

УДК 538.915:[615.831.7:616-006]

**СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИОЧАСТОТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ЗОЛОТА**

К.А. Молдосанов, П.В. Козлов

Выявлены факторы, определяющие эффективность нагревания наночастиц золота в биологической ткани радиочастотным излучением: оптимальный размер наночастиц, среднее расстояние между наночастицами и плотность состояний электронов на уровне Ферми золота.

Ключевые слова: радиочастотная гипертермия; наночастица; опухоль; биологическая ткань; соединение с тяжелыми фермионами

**GOLD-BASED NANOPARTICLES IN RADIOFREQUENCY HYPERTHERMIA:
WAYS FOR THE EFFICIENCY ENHANCEMENT**

K.A. Moldosanov, P.V. Kozlov

The article reveals the factors as the nanoparticles size, average distance between nanoparticles, and density of electronic states at the Fermi level of gold, that defining efficiency of heating gold nanoparticles in biological tissue by the radio-frequency radiation.

Key words: radio-frequency hyperthermia; nanoparticle; tumour; biological tissue; compound with heavy fermions.

Введение. В последнее время терапии с гипертермией, форме лечения рака при повышенной температуре (41–46 °С), уделяется большое внимание: ожидается, что она значительно снизит клинические побочные эффекты по сравнению с химио- и радиотерапией. Одна из форм гипертермии, радиочастотная (РЧ) гипертермия, осуществляется путем нагрева наночастиц золота, накопленных в опухоли, – либо переменным электрическим полем конденсатора, в поле которого находится опухоль, либо РЧ излучением. Золото для наночастиц выбрано благодаря его биосовместимости, а переменное электрическое поле и РЧ излучение используют благодаря их способности проникать в биологическую ткань на глубину, достаточную для осуществления гипертермии. Пионером применения наночастиц золота в РЧ гипертермии считается Канзиус [1]. Его прибор содержал конденсатор, в поле которого помещалась опухоль (полностью или частично) с накопленными в ней наночастицами золота. Этот метод нашел энтузиастов, выполнивших ряд исследований [2–9]. Однако в работе [10] было высказано сомнение в эффективности метода Канзиуса, а Хэнсон и др. [11] были более категоричны, утверждая, что нагреть наночастицы золота РЧ излучением до требуемых для гипертермии температур невозможно. Наблюдающееся сегодня противоречие мнений побудило нас исследовать факторы, способствующие повышению эффективности нагревания наночастиц.

Выбор оптимального размера наночастиц золота. Можно показать, что в рамках модели свободных электронов число атомов $N_{ат}$ в частице золота связано с энергетическим зазором ΔE между уровнем Ферми E_F и ближайшим к нему электронным уровнем выше E_F согласно формуле

$$N_{ат} \approx (4/3) \cdot E_F / \Delta E .$$

Учитывая, что золото имеет г.ц.к. структуру, легко оценить размер частицы. В элементарной г.ц.к. ячейке содержится 4 атома, поэтому число элементарных ячеек n в частице равно $n = N_{ат} / 4$. Если частица представляет собой кубик, то в ее ребре содержится $n^{1/3}$ ячеек, а в пространственной диагонали – $3^{1/2} \cdot n^{1/3}$ ячеек. Следовательно, при постоянной решетке золота a оценочный “диаметр” D частицы равен

$$D \approx 3^{1/2} \cdot n^{1/3} \cdot a = 3^{1/2} \cdot a \cdot (E_F / 3 \cdot \Delta E)^{1/3} .$$

У золота $E_F = 5,53$ эВ, $a = 0,408$ нм, соответственно:

$$D \approx 8,665 \cdot \Delta E^{-1/3} \text{ нм} \cdot \text{мэВ}^{1/3}, \tag{1}$$

где ΔE выражается в мэВ, а D – в нм.

