

## **ВАЖНОСТЬ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ ИОНИЗОВАННЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ РАДИАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ**

*М. Л. Шматов*<sup>1</sup>

Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия

Представлена модель, согласно которой электрические поля находящихся в биологической ткани ионизованных наночастиц усиливают биологическое действие ионизирующего излучения. Модель основана на данных по усилению воздействия  $\gamma$ -излучения на биологические клетки статическими электрическими полями и оценках характерных напряженностей электрических полей ионизованных наночастиц в биологической ткани.

The model according to which the electric fields of ionized nanoparticles, placed in tissue, enhance the biological effect of ionizing radiation is presented. The model is based on the data on enhancement of the influence of  $\gamma$ -rays on biological cells by static electric fields and estimates of typical intensities of electric fields of ionized nanoparticles in biological tissue.

PACS: 87.50.-a; 87.53.-j; 87.53.Jw; 87.85.Rs

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время интенсивно изучаются эффекты, связанные с усилением биологического действия ионизирующего излучения при помощи наночастиц, вводимых в облучаемую ткань (см., например, [1–13] и библиографию, приведенную в этих работах). В некоторых экспериментах на мышах существенное усиление противоопухолевого действия протонов [5] и фотонов высоких энергий [11, 13] достигалось при малом, порядка  $10^{-5}$  г/см<sup>3</sup>, содержании золота в облучаемой ткани. Общепринятого объяснения столь сильного влияния наночастиц на результаты радиационной терапии пока не существует.

В экспериментах, описанных в работах [14–17], статические электрические поля с напряженностями 20–1250 В/см значительно усиливали действие  $\gamma$ -излучения на биологические клетки нескольких типов. Это усиление было объяснено как результат подавления репарации ДНК электрическим полем [14–17]. В настоящей статье рассмотрена возможность подобного действия электрических полей, возникающих вследствие ионизации находящихся в облучаемой ткани наночастиц.

---

<sup>1</sup>E-mail: M.Shmatov@mail.ioffe.ru

**НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭФФЕКТЫ,  
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИНТЕНСИВНОСТЬ И ВАЖНОСТЬ  
ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОЛЕЙ В БИОЛОГИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ**

Ограничимся рассмотрением электрических полей сферических наночастиц. В изотропной диэлектрической среде напряженность  $E$  электрического поля, создаваемого заряженным шаром вне себя, можно описать выражением

$$E[\text{В/см}] \approx 1,44 \cdot 10^{-7} \frac{N}{\varepsilon(R[\text{см}])^2}, \quad (1)$$

где  $N$  — отношение абсолютной величины заряда шара к абсолютной величине заряда электрона  $e$ ;  $\varepsilon$  — диэлектрическая проницаемость среды и  $R$  — расстояние от центра шара. Рассмотрим ситуацию, когда  $\varepsilon$  совпадает со статической диэлектрической проницаемостью воды  $\varepsilon_{\text{ws}}$  при температуре  $T = 36,5^\circ\text{C} = 309,65\text{ К}$ . Согласно данному выбору

