\phi = 3\%$, кривая 2 - $\phi = 2\%$, кривая 3 - $\phi = 1\%$. $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м, $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па · сек, радиус частицы $a = 26$ нм.

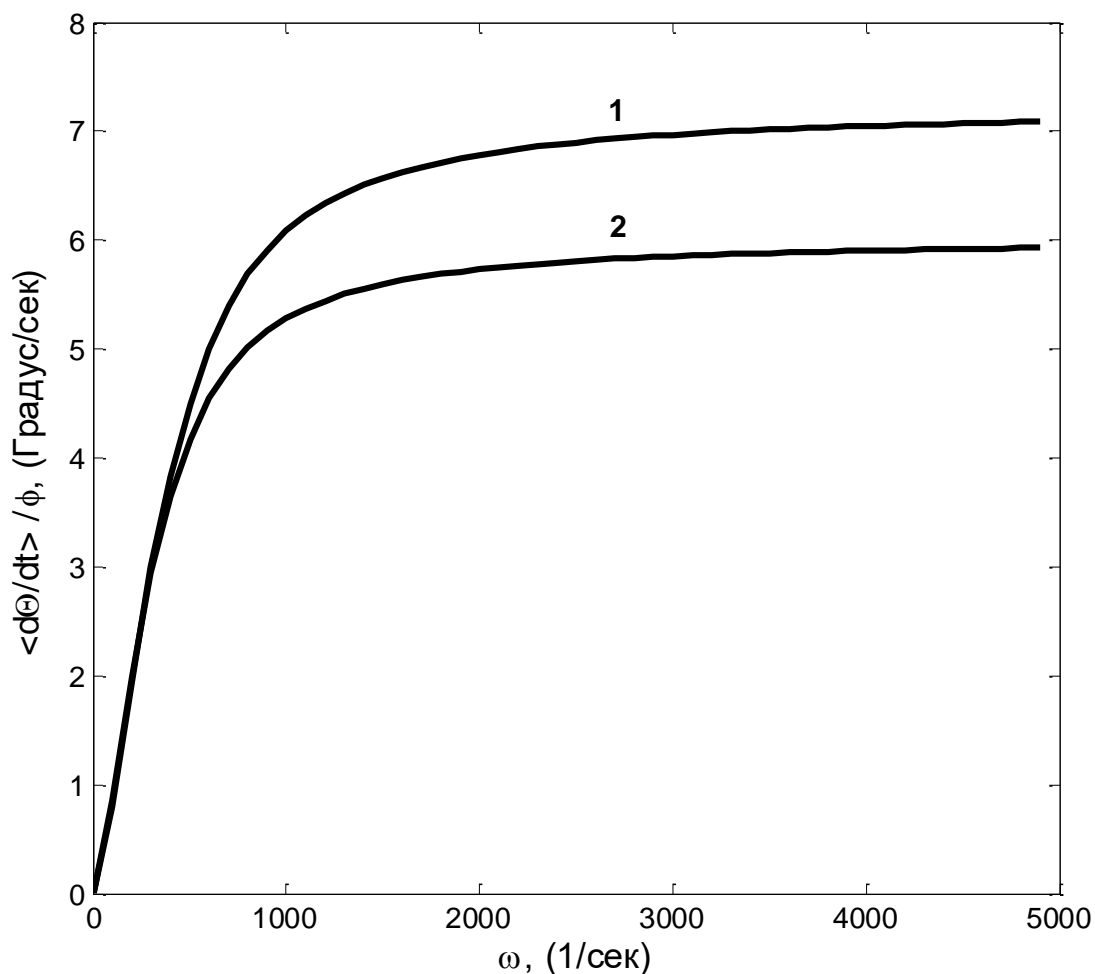


Рис. 2.8. Зависимость среднего значения скорости температуры от частоты ω поля. Кривая 1 соответствует вязкости $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па · сек, кривая 2 - $\eta = 1.2 \cdot 10^{-3}$ Па · сек; $\phi = 1\%$, радиус частицы $a = 25$ нм.

Анализ влияния вязкости несущей среды на интенсивность тепловыделения представляет большой интерес с точки зрения понимания механизмов магнитной гипертермии. Результаты, представленные на рис. 2.8 для случая вязкости η окружающей среды, сопоставимой с вязкостью воды, показывают, что, скорость повышения температуры растет при уменьшении вязкости; этот вывод согласуется с результатами, полученными Райхером и др. [52] для случая одиночных частиц.

Как и для эллипсоидальных частиц, этот результат выглядит неожиданным – действительно, в приближении нулевой вязкости в

рассматриваемой системе частиц нет физической причины для диссипации энергии в тепло. Поэтому в пределе очень малой вязкости интенсивность тепловыделения должна расти с вязкостью несущей среды. Полученный результат означает, что скорость тепловыделения должна немонотонно зависеть от вязкости этой среды.

Убывающая зависимость обнаруживается в диапазоне значений η близким к вязкости воды. Физически этот результат, как и для эллипсоидальных частиц, связан с тем, что при увеличении вязкости замедляется скорость вращения частицы под действием переменного поля. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению диссипации энергии частиц.

2.5 Заключение к главе 2

В данной главе представлены результаты математического моделирования влияния магнитного взаимодействия двух однодоменных неброуновских частиц на интенсивность выделения тепла под действием осциллирующего магнитного поля.

Полученные результаты показывают, что межчастичное взаимодействие приводит к значительному увеличению тепловыделения в системе изучаемых частиц. Относительное движение частиц, в результате их магнитного взаимодействия, также приводит к усилению гипертермического эффекта.

Следует отметить, что межчастичные эффекты были оценены здесь в рамках простейшей модели ячеек, которое может рассматриваться только как первое приближение. Для достижения более точных результатов нужно развивать теоретические модели, основанные на математически регулярных методах статистической физики, а также компьютерного моделирования. Такие исследования планируются в ближайшем будущем. В то же время

полный анализ межчастичных эффектов требует рассмотрения гидродинамического взаимодействия между частицами. Учет таких гидродинамических эффектов представляет очень сложную задачу и может быть предметом отдельного исследования. Алгоритмы решения задач, рассмотренных в этой главе, даны в Приложении.

Глава 3

Математическое моделирование магнитной гипертермии в системах броуновских частиц

3.1. Введение

Ключевым моментом теории магнитной гипертермии в системе броуновских частиц является макроскопическое уравнение динамики намагниченности рассматриваемой системы. Это уравнение должно быть получено из анализа броуновского вращательного и пространственного движения частиц и их перемагничивания. Теоретические модели динамических свойств магнитных жидкостей с невзаимодействующими частицами были предложены, например, в [51,69,83,84,94]. Эти модели приводят к очень точным результатам для систем с очень низкой концентрацией частиц. Однако они, в принципе, не могут объяснить поведение магнитных жидкостей, для которых межчастичные взаимодействия существенны.

Как уже упоминалось, большинство теоретических работ по магнитной гипертермии имеет дело с системами не взаимодействующих ферромагнитных частиц, распределенных в вязкой жидкости [80,81,100 - 107]. Однако клеточные мембраны, способные адсорбировать частицы, с механической точки зрения скорее представляют собой упругие среды, а не вязкие жидкости. Очевидно, в таких ситуациях частицы теряют подвижность, и доминирующим механизмом диссипации энергии становится не вязкий, а неелевский сценарий перемагничивания частиц.

В этой главе мы исследуем влияние магнитного взаимодействия между однодоменными наноразмерными ферромагнитными частицами на величину гипертермического эффекта, производимого ими под действием линейно поляризованного осциллирующего магнитного поля. В разделе 3.2 мы полагаем, что нагрев происходит за счет вращения частиц в вязкой жидкости-носителе и ограничиваемся анализом гомогенной суспензии без гетерогенных агрегатов (линейных цепочек, объемных глобул, и т.д.). Это означает, что энергия магнитного взаимодействия между близко расположенными частицами не превышает тепловую энергии $k_B T$. Содержание этого раздела моделирует случаи нахождения частиц в крови или во внутриклеточной жидкости.

В разделе 3.3 рассмотрена модельная задача о производстве тепловой энергии магнитно взаимодействующих ферромагнитных частиц однородно распределенных в твердой матрице. В первом приближении эта модель соответствует случаю, когда частицы находятся в упругой ткани (например, в клеточной мембране). В разделе 3.3 мы предполагаем, что частицы полностью иммобилизованы, поэтому изменение их намагниченности может происходить только за счет внутреннего (неелевского) перемагничивания частиц. Следует отметить, что недавно эффект взаимодействия частиц на тепловыделение в системе неелевских частиц исследовался в работе [108] на основе известного приближения среднего поля. Однако подход среднего поля не принимает во внимание корреляции между пространственными положениями частиц и ориентациями их магнитных моментов. Ранее показано, что подробный учет этих корреляций необходим для правильного описания свойств магнитных жидкостей и подобным им систем [109,110,111, 112, 113].

3.2. Магнитная гипертермия в жидких суспензиях взаимодействующих частиц.

В данном разделе представлено теоретическое исследование влияния магнитного взаимодействия однодоменных ферромагнитных частиц, однородно взвешенных в ньютоновской жидкости, на величину магнитной гипертермии, продуцируемой действием переменного магнитного поля. В отличие от систем, рассмотренных во второй главе, сейчас будем предполагать, что броуновские эффекты существенны. Это означает, что в этой главе рассматриваются взвеси частиц меньших по размерам, чем в предыдущей главе.

Рассмотрим феррожидкость объема V , содержащую N одинаковых сферических однодоменных ферромагнитных частиц диаметра d . Абсолютная величина m магнитного момента \mathbf{m} частиц постоянна; момент "вморожен" в тело частицы и вращается вместе с ней. Введем единичный вектор $\mathbf{e}_i = \mathbf{m}_i/m$ магнитного момента i -той частицы и обозначим \mathbf{r}_i - радиус-вектор этой частицы.

Потенциальная энергия системы частиц имеет следующий вид

$$u = -k_B T \sum_i (\boldsymbol{\kappa} \cdot \mathbf{e}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} w_{ij}. \quad (3.1)$$

Здесь $\boldsymbol{\kappa} = \frac{\mu_0 m}{k_B T} \mathbf{H}$, μ_0 - магнитная проницаемость вакуума, \mathbf{H} - среднее магнитное поле в суспензии, k_B - постоянная Больцмана, T - абсолютная температура. Первый член в уравнении (3.1) представляет собой энергию взаимодействия частиц с магнитным полем \mathbf{H} ; w_{ij} - энергия диполь-дипольного взаимодействия между i -ой и j -ой частицами:

$$w_{ij} = -\frac{\mu_0}{4\pi} m^2 \left(\frac{3(\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{r}_{ij})(\mathbf{e}_j \cdot \mathbf{r}_{ij}) - (\mathbf{e}_i \cdot \mathbf{e}_j) r_{ij}^2}{r_{ij}^5} \right), \quad (3.2)$$

где \mathbf{r}_{ij} - радиус-вектор, соединяющий центры этих частиц. Так как частицы не могут перекрываться, то выполняется неравенство $r_{ij} \geq d$. Как было отмечено во введении к данной главе, анализ проведен в предположении о

том, что энергия w_{ij} меньше или того же порядка, что и тепловая энергия системы $k_B T$.

Намагниченность феррожидкости может быть представлена в виде:

$$\mathbf{M} = n t \boldsymbol{\mu}. \quad (3.3)$$

Здесь, $\boldsymbol{\mu} = \langle \mathbf{e}_1 p_N \rangle$ - среднее значение ориентационного вектора \mathbf{e}_1 произвольной (пробной) частицы, $p_N(\mathbf{e}_1, \dots, \mathbf{e}_N)$ – нормированная на единицу плотность вероятности определенной ориентации частиц, $n = \frac{N}{V} = \frac{\phi}{V_p}$ - число частиц в единице объема системы, ϕ – их объемная концентрация, V_p - объем частицы.

Введем параметр λ , характеризующий отношение диполь-дипольной энергии взаимодействия двух частиц к тепловой энергии $k_B T$:

$$\lambda = \frac{\mu_0 m^2}{4\pi d^3 k_B T}.$$

Теоретический подход для расчета динамики намагниченности магнитной жидкости с учетом магнитного взаимодействия частиц был предложен в [110,111]. Этот подход основан на комбинации регулярного метода вириального разложения и приближении эффективного поля [112]. Для случая $\lambda \sim 1$ аналитические результаты [110] находятся в хорошем согласии с результатами компьютерного моделирования для концентраций ϕ , не превышающих 10%. Это дает основания ожидать, что в области параметров $\lambda \sim 1$, $\phi \leq 10\%$ подход [110] приведет к надежным результатам и при моделировании магнитной гипертермии. Следует отметить, что данная область параметров весьма характерна для многих современных феррожидкостей (коллоидных взвесей магнитных наночастиц в жидкой среде).

В рамках модели [110] величина среднего вектора $\boldsymbol{\mu}$ может быть представлена формулой

$$\mu(\kappa_e) = L(\kappa_e) + 8\phi\lambda L(\kappa_e)L'(\kappa_e). \quad (3.4)$$

Здесь $\kappa_e = \frac{\mu_0 m}{k_B T} H_e$, H_e - эффективное поле, которое необходимо определить,

$L(x) = \coth(x) - x^{-1}$ - функция Ланжевена, $L'(x) = \frac{dL(x)}{dx}$.

Из уравнений (3.4) и (3.3) следует:

$$M(\kappa_e) = \frac{\phi}{V_p} m \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} + 8\phi\lambda \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} \right) \left(\frac{1}{\kappa_e^2} - \text{csch}^2(\kappa_e) \right) \right). \quad (3.5)$$

Рассмотрим случай переменного линейно поляризованного магнитного поля.

Мы полагаем, что поле имеет единственную ненулевую компоненту $H = H_0 \cos \omega t$, где H_0 и ω - амплитуда поля и угловая частота соответственно.

Для того чтобы вычислить эффективное поле H_e , используем уравнение

$$\frac{d\kappa_e}{dt} = -D_r \left(\frac{A(\kappa_e) - B(\kappa_e)}{J(\kappa_e)} (\kappa_e - \kappa_0 \cos \omega t) \right), \quad (3.6)$$

полученное в [110]; здесь $D_r = \frac{k_B T}{6V_p \eta}$ - коэффициент вращательный диффузии

частиц, η - вязкость несущей жидкости, $\kappa_0 = \frac{\mu_0 m}{k_B T} H_0$.

Функции $A(\kappa_e)$, $B(\kappa_e)$ и $J(\kappa_e)$ определены в [110] следующим образом

$$A(\kappa_e) = 1 - \frac{L(\kappa_e)}{\kappa_e} + 8\phi\lambda [L^2(\kappa_e) - C(\kappa_e)] \frac{L(\kappa_e)}{\kappa_e}, \quad (3.7)$$

$$B(\kappa_e) = C(\kappa_e) + 8\phi\lambda [L^2(\kappa_e) - C(\kappa_e)] \frac{L(\kappa_e)}{\kappa_e},$$

$$J(\kappa_e) = L'(\kappa_e) + 8\phi\lambda [(L'(\kappa_e))^2 + L(\kappa_e)L''(\kappa_e)].$$

где

$$C(\kappa_e) = 1 - \frac{3L(\kappa_e)}{\kappa_e}.$$

Подстановка (3.7) в (3.6) приводит к уравнению относительно κ_e :

$$\frac{d\kappa_e}{dt} = - \frac{\frac{2D_r}{\kappa_e} (\kappa_e - \kappa_0 \cos \omega t) \left(\coth \kappa_e - \frac{1}{\kappa_e} \right)}{\frac{1}{\kappa_e^2} - \text{csch}^2 \kappa_e + 8\phi\lambda \left(\left(\frac{1}{\kappa_e^2} - \text{csch}^2 \kappa_e \right)^2 + \left(\coth \kappa_e - \frac{1}{\kappa_e} \right) \left(\frac{-2}{\kappa_e^3} + 2 \coth \kappa_e \text{csch}^2 \kappa_e \right)^2 \right)}, \quad (3.8)$$

Это уравнение было решено численно методом Рунге-Кутта-Фельберга в среде MATLAB®. Алгоритм ее решения приведен в Приложении.

Величину диссипации магнитной энергии в единице объема магнитной жидкости за время T_p можно определить как в [67]:

$$P = -\mu_0 \int_{H(0)}^{H(T_p)} M dH. \quad (3.9)$$

Снова предположим, что область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды.

Учитывая $H = H_0 \cos \omega t$ и $dH = \frac{dH}{dt} dt$, получаем

$$P = \mu_0 H_0 \omega \int_0^{T_p} M \sin \omega t dt \quad (3.10)$$

Предположим, для простоты, что область с магнитными частицами термически изолирована от окружающей среды. В этом случае для скорости повышения температуры Θ в единицу времени получаем соотношение

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{P}{c T_p} \quad (3.11)$$

Здесь $\frac{P}{T_p}$ - диссипация энергии за единицу времени в единичном объеме суспензии; $c = c_p \phi + c_f(1 - \phi)$, c_p и c_f - как и в главе 2, удельные теплоемкости (на единицу объема) материала частиц и жидкости-носителя соответственно.

С помощью (3.10) и (3.11) приходим к уравнению для скорости роста температуры в виде:

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega}{(c_p \phi + c_f(1 - \phi)) T_p} \int_0^{T_p} M \sin \omega t dt \quad (3.12)$$

Из (3.5) и (3.12) получаем следующую форму для скорости роста температуры:

$$\frac{d\Theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega \phi m}{(c_p \phi + c_f(1 - \phi)) T_p V_p} \int_0^{T_p} \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} + 8\phi \lambda \left(\coth(\kappa_e) - \frac{1}{\kappa_e} \right) \left(\frac{1}{\kappa_e^2} - \right. \right. \\ \left. \left. - c \operatorname{sch}^2(\kappa_e) \right) \right) \sin \omega t dt. \quad (3.13)$$

Используя численное решение уравнения (3.8) в (3.13), рассчитываем скорость роста температуры в рассматриваемой системе.

Ниже приведены результаты расчетов производной $d\Theta/dt$ для следующего набора физических параметров системы, типичных для

современных феррожидкостей, используемых в экспериментах по магнитной гипертермии:

$\eta = 10^{-3}$ Па · сек , $c_p = 3.04 \cdot 10^6$ Дж/м³К , $c_f = 1.941 \cdot 10^6$ Дж/м³К , $T = 300$ К , $\phi = 10$ % , $M_p = 4.5 \cdot 10^5$ А/м . (M_p - намагниченность насыщения материала частицы). Диаметр частиц при расчетах полагался равным 10нм.

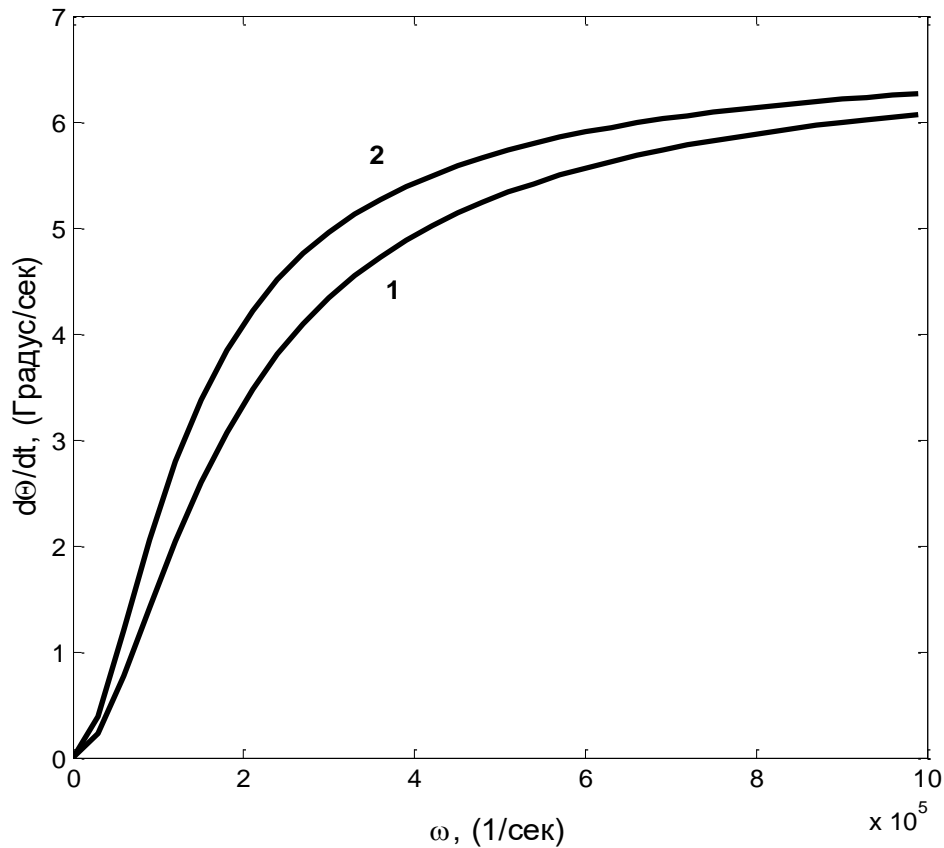


Рис. 3.1. Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω . Кривая 1 - приближение не взаимодействующих частиц; кривая 2 – представленная модель взаимодействующих частиц. Параметры системы: $\phi = 10$ % ; $\lambda = 1.3$. Диаметр частицы $d=10$ нм, $\kappa_0 = 0.8$. Несущая жидкость - вода.

На рисунке. 3.1, приведены результаты расчетов зависимости $d\theta/dt$ от частоты ω осцилляций поля, как для взаимодействующих частиц, так и аналогичные результаты, полученные в пренебрежении их взаимодействием. Приведенные результаты показывают, что магнитное взаимодействие частиц приводит к увеличению теплового эффекта. Это увеличение особенно велико при малых частотах греющего поля.

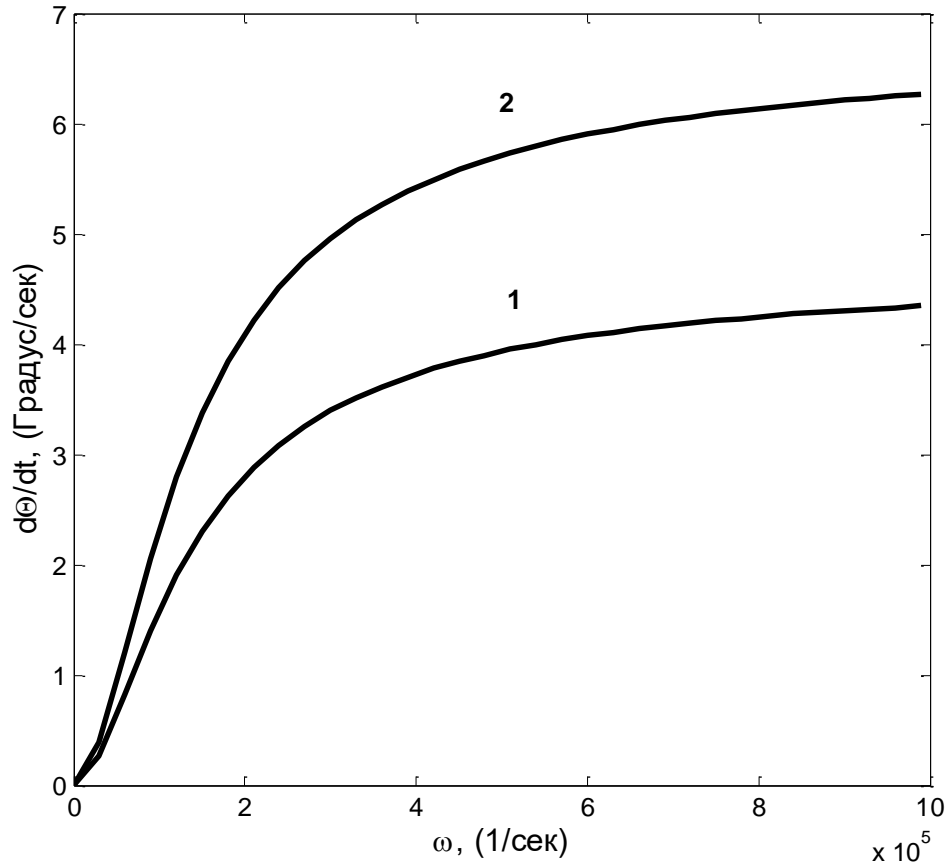


Рис. 3.2. Зависимость скорости подъема температуры $\frac{d\Theta}{dt}$ от частоты ω поля.