В РЧ диапазоне нагревание наночастиц золота происходит благодаря взаимодействию электронов с электрическими полями – с приложенным полем в приборе Канзиуса или полем РЧ фотона, а также с электрическим полем акустического фона (в наночастицах, из-за малости их размера, корректнее использовать термин “вibrационная мода”). Электрическое поле вibrационной моды возникает при смещении колеблющихся ионов наночастицы из положения равновесия вследствие возникновения областей с более и менее тесным расположением ионов. Пусть δE – энергия, приобретаемая фермиевским электроном наночастицы в электрическом поле прибора Канзиуса или в поле РЧ фотона, а $E_{\text{вм}}$ – энергия акустической вibrационной моды. Если сумма энергий $\delta E + E_{\text{вм}} = \Delta E$, происходит возбуждение фермиевского электрона на уровень $E_{\text{F}} + \Delta E$. Возбужденный электрон, рассеиваясь на границе наночастицы (в интересующем нас диапазоне размеров наночастицы ее размер в несколько раз меньше длины свободного пробега электрона в золоте, 35 нм), возбуждает в ней вibrационную моду с энергией $\delta E + E_{\text{вм}} > E_{\text{вм}}$. В результате, наночастица приобретает энергию δE и нагревается. Приобретаемая наночастицей энергия тем выше, чем выше напряженность поля в приборе Канзиуса и частота применяемого РЧ излучения. Излучение верхнего края диапазона РЧ частот, допускаемых в медицине, обеспечивает более высокую эффективность нагревания наночастицы. В реальности приложенное электрическое поле в приборе Канзиуса или энергия РЧ фотона таковы, что $\delta E \ll E_{\text{вм}}$, поэтому $E_{\text{вм}} \approx \Delta E$, а размер наночастицы, в соответствии с соотношением (1), определяется энергией вibrационных мод, характерных для материала наночастицы, золота:

$$D \approx 8,665 \cdot E_{\text{вм}}^{-1/3}. \quad (2)$$

Для повышения интенсивности нагревания наночастицы в электрическом поле прибора Канзиуса или РЧ излучением в качестве вibrационных мод, участвующих в процессе поглощения энергии электрического поля или РЧ фотона, следует выбирать моды, численно доминирующие в спектре вibrационных мод золота.

Согласно работе [12], в объемном золоте доминируют фононы с энергиями в полосе 3–20 мэВ. Как показано в работе [13], в наночастицах золота спектр вibrационных мод наследует черты фононного спектра объемного золота, при этом частично заполняется область между двумя характерными пиками фононного спектра объемного золота. Поэтому для оценки оптимального размера наночастиц золота мы воспользуемся результатами [12], считая, что в наночастицах золота $E_{\text{вм}} \approx 3$ –20 мэВ. Тогда, согласно соотношению (2), наивысшую эффективность нагревания в приборе Канзиуса или в поле РЧ излучения будут иметь наночастицы золота размером от 3,2 до 6 нм.

Известные нам публикации подтверждают правильность этого вывода. В работе [5] исследовали нагрев золотых наночастиц размерами от 5 до 250 нм в приборе Канзиуса, используя электрическое поле частотой 13,56 МГц. Наибольшую эффективность нагревания имели наночастицы размером 5 нм, т. е. в пределах рассчитанного нами диапазона оптимальных размеров. В работе [14] золотые наночастицы так же нагревались электрическим полем частотой 13,56 МГц, и так же наиболее эффективно нагревались наночастицы размером 5 нм. Д. Ли и ее коллеги [10] исследовали нагрев наночастиц золота размером 20, 50 и 200 нм (т. е. больше оптимального размера) – в приборе Канзиуса и тоже на частоте 13,56 МГц – и не обнаружили нагревания наночастиц. В работе [15] на опухоль воздействовали энергией излучения частотой