$$\varepsilon \approx 74,21 \quad (2)$$

[18]. Из выражений (1) и (2) следует, что

$$R[\text{нм}] \approx 440,5 \sqrt{\frac{N}{E[\text{В/см}]}}, \quad (3)$$

Формула (3) дает, например, что

$$R(E \geq 10^3 \text{ В/см}, N = 1) \leq 13,9 \text{ нм}, \quad (4)$$

$$R(E \geq 10^2 \text{ В/см}, N = 3) \leq 76,3 \text{ нм}. \quad (5)$$

Наночастицы, находящиеся в воде или биологической ткани, могут обладать постоянным электрическим зарядом [7, 19]. Положительный электрический заряд наночастицы может возникнуть или увеличиться в результате воздействия ионизирующего излучения (см., например, [2, 4, 5, 8, 11, 12]). Неравенства (4), (5) и результаты, представленные в работах [8, 9, 14–17, 20], позволяют предположить, что, если экранирование электрических полей наночастиц достаточно слабо, эти поля могут усилить биологическое действие ионизирующего излучения в окрестностях наночастиц даже при малых значениях  $N$ . Это связано с тем, что относительное изменение  $\Delta D_r$  физической дозы вследствие наличия наночастицы составляет биологически значимую величину порядка  $10^{-2}$  и выше [21–23] только на довольно малых расстояниях от наночастицы. Так, например, используя результаты численного моделирования протонного облучения взвеси золотых наночастиц радиусом 25 нм в воде из работы [8], можно показать, что при энергии протона  $\varepsilon_p = 150$  МэВ и расстоянии от наночастицы  $d = 1$  и 10 нм  $\Delta D_r \approx 3,3 \cdot 10^{-2}$  и  $2,0 \cdot 10^{-2}$  соответственно, а при  $\varepsilon_p = 10$  МэВ  $\Delta D_r(d = 1 \text{ нм}) \approx 5,9 \cdot 10^{-2}$ ,  $\Delta D_r(d = 10 \text{ нм}) \approx 4,3 \cdot 10^{-2}$  [9, 20]. Таким образом, размеры области биологически значимого увеличения физической дозы вблизи наночастицы могут быть сопоставимы с размерами области, в которой напряженность электрического поля этой наночастицы при  $N$  порядка единицы составляет величину порядка  $10^2$ – $10^3$  В/см.

Очевидно, что увеличение  $N$  приведет к увеличению  $R$ , соответствующего фиксированной величине  $E$ . Следует, однако, подчеркнуть, что согласно оценке, представленной

ниже, характерная длина  $l_s$  экранирования статического электрического поля в биологической клетке составляет величину порядка 1 нм. Таким образом, при любых  $N$  область повреждения и последующей репарации ДНК может подвергнуться воздействию статического или сравнительно медленно изменяющегося электрического поля наночастицы с  $E$  порядка 100–1000 В/см, только если расстояние между этой областью и наночастицей не превышает нескольких нанометров или реальная величина  $l_s$  значительно превосходит результат оценки. Последнее имеет место в случае, если плотность ионов в обсуждаемой области значительно меньше величины, используемой при оценке. В любом случае, по крайней мере в некоторых ситуациях, биологическое действие ионизирующего излучения может быть заметно усилено статическим электрическим полем с  $E$  порядка 10 В/см [14–17].

При оценке  $l_s$  предположим, что концентрация ионов в области экранирования электрического поля такая же, как концентрация ионов в водном растворе NaCl со статической (или, другими словами, низкочастотной) проводимостью  $\sigma_s = 0,7$  См/м при  $T = 36,5$  °С. Данная величина  $\sigma_s$  приблизительно совпадает с низкочастотной проводимостью человеческой крови [24]. Обозначим концентрации ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в растворе как  $n_{\text{Na}}$  и  $n_{\text{Cl}}$ . Очевидно, что  $n_{\text{Na}} = n_{\text{Cl}}$ . При выбранной температуре подвижности  $\mu_{\text{Na}}$  и  $\mu_{\text{Cl}}$  ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в растворе составляют приблизительно  $6,5 \cdot 10^{-8} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1}$  и  $9,8 \cdot 10^{-8} \text{ м}^2 \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1}$  соответственно [18]. Используя эти параметры и формулу  $n_{\text{Na}} = \sigma_{\text{st}} / [(\mu_{\text{Na}} + \mu_{\text{Cl}}) e]$  [18, 25], мы получаем

$$n_{\text{Na}} = n_{\text{Cl}} \approx 2,68 \cdot 10^{19} \text{ см}^{-3}. \quad (6)$$

В рассматриваемой ситуации дебаевский радиус  $l_D$  описывается выражением

$$l_D[\text{см}] \approx 4,88 \sqrt{\frac{\varepsilon T[\text{К}]}{n_{\text{Na}}[\text{см}^{-3}]}}$$

(см., например, [19, 25–28]). Подстановка выражений (2), (6) и выбранного значения  $T$  в эту формулу дает  $l_D \approx 1,43$  нм и  $(4\pi/3) r_D^3 n_{\text{Na}} \approx 0,327$ . Так как последняя величина меньше единицы,  $l_s$  отличается от  $l_D$  и может быть приближенно рассчитана по формуле  $l_s \approx n_{\text{Na}}^{-1/3}$  [29], что дает  $l_s \approx 3,3$  нм. Таким образом, выражение (6) соответствует физически существенному экранированию статического электрического поля (см. также неравенства (4), (5), соответствующие отсутствию экранирования).