Кривая 1 - $\kappa_0 = 0.6$, кривая 2 - $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10 \%$; $\lambda = 1.3$; диаметр частицы $d = 10\text{нм}$.

Рисунок 3.2 иллюстрирует влияние величины безразмерной амплитуды κ_0 поля на скорость роста температуры. Как и ожидалось, интенсивность выделения тепла увеличивается с амплитудой поля.

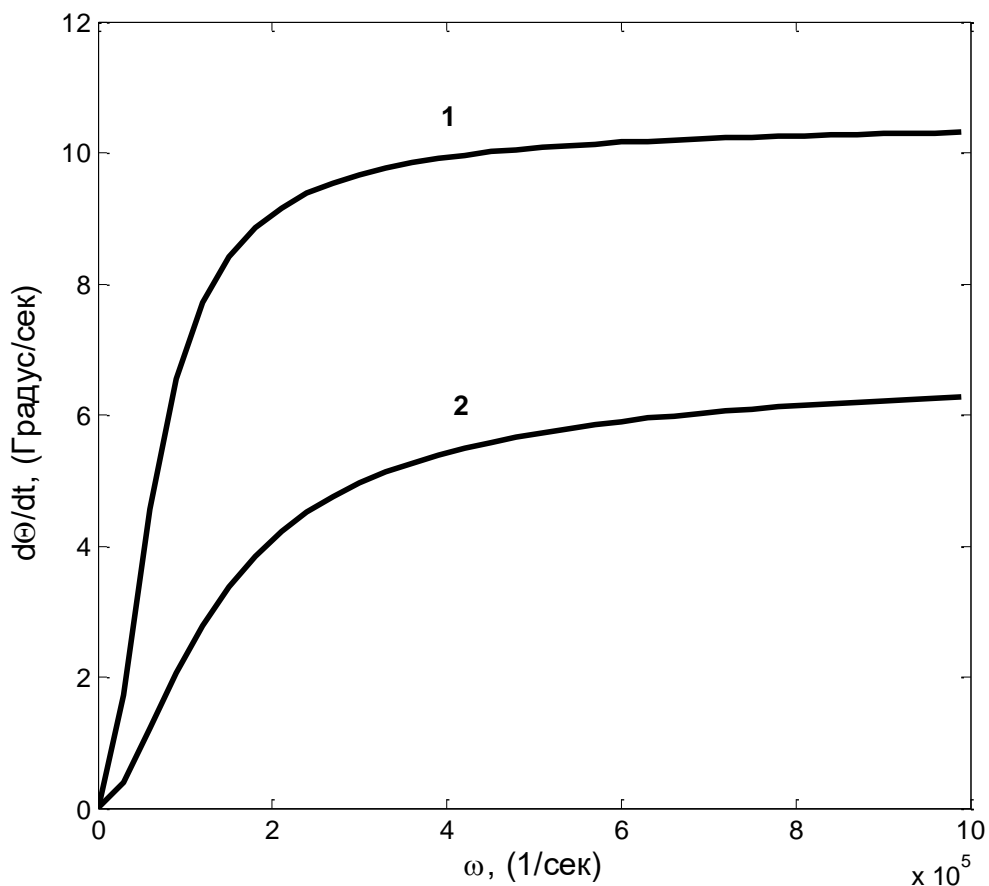


Рис.3.3. Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω для различных значений диаметра частиц d . $\phi = 10\%$. Кривая 1 – $d = 14\text{ нм}$; 2 - $d = 10\text{ нм}$.

Рисунок 3.3 иллюстрирует влияние размера частиц на эффект гипертермии, при этом учтена зависимость параметров κ_0 , λ и D_r от диаметра частиц d . Рисунок 3.4 демонстрирует влияние величины коэффициента межчастичного взаимодействия λ на величину теплового эффекта.

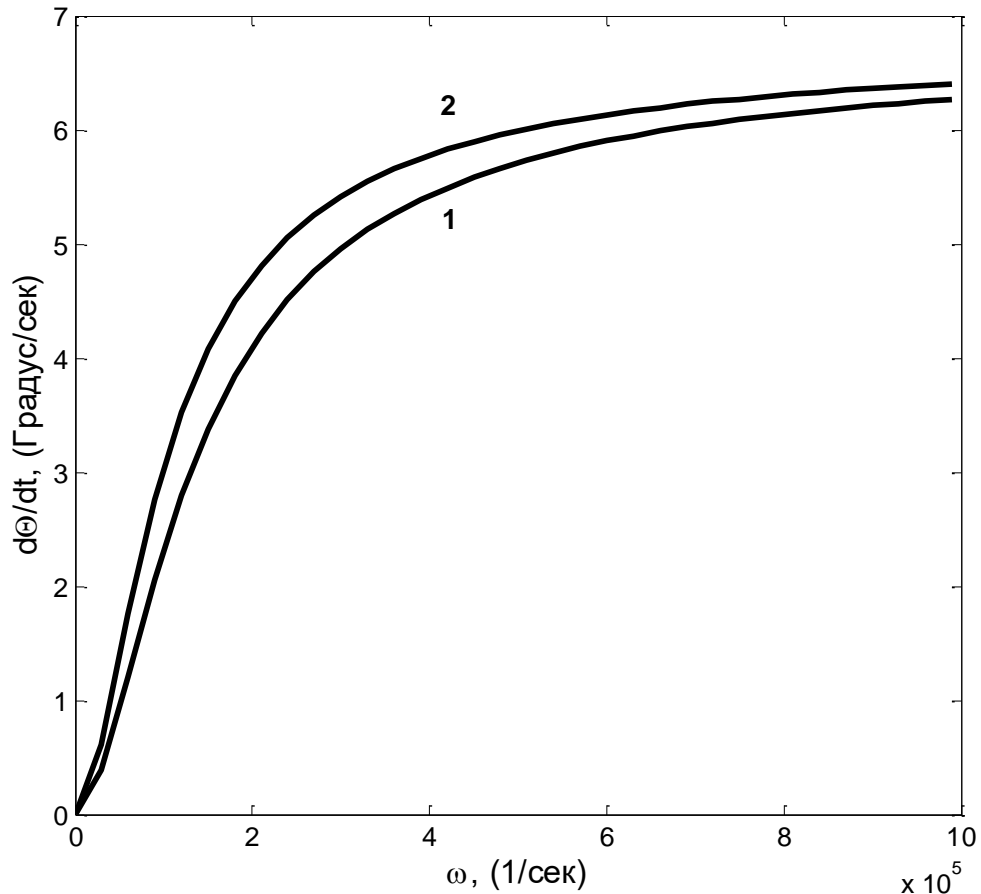


Рис. 3.4. Скорость роста температуры $\frac{d\Theta}{dt}$ как функция частоты поля ω . $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10\%$. Кривая 1 - $\lambda = 1.3$, кривая 2 - $\lambda = 3.6$.

Можно ожидать, что гидродинамическое взаимодействие между частицами может существенно влиять на диссипацию энергии в системе, а следовательно и скорость тепловыделения. Математически задача учета гидродинамического взаимодействия между частицами очень сложна; насколько нам известно, это проблема не решена до сих пор. Тем не менее, в первом приближении можно учесть это взаимодействие, принимая во внимание изменение (уменьшение) эффективного коэффициента D_r вращательной диффузии частиц. Рисунок 3.5 иллюстрирует влияние величины D_r на $d\Theta/dt$, когда все остальные параметры системы поддерживаются постоянными. Тепловыделение увеличивается при уменьшении D_r . Это означает, что гидродинамическое взаимодействие

усиливает эффект гипертермии. Заметим, что коэффициент D_r определяется вязкостью жидкости-носителя, который, в зависимости от жидкости, может изменяться в широком диапазоне. Результаты, представленные на рис. 3.5, можно рассматривать и в качестве иллюстрации влияния вязкости жидкости на интенсивность тепловыделения.

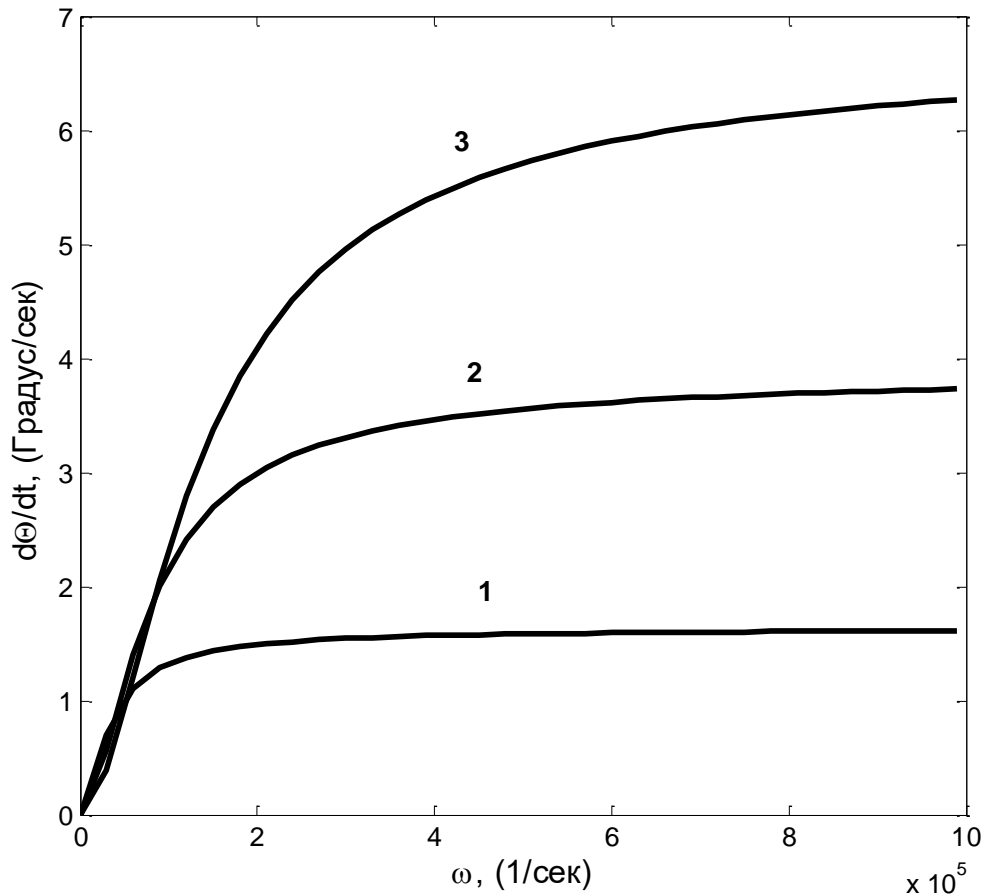


Рис. 3.5. Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω ; Кривая 1 - $D_r = 1.3 \cdot 10^6 \text{сек}^{-1}$, кривая 2 - $D_r = 3.9 \cdot 10^5 \text{сек}^{-1}$, кривая 3 - $D_r = 1.6 \cdot 10^5 \text{сек}^{-1}$; $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10 \%$; $\lambda = 1.3$.

Поскольку коэффициент вращательной диффузии обратно пропорционален вязкости несущей среды, результаты, представленные на рис. 3.5 показывают, что интенсивность тепловыделения в системе броуновских частиц растет с вязкостью несущей жидкости. Напомним, что для систем не броуновских частиц анализ показывает обратную зависимость

– ослабление тепловыделения при увеличении вязкости в некотором диапазоне ее величин. Таким образом, эффекты магнитной гипертермии в системах броуновских и не броуновских частиц имеют качественные различия.

3.3 Исследование точности используемого численного метода

Исследуем теперь точность применяемого численного подхода для решения уравнения (3.6). 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 (3.6) принимает вид:

$$\frac{d\kappa_e}{dt} = -\frac{2D_r}{(1+\frac{8}{3}\phi\lambda)} (\kappa_e - \kappa_0 \cos\omega t) \quad (3.14)$$

Решение этого уравнения не представляет труда и мы его здесь не приводим.

Используя решения (3.14) в (3.13), учитывая сильное неравенство $\kappa_e \ll 1$, после простых вычислений получаем

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \phi m \kappa_0}{6(c_p \phi + c_f(1-\phi))V_p} \frac{\omega^2 \tau_1}{(1+(\omega\tau_1)^2)}. \quad (3.15)$$

Здесь $\tau_1 = \frac{(1+\frac{8}{3}\phi\lambda)}{2D_r}$ - характерное время релаксации частицы с учетом ее взаимодействия с другими частицами.

Результаты сравнения численного и аналитического расчета производной $d\theta/dt$ приведены на рис 3.6. Численные расчеты несколько занижают значения $d\theta/dt$. Наибольшее расхождение между численными и аналитическими результатами наблюдается при малых частотах ω ; при больших частотах, когда тепловыделение наибольшее, расхождение незначительно.

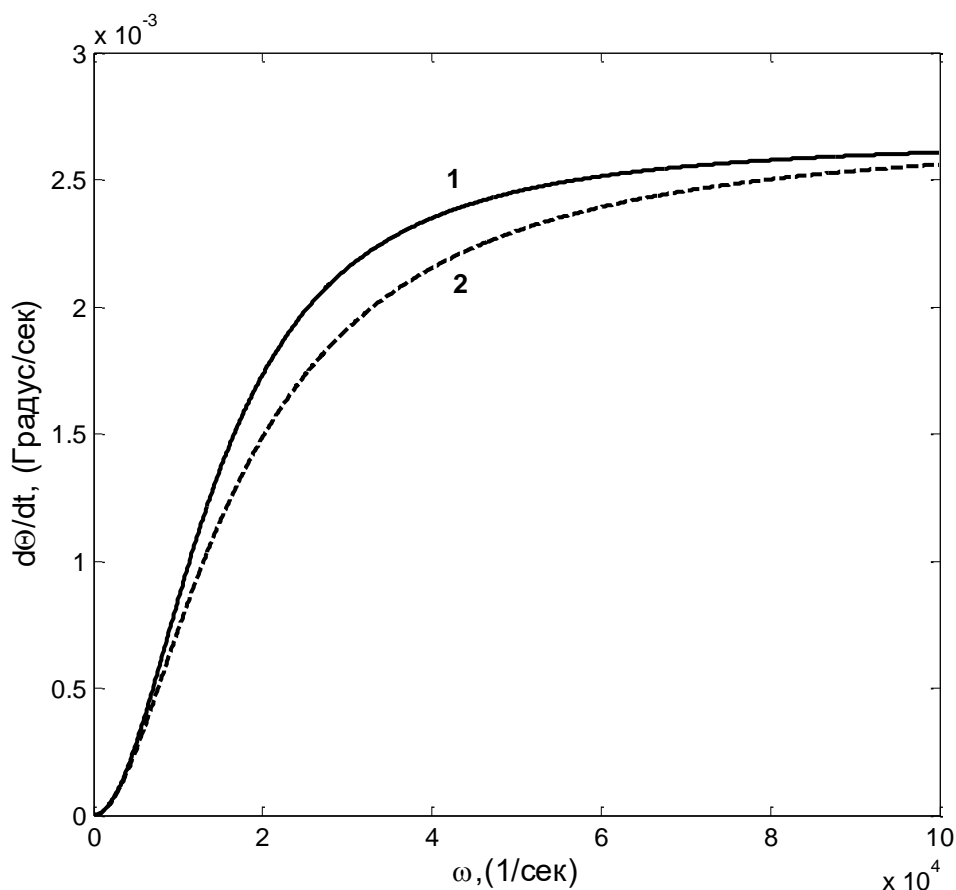


Рис. 3.6 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω . Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 3.15); кривая 2 – численное решение (уравнение (3.12, 3.14); $\kappa_0 = 0.1$).

3.4. Аналитические решения задачи магнитной гипертермии в твердых коллоидах

В этом разделе рассматривается модельная задача о гипертермии, продуцируемой в системе ферромагнитных наночастиц, полностью иммобилизованных в твердой матрице. Поскольку частицы неподвижны, изменение намагниченности системы может происходить только за счет неелевского перемагничивания частиц. Снова рассмотрим систему N одинаковых сферических однодоменных частиц (см рис. 3.7). Абсолютное значение m магнитного момента \mathbf{m} частиц считается постоянным.

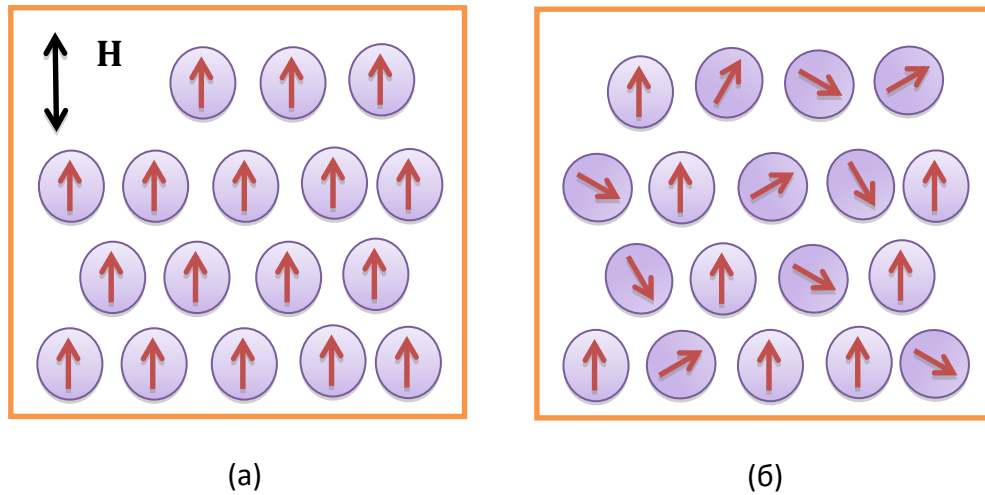


Рис. 3.7. Иллюстрация ориентации осей легкого намагничивания частиц. а) оси всех частиц параллельны греющему магнитному полю \mathbf{H} ; б) случайная ориентация осей частиц.

Макроскопическая намагниченность твердого коллоида имеет вид

$$\mathbf{M} = m n \langle \mathbf{e} \rangle (t), \quad (3.16)$$

где

$$\langle \mathbf{e} \rangle = \int \mathbf{e} f_1(\mathbf{e}) d\mathbf{e}.$$

Здесь n - число частиц в единице объема коллоида, \mathbf{e} - единичный вектор, направленный вдоль магнитного момента \mathbf{m} частицы, $f_1(\mathbf{e})$ – одночастичная функция распределения ориентациям магнитного момента.

Функция распределения $f_1(\mathbf{e})$ может быть определена с помощью соответствующего уравнения Фоккера-Планка (см. [114,115,116]).

Как известно, в силу кристаллографического строения ферромагнитных частиц, в них выделяются некоторые направления (оси), ориентация вдоль которых магнитного момента частицы имеет преимущества по сравнению с остальными направлениями (см., например, [89,117]). Эти оси получили название осей легкого намагничивания. Здесь рассмотрим простейшую ситуацию, когда частицы имеют одну ось легкого намагничивания (одноосные частицы).

Уравнение Фоккера-Планка для $f_1(\mathbf{e})$ включает в себя функцию распределения по ориентациям осей легкого намагничивания частиц. Ниже рассматриваются две предельные ситуации. Первая - когда все оси частиц имеют одинаковое направление, совпадающее с направлением переменного греющего магнитного поля. Физически это соответствует случаю, когда частицы вводятся в ткань и адсорбируются клетками под действием сильного однородного магнитного поля. Второй случай соответствует случайному распределению осей частиц. Это означает, что частицы вводятся в отсутствие поля.

3.4.1. Параллельная ориентация частиц осей легкого намагничивания

Рассмотрим первую ситуацию, когда оси всех частиц параллельны нагревающему переменному полю (рис. 3.7а). Мы полагаем, что после адсорбции частиц и фиксации направления их осей легкого намагничивания, постоянное поле выключается, и на частицы действует только переменное поле.

В соответствии с [115], в этом случае среднее значение вектора $\langle \mathbf{e} \rangle (t)$ может быть представлена в виде:

$$\langle \mathbf{e} \rangle (t) = q_+(t) - q_-(t). \quad (3.17)$$

Здесь q_+ и q_- - вероятности того, что магнитные моменты частиц ориентированы в том же направлении, что и постоянное поле введенных частиц, и противоположно ему, соответственно. Очевидно, должно выполняться условие нормировки $q_+(t) + q_-(t) = 1$.

Среднее значение вектора $\langle \mathbf{e} \rangle (t)$ было оценено в [115] в рамках приближения парных взаимодействий

$$\langle \mathbf{e} \rangle (t) = \kappa_0(B'_1 + \kappa_0^2\Psi') \cos \omega t + \kappa_0(B''_1 + \kappa_0^2\Psi'') \sin \omega t + \kappa_0^3 B'_2 \cos 3\omega t + \kappa_0^3 B''_2 \sin 3\omega t. \quad (3.18)$$

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 которого справедливо соотношение

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{K_k V_p}{k_B T}\right),$$

где $\tau_0 \sim 10^{-9}$ s, K_k - постоянная магнитной анизотропии частиц (см., например, [118]).