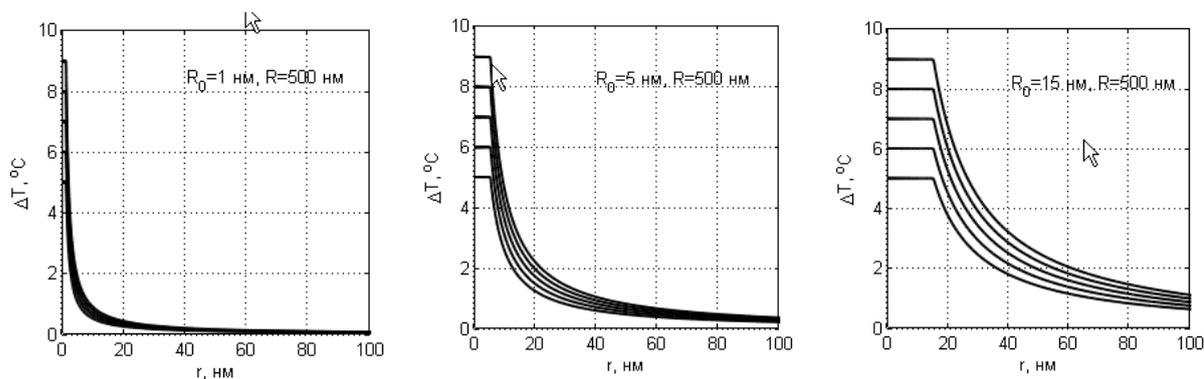


Рисунок 1 – Радиальные распределения температуры наночастиц золота с радиусами $R_0 = 1$ нм, 5 нм, 15 нм в сферической оболочке из биоткани радиусом 500 нм для пяти значений перепадов температуры ΔT (5°, 6°, 7°, 8°, 9 °С)

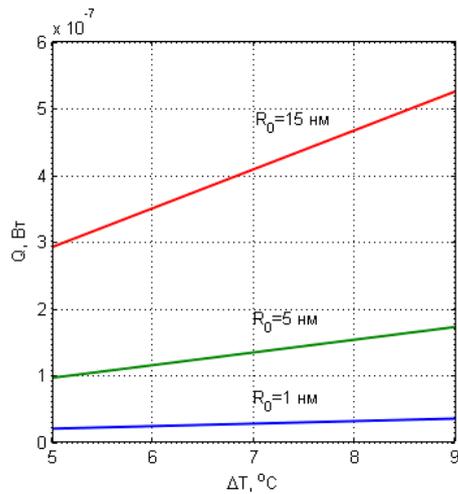


Рисунок 2 – Мощность Q , требуемая для нагревания наночастиц золота с радиусами $R_0 = 1$ нм, 5 нм, 15 нм в сферической оболочке из биоткани как функция перепада температуры ΔT

2,45 ГГц и использовали золотые наностержни диаметром 30 нм и длиной 60 нм. Противоопухольевый эффект не был получен, – очевидно, из-за больших размеров наночастиц. Таким образом, накопленные экспериментальные данные подтверждают наш вывод об оптимальном размере наночастиц золота 3,2–6 нм. Вывод же, сделанный в теоретической работе [11], по-видимому, неверен.

Моделирование нагревания наночастиц золота в биоткани. Численным методом линий [16] были рассчитаны параметры нагрева наночастиц золота с радиусами $R_0 = 1$ нм, 5 нм, 15 нм в сферической оболочке из биоткани радиусом $R = 500$ нм на температуры ΔT в $5^\circ, 6^\circ, 7^\circ, 8^\circ, 9^\circ$ $^\circ\text{C}$ относительно температуры биоткани, равной $(273,2 + 36,6)$ $\text{K} = 309,8$ K . Результаты представлены на рисунках 1–3. Метод расчета описан в работах [17, 18]. Хотя для РЧ гипертермии достаточно было рассчитать параметры нагрева в области радиусов наночастиц $\sim 1,25$ – $2,4$ нм, мы рассчитали их для более широкой области радиусов – это позволяет увидеть тенденции, и кроме того, полученные данные универсальны: они применимы и для лазерной

гипертермии, где размеры используемых наночастиц часто превышают диапазон 3,2–6 нм.

Из кривых рисунка 1 следует, что благодаря перекрытию температурных полей соседних наночастиц, участки опухоли в промежутках между наночастицами можно нагреть до температуры, достаточной для гипертермии ($41,6^\circ\text{C}$), если наночастицы нагреты на 9°C , а расстояния между наночастицами – следующие: для наночастиц радиусом 1 нм – около 4,5 нм; для наночастиц радиусом 5 нм – около 18 нм; а для наночастиц радиусом 15 нм – около 51 нм.

Из рисунка 2 видно, что: (а) порядок тепловых мощностей, которые должны выделиться в наночастице золота, чтобы обеспечить гипертермию, составляет доли микроватта; (б) мощность Q линейно зависит от перепада ΔT ; (в) соотношение мощностей для наночастиц разных радиусов равно соотношению их радиусов.