Когда время  $t$  после возникновения или дополнительной ионизации ионизированной наночастицы приблизительно совпадает с максвелловским временем  $\tau_M$  или не превышает его, экранирование электрического поля этой наночастицы сравнительно слабо. Максвелловское время равно  $\varepsilon_0 \varepsilon_M / \sigma_M$ , где  $\varepsilon_0$  — электрическая постоянная,  $\varepsilon_M$  и  $\sigma_M$  — эффективные значения диэлектрической проницаемости и проводимости соответственно, характеризующие экранирование (см., например, [25, 26]). Полагая, что  $\varepsilon_M \approx 70$  и  $\sigma_M \approx \sigma_s$ , мы получаем  $\tau_M \approx 9 \cdot 10^{-10}$  с. По крайней мере в некоторых ситуациях полная продолжительность нескольких стадий процесса репарации ДНК составляет приблизительно 1 нс [30, 31]. Таким образом, сравнительно слабое экранирование электрического поля в процессе формирования экранирующего слоя может оказаться биологически важным.

Выбор  $\varepsilon_M$  оправдан полученной величиной  $\tau_M$  и следующим. Зависимость диэлектрической проницаемости воды  $\varepsilon_w$  от частоты электрического поля  $\omega$  определяется выражением

$$\varepsilon_w \approx 3 + \frac{\varepsilon_{ws} - 3}{1 + (\omega\tau_r)^2}, \quad (7)$$

где  $\tau_r$  — время диэлектрической релаксации воды [32–35]. При  $T = 36,5^\circ\text{C}$   $\tau_r \approx 7,0 \cdot 10^{-12}$  с (см., например, [18, 33, 35]). Используя эту величину и формулы  $\omega \approx 1/\tau_M$ , (2) и (7), мы получаем  $\varepsilon_w \approx \varepsilon_{ws} \approx 74,21$ . Таким образом, выбранное значение  $\varepsilon_M \approx 70$  обеспечивает надежную оценку нижней границы  $\tau_M$ .

Проблемы важности экранирования статического электрического поля в экспериментах, описанных в работах [14–17], требуют дополнительного исследования. Возможно, что в этих экспериментах области повреждения и репарации ДНК подвергались воздействию электрических полей с напряженностями значительно ниже величин, представленных в статьях, даже в том случае, если экранирование этих полей было слабее описанного выше. Если данное предположение верно, биологически значимые напряженности статических электрических полей в областях повреждения и репарации ДНК довольно малы.

Области повреждения и репарации ДНК подвергаются воздействию хаотических электрических полей движущихся ионов натрия, хлора и других компонентов биологической ткани. Оценка характерных интенсивностей  $E_r^{\text{pl}}$  этих полей и анализ их биологической важности также требуют дополнительного исследования. Так, например, характерная напряженность  $E_r^{\text{pl}}$  хаотического электрического поля в полностью ионизированной водородной плазме может быть оценена как  $E_r^{\text{pl}}[\text{В/см}] \approx 2,16 \cdot 10^{-6}(n_e[\text{см}^{-3}])^{2/3}$ , где  $n_e$  — концентрация электронов [36] (отметим, что в книге [36] для описания этого поля используется термин «микрополе»). Полагая, что

$$E_r \approx E_r^{\text{pl}}(n_e = n_{\text{Cl}})/\varepsilon, \quad (8)$$

и используя выражения (2), (6), мы получаем  $E_r \approx 2,6 \cdot 10^5$  В/см. Этот результат и даже  $E_r$ , соответствующие выражениям (2), (8) и некоторым значениям  $n_{\text{Cl}} \ll 2,68 \cdot 10^{19}$  см<sup>-3</sup>, значительно превышают напряженности статических электрических полей в экспериментах, описанных в работах [14–17]. Возможно, что биологическая значимость хаотических полей сравнительно мала вследствие зависимости биологического действия электрического поля от его частоты. Возможно, однако, что уравнение (8) неприменимо для оценки  $E_r$  вследствие гидратации ионов, эффектов, связанных с электрическими зарядами компонентов клетки, и других причин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, представленные в работах [14–17] и выше, позволяют предположить, что по крайней мере в некоторых случаях усиление биологического действия ионизирующего излучения наночастицами (см., например, [1–5, 8, 11, 13]) частично обусловлено подавлением репарации ДНК электрическими полями наночастиц. В некоторых случаях могут быть важны статические электрические поля наночастиц, однако кратковременно существующие электрические поля, возникающие вследствие ионизации наночастиц в результате облучения, представляются особенно важными ввиду сравнительно больших  $N$