Параметры $B', B'' \dots$ определяются формулами [115]

$$B'_1 = \beta'_1 + 8\phi\lambda((\beta'_1)^2 + L'_1),$$

$$B''_1 = \beta''_1 + 8\phi\lambda(\beta'_1\beta''_1 + L''_1),$$

$$\Psi' = \psi' + 8\phi\lambda(4\beta'_1\psi' + L'_2),$$

$$\Psi'' = \psi'' + 8\phi\lambda(3\beta'_1\psi' + \beta''_1\psi' + L''_2),$$

$$B'_2 = \beta'_2 + 8\phi\lambda\left(3\beta'_1\beta'_2 + L'_3 + \frac{\beta'_2 - 3\omega\tau\beta''_2}{1 + (3\omega\tau)^2}\right), \quad (3.18)$$

$$B''_2 = \beta''_2 + 8\phi\lambda\left(3\beta'_1\beta''_2 + L''_3 + \frac{\beta''_2 + 3\omega\tau\beta'_2}{1 + (3\omega\tau)^2}\right),$$

где

$$L'_1 = -(\beta''_1)^2,$$

$$L''_1 = \beta'_1\beta''_1,$$

$$L'_2 = \omega\tau \left\{ p_1 p_3 \left[\left(\frac{1}{4}\beta'_1 + p_2\right) - p_2\beta'_1 \right] - \psi''\beta'_1 \right\},$$

$$L''_2 = \left\{ p_1 p_2 \left[\left(\frac{1}{4}(\omega\tau)^2\beta'_1 + p_2\right) + p_2\beta''_1 \right] + \psi''\beta'_1 \right\},$$

$$L'_3 = \omega\tau \frac{p_1\beta''_1}{4} \left(\frac{1}{4}\beta'_1 - 3p_2\right),$$

$$L''_3 = \frac{p_1\beta''_1}{4} \left(\frac{3}{4}(\omega\tau)^2\beta'_1 + p_2\right),$$

$$\beta_1' = \frac{1}{1+(\omega\tau)^2},$$

$$\beta_1'' = \frac{\omega\tau}{1+(\omega\tau)^2},$$

$$\psi' = p_1 \left[\left(p_2 - \frac{1}{2} \beta_1' \right) p_3 + \frac{1}{2} \frac{(\beta_1'')^2}{p_1} \right],$$

$$\psi'' = \omega\tau p_1 \left[\left(p_2 + \frac{1}{2} \beta_1' \right) p_3 - \frac{1}{2} \frac{(\beta_1'')^2}{p_1} \right],$$

$$\beta_2' = \beta_1' p_1 \left(\frac{p_2}{4\beta_1'} + \frac{3}{8} (\omega\tau)^2 \right),$$

$$\beta_2'' = \beta_1'' p_1 \left(\frac{3}{4} p_2 - \frac{1}{8} \right),$$

и

$$p_1 = \frac{1}{1+9(\omega\tau)^2}, \quad p_2 = \frac{1}{6} - \frac{1}{4(1+(\omega\tau)^2)}, \quad p_3 = \frac{3}{4} + \frac{6(\omega\tau)^2}{1+(\omega\tau)^2}.$$

Следует подчеркнуть, что уравнение (3.18) было получено с помощью математической регулярной аппроксимации парного взаимодействия и, в рамках применимости данного подхода, может рассматриваться как строгое.

Из уравнений (3.17) и (3.18) получаем

$$\begin{aligned} \mathbf{M} = & \frac{\phi m}{V_p} (\kappa_0 (B_1' + \alpha_0^2 \Psi') \cos \omega t + \kappa_0 (B_1'' + \kappa_0^2 \Psi'') \sin \omega t + \kappa_0^3 B_2' \cos 3\omega t + \\ & \kappa_0^3 B_2'' \sin 3\omega t). \end{aligned} \quad (3.20)$$

Уравнения (3.20) и (3.12) приводят к следующему выражению для скорости роста температуры:

$$\begin{aligned} \frac{d\Theta}{dt} = & \phi \frac{\mu_0 H_0 \omega m}{c T_p V_p} \int_0^{T_p} \{ [\kappa_0 (B_1' + \kappa_0^2 \Psi') \cos \omega t + \kappa_0 (B_1'' + \kappa_0^2 \Psi'') \sin \omega t + \\ & \kappa_0^3 B_2' \cos 3\omega t + \kappa_0^3 B_2'' \sin 3\omega t] \sin \omega t \} dt. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Уравнение (3.21) можно представить в виде

$$\begin{aligned} \frac{d\theta}{dt} = \phi \frac{\mu_0 H_0 \omega m}{c T_p V_p} & \left(\int_0^{T_p} \kappa_0 (B_1' + \kappa_0^2 \Psi') \cos \omega t \sin \omega t dt + \int_0^{T_p} \kappa_0 (B_1'' + \right. \\ & + \kappa_0^2 \Psi'') \sin^2 \omega t dt + \int_0^{T_p} \kappa_0^3 B_2' \cos 3\omega t \sin \omega t dt + \\ & \left. + \int_0^{T_p} \kappa_0^3 B_2'' \sin 3\omega t \sin \omega t dt \right). \end{aligned} \quad (3.22)$$

С учетом того, что подынтегральная функция в (3.22) является периодической функцией от времени с периодом $2\pi/\omega$, мы можем для времени интегрирования T_p в (3.22) использовать соотношение $T_p = 2\pi/\omega$. Принимая это во внимание, после простых вычислений получаем

$$\frac{d\theta}{dt} = \phi \frac{\mu_0 H_0 m}{T_p c V_p} (\kappa_0 \pi (B_1'' + \kappa_0^2 \Psi'')). \quad (3.23)$$

При использовании значений параметров B_1'' и Ψ'' из (3.19), производная $\frac{d\theta}{dt}$ принимает форму

$$\begin{aligned} \frac{d\theta}{dt} = & \frac{\phi \mu_0 H_0 m \kappa_0}{2 c v} \frac{\omega^2 \tau}{1+(\omega\tau)^2} \left(1 + \frac{1}{16} \kappa_0^2 \left(\frac{2(\omega\tau)^2-3}{1+(\omega\tau)^2} \right) + \frac{8\phi\lambda}{1+(\omega\tau)^2} \left[2 + \kappa_0^2 \left[\frac{(3+\omega\tau)(10(\omega\tau)^2-7)}{16 \omega\tau (1+(\omega\tau)^2)} \right. \right. \right. \\ & \left. \left. \left. + \frac{1}{144} (2(\omega\tau)^2 - 1) \left(12 + \frac{5(\omega\tau)^2-1}{\omega\tau(1+9(\omega\tau)^2)} + \frac{9(2(\omega\tau)^2-3)}{(1+(\omega\tau)^2)(2(\omega\tau)^2-1)} \right) \right] \right] \right). \end{aligned} \quad (3.24)$$

При расчетах нами была использована оценка $\tau = 2 \cdot 10^{-3}$ сек, что соответствует типичному радиусу магнетитовых феррочастиц $a = 10$ нм. Некоторые результаты расчетов скорости температура $d\theta/dt$ для систем с различными значениями параметра межчастичного взаимодействия λ представлены на рис. 3.8.

Эти результаты показывают, что эффект магнитного взаимодействия между частицами усиливает тепловыделение и приводит к максимумам частотных зависимостей тепловыделения. Эти максимумы возникают вследствие релаксационной зависимости реакции магнитного момента одной частицы на изменение момента другой. Природа появления этих

максимумов, в некоторой степени, аналогична природе появления максимумов частотной зависимости мнимой части динамической магнитной восприимчивости, которая также состоит в релаксационной зависимости намагниченности системы от внешнего поля. Стоит отметить, что эти максимумы не возникают в рассмотренных моделях магнитных частиц в жидких средах, что отражает отличия в динамическом взаимодействии магнитных частиц при вязком и неелевском механизмах их перемагничивания.

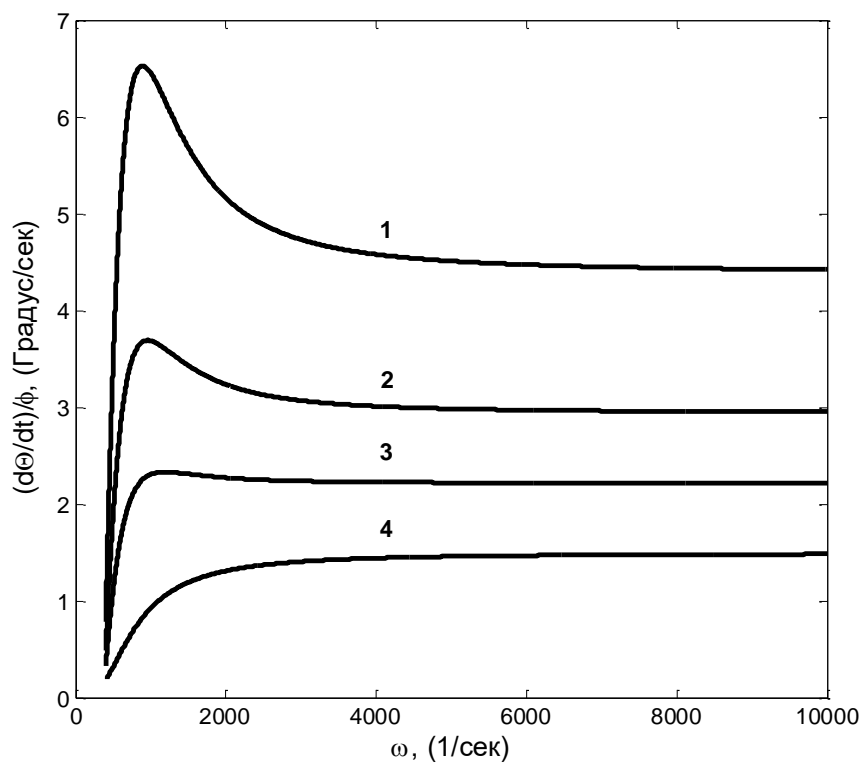


Рис.3.8. Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля для случая параллельной ориентации осей легкого намагничивания частиц. Кривые 1, 2, 3, являются результатом предложенной модели с $\lambda = 4, 2, 1$ соответственно. Кривая 4 – приближение невзаимодействующих частиц ($\lambda = 0$); $c_p = 3.04 \cdot 10^6$ Дж/м³К, $c_f = 1.941 \cdot 10^6$ Дж/м³К, $T = 300$ К, $\phi = 10\%$. $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м.

Результаты, представленные на рис. 3.9, 3.10 иллюстрируют влияние концентрации частиц и приложенного магнитного поля на величину скорости роста температуры при параллельной ориентации осей легкого намагничивания частиц.

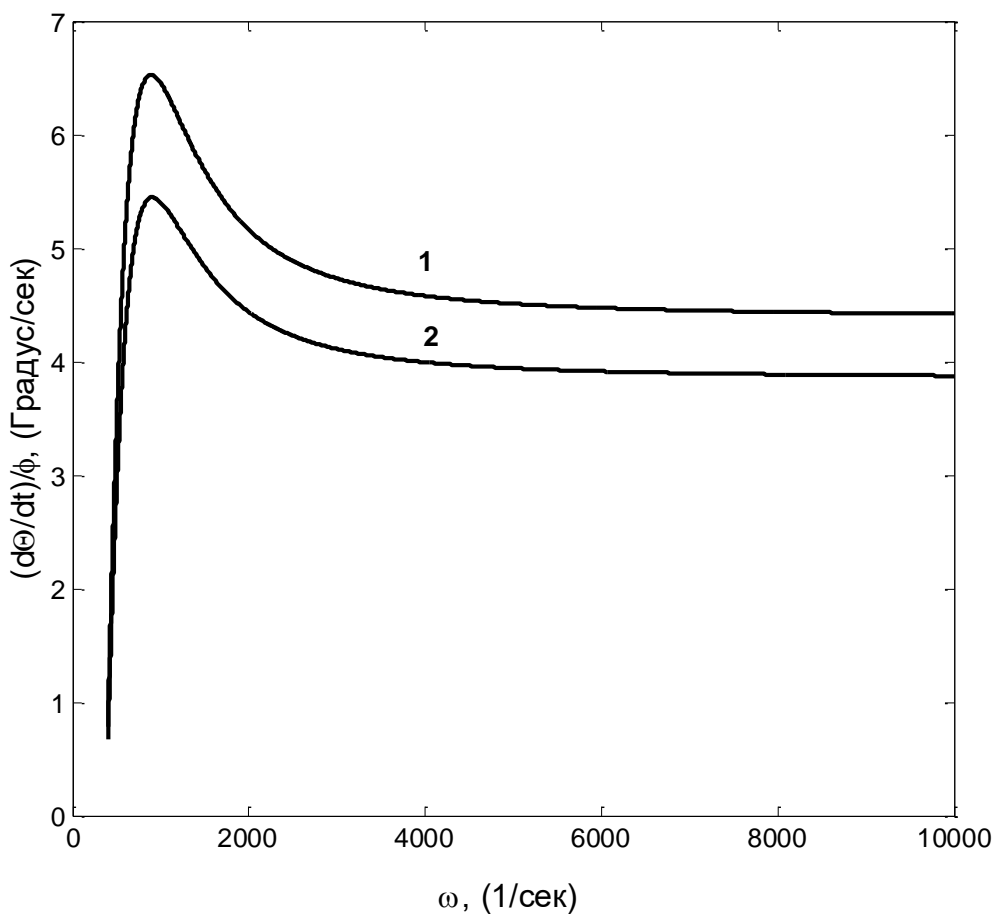


Рис. 3.9 Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля при параллельной ориентации осей легкого намагничивания частиц. Кривая 1- $\phi = 10\%$, кривая 2- $\phi = 8\%$. %; $\lambda = 4$, другие параметры системы такие же, как на рис.3.8.

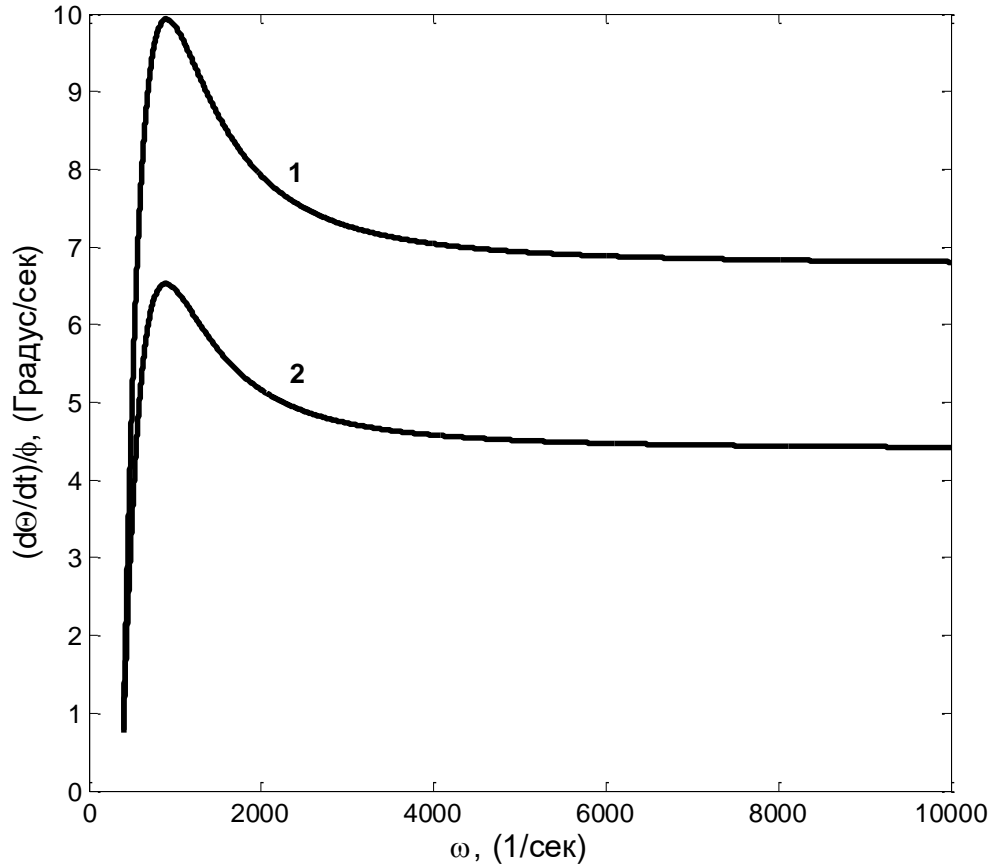


Рис. 3.10 Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля при параллельной ориентации осей легкого намагничивания. Кривая 1- $H_0 = 4.5 \cdot 10^3$ А/м. Кривая 2- $H_0 = 4.0 \cdot 10^3$ А/м; $\lambda = 4$, $\phi = 10\%$ и другие параметры системы такие же, как на рис.3.8.

3.4.2. Случайная ориентация осей легкой намагничивания частиц.

Рассмотрим теперь систему со случайной ориентацией осей легкого намагничивания частиц. Это соответствует случаю, когда частицы вводятся в среду в отсутствие поля. В рамках парных приближений средний вектор ориентации магнитного момента частицы оценен в [114]. Результаты этой работы могут быть представлены в виде:

$$\langle \mathbf{e} \rangle = \kappa_0 (\beta'_3 \cos \omega t + \beta''_3 \sin \omega t), \quad (3.25)$$

Параметры β'_3 , β''_3 определяются из формул

$$\beta_3' = \frac{J(\kappa_1)}{1+(\omega\tau)^2} \left[1 + 8\phi\lambda J(\kappa_1) \frac{1-(\omega\tau)^2}{1+(\omega\tau)^2} \right],$$

$$\beta_3'' = \omega\tau \frac{J(\kappa_1)}{1+(\omega\tau)^2} \left[1 + 8\phi\lambda J(\kappa_1) \frac{2}{1+(\omega\tau)^2} \right],$$

$$J = 1 - \frac{2L(\kappa_1)}{\kappa_1},$$

где

$$L(\kappa_1) = \operatorname{cth}\kappa_1 - \frac{1}{\kappa_1} - \text{функция Ланжевена.}$$

В результате, мы приходим к следующему соотношению для среднего вектора $\langle \mathbf{e} \rangle$

$$\langle \mathbf{e} \rangle =$$

$$\kappa_0 \left(\frac{1}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{8}{3} \phi\lambda \frac{1-(\omega\tau)^2}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \cos \omega t + \frac{\omega\tau}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{16}{3} \phi\lambda \frac{1}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \sin \omega t \right). \quad (3.26)$$

Объединение уравнений (3.16) и (3.26) для намагниченности твердого композита дает

$$M = \frac{\phi m \kappa_0}{V_p} \left(\frac{1}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{8}{3} \phi\lambda \frac{1-(\omega\tau)^2}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \cos \omega t + \frac{\omega\tau}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{16}{3} \phi\lambda \frac{1}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \sin \omega t \right). \quad (3.27)$$

Подстановка (3.27) в (3.12) приводит к следующему уравнению для роста температуры:

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega m \phi \kappa_0}{c T_p V_p} \int_0^{T_p} \left[1 + \frac{8}{3} \phi\lambda \frac{1-(\omega\tau)^2}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \cos \omega t + \frac{\omega\tau}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{16}{3} \phi\lambda \frac{1}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \sin \omega t \sin \omega t dt. \quad (3.28)$$

Уравнение (3.28) можно представить в виде

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 \omega m \phi \kappa_0}{c T_p V_p} \left(\int_0^{T_p} \frac{1}{2} \left[1 + \frac{8}{3} \phi\lambda \frac{1-(\omega\tau)^2}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \sin 2\omega t dt + \int_0^{T_p} \frac{\omega\tau}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{16}{3} \phi\lambda \frac{1}{(1+(\omega\tau)^2)} \right] \sin^2 \omega t dt \right). \quad (3.29)$$

После несложных вычислений, из (3.29) получаем

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\mu_0 H_0 m \phi}{c T_p V_p} \pi \kappa_0 \frac{\omega^2 \tau}{3(1+(\omega\tau)^2)} \left[1 + \frac{16}{3} \phi \lambda \frac{1}{(1+(\omega\tau)^2)} \right]. \quad (3.30)$$

Это уравнение описывает рост температуры в суспензии частиц с произвольным распределением осей легкого намагничивания.

Сравнение расчетов темпов роста температуры для системы с параллельной и хаотичной ориентацией осей представлена на рис. 3.11. Эти результаты показывают, что предварительная фиксация направлений осей частиц способна значительно повысить эффект гипертермии.

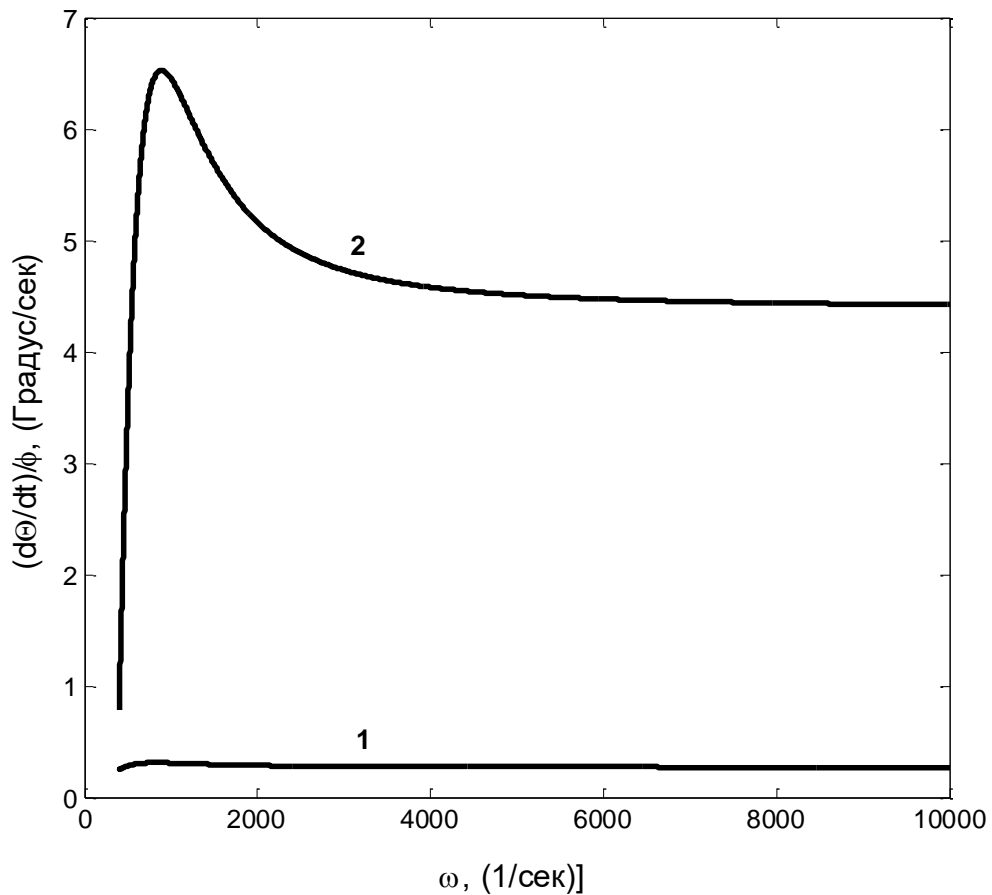


Рис. 3.11. Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω поля. Кривая 1 соответствует случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц; кривая 2 – их параллельной ориентации.
 $\lambda = 4.0$; $\kappa_0 = 2.5$, $\phi = 10\%$ $\tau = 2.0 \cdot 10^{-3}$ сек.

Рис. 3.12 иллюстрирует влияние параметра магнитного взаимодействия λ на величину тепловыделения при хаотической ориентации осей их легкого намагничивания.