Из кривых рисунка 3 видно, что: (а) время нагрева, определяющее длительность импульсов, если облучать наночастицы импульсами, равно: 50 нс для наночастиц с радиусом 1 нм; 0,5 мкс для наночастиц с радиусом 5 нм и 0,8 мкс для наночастиц с радиусом 15 нм; (б) у наночастицы данного радиуса времена нагревания и охлаждения практически не зависят от перепада температуры ΔT .

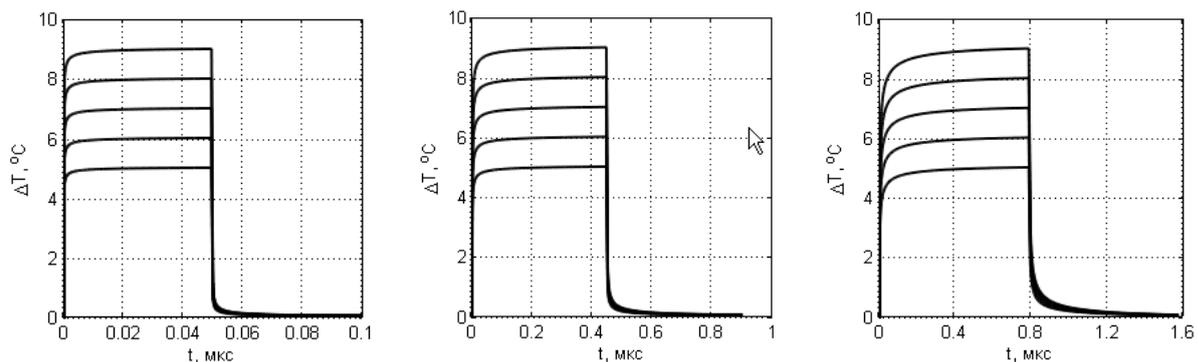


Рисунок 3 – Изменение температуры ΔT как функция времени нагрева/охлаждения t для наночастиц золота с радиусами $R_0 = 1$ нм, 5 нм, 15 нм (слева направо) в сферической оболочке из биоткани для пяти значений перепадов температуры ΔT ($5^\circ, 6^\circ, 7^\circ, 8^\circ, 9^\circ$ $^\circ\text{C}$)

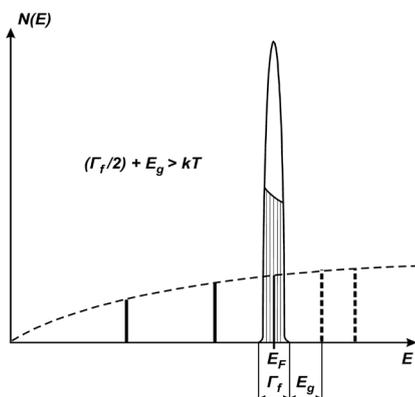


Рисунок 4 – Схема плотности электронных состояний как функция энергии электронов в наночастице из соединения с тяжелыми фермионами при комнатной температуре [20]. Вертикальными штриховыми линиями выше уровня Ферми E_F обозначены незанятые состояния легких электронов

Повышение вероятности рассеяния возбужденного фотоном электрона с передачей энергии вибрационной моде. В объемных соединениях с тяжелыми фермионами (СТФ) [19], таких как CePd_3 , CeAl_3 , CeCu_6 и др., при низких температурах ($\sim 10\text{--}100$ К), благодаря узкой и частично заполненной f-зоне электронов на уровне Ферми, плотность состояний на уровне Ферми значительно – на 2–3 порядка – выше, чем в простых металлах, что обеспечивает очень интенсивное рассеяние электронов. При комнатной температуре это свойство исчезает из-за размывания f-зоны фононами. Однако в *наночастицах* СТФ даже при комнатной температуре интенсивное рассеяние электронов и узкий f-пик могут быть сохранены [20]. Для этого наночастицы СТФ должны иметь энергетическую щель E_g между верхним краем f-зоны и ближайшим незанятым электронным уровнем в зоне легких электронов (рисунок 4), с условием $[(\Gamma_f/2) + E_g] > kT = 26\text{ мэВ}$. Такие наночастицы СТФ могут стать эффективными преобразователями электро-

магнитной энергии в теплоту для РЧ и длинноволновой части ТГц диапазона.