(см., например, [2, 4, 5, 8, 11, 12]), локализации этих полей непосредственно в области, подвергающейся воздействию испускаемых наночастицами электронов, и сравнительно слабого экранирования при малых  $t$ . Также могут быть важны малость  $\varepsilon_w$  при малых  $t$  (см. уравнение (7) и [32–35]) и экранирование металлическими наночастицами электрических полей, возникающих при повреждении ДНК (см. [14–17]). Отметим, что в работе [10] было сделано предположение о важности энергии, передаваемой наночастицам в результате облучения. Эта гипотеза соответствует как увеличению эффективности использования наночастиц в экспериментах по протонной терапии опухолей мышей при увеличении характерных значений  $\varepsilon_p$  (см. [5]), так и предположению о важности вышеупомянутых кратковременно существующих электрических полей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chithrani D. B. et al. Gold Nanoparticles as Radiation Sensitizers in Cancer Therapy // Rad. Res. 2010. V. 173. P. 719–729.
2. Hainfeld J. F. et al. Gold Nanoparticles Enhance the Radiation Therapy of a Murine Squamous Cell Carcinoma // Phys. Med. Biol. 2010. V. 55. P. 3045–3049.
3. McMahon S. J. et al. Nanodosimetric Effects of Gold Nanoparticles in Megavoltage Radiation Therapy // Radiother. Oncol. 2011. V. 100. P. 412–416.
4. Porcel E. et al. Photosensitization of Plasmid-DNA Loaded with Platinum Nano-Particles and Irradiated by Low Energy X-Rays // J. Phys.: Conf. Ser. 2011. V. 261. P. 012004.
5. Kim J.-K. et al. Enhanced Proton Treatment in Mouse Tumors through Proton Irradiated Nanoradiator Effects on Metallic Nanoparticles // Phys. Med. Biol. 2012. V. 57. P. 8309–8323.
6. Amato E., Italiano A., Pergolizzi S. Gold Nanoparticles as a Sensitising Agent in External Beam Radiotherapy and Brachytherapy: A Feasibility Study through Monte Carlo Simulation // Intern. J. Nanotechnol. 2013. V. 10. P. 1045–1054.
7. Sicard-Roselli C. et al. A New Mechanism for Hydroxyl Radical Production in Irradiated Nanoparticle Solutions // Small. 2014. V. 10. P. 3338–3346.
8. Lin Y. et al. Comparing Gold Nano-Particle Enhanced Radiotherapy with Protons, Megavoltage Photons and Kilovoltage Photons: A Monte Carlo Simulation // Phys. Med. Biol. 2014. V. 59. P. 7675–7689.
9. Vernimmen F., Shmatov M. L. Gold Nanoparticles in Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations // J. Biomaterials Nanobiotechnol. 2015. V. 6. P. 204–212.
10. Shmatov M. L. An Expected Increase in the Efficiency of Antiproton Cancer Therapy with the Use of Gold Nanoparticles // Phys. Med. Biol. 2015. V. 60. P. N383–N390.
11. Wolfe T. et al. Targeted Gold Nanoparticles Enhance Sensitization of Prostate Tumors to Megavoltage Radiation Therapy *In Vivo* // Nanomedicine. 2015. V. 11. P. 1277–1283.
12. Verkhovtsev A. V., Korol A. V., Solov'yov A. V. Revealing the Mechanism of Low-Energy Electron Yield Enhancement from Sensitizing Nanoparticles // Phys. Rev. Lett. 2015. V. 114. P. 063401.
13. Schuemann J. et al. Roadmap to Clinical Use of Gold Nanoparticles for Radiosensitization // Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2016. V. 94. P. 189–205.
14. Arruda-Neto J. D. T. et al. Static Electric Fields Interfere in the Viability of Cells Exposed to Ionising Radiation // Intern. J. Rad. Biol. 2009. V. 85. P. 314–321.
15. Arruda-Neto J. D. T. et al. The Role Played by Endogenous and Exogenous Electric Fields in DNA Signaling and Repair // DNA Repair. 2010. V. 9. P. 356–357.