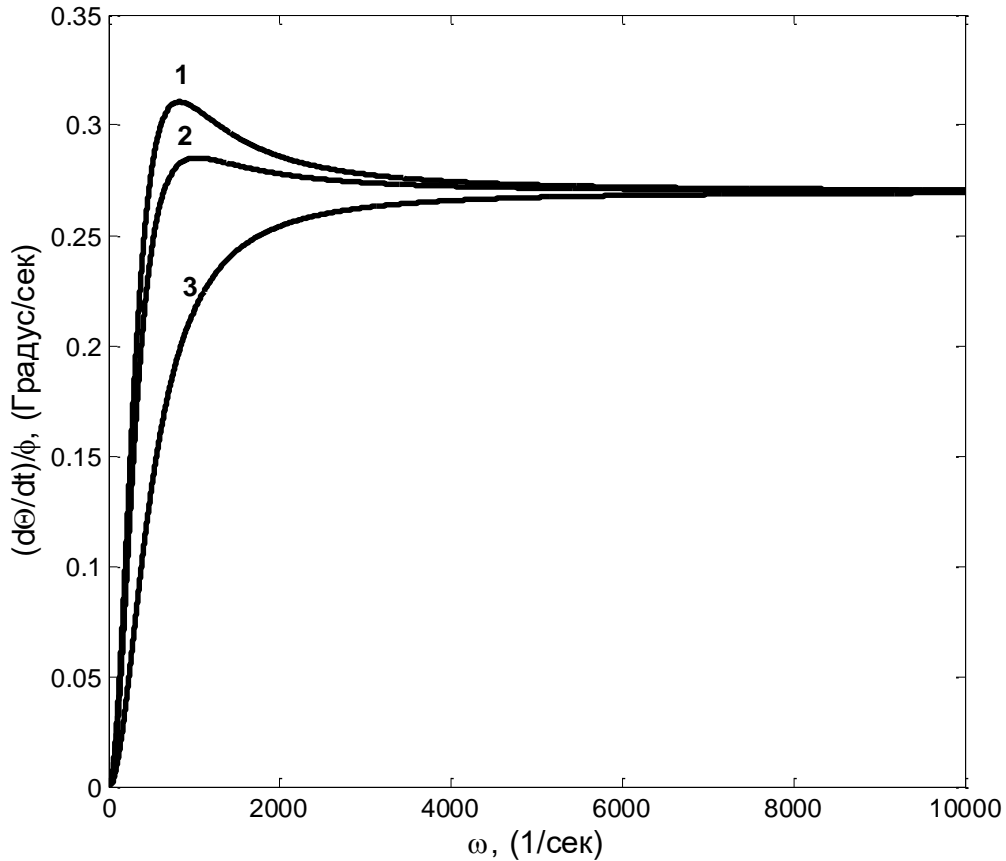


Рис.3.12. Зависимость $\frac{d\Theta}{dt}/\phi$ от частоты ω поля для случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц. Кривая 1- $\lambda = 4$. Кривая 2- $\lambda = 2$; кривая 3- приближение не взаимодействующих частиц ($\lambda = 0$). Амплитуда магнитного поля H_0 и радиус частицы a такие же, как на рис.3.8. $\tau = 2.0 \cdot 10^{-3}$ сек

Эти результаты показывают, что, как и параллельной ориентации осей легкого намагничивания частиц, их магнитное взаимодействие увеличивает интенсивность тепловыделения и приводит к появлению частотного максимума производной $d\Theta/dt$.

Рисунок 13 иллюстрирует влияние времени неелевского перемагничивания частиц τ на интенсивность тепловыделения. При малых частотах ω рост τ приводит к увеличению $d\theta/dt$, при больших частотах – к уменьшению этой производной.

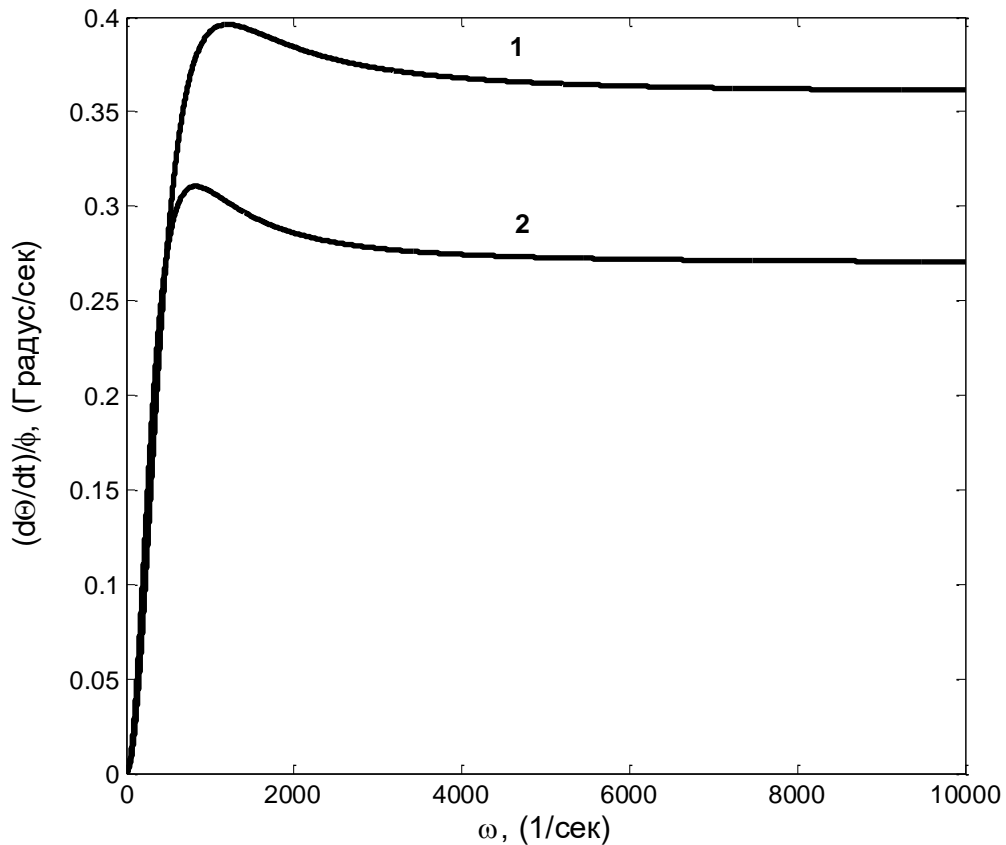


Рис. 3.13. Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля при случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц для двух значений времени τ неелевской релаксации; 1: $\tau = 1.5 \cdot 10^{-3}$ сек ; 2: $\tau = 2.0 \cdot 10^{-3}$ сек.; $\lambda=4$.

3.5. Заключение к главе 3

Математические модели магнитной гипертермии сформулированы для систем броуновских частиц в жидкой и в твердой матрице. В обеих средах магнитное взаимодействие частиц усиливает тепловой эффект. В жидких средах при вязком механизме диссипации энергии гидродинамические взаимодействия между частицами могут существенно увеличить интенсивность тепловыделения.

В твердых средах с иммобилизованными частицами магнитное взаимодействие между ними усиливает интенсивность выделения тепла и приводит к появлению максимумов на зависимости мощности тепловыделения от частоты греющего поля. Тепловой эффект в системах частиц с параллельными осями легкого намагничивания значительно выше, чем в системах с хаотической ориентацией осей. Этот вывод указывает на способ усиления гипертермического эффекта при его практическом применении.

Глава 4

Гипертермии в опухолевой области.

Учет теплообмена с окружающей средой

4.1 Введение

В этой главе рассмотрена задача об изменении температуры в опухолевой области при учете ее нагрева за счет магнитной гипертермии и теплообмена этой области с остальной частью организма. Задача была решена методом конечных разностей в расширении Тейлора.

4.2 Постановка задачи

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 этой 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. Рассматриваемая модельная ситуация проиллюстрирована на рис. 4.1.

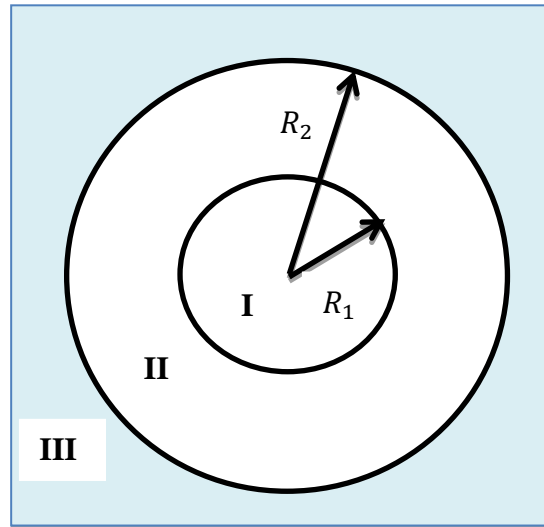


Рис. 4.1 Иллюстрация модели нагреваемой опухолевой области (I) отделенной от основной части (III) биологической ткани переходной областью с измененной структурой (II).

Математическая модель распространения тепла в зоне гипертермии имеет следующий вид [119, 120].

При $r < R_1$:

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

при $R_1 < r < R_2$:

$$c_2 \frac{\partial \theta_2}{\partial t} = \lambda_2 \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial \theta_2}{\partial r} \right) \tag{4.1}$$

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. Последнее слагаемое в (4.1) эффективно описывает тепло, уносимое за счет циркуляции крови из ткани, прилегающей к опухолевой области.

Граничные условия:

При $r = R_1$,

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

При $r = R_2$,

$$\Theta_2 = \Theta_3; \quad \lambda_2 \frac{\partial \Theta_2}{\partial r} = \lambda_3 \frac{\partial \Theta_3}{\partial r} \tag{4.2}$$

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

и условие симметрии $\frac{\partial \Theta(0,t)}{\partial r} = 0$.

Начальное условие: $t = 0$, $\Theta_1 = \Theta_2 = \Theta_3 = 0$.

4.3 метод конечных разностей

Дифференциальное уравнение в частных производных и граничные условия при применении метода сеток заменяют уравнением в конечных разностях, которое получают из дифференциального уравнения путем замены в нем производных через разностные отношения и значения функции в отдельных (узловых) точках сетки. Чтобы получить выражения производных через значения функции в узлах сетки, строят интерполирующий полином, который в точках сетки принимает те же значения, что и заданная функция, а затем производные от заданной функции приближенно считают равными соответствующим производным от интерполирующего полинома. В результате задача сводится к решению системы линейных алгебраических уравнений.

Сетка, используемая для решения задачи (4.1,4.2) проиллюстрирована на рис.4.2

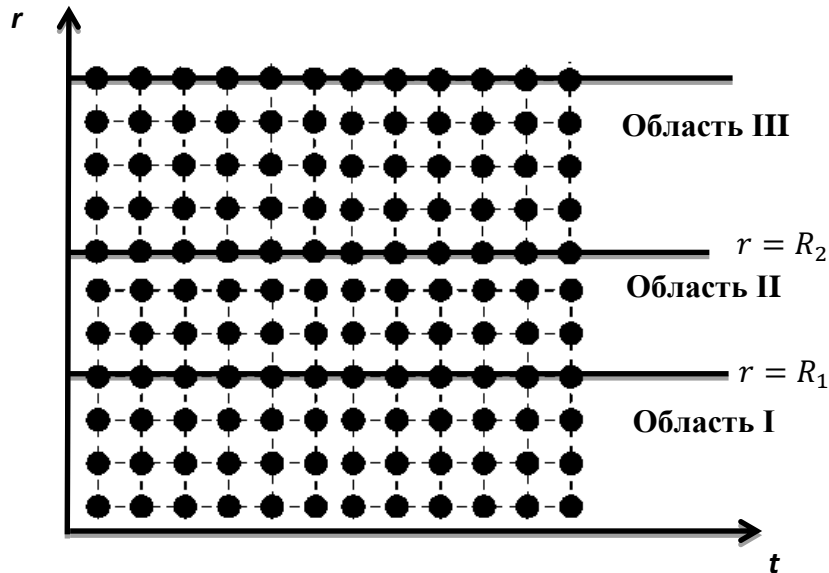


Рис 4.2 Ячейки и узлы расчетной сетки.

При численном решении уравнений (4.1) частные производные меняются на конечные разности. Будем использовать следующие замены:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} \rightarrow \frac{\theta_i^N - \theta_i}{\Delta t}, \quad (4.3)$$

здесь θ_i^N представляет температуру на текущем шаге по времени, тогда как θ_i представляет температуру на предыдущем шаге. Индекс i отмечает координату r_i , Δt - шаг по времени.

Пространственные производные системы уравнений (4.1) будем заменять, используя центральную разностную аппроксимацию:

$$\frac{\partial \theta}{\partial r} = \frac{\theta_{i+1} - \theta_{i-1}}{2\Delta r}, \quad (4.4)$$

и

$$\frac{\partial^2 \theta}{\partial r^2} = \frac{\theta_{i+1} - 2\theta_i + \theta_{i-1}}{(\Delta r)^2}, \quad (4.5)$$

$r_i = i \Delta r$; $i = 0, 1, 2, \dots, n + 1$ с шагом по координате $\Delta r = \frac{1}{n+1}$.

В рамках метода конечных разностей уравнения (4.1) принимают вид:

Область I:

$$\Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_1}{c_1} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right) + \frac{\Delta t}{c_1} P. \quad (4.6a)$$

Область II:

$$\Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_2}{c_2} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right). \quad (4.6б)$$

Область III:

$$\Theta_i^N = \Theta_i + \frac{\lambda_3}{c_3} \frac{\Delta t}{(\Delta r)^2} \left(\left(1 + \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i+1} - 2\Theta_i + \left(1 - \frac{\Delta r}{r_i}\right) \Theta_{i-1} \right) - \frac{W c_w \Delta t}{c_3} \Theta_i. \quad (4.6в)$$

Начальные условия

$$t = 0, \Theta_1 = \Theta_2 = \Theta_3 = 0. \quad (4.7)$$

граничные условия

1- При $r = 0$,

$$\Theta^N(0) = \Theta^N(\Delta r). \quad (4.8a)$$

2- При $r = R_1$,

$$\Theta_{R_1}^N = \frac{1}{\left(1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_1}\right)} \left(\Theta_{R_1 - \Delta r}^N + \frac{\lambda_2}{\lambda_1} \Theta_{R_1 + \Delta r}^N \right). \quad (4.8б)$$

3- При $r = R_2$,

$$\Theta_{R_2}^N = \frac{1}{\left(1 + \frac{\lambda_3}{\lambda_2}\right)} \left(\Theta_{R_2 - \Delta r}^N + \frac{\lambda_3}{\lambda_2} \Theta_{R_2 + \Delta r}^N \right). \quad (4.8в)$$

4- При $r \rightarrow \infty$, $\Theta_i \rightarrow 0$, $i=1,2,3$ (4.8д)

Схема решение

На основе приведенной системы уравнений (4.6–4.8) и описанных алгоритмов реализован параллельный программный комплекс, представлена в приложении 2.

4.4 Результаты и обсуждение

Как известно, при численном решении задач параболического типа надежную сходимость метода дает следующее соотношение между шагами сетки по времени и пространственной координате:

$$\Delta t = 0.5 \cdot \frac{c_i}{\lambda_i} (\Delta r)^2, \quad i=1,2,3.$$

При расчетах нами была использована оценка P , соответствующая уравнению (3.30) для интенсивности тепловыделения в твердых коллоидах. Значения физических параметров системы используемые при расчетах, приведены в табл. 4.1 (см. данные в [119]). На рисунках 4.3 приведены результаты численного решения задачи (4.1) при использовании начальных и граничных условий (4.2). Рисунок 4.4 демонстрирует влияние временного шага Δt на рассчитанные значения температуры Θ и иллюстрируют точность численных решений. Рис. 4.5 показывает зависимость от времени температуры в центре клетки. На рисунке 4.6 представлены результаты расчетов $\theta(r, t)$ в виде трехмерного графика.

Параметр	Величина	Единица	Параметр	Величина	Единица
λ_1	0.5	$\frac{\text{Вт}}{(\text{М} \cdot \text{К})}$	c_1	4180	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$
λ_2	0.45	$\frac{\text{Вт}}{(\text{М} \cdot \text{К})}$	c_2	4000	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$
λ_3	0.4	$\frac{\text{Вт}}{(\text{М} \cdot \text{К})}$	c_3	3800	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$
R_1	0.003	М	c_w	3344	$\frac{\text{Дж}}{\text{м}^3 \cdot \text{К}}$
R_2	0.005	М	W	8	$\frac{\text{Кг}}{\text{м}^3 \cdot \text{сек}}$

Таблица 4.1: Параметры модели, используемых при численных расчетах.

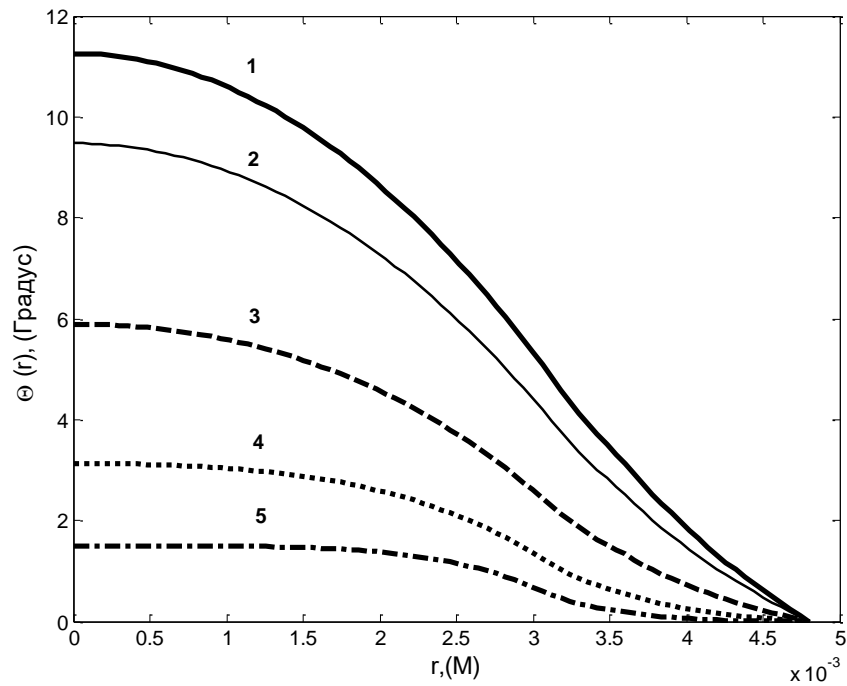


Рис. 4.3 $\Theta(r)$ как функция радиальной координаты r для различных значений времени после начала нагрева опухолевой области. Кривая 1- $t = 450$ сек; 2 - $t = 370$ сек; 3- $t = 235$ сек; 4- $t = 116$ сек; 5- $t = 62$ сек; интенсивность тепловыделения $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$.

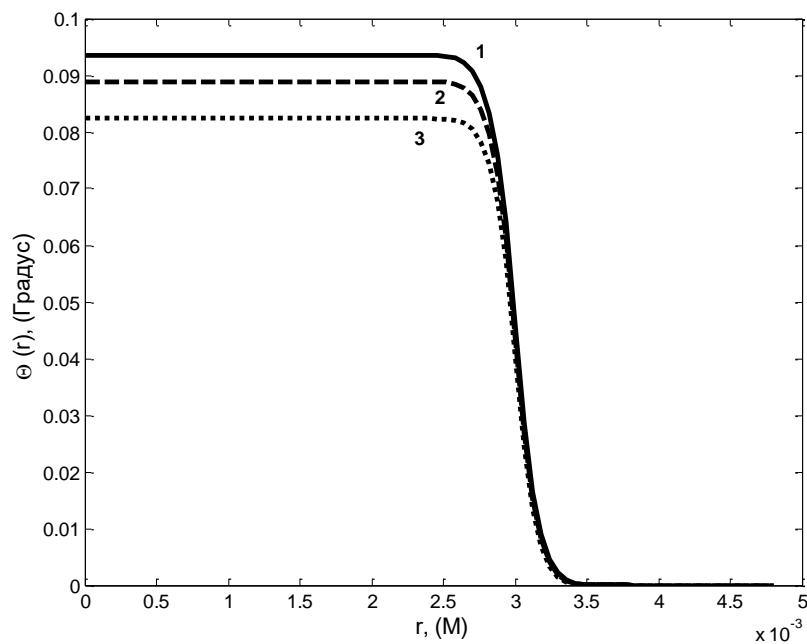


Рис. 4.4а $\Theta(r)$ как функция координаты r при $t = 1$ сек.

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; $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$.

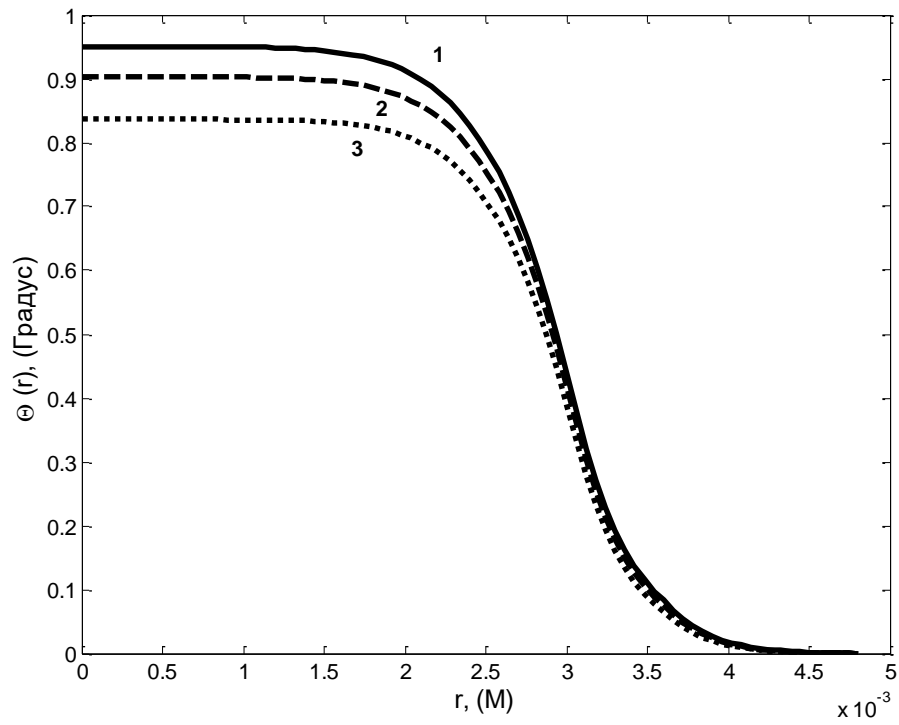


Рис.4.46. То же, что на рис.4.4а для $t = 10$ сек.

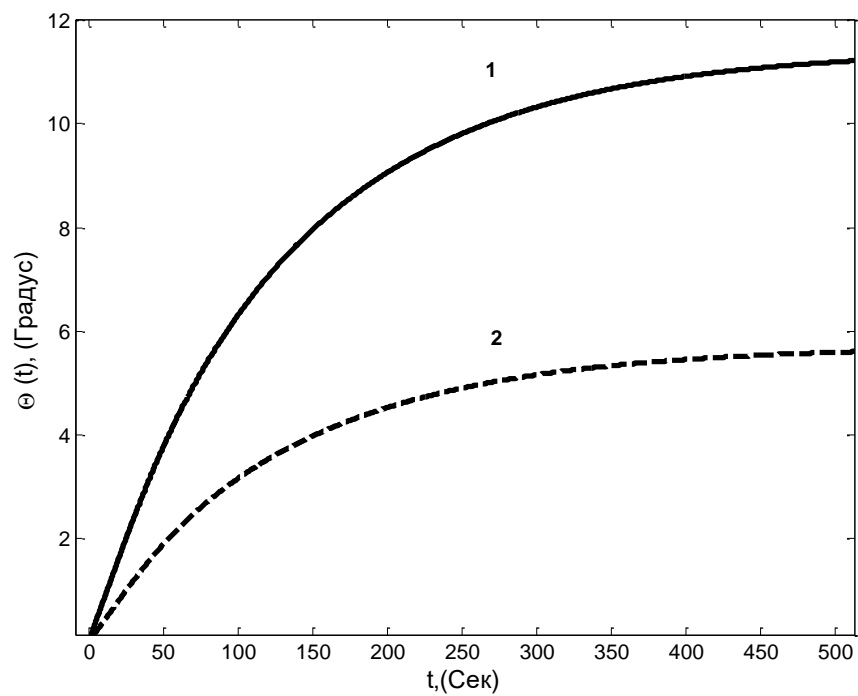


Рис. 4.5 Зависимость от времени t температуры $\Theta(0, t)$ в центре клетки при разных значениях интенсивности выделения тепла P .