При комнатной температуре плотность состояний электронов в f-зоне качественно имеет вид, показанный на рисунке 4, где Γ_f – ширина f-зоны, $\Gamma_f \sim 10\text{--}100$ К (в энергетических единицах: $\Gamma_f \sim 8,7 \cdot 10^{-4}\text{--}8,7 \cdot 10^{-3}$ эВ). Кванты электромагнитного излучения способны возбудить f-электроны, если их энергии кратны (Γ_f/N) в диапазоне $\sim (\Gamma_f/N) - (\Gamma_f/2)$, где N – число атомов в частице СТФ.

При уменьшении числа N, энергетический зазор между электронными уровнями увеличивается как $\Delta E \sim E_F/N$ в зоне легких электронов и как $\Delta E_f \sim \Gamma_f/N$ в зоне тяжелых электронов. Тогда для того, чтобы сохранить f-зону, то есть, чтобы сумма энергий $[(\Gamma_f/2) + E_g]$ была больше, чем kT , число N должно удовлетворять неравенству: $N \leq E_F/kT$. Допустим, что $E_F \sim 10$ эВ. Тогда $N \leq 385$, и размер частицы составит несколько нанометров.

При $\Gamma_f \sim 8,7 \cdot 10^{-4} - 8,7 \cdot 10^{-3}$ эВ, величина ΔE_f лежит в диапазоне: $\Delta E_f \sim \Gamma_f/N \sim 2,3 \cdot 10^{-6} - 2,3 \cdot 10^{-5}$ эВ. Таким образом, f-электроны могут поглощать фотоны с энергиями, кратными $2,3 \cdot 10^{-6}$ эВ, – в диапазоне от $2,3 \cdot 10^{-6}$ до $4,3 \cdot 10^{-4}$ эВ; эти оценки – для нижнего значения Γ_f . Для верхнего значения Γ_f энергии фотонов, которые могут быть поглощены, кратны $2,3 \cdot 10^{-5}$ эВ, и лежат в диапазоне от $2,3 \cdot 10^{-5}$ до $4,3 \cdot 10^{-3}$ эВ. Эти энергии соответствуют частотам, занимающим диапазон от ~ 555 МГц до ~ 1 ТГц.

Существует соединение с тяжелыми фермионами CeCu_6 . Поскольку Au является гомологом Cu, можно предположить, что и гексаурид церия CeAu_6 [21, 22] может оказаться СТФ, однако он еще недостаточно изучен. В монокристаллах $\text{CeCu}_{6-x}\text{Au}_x$ [23] отмечена тенденция, что с ростом содержания Au, при $x < 0,25$, свойства, характеризующие степень тяжести фермионов в этом соединении, усиливаются. Но требуются более глубокие исследования, чтобы составить мнение о его применимости в гипертермии. Можно предположить, что помимо CeAu_6 , гексауриды и других редких земель, RAu_6 , могли бы оказаться СТФ, и к ним можно было бы применить рассмотренные качественные оценки. Если бы эта гипотеза подтвердилась, то благодаря пику плотности электронных состояний вблизи уровня Ферми, наночастицы RAu_6 интенсивно нагревались бы как РЧ, так и ТГц излучением. Так как в соединении RAu_6 доминирует золото, наночастицы из него могли бы быть нейтральны к биоткани и нашли бы применение в РЧ и ТГц гипертермии.

Заключение. Идея радиочастотного нагрева наночастиц золота в опухоли остается привлекательной вследствие свойства радиочастотного излучения глубоко проникать в организм пациента, что позволило бы осуществлять терапию глубоколежащих опухолей. Недостатком распространенного метода Канзиуса является низкая эффективность нагревания наночастиц золота электрическим полем частотой 13,56 МГц. Для повышения эффективности радиочастотной гипертермии предлагается применять: наночастицы золота с размерами 3,2–6 нм; радиочастотное излучение более высоких, чем 13,56 МГц, частот, допустимых для использования в медицине; наночастицы золота с повышенной плотностью состояний электронов на уровне Ферми, для чего предложена гипотеза о гипертермии с помощью наночастиц из гексауридов редких земель.