16. *Moron M. et al.* Cancer Cells Jointly Exposed to Gamma-Radiation and Electric Field Develop S-Phase Arrest // *WebmedCentral Biology*. 2011. V. 2, No. 9. P. WMC001154.
17. *Arruda-Neto J. D. T.* Sensing of DNA Damage, Instantly Activation of Repairing Proteins and Radio Sensitizers — A Biophysical Model // *MOJ Proteomics Bioinform*. 2015. V. 2, No. 5. P. 00063.
18. Кошкин Н. И., Ширкевич М. Г. Справочник по элементарной физике. 9-е изд. М.: Наука, 1982. 208 с.
19. Фейнман Р., Лейтон Р., Сэндс М. Фейнмановские лекции по физике. Вып. 5. 2-е изд. М.: Мир, 1977. 304 с.
20. *Shmatov M. L.* About the Optimum Definition of the Dose Enhancement Factor Describing the Local Effect of the Nanoparticles in Proton Therapy. Preprint of Ioffe Inst. No. 1812. St. Petersburg, 2015. 6 p.
21. *Goodman G. B. et al.* Pion Therapy at TRIUMF. Treatment Results for Astrocytoma Grades 3 and 4: A Pilot Study // *Radiother. Oncol*. 1990. V. 17. P. 21–28.
22. *Suit H.* The Gray Lecture 2001: Coming Technical Advances in Radiation Oncology // *Intern. J. Rad. Oncol. Biol. Phys*. 2002. V. 53. P. 798–809.
23. Хорошков В. С. Эволюция технологий лучевой терапии: от рентгена к адронам // *ЯФ*. 2006. Т. 69. С. 1760–1779.
24. Вендик И. Б. и др. Беспроводной мониторинг параметров состояния биологических объектов в микроволновом диапазоне (обзор) // *ЖТФ*. 2016. Т. 86, № 1. С. 3–26.
25. Сивухин Д. В. Общий курс физики. Т. III. Электричество. М.: Наука, 1977. 688 с.
26. Бонч-Бруевич В. Л., Калаишиков С. Г. Физика полупроводников. М.: Наука, 1977. 672 с.
27. Смит Р. Полупроводники. 2-е изд. М.: Мир, 1982. 560 с.
28. Райзер Ю. П. Физика газового разряда. 3-е изд. Долгопрудный: Издат. дом «Интеллект», 2009. 736 с.
29. Якубов И. Т. Неидеальная плазма // *Физ. энцикл.* / Гл. ред. А. М. Прохоров. Т. 3. С. 252–254. М.: Большая Рос. энцикл., 1992.
30. *Liu Z. et al.* Dynamics and Mechanism of Cyclobutane Pyrimidine Dimer Repair by DNA Photolyase // *PNAS*. 2011. V. 108. P. 14831–14836.
31. *Stuchebrukhov A.* Watching DNA Repair in Real Time // *Ibid*. P. 19445–19446.
32. *Samuel A. H., Magee J. L.* Theory of Radiation Chemistry. II. Track Effects in Radiolysis of Water // *J. Chem. Phys*. 1953. V. 21. P. 1080–1087.
33. Киттель Ч. Элементарная физика твердого тела. М.: Наука, 1965. 368 с.
34. Седунов Б. И., Франк-Каменецкий Д. А. Диэлектрическая проницаемость биологических объектов // *УФН*. 1963. Т. 79. С. 617–639.
35. Маленков Г. Г. Вода // *Физ. энцикл.* / Гл. ред. А. М. Прохоров. Т. 1. С. 294–297. М.: Сов. энцикл., 1988.
36. Арцимович Л. А. Элементарная физика плазмы. 3-е изд. М.: Атомиздат, 1969. 192 с.

Получено 25 августа 2016 г.