Кривая 1- $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$, кривая 2- $P = 1 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$.

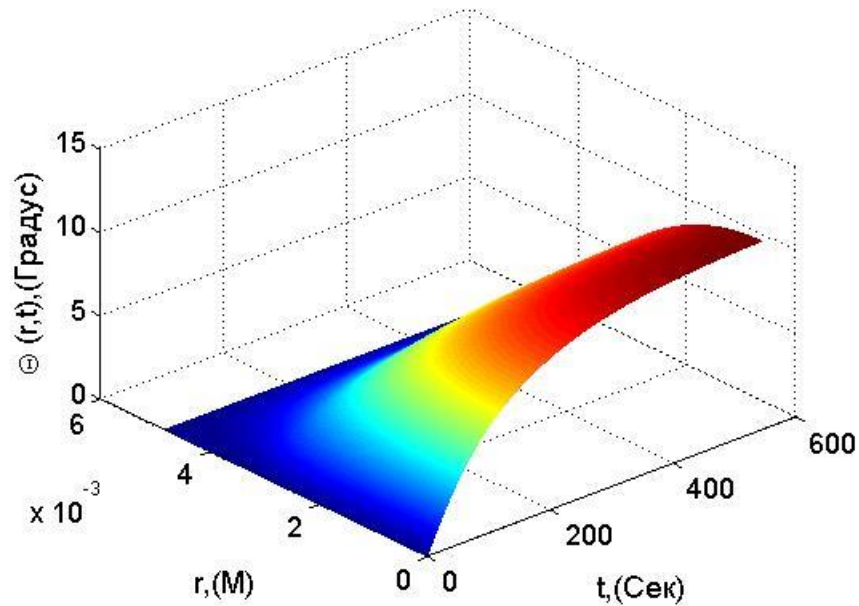


Рис. 4.6 $\Theta(r, t)$ зависимость температуры от радиальной координаты r и времени t для различных значений схемы профиля; $\Delta t = 1.5 \cdot 10^{-5}$ сек, $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{m^2}$.

4.5 Заключение к главе 4

В данной главе приведены схема и результаты численного решения модельной задачи об изменении температуры в опухолевой области при учете ее теплообмена с окружающей биологической тканью. Физические параметры системы выбраны таковыми, соответствующим параметрам ткани и опухолевой области, определенным в экспериментах. Результаты расчетов позволяют прогнозировать изменение температуры в опухолевой ткани и в окружающей среде в зависимости от интенсивности нагрева опухоли и ее размера.

Глава 5

Программный комплекс компьютерного моделирования для исследования магнитной гипертермии

5.1 Введение

Цель этой главы - описание возможностей и внутренней структуры комплекса программ для численной реализации моделей магнитной гипертермии в разных средах. Этот комплекс был создан для численного интегрирования систем нелинейных дифференциальных уравнений, моделирующих изучаемый процесс и определения скорости роста температуры Θ в области магнитной гипертермии. В представленном комплексе реализованы разработанные в предыдущих главах алгоритмы численного решения приведенных уравнений, а также аналитические выражения для искомым производных $d\Theta/dt$.

В данной главе будут рассмотрены алгоритмы численного решения, реализованные в пакете прикладных программ (системе компьютерной алгебры) MATLAB® (версия 7.11.0) и включенные в комплекс программ, разработанный специально для изучения магнитной гипертермии. Теоретической основой комплекса являются численные методы и алгоритмы, разработанные для решения систем уравнений, систем нелинейных дифференциальных уравнений и численного интегрирования решений этих уравнений с учетом заданных начальных условий. Созданный программный комплекс позволяет рассчитывать температуру теплоизолированной области, подвергнутой магнитной гипертермии, как функции физических параметров системы, таких как магнитные характеристики, размер, форма и

концентрация частиц, реологические и теплофизические характеристики несущей среды. Комплекс позволяет изменять эти параметры в широких пределах, соответствующих областям изменения значений параметров для реальных систем.

На основе графического интерфейса пользователя [121-127] создан графический пользовательский интерфейс, иллюстрирующий результаты скорости роста температуры в виде графиков $d\Theta/dt$ как функции от циклической частоты поля ω . Разработанные графические интерфейсы обладают рядом особенностей, благодаря которым пользователи, не имеющие опыта работы с компьютерными расчетами, могут легко и быстро научиться работать с этими интерфейсами.

5.2 Назначение и основные принципы организации программного комплекса

В данном разделе представлена структурная организация программного комплекса. Традиционная блок-схема, используемая для описания физических явлений, показана на рис. 5.1. Эта схема взята за основу комплекса, развитого в диссертационной работе для проведения расчетов тепловыделения при магнитной гипертермии, осуществленных в рамках представленных математических моделей.

Структурная схема развитого программного комплекса представлена на рис. 5.2. Алгоритмы решения уравнений представленных моделей магнитной гипертермии описаны в главах 1-3 для каждой из рассматриваемых задач. Представленная схема иллюстрирует структуру основных этапов построения алгоритмы решения поставленных задач.

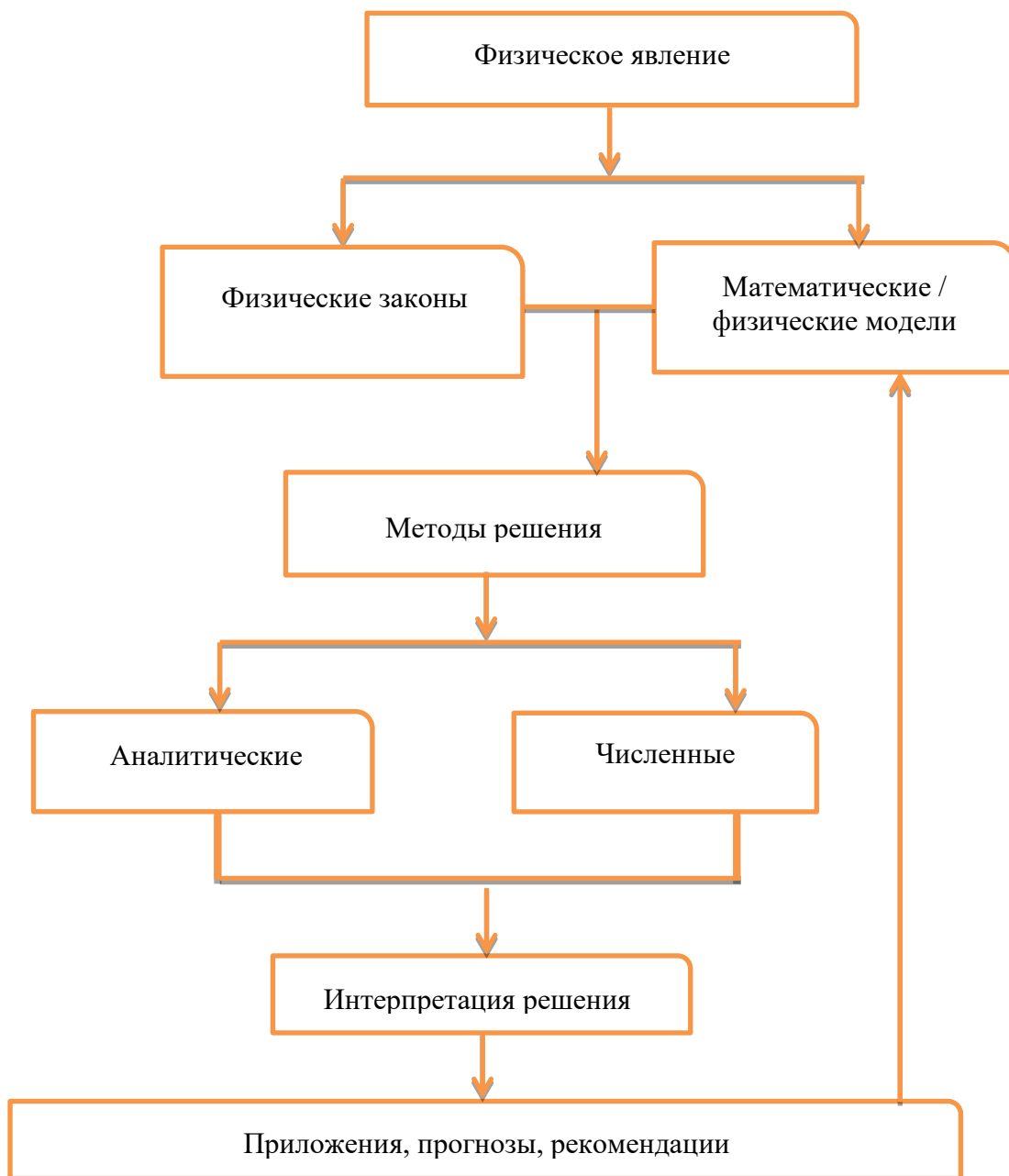


Рис 5.1. Традиционно используемая блок-схема для описания физического явления.

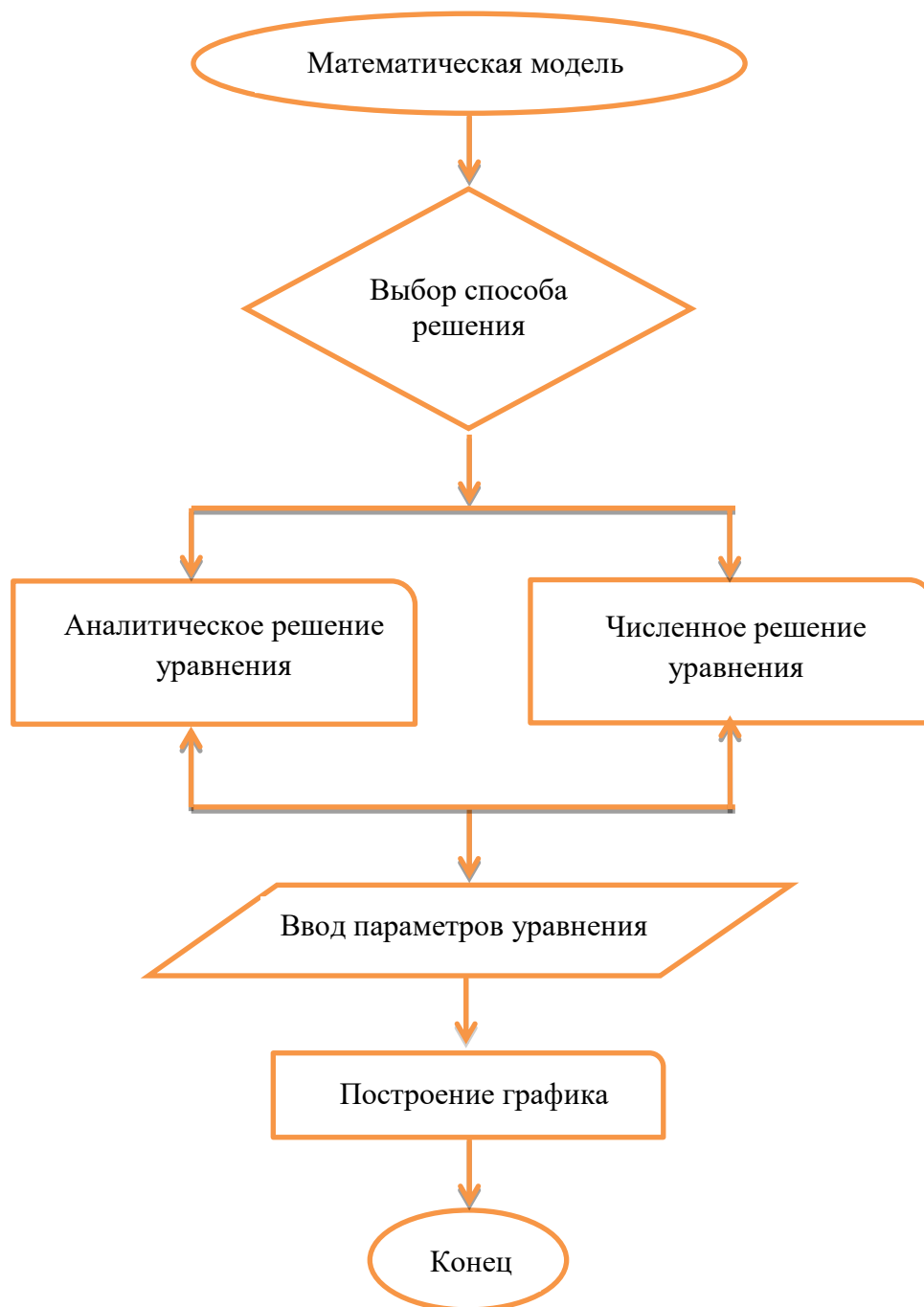


Рис. 5.2. Используемая схема решения задач математических моделей магнитной гипертермии.

Программный комплекс использует следующие компоненты:

1. Модуль MATLAB® 7.11.0 содержит реализацию математических методов для решения систем нелинейных дифференциальных уравнений методом Рунге-Кутты-Фельберга четвертого порядка

(встроенная функция ode45), а также численного интегрирования этих решений.

2. Графический пользовательский интерфейс, специально разработанный для исследования магнитной гипертермии.
3. Усреднение полученных численных решений системы нелинейных дифференциальных уравнений (уравнения в главах 1-3) по пространственным переменным и по периоду колебания внешнего магнитного поля путем численного интегрирования по пространственным переменным и времени.

Задачи о скорости роста температуры решались численно и, там, где это возможно – аналитически.

5.3 Логическая структура комплекса

В основе разработанного программного комплекса лежит процедурное программирование, которое лучше всего подходит для реализации в пакете прикладных программ MATLAB®. В программном комплексе можно выделить два основных модуля:

- первый модуль направлен на численное решение уравнений, описывающих магнитную гипертермию;
- второй модуль содержит процедуры, ответственные за взаимодействие пользователя посредством графического интерфейса.

Данное разделение на модули отражает известный шаблон проектирования в программном приложении Model-View-Controller («модель-вид-контроллер»).

Для осуществления расчетов в разработанном программном комплексе необходимо ввести значения для некоторых параметров: механические характеристики несущей среды (вязкость, упругость, времена релаксации),

амплитуду внешнего магнитного поля, характеристики размеров и формы магнитных частиц, их магнитные характеристики и концентрацию.

Для добавления новой модели, описывающей зависимости магнитной гипертермии от различных параметров, необходимо создать M-файл для пакета MATLAB® и выполнить следующие пункты:

1. Установить значения коэффициентов модели.
2. Указать значения начальных условий.
3. Ввести систему нелинейных дифференциальных уравнений скорости роста температуры, используя, как шаблон, файлы базовой модели.
4. Получить численные результаты, которые могут быть представлены в виде графиков.

Для программы "Используется метод Рунге-Кутты-Фельберга" решения включают в себя:

- задачи математической модели (системы нелинейных дифференциальных уравнений) полученные в главах 1-3 на основе анализа физической стороны моделируемого явления;
- построение итерационной схемы решения уравнений.

5.4 Интерфейс пользователя и функциональные возможности

Интерфейсом пользователя является графический дисплей в одном или нескольких окнах, содержащих элементы, называемые компонентами, которые позволяют пользователю выполнять интерактивные задания. Пользователь не должен создавать сценарий или вводить команды в командной строке для выполнения задачи. В отличие от кодирования программ для выполнения задач, пользователь не должен разбираться в деталях того, как решаются задачи. Компоненты пользовательского интерфейса могут включать в себя меню, панели инструментов, кнопки, переключатели, списки и ползунки - это лишь некоторые из них. MATLAB® также может выполнять

любой тип вычислений, читать и записывать файлы данных, общаться с другими интерфейсами и отображать данные в виде таблиц и графиков.

Для получения результата пользователь должен выполнить следующие действия в графическом интерфейсе:

- выбрать соответствующую физической ситуации модель магнитной гипертермии: одну из моделей, описанных в главе 1 (математическая модель 1, отраженная в уравнениях (1.4), (1.8) и (1.16)); модель 2 - в уравнениях (1.21), (1.22) и (1.16)); модели главы 2 (модель 1, содержащаяся в уравнениях (2.8), (2.9), (2.14) и (2.15)); модель 2 - в уравнениях (2.8), (2.9), (2.23), 2,24) и (2.25)); модели главы 3 (модель 1, в уравнениях (3.8) и (3.13), модель 2 - в уравнениях (3.24) и (3.30));
- выбрать метод решения: численный или, в тех случаях, когда это возможно - аналитический;
- для проведения расчета и обработки результатов воспользоваться специальными функциями для работы с графиками - наложение, выбор различных цветов и типов линий.

Окна М-файлов обеспечивают альтернативный способ выполнения операций и в значительной степени расширяют возможности решения проблем MATLAB®. М-файл состоит из серии команд, которые могут быть запущены одновременно. Необходимо обратить внимание на то, что «М-файлы» хранятся с расширением .m.

Файл сценария содержит ряд команд MATLAB®, сохраненных в этом файле. Они полезны для сохранения последовательности команд, которые нужно выполнить более чем один раз. Сценарий может быть выполнен путем ввода имени файла в командном окне или запуском пункта меню в окне редактирования: Debug, Run. М-файл объединяет функции, которые согласно синтаксису языка MATLAB® начинаются со слова function и могут принять входные аргументы.

Выбор моделей, которые описывают скорость роста температуры, осуществляется с помощью стрелок, расположенных по бокам панели управления. В окне (рис. 5.3а) можно просмотреть роль каждого окна, а также уравнения и определение параметров измерения, нажав кнопку с надписью «модель».

После нажатия кнопки «choosing the Model» в окне пользовательского интерфейса, мы получаем результаты расчетов задачи в виде графиков функций, которые характеризуют процесс магнитной гипертермии.

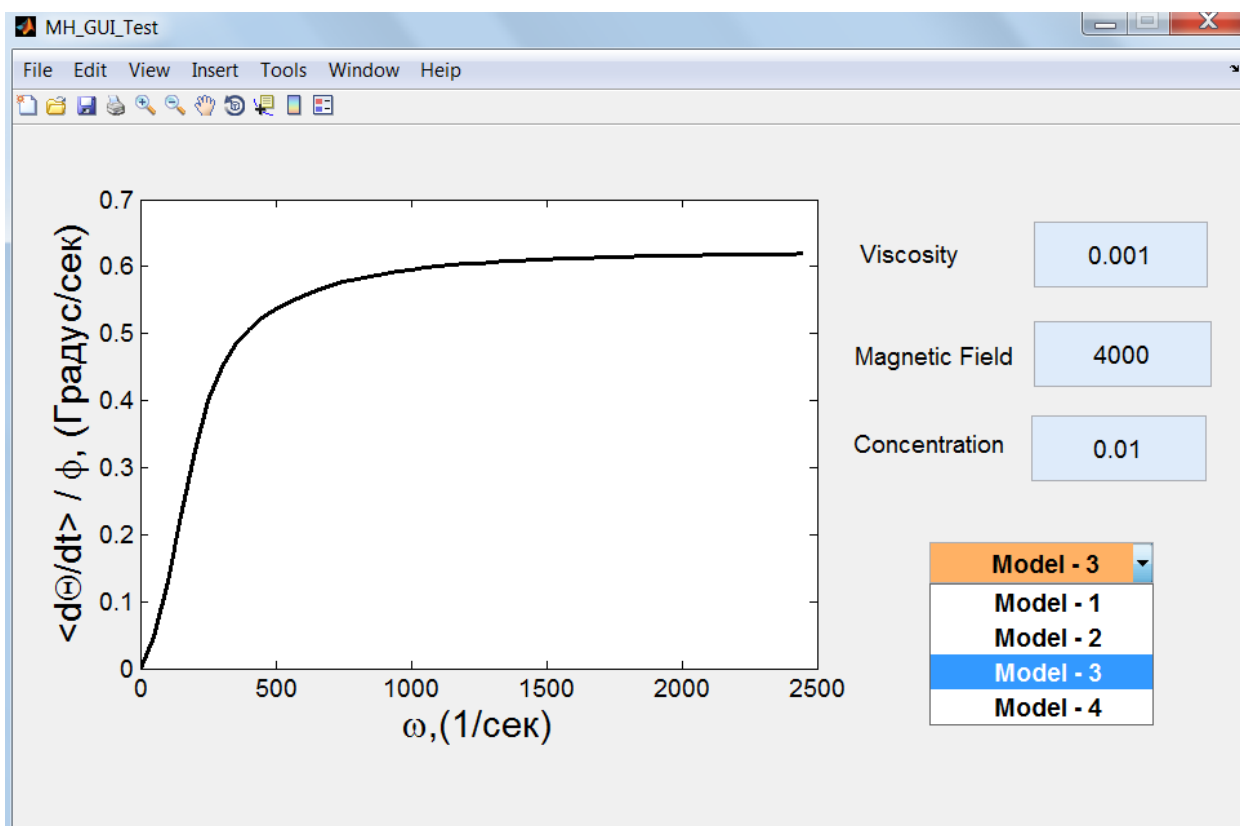


Рис 5.3а. Отображение результатов расчётов, полученных для модели магнитной гипертермии в главе 2, раздел 2.2.

Графический пользовательский интерфейс может быть использован, чтобы показывать решение систем уравнений, описывающих скорость роста температуры. При расчете индикатор отображает расчетный процесс, что

позволяет оценивать время, необходимое для продолжения и завершения расчетов.

Результаты расчетов представлены в витринах в виде двумерных графиков, на которых скорость роста температуры (в единицах *градус/сек*) представлена на вертикальной оси, а частота греющего поля (в *1/сек*) - на горизонтальной. Все расчеты отображаются с помощью библиотеки открытого источника в MATLAB®, который используется для создания графиков на различных платформах.

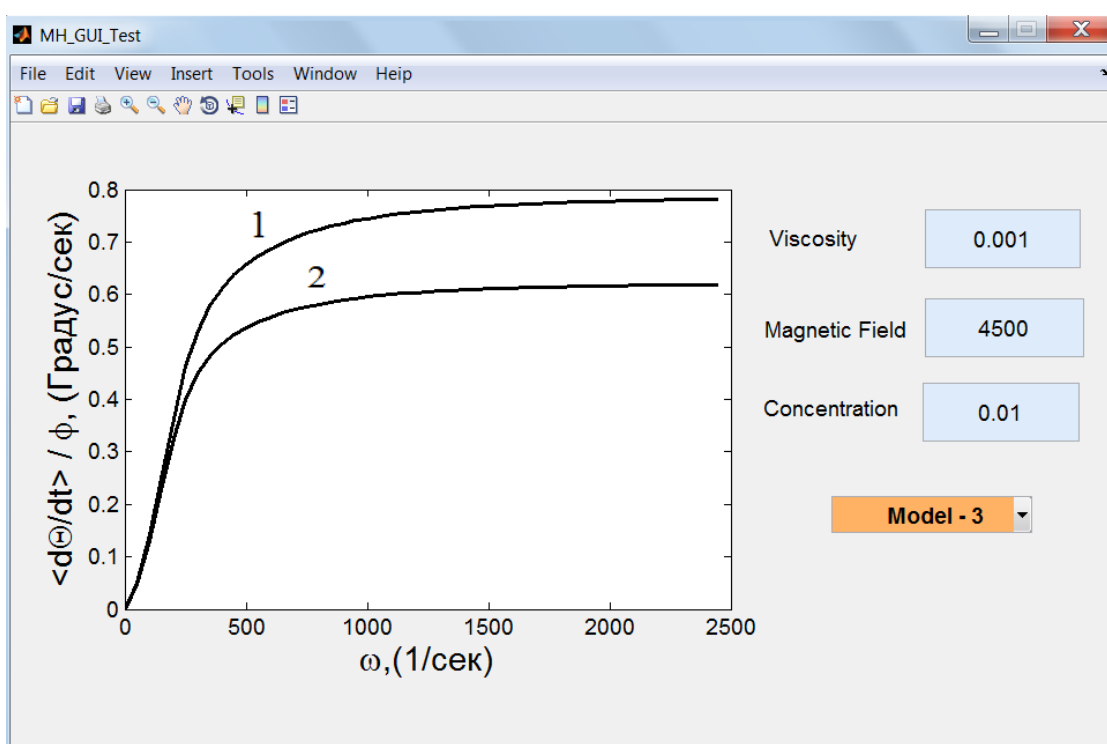


Рис 5.36. Представлен в главе 2 на рис 2.4, кривая 1 магнитное поле $H_0 = 4.5 \cdot 10^3$ А/м, кривая 2 - $H_0 = 4.0 \cdot 10^3$ А/м.