Литература

1. *Kanzius J.* Enhanced systems and methods for RF-induced hyperthermia. Патент США № 7510555, опубликован 31 марта 2009 г.
2. *Curley S.A. et al.* Noninvasive radiofrequency field-induced hyperthermic cytotoxicity in human cancer cells using cetuximab-targeted gold nanoparticles // *J. Exp. Ther. Oncol.* 2008. V. 7. P. 313–326.
3. *Gannon C.J. et al.* Intracellular gold nanoparticles enhance non-invasive radiofrequency thermal destruction of human gastrointestinal cancer cells // *J. Nanobiotechnol.* 2008. V. 6. P. 2.
4. *Cardinal J. et al.* Noninvasive radiofrequency ablation of cancer targeted by gold nanoparticles // *Surgery.* 2008. V. 144. P. 125–132.
5. *Moran C.H. et al.* Size-dependent Joule heating of gold nanoparticles using capacitively coupled radiofrequency fields // *Nano Research.* 2009. V. 2. P. 400–405.
6. *Cherukuri P., Glazer E.S., and Curley S.A.* Targeted hyperthermia using metal nanoparticles // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2010. V. 62. P. 339–345.
7. *Cherukuri P. and Curley S.A.* Use of nanoparticles for targeted, noninvasive thermal destruction of malignant cells // *Methods Mol. Biol.* 2010. V. 624. P. 359–373.
8. *Glazer E.S. et al.* Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles // *Clin. Cancer Res.* 2010. V. 16. P. 5712–5721.
9. *Glazer E.S. et al.* Pancreatic carcinoma cells are susceptible to noninvasive radio frequency fields after treatment with targeted gold nanoparticles // *Surgery.* 2010. V. 148. P. 319–324.
10. *Li D. et al.* Negligible absorption of radiofrequency radiation by colloidal gold nanoparticles // *J. Colloid Interface Sci.* 2011. V. 358. P. 47–53.
11. *Hanson G.W., Monreal R.C., and Apell S.P.* Electromagnetic absorption mechanisms in metal nanospheres: bulk and surface effects in radiofrequency-terahertz heating of nanoparticles // 2011. *J. Appl. Phys.* V. 109. P. 124306.
12. *Muñoz J.A. et al.* Electronic structure and vibrational entropies of fcc Au-Fe alloys // *Phys. Rev. B.* 2013. V. 87. P. 014301.
13. *Sun D.Y. et al.* Soft and hard shells in metallic nanocrystals // *Phys. Rev. B.* 2001. V. 63. P. 193412.
14. *Kruse D.E. et al.* A radio-frequency coupling network for heating of citrate-coated gold nanoparticles for cancer therapy: design and analysis // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 2011. V. 58. P. 2002–2012.
15. *Сироткина М.А. и др.* Изучение сочетанного воздействия энергии СВЧ и золотых наночастиц на опухоли в эксперименте // *Соврем. технол. мед.* 2012. № 4. С. 30–35.
16. *Schiesser W.E.* The Numerical Method of Lines: Integration of Partial Differential Equations, Academic Press, San Diego. 1991.
17. *Лелевкин В.М., Кудумбаев Э.Б., Козлов П.В., Кайрыев Н.Ж.* Моделирование микроволнового нагрева воды / под ред. В. М. Лелевкина. Бишкек: КРСУ, 2009. 161 с. ISBN 978-9967-05-589-6.
18. *Moldosanov K.A., Lelevkin V.M., Kozlov P.V., and Kaveev A.K.* Terahertz-to-infrared converter based on metal nanoparticles: potentialities of applications // *J. Nanophoton.* 2012. V. 6. P. 061716.
19. *Stewart G.R.* Heavy-fermion systems // *Rev. Mod. Phys.* 1984. V. 56. P. 755–787.
20. *Молдосанов К.А.* Наносплавы с тяжелыми фермионами как детекторы терагерцевого излучения // *РЭНСИТ: Радиоэлектроника. Наносистемы. Информационные технологии.* 2011. Т. 3. С. 102–105. ISSN 2218-3000.
21. *Moreau J.M. and Parthé E.* The crystal structures of the rare-earth hexaurides RAu₆ // *Acta Cryst. B.* 1974. V. 30. P. 1743–1748.
22. *Lomello M. et al.* Equilibres entre phases et mesure des enthalpies de formation à haute température dans le système Ce-Au. *MATERIAUX 2006*, 13–17 Novembre 2006 – Dijon, France.
23. *Schlager H.G. et al.* Magnetic ordering in CeCu_{6-x}Au_x single crystals: thermodynamic and transport properties // *J. Low Temp. Phys.* 1993. V. 90. P. 181.