На рис. 5.3, в качестве примера, приведены результаты расчетов по математической модели главы 2, раздел 2.2. (Уравнения 2,8, 2,9 и 2,14). Для ее выбора нужно нажать кнопку «Model» и выбрать «**Model-3**» внутри этого рисунка.

Математические модели, включенные в компьютерный модуль, проиллюстрированный на рис. 5.3.:

Model -1: Задача о магнитной гипертермии, продуцируемой системой невзаимодействующих эллипсоидных ферромагнитных частиц в ньютоновской жидкости (глава 1, раздел 1.2, 1.3);

Model -2: Задача магнитной гипертермии в системе эллипсоидальных ферромагнитных частиц в жидкости Максвелла (глава 1, раздел 1.4);

Model -3: Задача о тепловыделении в системе взаимодействующих частиц, глава 2, раздел 2.2. (Уравнения 2,8, 2,9 и 2,14) ;

Model -4: Задача о магнитной гипертермии в системе взаимодействующих ферромагнитных частиц в твердой матрице при случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц (глава 3, раздел 3.3.2).

Также рис.5.3 показывает экран с графиком, который содержит единый интерфейс, позволяющий пользователю рассчитать и обновлять результаты решения задач.

Пользователь может выбирать любые значения для вязкости, амплитуды магнитного поля и концентрации частиц, после чего рассчитать темп роста температуры. Пользователь также может обновлять найденные по выбору другие значения физических параметров. В программном комплексе осуществляется визуализация искомых функций (скорость роста температуры от частоты) в виде двумерных графиков. Данный подход выбран как наиболее информативный при изучении моделей магнитной гипертермии.

5.5 Заключение к главе 5

Представленная комплексная программа была создана для решения систем нелинейных дифференциальных уравнений магнитной гипертермии и

их численного интегрирования с целью определения скорости роста температуры. Программный комплекс написан в пакете MATLAB®. Созданный код позволил проводить расчеты магнитной гипертермии в средах с различными механическими свойствами помощью численных методов. Скорости расчетов, в рамках созданного комплекса, значительно выше, чем в обычных математических программных пакетах.

Кроме того, пользователь может иметь возможность разрабатывать и выбирать подходящие значения физических параметров без использования кодов программирования. Это позволяет исследователям сравнивать решения, полученные другими исследователями, для тех же условий. Результаты, представленные в диссертации, получены с помощью описанного в этой главе программного комплекса.

Заключение

Основные выводы и результаты диссертации можно сформулировать следующим образом.

1. Построены математические модели магнитной гипертермии под действием осциллирующего магнитного поля для следующих систем:

- Разбавленной суспензии эллипсоидальных частиц в ньютоновской и вязкоупругой жидкости, а также у упруго-вязкой среде. Результаты показывают, что в системах вытянутых частиц гипертермический эффект сильнее, чем в системах более округлых частиц; в вязкоупругих жидкостях и упруго-вязких средах тепловой эффект слабее, чем в ньютоновских жидкостях; внутренняя перемагничиваемость частиц существенно увеличивает тепловыделение.
- Суспензии магнитно взаимодействующих не броуновских частиц ферромагнитных частиц в жидкой и в полимерной матрице. Результаты показывают, что взаимное расположение частиц существенно влияет на величину гипертермического эффекта, продуцируемого парой частиц. Если их взаимное расположение перпендикулярно действующему полю, магнитное взаимодействие частиц усиливает тепловой эффект, если параллельно – ослабляет. При всех физически возможных взаимных расположениях частиц, средний, по этим расположениям, тепловой эффект усиливается за счет магнитного взаимодействия частиц.

- Суспензии магнитно взаимодействующих броуновских магнитных частиц, распределенных в ньютоновской жидкости и в твердой матрице. Результаты исследований показывают, что магнитное взаимодействие частиц существенно увеличивает гипертермический эффект в обеих рассматриваемых системах.
2. Разработаны алгоритмы математического моделирования и численного решения нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих эффекты магнитной гипертермии в системах наноразмерных ферромагнитных частиц.
 3. Разработаны программные модули расчета магнитной гипертермии на основе метода Рунге-Кутты-Фельберга для проблемно- моделирующей среды.
 4. Разработаны программа численного решения задачи о нагреве опухолевой области с учетом ее теплообмена с окружающей биологической тканью.
 5. Создан программный комплекс позволяющий проводить расчеты магнитной гипертермии в рамках развитых математических моделей.

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..

Приложения

Приложение 1. Алгоритмы решения задач, представленных в главах 1-3.

Алгоритм главы 1- Алгоритм решения модели в системе эллипсоидальных ферромагнитных частиц в Ньютоновской жидкости.

Приведем краткое описание способа решения модели:

Шаг 1: Представить нелинейные дифференциальные уравнения (1.4) и (1.8) в следующем виде

$$\frac{dm_{x'}}{dt} = a_1 \cos(\omega t) \sin\theta + a_2 m_{x'}, \quad (1.1^*)$$

$$\frac{dm_{z'}}{dt} = b_1 \cos(\omega t) \cos\theta + b_2 m_{z'} + b_3, \quad (1.2^*)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = c_1 (m_{x'} \cos\theta \cos(\omega t) + (M_r + m_{z'}) \sin\theta \cos(\omega t)). \quad (1.3^*)$$

Здесь, $a_1 = -\frac{\chi H_0}{\tau_m}$, $a_2 = -\frac{1+\chi n_{\perp}}{\tau_m}$, $b_1 = \frac{\chi H_0}{\tau_m}$, $b_2 = -\frac{1+\chi n_{\parallel}}{\tau_m}$, $b_3 = -\frac{\chi n_{\parallel} M_r}{\tau_m}$,

$c_1 = -\frac{\mu_0 H_0}{6\eta\delta}$, значения всех констант, определенных в таблице 1.1. Задача

решается во временных границах $0 \leq t \leq \frac{2\pi}{\omega}$ при $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$; ω –

циклическая частота магнитного поля; $\omega_{min}, \omega_{max}$ – наименьшая и наибольшая частота поля, выбираемые по желанию пользователя.

Шаг 2: 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 3: Использовать метод Рунге-Кутты-Фельберга для решения системы нелинейных дифференциальных уравнений, представленных на шаге 1, 2.

Шаг 4: Получение численных результатов для $m_{x'}(t)$, $m_{z'}(t)$ и $\theta(t)$;

шаг 5: Использование численные результатов шага 4 для численного интегрирования в уравнении (1.16), и получить численное значение $\frac{d\theta}{dt}$ при

$$\omega = \omega_{min};$$

Шаг 6: Увеличить значение ω на шаг h ;

Шаг 7: Повторение шагов 1 - 6 при $\omega \leq \omega_{max}$;

Шаг 8: Получение конечного результата в в виде графиков на плоскости $(\frac{d\theta}{dt}, \omega)$.

- Для того, чтобы сформулировать алгоритм решения магнитной гипертермии в модели жидкости Максвелла, заменить уравнение (1.3*) на уравнение (1.22) и использовать описанный выше алгоритм.

- Для того, чтобы сформулировать алгоритм решения магнитной гипертермии в упругих средах, заменить уравнения (1.1*,1.2*,1.3*) на уравнения (1.30) и использовать тот же алгоритм.

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

Шаг 1: Записать и ввести нелинейное дифференциальное уравнение в (2.8) и (2.9) в следующем виде

$$\frac{d\theta_1}{dt} = a_1 \cos(\omega t) \sin\theta_1 - \frac{a_2}{r^3} [3 \sin(\theta_1 - \psi) \cos(\theta_2 - \psi) - \sin(\theta_1 - \theta_2)], \quad (2.1^*)$$

$$\frac{d\theta_2}{dt} = a_1 \cos(\omega t) \sin\theta_2 + \frac{a_2}{r^3} [3 \cos(\theta_1 - \psi) \sin(\theta_2 - \psi) + \sin(\theta_1 - \theta_2)], \quad (2.2^*)$$

Здесь, $a_1 = -\frac{\mu_0 m H_0}{6\eta V_p}$, $a_2 = -\frac{\mu_0 m^2}{24\pi\eta V_p}$, значения всех констант, определенных в

таблице 2.1. Выбрать временной интервал решения $0 \leq t \leq \frac{2\pi}{\omega}$ и интервал частот греющего поля $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$; ω - частота магнитного поля;

Шаг 2: Определить начальные условия задачи: $\theta_1(t_0)$ и $\theta_2(t_0)$ - начальные углы ориентации двух взаимодействующих частиц; $t_0 = 0$ и $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 3:Использовать численный метод Рунге-Кутта-Фельберга для решения системы нелинейных дифференциальных уравнений с заданными начальными условиями (**шаг 1 и 2**).

Шаг 4: Получить численные результаты для $\theta_1(t)$ и $\theta_2(t)$;

Шаг 5: Использовать численные результаты шага 4 чтобы выполнить численное интегрирование в уравнении (2.14), и получить численное значение $\frac{d\theta}{dt}$ при $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 6: Увеличить значение ω на шаг h ;

Шаг 7: Повторить шаги 1 - 6 в интервале $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$;

шаг 8: 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 (2,23, 2,24, 2,25) и начальные условия $\psi(t_0)$ и $r(t_0)$ к описанному выше алгоритму и использовать ту же технику.

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

Краткое описание способа решения задач:

Шаг 1: использовать нелинейное дифференциальное уравнение (3.8) при начальных условиях:

$0 \leq t \leq \frac{2\pi}{\omega}$ и $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$; $\kappa_e(t_0)$ – начальное эффективное магнитное поле, $t_0 = 0$; выбрать $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 2: Использовать метод Рунге-Кутта-Фельберга численного решения системы нелинейных дифференциальных уравнений, введенных на шаге 1;

Шаг 3: Получить численные результаты для $\kappa_e(t)$;

Шаг 4: Использовать результаты шага 3, чтобы выполнить численное интегрирование в уравнении (3.13) и получить численное усредненное значение $\frac{d\theta}{dt}$ при $\omega = \omega_{min}$;

Шаг 5: Увеличить значение ω на шаг h ;

Шаг 6: Повторить шаги 1 - 5 на интервале $\omega_{min} \leq \omega \leq \omega_{max}$;

Шаг 7: Получать конечный результат в виде графиков в плоскости $(\frac{d\theta}{dt}, \omega)$.

Приложение 2. Программный код, используемый для решения конечно-разностных задач (4.6–4.8).

```
function name_file
% Matlab Program 1: finite difference Method to solve cell problem
% % % Values of physical parameters
c1 = 4180;
c2 = 4000;
c3 = 3800;
lambda1 = 0.5;
lambda2 = 0.45;
lambda3 = 0.4;
% % % define step of r and time
dr = 6*10^-5; % % /delta r = step of r
maxt= 6000; % % maximum time
dt = 0.5*(c1/lambda1)*(dr^2); % % /delta_t= step of time
P = 2.0e+006; % % % heat production
% % % arbitrary constants
a1=(lambda1/c1)*(dt/(dr^2));
a2=(lambda2/c2)*(dt/(dr^2));
a3=(lambda3/c3)*(dt/(dr^2));
W=8;
cw=3344;
% % % interval steps of all regions; region I, II, III
k1 = 5;
k3 = 2;
N1 = 10;
% % % % % % % % % % Implementation of the initial condition
for iR = 1:((1+k1+k3)*N1)+1 % % % interval of r
    u(1,iR)=0.0;
    r(iR)=(iR-1)*dr ; % % % r_i
end
% % Implementation of the boundary conditions
for iT=1:maxt+1
    u(iT, ((1+k1+k3)*N1)+1)=0;
    T(iT) = (iT-1)*dt;
end
% % % % % % % % % % Implementation of the finite difference Method
for iT=1:maxt
    % % % region I -----
    for iR=2:(k1*N1) % Space loop
```

```

        u(iT+1,iR) = u(iT,iR) + a1*((1+(dr/(r(iR)))))* u(iT,iR+1) -
2*u(iT,iR)+(1-(dr/(r(iR))))*u(iT,iR-1))+((dt/c1)*P);
    end
    % % % region II -----
    for iR= (k1*N1)+2:(1+k1)*N1 % Space loop
        u(iT+1,iR) = u(iT,iR) + a2*((1+(dr/(r(iR)))))*u(iT,iR+1) -
2*u(iT,iR)+(1-(dr/(r(iR))))*u(iT,iR-1));
    end
    % region III -- % % % % % modified equation for blood-----
    for iR= ((1+k1)*N1)+2:(1+k1+k3)*(N1) % Space loop
        u(iT+1,iR)=u(iT,iR)+ a3*((1+(dr/(r(iR)))))*u(iT,iR+1) -
2*u(iT,iR)+(1-(dr/(r(iR))))*u(iT,iR-1))-((W*cw*dt)/c3)*u(iT,iR);
    end
    % % % % boundary conditions -----
        u(iT+1,1) = u(iT+1,2); % % % d\Theta/dt=0= and u(r=0)
    % % % % boundary between region I and II where r=R1 and suppose to
delta_t=1
        u(iT+1,(k1*N1+1))= (1/(1+lambda2/lambda1))*
(u(iT+1,(k1*N1))+lambda2/lambda1)*u(iT+1,(k1*N1)+2));
        % % % % boundary between region II and III where r=R2
        u(iT+1,((1+k1)*N1+1))= (1/(1+lambda3/lambda2))*
(u(iT+1,((1+k1)*N1))+lambda3/lambda2)*u(iT+1,((1+k1)*N1)+2));
    end
    % % ----- plotting results
    plot(maxt*T,u(:,1),'--k','linewidth',3) % % maxt*T=time_real=1,
u(:,1) is the temperature at the center of cell
    xlabel('r, (M)', 'FontSize',14, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k');
    ylabel('\Theta (r), (Градус)', 'FontSize',14, 'FontWeight',
'normal', 'Color', 'k');
    a=findobj(gcf); % get the handles associated with the current figure
    allaxes=findall(a, 'Type', 'axes');
    set(allaxes, 'FontWeight', 'Normal', 'FontSize',12);
    legend('t_1'); % % % consider result
    figure;
end

```

Приложение 3. Код программного обеспечения, используемого для создания графического пользовательского интерфейса, представленного на рис. 5.3.

```

function varargout = MH_GUI_Test(varargin)
% MH_GUI_TEST MATLAB code for MH_GUI_Test.fig
%     MH_GUI_TEST, by itself, creates a new MH_GUI_TEST or raises the
existing
%     singleton*.
%
%     H = MH_GUI_TEST returns the handle to a new MH_GUI_TEST or the
handle to
%     the existing singleton*.
%
%     MH_GUI_TEST('CALLBACK', hObject,eventData,handles,...) calls the
local
%     function named CALLBACK in MH_GUI_TEST.M with the given input
arguments.

```

```

%     MH_GUI_TEST('Property','Value',...) creates a new MH_GUI_TEST
or raises the
%     existing singleton*. Starting from the left, property value
pairs are
%     applied to the GUI before MH_GUI_Test_OpeningFcn gets called.
An
%     unrecognized property name or invalid value makes property
application
%     stop. All inputs are passed to MH_GUI_Test_OpeningFcn via
varargin.
%     *See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI allows
only one
%     instance to run (singleton)".
% See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES
% Edit the above text to modify the response to help MH_GUI_Test
% Last Modified by GUIDE v2.5 24-Feb-2016 17:29:29
% Begin initialization code - DO NOT EDIT
gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',           mfilename, ...
                  'gui_Singleton',     gui_Singleton, ...
                  'gui_OpeningFcn',    @MH_GUI_Test_OpeningFcn, ...
                  'gui_OutputFcn',    @MH_GUI_Test_OutputFcn, ...
                  'gui_LayoutFcn',    [] , ...
                  'gui_Callback',     []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
% End initialization code - DO NOT EDIT

% --- Executes just before MH_GUI_Test is made visible.
function MH_GUI_Test_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin   command line arguments to MH_GUI_Test (see VARARGIN)
% Choose default command line output for MH_GUI_Test
handles.output = hObject;

% Update handles structure
guidata(hObject, handles);

% UIWAIT makes MH_GUI_Test wait for user response (see UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);
% --- Outputs from this function are returned to the command line.
function varargout = MH_GUI_Test_OutputFcn(hObject, eventdata,
handles)
% varargout  cell array for returning output args (see VARARGOUT);
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Get default command line output from handles structure

```

```

varargout{1} = handles.output;

function EI_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to EI (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of EI as text
%           str2double(get(hObject,'String')) returns contents of EI as a
double
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function EI_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to EI (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%           See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function H0_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to H0 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of H0 as text
%           str2double(get(hObject,'String')) returns contents of H0 as a
double
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function H0_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to H0 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%           See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function Fi_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to Fi (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of Fi as text
%           str2double(get(hObject,'String')) returns contents of Fi as a
double
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function Fi_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to Fi (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%           See ISPC and COMPUTER.

```

```

if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUiControlBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end
% %-----
% --- Executes on selection change in Models.
function Models_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to Models (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% Hints: contents = cellstr(get(hObject,'String')) returns Models
contents as cell array
%         contents{get(hObject,'Value')} returns selected item from
Models
a=get(handles.Models,'value' );
-----
H0 = str2double(get(handles.H0,'string'));
% validate field str2double returns NaN if textbox empty or has non-
numeric value
if isnan(H0)
    % test if field empty
    if isempty(get(handles.H0_editText,'String'))
        line{1}='H0 cannot be empty (must be a positive real number)';
        msgbox(line,'Invalid value','warn');
        return
    else
        % field must be non-numeric
        line{1}='H0 must be a positive real number';
        msgbox(line,'Invalid value','warn');
        return
    end
end
end
%%% -----
EI = str2double(get(handles.EI,'string'));
% validate field str2double returns NaN if textbox empty or has non-
numeric value
if isnan(EI)
    % test if field empty
    if isempty(get(handles.EI_editText,'String'))
        line{1}='EI cannot be empty (must be a positive real number)';
        msgbox(line,'Invalid value','warn');
        return
    else
        % field must be non-numeric
        line{1}='EI must be a positive real number';
        msgbox(line,'Invalid value','warn');
        return
    end
end
end

Fi = str2double(get(handles.Fi,'string'));
% validate field str2double returns NaN if textbox empty or has non-
numeric value
if isnan(Fi)
    % test if field empty
    if isempty(get(handles.Fi_editText,'String'))
        line{1}='Fi cannot be empty (must be a positive real number)';
        msgbox(line,'Invalid value','warn');
    end
end

```



```

        return
    else
        % field must be non-numeric
        line{1}='Fi must be a positive real number';
        msgbox(line, 'Invalid value', 'warn');
        return
    end
end

% % % Choosing the models that show GUI
if (a==1)
    % Model Newtonian model for single particle
    % % Choose Model - 1
    Code_Num_Model_Single(EI,H0,Fi);
elseif (a==2)
    % Model Maxwell model for single particle
    % % Choose Model - 1
    Code_Num_Model_Single(EI,H0,Fi);
elseif (a==3)
    % Mode2 Newtonian model for two interaction particles
    % % Choose Model - 3
    MH__Code_Numerical_Ch2(EI,H0,Fi);
else
    % Mode3 solid matrix model for parallel orientation
    % % Choose Model - 4
    MH__Code_Analytical_Ch4(H0,Fi);
end
guidata(hObject,handles);
% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function Models_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to Models (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
called
% Hint: popupmenu controls usually have a white background on Windows.
%         See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end
end

```

Приложение 4. Программный код, используемый для решения задач магнитной гипертермии в системе эллипсоидальных ферромагнитных частиц в ньютоновской жидкости, (глава 1, раздел 1.2, 1.3),

```

function Code_Num_Model_Single(EI,H0,Fi) %% Name file -- Model - 1 -
% % Magnetic hyperthermia in non-spherical particle in Newtonian fluid
% % % % consts values
X = 10; %% initial susceptibility of particulate material
Mr = 500; %% constant (residual) magnetisation of the particles
N0 = 4*3.14*10^-7; %% vacuum permeability

```

```

cp = 3.04*10^6; %% heat capacities (per unit volume) of the particle
material
cf = 1.941*10^6 ; %% heat capacities (per unit volume) of the carrier
fluid
T = 0.002; %m : magnetization time, tm

% -----
% % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % %
% evaluation the value of the particle shape
A = 10;
B = 2;
r = A/B; %% A/B>1
n1 = (1/(r^2-1))*((r/(r^2-1)^0.5)*log(r+(r^2-1)^0.5)-1);
D = 1/(3*n1); % particle shape factor
n2 = (1-n1)/2;
% arbitrary constants of system equations
a1 = -(1+n2*X)/T;
a2 = -X*H0/T;
b1 = -(1+n1*X)/T ;
b2 = -(n1*Mr*X)/T;
b3 = X * H0/T;
c1 = (6*EI*D)/(N0*H0);
C = (cp * Fi) + (cf * (1-Fi));
d1=(N0*H0*Fi)/(2*pi^2*C);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% % % looping steps
i = 1; %% initial index in looping
h= 0.5;% step interval
w0= 1; % initial w
w1= 1000; % maximum w
ns=floor((w1-w0)/h); %
resultNewtonian = zeros(ns-1,1); % array of integral

%%% Evaluation rate of temperature rise
for w= w0:h:w1

    averageNewtonian = 0; %% initial averageNewtonian
    Newtonian = 0; %% initial Newtonian

    for j=0:pi/60:2*pi
        % % % Runge kutta and numerical integration of the Newtonian fluid
        f2 = @(t2,z) [a1*z(1)+ a2*sin(z(3))*cos(w*t2);
            b1*z(2)+ b2 + b3*cos(z(3))*cos(w*t2);
            -(1/c1)*cos(w*t2)*(z(1)*cos(z(3))+(z(2)+Mr)*
            sin(z(3)))]];

        [t2,za] = ode45(f2,[0 2*pi/w],[0 0 j]);

        K=d1*w^2*trapz(t2,(za(:,2).*cos(za(:,3)) - za(:,1).
* sin(za(:,3)) + cos(za(:,3)).*Mr ).*sin(w*t2));% for calculating the
whole integral
        Newtonian = Newtonian + K; i%% summation of integral
    end
    averageNewtonian = Newtonian/(2*pi/(pi/60));
    resultNewtonian (i)= averageNewtonian;
    i=i+1; % indexing
end
end

```

```

%% % Plotting numerical results-
w= w0:h:w1;
plot(w,resultNewtonian,'k','linewidth',2)
xlabel('\omega, (1/сек)', 'FontSize',18, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k'
');
ylabel('<d\Theta/dt> / \phi, (Градус/сек)', 'FontSize',18,
'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k');
a=findobj(gcf); % get the handles associated with the current figure
allaxes=findall(a, 'Type', 'axes');
set(allaxes, 'FontWeight', 'Normal', 'FontSize',12);
% legend('numerical solution');
% hold on
% figure;
end

```

Приложение 5. Программный код для решения рассмотренных задач магнитной гипертермии в системе эллипсоидальных ферромагнитных частиц в модели максвелловской жидкости (глава 1, раздел 1.4),

```

function Code_Num_Model1_Single(EI,H0,Fi) %% Name file - Model - 2 --
%% % ----- Magnetic hyperthermia for singleparticle in Maxwell model
%% % some constants (N0, cp, cf) are defined in Appendix 3 and (X,
Mr,T) in Appendix 3, you should be noted in Consts
%% % these arbitrary constants (A,B,r,n1,D,n2,a1,a2,b1,b2,b3,c1,c,d1, )
are defined in Appendix 3,
Tv = 0.2; % time  $\tau_v$  of viscoelastic relaxation
%%-----step looping -----
i= 1;
h= 0.5; %% step interval
w0= 1; %% initial frequency magnetic field, w
w1= 1000; % maximum frequency magnetic field, w
ns=floor((w1-w0)/h); %
averageMaxwell = zeros(ns-1,1); % array of integral
%%-----
%%%% Evaluation rate of temperature rise (Maxwell Model in the case of
flied induced magnetization
%% solution of system of nonlinear differential equation by Runge
Kutta method, and numerical integration)
for w= w0:h:w1
    averageMaxwell = 0;%% initial averageMaxwell
    Maxwell = 0; %% initial Maxwell
    for j=0:pi/60:2*pi
        f = @(t,x) [a1*x(1)+ a2*sin(x(3))*cos(w*t);
                    b1*x(2)+ b2 + b3*cos(x(3))*cos(w*t);
                    ((1+Tv*a1)*x(1)*cos(w*t)*cos(x(3)) +
((x(2)+Mr) + ...
                    Tv*(b1*x(2)+b2))* sin(x(3))*cos(w*t) -
w*Tv*(x(1)*cos(x(3)))...
                    +(x(2)+Mr)*sin(x(3)))*sin(w*t) + 0.25*
Tv*(a2+b3)*cos(2*w*t)*cos(2*w*t)...
                    *sin(x(3))*sin(x(3)))/
(Tv*cos(w*t)*(x(1)*sin(x(3)) - (x(2)+Mr)*cos(x(3)))...
                    -c1)];
        [t,xa] = ode45(f,[0 2*pi/w],[0 0 j]);
    end
end

```

```

        I = d1*w^2*trapz(t, (xa(:,2).*cos(xa(:,3)) -
xa(:,1).*sin(xa(:,3)) + cos(xa(:,3)).*Mr ).*sin(w*t));% for
calculating the whole integral
        Maxwell= Maxwell+I;
    end
    averageMaxwell = Maxwell/(2*pi/(pi/60));
    resultMaxwell (i)= averageMaxwell; % preparing I vector
    i=i+1; % indexing
end
%%% Polloting the results
w= w0:h:w1;
plot(w,resultMaxwell,'k','linewidth',2)
xlabel('\omega, (1/cek)', 'FontSize',18, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k'
');
ylabel('<d\Theta/dt> / \phi, (Градус/cek)', 'FontSize',18, 'FontWeight',
'normal', 'Color', 'k');
a=findobj(gcf); % get the handles associated with the current figure
allaxes=findall(a, 'Type', 'axes');
set(allaxes, 'FontWeight', 'Normal', 'FontSize', 12);
% legend('numerical solution');
% hold on
% figure;
end

```

Приложение 6. Программный код, используемый для решения рассмотренных задач магнитной гипертермии с учетом взаимодействия феррочастиц (глава 2, раздел 2.1).

```

function MH_Code_Numical_Ch2(EI,H0,Fi)%% Name file--- Model - 3 --
% % % --- Interparticle interaction between two particles
% % some constants (N0, cp, cf) are defined in Appendix 3, you should
be noted in Consts
%% arbitrary constants
aa= 2.6*10^-8; %% aa radius of particles diameter, d=2aa
Mr= 1.0695*10^3;%% remenant magntization
psil = pi/4; %% angle between radius vector that connented betwewn two
particles and magnetic flied axes

%% m = 7*10^-20; %% magnetic moment of particle
% % aribtrary constants of system equations
V=(4/3)*pi*aa^3;%% volume of particle
c1 = (N0*H0*m)/(6*EI*V);
c2 = (N0*m^2)/(24*pi*EI*V);
C = (cp * Fi) + (cf *(1-Fi));
d1=(N0*H0*Fi)/(2*pi^3*C); %d1=(N0*H0*Fi)/(2*pi*n*C);
% % % % Evaluation the remenant magntization of nickile material
Mr = m/V;
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% looping steps
i = 1; %% initial index in looping
h= 1; % step interval
w0= 1; % initial w
w1= 2500; % maximum w
ns=floor((w1-w0)/h); %
averagefixedparticlelepsi = zeros(ns-1,1); % array of integral

```

```

% % %%% method of solution of system of nonlinear differential
equation for interaction two particles by Runge Kutta
% %%% method, and numerical integration
% %%% Evaluation rate of temperature rise
for w= w0:h:w1
    fixedparticle = 0;
    averagefixedparticleepsi = 0;
    for j = 0:pi/60:2*pi
        for k = 0:pi/60:2*pi
            f = @(t,x) [ -c1*sin(x(1))*cos(w*t) -
(c2/(2*aa)^(3))*(3*sin(x(1)-psil)*cos(x(2)-psil) - sin(x(1)-x(2)));
                        -c1*sin(x(2))*cos(w*t) -
(c2/(2*aa)^(3))*(3*cos(x(1)-psil)*sin(x(2)-psil) + sin(x(1)-x(2)))]];
            [t,xa] = ode45(f,[0 2*pi/w],[j k]);
            I = d1 * Mr * w^2*trapz(t, cos(xa(:,1)).*sin(w*t));%
for calculating the whole integral
            fixedparticle = fixedparticle + I; %% make the
summation (according to integration)
        end
    end
    averagefixedparticle = fixedparticle/(2*pi/(pi/20)); %%
make an average for all possible interval
    resultfixedparticle(i)=averagefixedparticle; %% preparing
the solutions in vectors
    i=i+1; % indexing
end
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%% Polotting results
w= w0:h:w1;
% figure1
plot(w,resultfixedparticle,'k','linewidth',2)
xlabel('\omega, (1/cek)', 'FontSize',18, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k
');
ylabel('<d\Theta/dt> / \phi,
(Градус/сек)', 'FontSize',18, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k');
a=findobj(gcf); % get the handles associated with the current
figure
allaxes=findall(a, 'Type', 'axes');
set(allaxes, 'FontWeight', 'Normal', 'FontSize',12);
% legend('numerical solution');
% hold on
End

```

Приложение 7. Программный код, используемый для решения задач магнитной гипертермии, продуцируемой ферромагнитными частицами в твердой среде при случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц (глава 3, раздел 3.4.2)

```

function MH_Code_Analytical_Ch4(H0,Fi) %% Name file --- Model 4 ----
% % % % ----- hyperthermia in random orientation axes -----
% % some constants (N0, cp, cf) are defined in Appendix 2, you should
be noted in Consts
aa= 1.0*10^-8; %% particle radius
kB = 1.38 *10^-23; %% Boltzmann const.

```

```

TT=300; % Absolute temperature
Mp= 5.1*10^5; % magnetic moment of magnetite
T = 0.002; %% it is relaxation time or \tau
V =(4/3)*pi*aa^3;
m= Mp*V;
ga2I= 4; %% Ratio between interaction magnetic energy and thermal
energy
a0 = (N0*m*H0)/(kB*TT);%% effective of magnetic field
mm=(m/V); %% in this case,we calculate d\tau/dt/\phi if not mm=m*Fi/V
C = (cp * Fi) + (cf *(1-Fi));
d=(N0*H0*a0*mm)/(2*C);
% % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % % %
i = 1;
h= 1; % step interval
w0= 1; % initial w
w1= 10^3*10; % maximum w
ns=floor((w1-w0)/h); %
randomI = zeros(ns-1,1); % array of integral

for w=w0:h:w1
    CI = (cp * Fi) + (cf *(1-Fi));
    dI = (N0*H0*a0*mm)/(2*CI);
    Brand2I= ((w*T)/(3*(1+(w*T)^2)))*(1+16*Fi*ga2I*
        ((1/(3*(1+(w*T)^2)))));
    randomI(i)= dI*w*Brand2I;
    i =i+1;
end
w=w0:h:w1;
%%-----
% % plotting the results of magnetic hyperthermia in parallel
orientation axes of particles at easy magnetization
plot(w,randomI,'k','linewidth',2);
xlabel('\omega, (1/cek)', 'FontSize',18, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k
');
    ylabel('<d\Theta/dt> / \phi, (градус/сек)',...
        'FontSize',18, 'FontWeight', 'normal', 'Color', 'k');
a=findobj(gcf); % get the handles associated with the current
%%figure
allaxes=findall(a, 'Type', 'axes');
set(allaxes, 'FontWeight', 'Normal', 'FontSize',12);
% legend('numerical solution');
% hold on
% figure;
end

```

Список литературы

- [1] Neel L. Effect of thermal Fluctuations on the magnetization of small particles // C.R. Acad. Sci. Paris, *Vol.* 228, (1949), Pp. 664.
- [2] Fortin J. P., Gazeau F., Wilhelm C. Intracellular heating of living cells through Neel relaxation of magnetic nanoparticles // *Eur. Biophys. J.*, *Vol.* 37, (2008), Pp. 223-228.
- [3] Подльцев А. Д., Лучерявая И. Н. Конечно-элементное моделирование магнитных и тепловых процессов при магнитно-жидкостной гипертермии биологических тканей // *Электрон. Моделирование*, Т. 32, №.1, (2010), С. 89-104.
- [4] Trahms L. Application of Magnetic Nanoparticles, Biomedical Application of Magnetic Nanoparticles // *Lecture Notes in Physics 763, Colloidal Magnetic Fluids* (Ed. S. Odenbach, 2009).
- [5] Lu A., Schmitd W., Vatoussevitch N., Bonnemann H., Spliethoff B., Tesche B. Nanoengineering of a Magnetically Separable Hydrogenation Catalyst // *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Vol.* 43, (2004), Pp. 4303-4306.
- [6] Gupla A. K., Gupla M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications // *Biomaterials.*, *Vol.* 26, (2005), Pp. 3995–4021.
- [7] Gleich B., Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles // *Nature Letters*, *Vol.* 435, (2005), Pp. 1214–1217.
- [8] Gilchrist R. K., Medal R., Shorey W. D., Hanselman R. C., Parrott J. C., Taylor C. B. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes // *Annals of Surgery*, *Vol.* 146, №. 4, (1957), Pp. 596-606.

- [9] Hergt R., Andra W., Ambly C. G., Hilger I., Kaiser W. A., Richter U., Schmidt H. G. Physical Limits of Hyperthermia Using Magnetite Fine Particles // *IEEE Transactions on Magnetics*, Vol. 34, №. 5, (1998), Pp. 3745-3754.
- [10] Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S. K., Dobson J., Applications of Magnetic Nanoparticles in Biomedicine // *Journal of Physics D: Applied Physics*, Vol. 36, №. 13, (2003), Pp. R167-R181.
- [11] Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles // *Biotechnology Journal*, Vol. 6, (2011), Pp. 1342–1347.
- [12] Ling-Yun Z., Jia-Yi L., Wei-Wei O., Dan-Ye L., Li L. , Li-Ya L., Jin-Tian T. Magnetic-mediated hyperthermia for cancer treatment: Research progress and clinical trials // *Chin. Phys. B*, Vol. 22, №. 10, (2013), Pp. 108104.
- [13] Van der Zee, J. Heating the patient: a promising approach // *Ann. Oncol.*, Vol. 13 (2002), Pp. 1173-84.
- [14] Ikeda, N., Hayashida, O., Kameda, H., Ito, H., Matsuda, T. Experimental study on thermal damage to dog normal brain // *International Journal Hyperthermia*, Vol. 10, №. 4, (1994), pp. 553-561.
- [15] Wust, P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., Rau B., Gellermann J., Riess H., Felix, R., Schlag, P. M, Hyperthermia in combined treatment of cancer // *Lancet. Oncol.*, Vol. 3 (2002), Pp. 487-97.
- [16] Abe K., Shiozawa N., Makikawa M. Hyperthermia system with thermoseed set in abdominal cavity and ac-magnetic field // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 29th Annual Conference*, (2007).
- [17] Landi G. T. Simple models for the heating curve in magnetic hyperthermia experiments // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 326, (2013), Pp. 14–21.
- [18] Ying H., Minoru S., Liu H., Ryutaro H., Zhigang S. A numerical coupling model to analyze the blood flow, temperature and oxygen transport in human breast tumor

- under laser irradiation // *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 36, (2006), Pp. 1336–1350.
- [19] Dutz S., Hergt R. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy // *International Journal Hyperthermia*, Vol. 29, №. 8, (2013), Pp. 790–800.
- [20] Cavalier, R., Ciocatto, E. C., Giovanel, B., Heidelbe, C., Johnson, R. O., Margotti, M., Mondovi, B., Moricca, G., Rossifan, A. Selective heat sensitivity of cancer cells, biochemical and clinical studies // *Cancer*, Vol. 20, №. 9, (1967), Pp.1351.
- [21] Stauffer P. R., Cetas, T. C., Fletcher, A. M., Deyoung, D. W., Dewhirst M. W., Oleson, J. R., Roemer R. B. Observations on the use of ferromagnetic implants for inducing hyperthermia // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 31, №. 1, (1984), Pp. 76-90.
- [22] Lin, J. C., Wang, Y. J. Interstitial microwave antennas for thermal therapy // *Int. J. Hyperthermia*, Vol. 3, №. 1, (1987), Pp. 37-47.
- [23] Lesieur, S., Grabielle-Madelmont, C., Menager, C., Cabuil, V., Dadhi, D., Pierrot, P., Edwards, K. Evidence of surfactant-induced formation of transient pores in lipid bilayers by using magnetic-fluid-loaded liposomes // *Journal of the American Chemical Society*, Vol.125, (2003), Pp. 5266–5267.
- [24] Markink E. M. Relaxation behaviour of spherical and cylindrical magnetic nanoparticles in liquid media // Master-Thesis, University of Twente, Netherlands (2012).
- [25] Ma, M., Wu, Y., Zhou, J., Sun, Y., Zhang, Y., Gu, N. Size dependence of specific power absorption of Fe_3O_4 particles in ac magnetic field // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 268, (2004), Pp. 33-39.
- [26] Glockl G., Hergt R., Zeisberger M., Dutz S., Nagel S., Weitschies W. The effect of field parameters, nanoparticle properties and immobilization on the specific heating power in magnetic particle hyperthermia // *J. Phys.: Condens. Matter*, Vol. 18, (2006), Pp. S2935–S2949.

- [27] Moroz P., Jones S. K., Gray B. N. Status of hyperthermia in the treatment of advanced liver cancer // *J. Surg. Oncol.*, Vol. 77, (2001), Pp. 259–69.
- [28] Armlio L. M., Brandt Y. L., Martthew D., Yadav S., Maestas S., Rivera A.. Iron Oxide Nanocrystals for Magnetic Hyperthermia Applications // *Nanomaterials*, Vol. 2, (2012), Pp. 134–46.
- [29] Nedeleu G. Magnetic nanoparticles impact on tumoral cells in the treatment by magnetic fluid hyperthermia // *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, Vol. 3, (2008), Pp. 103 -107.
- [30] Habash R., Bansal R., Krewski D., A.hafid H. Thermal therapy, part 1: An introduction to thermal therapy // *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, Vol. 34, (2006), Pp. 459–489.
- [31] Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O., Dieing A., Sreenivasa G., Kerner T., Felix R., Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia // *Critical Reviews in Oncology Hematology*, Vol. 43, (2002), Pp. 33-56.
- [32] Obaidat I. M., Issa B., Haik Y. Magnetic Properties of Magnetic Nanoparticles for Efficient Hyperthermia // *Nanomaterials*, Vol. 5, (2015), Pp. 63-89.
- [33] Koksharov Y. A. Magnetism of Nanoparticles: Effects of Size, Shape, and Interactions. *Magnetic Nanoparticles* // Ed.; Wiley-VCH: Berlin, Germany, 2009; Pp. 228–229.
- [34] Hahn G. M. Potential for therapy of drugs and hyperthermia // *Cancer Research*, Vol. 39. (1979), Pp. 2264–2268.
- [35] Fang W. Z., He X., Mao Z., Shen H. Magnetic-field induced chain-like assembly structures of Fe_3O_4 nanoparticles // *Europhysics Letters*, Vol. 77, (2007), Pp. 68004.
- [36] Yavuz, C. T., Mayo J. T., Yu W. W. Low-field magnetic separation of monodisperse Fe_3O_4 nanocrystals // *Science*, Vol. 314, (2006), Pp. 964-967.
- [37] Shiliomis M. L. Non-linear effects in suspension of ferromagnetic particles under action of a rotating magnetic field // *Sov. Phys.- Doklady*, Vol. 19 (1975), Pp. 686-687.

- [38] Levi A. C., Hobson R. F., Mccourt F. R. Magnetoviscosity of Colloidal Suspensions // *Canadian Journal of Physics*, Vol. 51, (1973), Pp. 180.
- [39] Mamiya H., Jeyadevan B. Hyperthermic effects of dissipative structures of magnetic nanoparticles in large alternating magnetic fields // *Scientific Reports* Vol. 157, (2013), Pp. 1-7.
- [40] Jordan A., Scholz R., Wust P., Fahling H., Felix R. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 201, (1999). Pp. 413-419.
- [41] Deatsch A. E., Evans B. A. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* Vol. 354, (2014), Pp. 163–172.
- [42] Berry C. C., Curtis A. S. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine // *J. Phys. D: Appl. Phys.*, Vol. 36, (2003), Pp. R198-R206.
- [43] Mehdaoui B., Tan R. P., Meffre A., Carrey J., Lachaize S., Chaudret B., Gougeon M., Chaudret B., Respaud M. Optimal Size of Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia: A Combined Theoretical and Experimental Study // *Advance Functional material*, Vol. 21, (2011), Pp. 4573–4581.
- [44] Pearce J., Giustini A., Stigliano R., Hoopes P. J. Magnetic Heating of Nanoparticles: The Importance of Particle Clustering to Achieve Therapeutic Temperatures // *Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine*, Vol. 4, (2014), Pp. 011007.
- [45] Dennis C., Ivkov R. Physics of heat generation using magnetic nanoparticles for hyperthermia // *International Journal of Hyperthermia* // Vol. 29, №. 8, (2013), Pp. 1-15.
- [46] Nedelcu G. Magnetic nanoparticles impact on tumoural cells in the treatment by magnetic fluid hyperthermia // *Digest J Nanomat Biost.*, Vol. 3, №. 3, (2008), Pp. 103–107.

- [47] Jiles D. Introduction to Magnetism and Magnetic Materials // Chapman and Hall, London, (1991).
- [48] Sharma M., Govind, A. Role of dipole-dipole interaction on the magnetic dynamics of anisotropic layered cuprate antiferromagnets // *Physica Status Solidi (B)*, Basic Research, *Vol.* 226, №. 1, (2001), pp. 193–202.
- [49] Lahonian M. Diffusion of Magnetic Nanoparticles Within a Biological Tissue During Magnetic Fluid Hyperthermia // Ch 4 in book ISBN 978-953-51-1129-0, Published: May 15, 2013 under CC BY 3.0 license. © The Author(s).
- [50] Park B., Koo B. S., Kim Y. K., Kim M. K. The induction of hyperthermia in rabbit liver by means of duplex stainless steel thermoseeds // *Korean J Radiol*, *Vol.* 3, (2002), Pp. 98-104
- [51] Raikher Yu. L., Stepanov V. I. Power losses in a suspension of magnetic dipoles under a rotating field // *Phys. Rev. E*, *Vol.* 83, (2011), Pp. 021401.
- [52] Raikher Yu. L., Stepanov V. I. Physical aspects of magnetic hyperthermia: Low-frequency ac field absorption in a magnetic colloid // *Journal Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol.* 368, (2014), Pp. 421–427.
- [53] Raikher Yu. L., Stepanov V. I. Energy Absorption by a Magnetic Nanoparticle Suspension in a Rotating Field // *Journal of Experimental and Theoretical Physics*, *Vol.* 112, №. 1, (2011), Pp. 173–177.
- [54] Kashevsky B. E., Kashevsky S. B., Korenkov V. S., Istomin Y. P., Terpinskaya T. I., Ulashchik V. S., Magnetic hyperthermia with hard-magnetic nanoparticles // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol.* 380, (2015), Pp. 335–340.
- [55] Raikher Yu. L., Stepanov V. I. Theory of Magneto-Inductive Hyperthermia under a Rotating Field // *American Institute of Physics Conference Proceedings*, 8th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, *Vol.* 1311, (2010), Pp. 298–304.
- [56] Mehdaoui B., Tan R. P., Meffre A., Carrey J., Lachaize S., Chaudret B., Respaud M. Increase of magnetic hyperthermia efficiency due to dipolar interactions in low-

anisotropy magnetic nanoparticles: Theoretical and experimental results // *Physical Review B*, Vol. 87, (2013), Pp. 174419.

- [57] Olabiyisia R. O., Odebiyi O. A., Ndanusa A., Momoh R. M. Modeling and Simulation of Hyperthermia as Cancer Treatment // *International Journal of Science and Technology*, Vol. 2. №. 8, (2012), Pp. 590-595.
- [58] Serantes D., Simeonidis K., Angelakeris M., Chubykalo-Fesenko O., Marciello M., Morales M., Daniel Baldomir, Martinez-Boubeta C. Multiplying Magnetic Hyperthermia Response by Nanoparticle Assembling // *J. Phys. Chem.*, Vol. 118, (2014), Pp, 5927–5934.
- [59] Sawicki B., Miaskowski A. Nonlinear higher-order transient solver for magnetic fluid hyperthermia // *Journal of Computational and Applied Mathematics*, Vol. 270, (2014), Pp. 143–151.
- [60] Conde-Leborán I., Serantes A., Baldomir D. Orientation of the magnetization easy axes of interacting nanoparticles: Influence on the hyperthermia properties // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 380, (2015), Pp. 321–324.
- [61] Pavel M., Gradinariu G., Stancu A., Study of the optimum dose of ferromagnetic nanoparticles suitable for cancer therapy using magnetic fluid hyperthermia // *IEEE Transactions on Magnetics*, Vol. 44, №. 11, (2008), Pp. 3205- 3208.
- [62] Zhang Ch., Johnson D.T., Brazel Ch. S. Numerical study of the multiregion bio-heat equation to model magnetic fluid hyperthermia (MFH) using low Curie temperature nanoparticles // *IEEE Transactions on Nanobioscience*, Vol. 7, №. 4, (2008), Pp. 267-275.
- [63] Dołęga D. M. Research on modeling of magnetic fluid hyperthermia // *Proceedings of the 3rd International Conference on E-Health and Bioengineering (EHB2011) 24th -26th November, 2011, Iași, Romania*, pp. 1-3 publisher IEEE.
- [64] Dołęga D., Barglik J. Computer modeling and simulation of radio frequency thermal ablation // *Proceedings of International Conference on Electromagnetic Field, Health and Environment. Coimbra, Portugal, May 2011.*

- [65] Stuesson C., S Andersson-Engels S. A mathematical model for predicting the temperature distribution in laser-induced hyperthermia. Experimental evaluation and applications // *Phys. Med. Biol.*, *Vol. 40*, (1995), Pp. 2037-2052.
- [66] Hergt R., Hiergeist R., Hilger I., Kaiser W.A., Lapatinikov Y., Margel S., Richter U. Maghemite nanoparticles with very AC-losses for application in RF-magnetic hyperthermia // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol. 270*, (2014), Pp. 345-357.
- [67] Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol. 252*, (2002), Pp. 370–374.
- [68] Shiliomis M. L., Lyubimova T. P., Lyubimova D. V. Ferrohydrodynamics: An essay on the progress of ideas // *Chem. Eng. Comm.*, *Vol. 67*, (1988), pp. 275.
- [69] Felderhof B. U. Nonlinear response of a dipolar system with rotational diffusion to a rotating field // *Phys. Rev. E*, *Vol. 66*, (2002), Pp. 051503.
- [70] Hergt R., Dutz S., Muller R., Zeisberger M., Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy // *J. Phys.: Condens. Matter*, *Vol. 18*, (2006), Pp. S2919.
- [71] Astefanoaei I., Dumitru I., Stancu A., Chiriac H. A thermo-fluid analysis in magnetic hyperthermia // *Chin. Phys. B*, *Vol. 23*, №. 4, (2014), Pp. 044401.
- [72] Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K., Johannsen M., Wust P., Nadobny J., Schirra H., Schmidt H., Deger S., Loening S., Lanksch W., Felix R. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol. 225*, (2001), Pp. 118–126.
- [73] Haase C., Nowak U. Role of dipole-dipole interactions for hyperthermia heating of magnetic nanoparticle ensembles // *Physical Review B*, *Vol. 85*, (2012), Pp. 045435.
- [74] Merigut G., Wandersman E., Dubois E., Cebers A., Gomes J. D., Demouchy G., Depeyrot J., Robert A., Ferzynski R. Magnetic fluids with tunable interparticle

- interaction: monitoring the under-field local structure // *Magneto hydrodynamics*, Vol. 48, (2012), Pp. 415-426.
- [75] Wang B. Rheology and Magnetolysis of Tumor Cells. Phd dissertation // Universite de Nice-Sophia Antipolis - UFR Sciences, France, (2012).
- [76] Chantrell R. W., Coverdale G. N., El-Hilo M., Grady K. Modelling of interaction effects in fine particle systems // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 157/8, (1996), Pp. 250–255.
- [77] Huke B., Lücke M, Magnetic properties of colloidal suspensions of interacting magnetic particles // *Rep. Prog. Phys.* Vol. 67, (2004), Pp. 1731–1768.
- [78] Nikiforov V. N. Magnetic induction hyperthermia // *Russian Physics Journal*, Vol. 50, №. 9, (2007), Pp. 913-924.
- [79] Thiesen B., Jordan A., Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia // *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 24, (2008), Pp. 467–474.
- [80] Shinkal M., Functional Magnetic Particles for Medical Application // *Journal of Bioscience and Bioengineering*, Vol. 94, №. 6, (2002), Pp. 606 - 613.
- [81] Laurent S., Dutz S., Häfeli U. O., Mahmoudi M. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles // *Advances in Colloid and Interface Science*, Vol. 166, (2011), Pp. 8–23.
- [82] Habash R.W., Bansa R., Krewski D., Alhafid H.T. Thermal therapy, Part III: Ablation techniques // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, Vol. 35 №. 1-2, (2007), Pp. 37-121.
- [83] Cebers A., Ozols M. Dynamics of an active magnetic particle in a rotating magnetic field // *Phys. Rev. E*, Vol. 73, (2006), Pp. 021505.
- [84] Felderhof B. U., Steady state magnetoviscosity of a dilute ferrofluid // *Magneto hydrodynamics*, Vol. 36, №. 4, (2000), Pp. 329-334.
- [85] Issa B., Obaidat, I.M, Albiss B.A, Haik Y. Magnetic nanoparticles: Surface effects and properties related to biomedicine applications // *Int. J. Mol. Sci.* Vol. 14, (2013), Pp. 21266–21305.

- [86] Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S. K., Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine // *J. Phys. D: Appl. Phys.*, *Vol. 36*, (2003), Pp. 67–81.
- [87] Xuman W., Hongchen G., Zhengqiang. Y. The heating effect of magnetic fluids in an alternating magnetic field // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol. 293*, (2005), Pp. 334–340.
- [88] Bozorth R. M. *Ferromagnetism* // Wiley, New York, (1993).
- [89] Ландау Л., Лифшиц Д. *Электродинамика сплошных сред*, // М. Наука, (1982).
- [90] Pokrovsky V. N. *Statistical Hydromechanics of Dilute Suspensions* // Nauka, Moscow, (1978). (In Russian).
- [91] Chevy L., Sampathkumar N. K., Cebers A., Berret J. F. Magnetic wire-based sensors for the microrheology of complex fluids // *Physical Review E*, *Vol. 88*, (2013), Pp. 062306.
- [92] Wilhelm C., Gazeau F., Cbacro J. Rotational magnetic endosome microrheology: Viscoelastic architecture inside living cells // *Physical Review E*, *Vol. 67*, (2003), Pp. 061908.
- [93] Salloum M., Ma R., Zhu L. Enhancement in treatment planning for magnetic nanoparticle hyperthermia: optimization of the heat absorption pattern // *International Journal of Hyperthermia*, *Vol. 25*, №. 4, (2009), Pp.311-323.
- [94] Tothova J., Kovac J. Kopcansky P., Rajnak M., Paulovicova K., Viscosity dependence of a magnetic fluid nanoparticles concentration // *Acta Physica Polonica A*, *Vol. 128*, (2014), pp. 178-179.
- [95] Vallejo-Fernandez G., Whear O., Roca A. G., Hussain S., Timmi J., Patel V., Grady K. O. Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles // *Journal of Physics D: Applied Physics*, *Vol. 46*, (2013), Pp. 312001-312006.
- [96] Serants D., Baldomir D., Martinez-Boubeta C., Simeonidis K., Angelakeris M., Natividad E., Casitro M., Mediano A., Chen D., Sanchez A., Balcells L., Nartinez B. Influence of dipolar interactions on hyperthermia properties of ferromagnetic particles // *J. Appl. Phys.*, *Vol. 108*, (2010), Pp. 073918.

- [97] Gubin S. P., Koksharov Yu. A., Khomutov G. B., Yurkov G. Yu. Magnetic nanoparticles: preparation, structure and properties // *Russian Chemical Reviews*, Vol. 74, №. 6, (2005), Pp. 489-520.
- [98] Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. *Механика. Теория поля*.// М. Наука, (1988).
- [99] Christensen R. M. *Mechanics of Composite Materials* // Dover Publications, (2005).
- [100] Silva A. C., Oliveira T. R., Mamani J. B., Malheiros S., Malavolta L., Pavon L. F., Sibov T. T., Amaro E., Tannu A., Vidoto L. G., Martins M. J., Santos R. S., Gamarra L. F. Application of hyperthermia induced by superparamagnetic iron oxide nanoparticles in glioma treatment // *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 6, (2011), Pp. 591–603.
- [101] Carrey, J., Mehdaoui, B., Respaud, M. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization // *J. Appl. Phys.* Vol. 109, (2011), Pp. 083921.
- [102] Shiliomis M. L. Effective viscosity of magnetic suspensions. // *Sov. Phys.- JETP*, Vol. 34, (1972), Pp. 1291-1294.
- [103] Patel R., Effect of temperature on rotational viscosity in magnetic nano fluids // *Eur. Phys. J. E*, Vol. 35, (2012), Pp. 109.
- [104] Kappiyoor R., Liangruksa M., Ganguly R., Puri I. K. The effects of magnetic nanoparticle properties on magnetic fluid hyperthermia // *Journal of Applied Physics*, Vol. 108, (2010), Pp. 094702.
- [105] Murase K., Takata H., Takeuchi Y., Saito S.. Control of the temperature rise in magnetic hyperthermia with use of an external static magnetic field // *Physica Medica*, Vol. 29, (2013), Pp. 624-630.
- [106] Soto-Aquino D., Rinaldi C. Nonlinear energy dissipation of magnetic nanoparticles in oscillating magnetic fields // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 393, (2015), Pp. 46–55.

- [107] Ahsen O. O., Yilmaz U., Aksoy M. D., Ertas G., Atalar E. Heating of magnetic fluid systems driven by circularly polarized magnetic field // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol.* 322, (2010), Pp. 3053–3059.
- [108] Landi G. T. Role of dipolar interaction in magnetic hyperthermia, *Physical Review B*, *Vol.* 89, (2014), Pp. 014403-6.
- [109] Buyevich Yu. A., Ivanov A. O., Equilibrium properties of ferrocolloids // *Physica A*, *Vol.* 190, (1992), Pp. 276- 294.
- [110] 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.
- [111] Berkov D. V., Iskakova L. Yu., Zubarev A. Yu, Magnetization dynamics of non-dilute ferrofluids // *Journal of Physics: Conference Series*, *Vol.* 149, (2009), Pp. 012104.
- [112] Martsenyuk M. A., Raikher Yu. L., Shliomis M. I. On the kinetics of magnetization of ferromagnetic particle suspensions // *Sov. Phys.-JETP*, *Vol.* 38, №. 2, (1974) Pp. 413-416.
- [113] Lévy M., Wilhelm C., Siaugue J., Horner O., Bacri J., Gazeau F. Magnetically induced hyperthermia: size-dependent heating power of $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles // *J. Phys.: Condens. Mat.*, *Vol.* 20, (2008), Pp. 204133.
- [114] Zubarev A. Yu., Iskakova L. Yu, Magnetic susceptibility of ferrocolloids with frozen texture // *Physical Review E*, *Vol.* 58, (1998), Pp. 6003.
- [115] Zubarev A. Yu., Iskakova L. Yu, Dynamical susceptibility of solid ferrocolloids // *Physical Review E*, *Vol.* 63, (2001), Pp. 061507.
- [116] Iskakova L. Yu, Zubarev A. Yu. Dynamical susceptibility of solidified dense ferrocolloids // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, *Vol.* 252, (2002), Pp. 74–76.
- [117] Stratton J. A. *Electromagnetic Theory* // McGraw-Hill, New York, (1941),

- [118] Odenbach S., Magnetovisous Effect in Ferrolfuids // Springer, (2002).
- [119] 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.
- [120] Cheng P. J., Liu K. C. Numerical analysis of Bio-heat transfer in a spherical tissue // Journal of Applied Sciences, Vol. 9 №. 5, (2009), Pp, 962-967.
- [121] Gervasio P., Saleri F., Quarteroni A, Scientific Computing with MATLAB and Octave // Springer -Verlag Berlin Heidelberg, (2010).
- [122] Introduction to Creating user interfaces in MATLAB// © COPYRIGHT 2000–2015 by The MathWorks, Inc, (2015).
- [123] Nasiruzzaman A. B. M. Using MATLAB to develop standalone graphical user interface (GUI) software packages for educational purposes // www.intechopen.com.
- [124] Lent C. S. Learning to program with Matlab: Building GUI tools // Wiley, United States of America, (2013).
- [125] Coombes K. R., Hunt B. R., Lipsman R. L., Osborn J. E., Stuck G. J. Differential Equations with MATLAB // John Wiley and Sons, (2000).
- [126] Moler C. B. Numerical Computing with MATLAB // Siam, (2004).
- [127] Gilat A. MATLAB: An introduction with Applications // John Wiley and Sons, (2004).

Список таблиц

1.1 Значения физических параметров, используемых при численных расчетах	29
2.1 Физические параметры, используемые при расчетах.....	52
4.1 Параметры модели, используемых при численных расчетах.....	96

Список иллюстраций

- 1.1 Схема организации магнитной гипертермии в биологической ткани.....21
- 1.2 Иллюстрация модели эллипсоидальной частицы во внешнем поле и используемой системы координат.....23
- 1.3 Скорость повышения температуры $\frac{d\theta}{dt}$ (в °C/сек) в зависимости от частоты ω магнитного поля для водной суспензии магнетитовых частиц29
- 1.4 То же, что на рис.1.3. Кривая 1 - частица имеет только постоянную остаточную намагниченность M_r ; кривая 2 – имеется как постоянная, так и индуцированная полем намагниченность.....30
- 1.5 Скорость повышения температуры в зависимости от частоты ω для частицы с намагниченностью, индуцированной полем. Цифры у кривых 1 и 2 характеризуют отношение большой и малой осей частиц $r = 5$ и $r = 8$ соответственно.....31
- 1.6 Зависимость скорости повышения температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты греющего поля ω для частиц с постоянной намагниченностью M_r ($m_x \equiv m_z \equiv 0$). Параметры системы и значение поля те же, что на рис.1.3. Кривая 1: частицы в ньютоновской жидкости ($\tau_v = 0$ сек). 2: то же в вязкоупругой жидкости ($\tau_v = 0.1$ сек).....34
- 1.7 То же, что на рис.1.6 для частиц с индуцируемой намагниченностью m . Кривые 1 и 2 соответствуют намагничиваемым частицам в ньютоновской и максвелловской жидкостях. Время вязкоупругой релаксации в максвелловской жидкости $\tau_v = 0.1$ сек.....35
- 1.8 Эллипсоидальная частица в упруго-вязкой среде под действием переменного магнитного поля.....37
- 1.9 Скорость роста температуры как функция частоты поля ω . Кривые 1 и 2 соответствуют коэффициенту упругости $k = 0.5$ ГПа и $k = 0$ соответственно; $M_r = 1000$ А/, $\eta = 10^{-3}$ Па.сек, $H_0 = 9 \cdot 10^3$ А/м..... 39
- 1.10 Скорость роста температуры как функция частоты поля ω . Кривая 1 - коэффициент вязкого крутящего момента $\eta = 1.5 \cdot 10^{-3}$ Па·сек; кривая 2 - $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па·сек....40
- 1.11 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω для частицы с нулевой начальной намагниченностью $M_r=0$. Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 1.32), кривая 2 – численное решение (уравнение (1.31, 1.16)); $\tau_m = 2 \cdot 10^{-3}$ сек.....42
- 1.12 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 1.32) кривая 1 – $r \gg 1$; кривая 3 – $r = 5$, кривая 5 – сферическая частица, $r = 1$. Численные результаты (уравнение (1.31, 1.16)) кривая 2 – $r \gg 1$, кривая 4 – $r = 5$, кривая 6 – сферическая частица, $r = 1$; $\tau_m = 2 \cdot 10^{-3}$ сек.....43

- 1.13 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω для эллипсоидальной частицы конечной начальной намагниченностью M_0 и нулевой индуцируемой намагниченностью ($\chi = 0$). Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 1.34) и численное интегрирование (1.35), кривая 2 – численное решение (уравнение (1.33, 1.35)).....44
- 2.1 Иллюстрация взаимодействующих частиц и используемой системы координат. H_0 – амплитуда осциллирующего поля.....49
- 2.2 Зависимость скорости роста температуры от частоты поля ω . Кривая 1 - частицы ориентированы вдоль поля ($\psi = 0$); кривая 2 – приближение невзаимодействующих частиц; кривая 3 - взаимодействующие частицы ориентированы вдоль направления поля ($\psi = \pi/4$); кривая 4 - частицы ориентированы перпендикулярно к полю ($\psi = \pi/2$). Расстояние между центрами двух магнитных частиц равно диаметру частицы.....53
- 2.3 Иллюстрация взаимного расположения частиц, соответствующих рис.2.2. (1) - частицы расположены вдоль магнитной поля ($\psi = 0$); (2) - приближение невзаимодействующих частиц; (3) - взаимодействующие частицы ориентированы вдоль направления поля ($\psi = \pi/4$); (4) - частицы ориентированы перпендикулярно к полю ($\psi = \pi/2$).....54
- 2.4 Скорость роста температуры как функция частоты поля ω ; кривая 1- $H_0 = 4 \frac{kA}{m}$; кривая 2- $H_0 = 4.5 \frac{kA}{m}$; $\psi = \frac{\pi}{4}$55
- 2.5 Зависимость среднего значения скорости роста температуры от частоты ω поля для трех величин концентрации. Кривая 1 - $\phi = 0.01$, кривая 2 - $\phi = 0.02$, кривая 3 - $\phi = 0.03$; $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м.....57
- 2.6 Средняя скорость роста температуры в зависимости от частоты ω поля. Кривая 1 – частицы вращаются и движутся в пространстве (уравнение (2.26)). Кривая 2 - частицы могут только вращаться, их пространственные положение фиксировано (уравнение (2.15)). Кривая 3 - приближение одиночных невзаимодействующих частиц. Параметры системы: $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м, $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па · с, $\phi = 1\%$ $a = 25$ нм60
- 2.7 Среднее значение скорости температуры в зависимости от частоты ω поля для трех значений концентрации частиц. Кривая 1 - $\phi = 3\%$, кривая 2 - $\phi = 2\%$, кривая 3 - $\phi = 1\%$. $H_0 = 4 \cdot 10^3$ А/м, $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па · сек, $a = 26$ нм.....61
- 2.8 Зависимость среднего значения скорости температуры от частоты ω поля. Кривая 1 соответствует вязкости $\eta = 1.0 \cdot 10^{-3}$ Па · сек, кривая 2 - $\eta = 1.2 \cdot 10^{-3}$ Па · се; $\phi = 1\%$, $a = 25$ нм.....62
- 3.1 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω . Кривая 1 - приближение не взаимодействующих частиц; кривая 2 – представленная модель взаимодействующих частиц. Параметры системы: $\phi = 10\%$; $\lambda = 1.3$. Диаметр частицы $d=10$ нм, $\kappa_0 = 0.8$. Несущая жидкость - вода.....71
- 3.2 Зависимость скорости подъема температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты ω поля. Кривая 1- $\kappa_0 = 0.6$, кривая 2- $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10\%$; $\lambda = 1.3$; $d = 10$ нм72
- 3.3 Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω для различных значений диаметра частиц d . $\phi = 10\%$. Кривая 1 – $d = 14$ нм; 2 - $d = 10$ нм; $\lambda = 1.3$, $\kappa_0 = 0.8$73

3.4	Скорость роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ как функция частоты поля ω . $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10\%$. Кривая 1 - $\lambda = 1.3$, кривая 2 - $\lambda = 3.6$	74
3.5	Зависимость скорости подъема температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω ; Кривая 1 - $D_r = 1.3 \cdot 10^6 \text{сек}^{-1}$, кривая 2 - $D_r = 3.9 \cdot 10^5 \text{сек}^{-1}$, кривая 3 - $D_r = 1.6 \cdot 10^5 \text{сек}^{-1}$; $\kappa_0 = 0.8$; $\phi = 10\%$; $\lambda = 1.3$	75
3.6	Зависимость скорости роста температуры $\frac{d\theta}{dt}$ от частоты поля ω . Кривая 1 – аналитическое решение (уравнение 3.15); кривая 2 – численное решение (уравнение (3.12, 3.14); $\kappa_0 = 0.1$	77
3.7	Иллюстрация ориентации осей легкого намагничивания частиц. а) оси всех частиц параллельны греющему магнитному полю \mathbf{H} ; б) случайная ориентация осей частиц .	78
3.8	Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля. кривые 1, 2, 3, являются результатом в данной модели с $\lambda = 4, 2, 1$ соответственно. Кривая 4 – приближение невзаимодействующих частиц ($\lambda = 0$); $c_p = 3.04 \cdot 10^6 \frac{\text{Дж}}{\text{м}^3\text{К}}$, $c_f = 1.941 \cdot 10^6 \text{Дж/м}^3\text{К}$, $T = 300 \text{ К}$, $\phi = 10\%$, $H_0 = 4 \cdot 10^3 \text{ А/м}$	83
3.9	Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля. Кривая 1- $\phi = 10\%$, кривая 2- $\phi = 8\%$. $\lambda = 4$, другие параметры системы такие же, как на рис.3.7.....	84
3.10	Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля. Кривая 1- $H_0 = 4.5 \cdot 10^3 \text{ А/м}$. Кривая 2- $H_0 = 4.0 \cdot 10^3 \text{ А/м}$; $\gamma = 4$, $\phi = 10\%$ и другие параметры системы такие же, как на рис.3.7.....	85
3.11	Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω поля. Кривая 1 соответствует случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц; кривая 2 – их параллельной ориентации. $\lambda = 4.0$; $\kappa_0 = 2.5$, $\phi = 10\%$	87
3.12	Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω поля для случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц. Кривая 1- $\lambda = 4$. Кривая 2- $\lambda = 2$; кривая 3- приближение не взаимодействующих частиц $\lambda = 0$ Амплитуда магнитного поля H_0 и радиус частицы a такие же, как на рис.3.7.....	88
3.13	Зависимость $\frac{d\theta}{dt}/\phi$ от частоты ω магнитного поля для случайной ориентации осей легкого намагничивания частиц для двух значений времени τ неелевской релаксации; 1: $\tau = 1.5 \cdot 10^{-3} \text{сек}$; 2: $\tau = 2.0 \cdot 10^{-3} \text{сек}$	89
4.1	Иллюстрация модели нагреваемой опухолевой области (I) отделенной от основной части (III) биологической ткани переходной областью с измененной структурой (II).....	92
4.2	Ячейки и узлы расчетной сетки в двумерном случае.....	94
4.3	$\Theta(r)$ против Рис. 4.3 $\Theta(r)$ против радиальной координаты r для реального времени. Кривая 1- $t = 450 \text{ сек}$, кривая 2- $t = 370 \text{ сек}$, кривая 3- $t = 235 \text{ сек}$, кривая 3- $t = 116 \text{ сек}$, кривая 3- $t = 62 \text{ сек}$; $P = 2 \cdot 10^6 \frac{\text{W}}{\text{м}^2}$	97
4.4а	$\Theta(r)$ как функция координаты r при $t = 1 \text{ сек}$, Кривая 1 шаг по времени -. $\Delta t = 1.5 \cdot 10^{-5} \text{ сек}$, кривая 2- $\Delta t = 1.4 \cdot 10^{-5} \text{ сек}$, кривая 2- $\Delta t = 1.3 \cdot 10^{-5} \text{ сек}$; $P = 2 \cdot 10^6 \frac{\text{W}}{\text{м}^2}$	97
4.4б.	То же, что на рис.4.4а для $t = 10 \text{ сек}$	98

4.5 $\Theta(t)$ зависимость температуры от времени t при разных значение интенсивность выделения тепла P . Кривая 1- $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$, кривая 2- $P = 1 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$	98
4.6 $\Theta(r, t)$ зависимость температуры от радиальной координаты r и времени t для различных значений схемы профиля; $\Delta t = 1.5 \cdot 10^{-5}$, сек $P = 2 \cdot 10^6 \frac{W}{M^2}$	99
5.1. Традиционно используемая блок-схема для описания физического явления	102
5.2. Используемая схема решения задач математических моделей магнитной гипертермии.....	103
5.3а. Отображение результатов расчётов, полученных для модели магнитной гипертермии в главе 2, раздел 2.2.....	107
5.3б. Представлен в главе 2 на рис 2.2, кривая 1 магнитное поле $H_0 = 4.5 \cdot 10^3 A/m$, кривая 2 - $H_0 = 4.0 \cdot 10^3 A/m$	108