

ДОЗИМЕТРИЯ МИЛЛИМЕТРОВЫХ ВОЛН ПРИ ОБЛУЧЕНИИ МОНОСЛОЕВ КЛЕТОК

© 2017 г. С.И. Алексеев, М.В. Жадобов*, Е.Е. Фесенко (мл.), Е.Е. Фесенко

Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пушино Московской области, ул. Институтская, 3;

**Институт электроники и телекоммуникаций, Национальный центр научных исследований,
35042, Рен, ул. Г. Леклерк, 263, Франция*

E-mail: stan.alexeev@gmail.com

Поступила в редакцию 13.12.16 г.

Рассчитаны удельная поглощаемая мощность, амплитуда электрического поля и плотность потока мощности миллиметровых волн в клеточном монослое, расположенном в луночных планшетах или чашках Петри. Показано пониженное поглощение мощности облучения в клеточном слое по сравнению с раствором. Наличие клеток приводит к незначительному повышению амплитуды электрического поля в среде. Диэлектрик дна лунки или чашки Петри играет роль согласующей пластины, приводящий к сложной картине частотной зависимости коэффициента отражения по мощности и удельной поглощаемой мощности.

Ключевые слова: удельная поглощаемая мощность, коэффициент отражения, диэлектрическая проницаемость клеток.

Развитие технологий в области миллиметровых волн (ММВ) открывает широкие возможности по их применению в беспроводной коммуникации, в медицине и военной области. В связи с этим возрастает внимание к биологическому действию ММВ. Эффекты ММВ изучаются практически на всех уровнях организации организма [1].

При исследовании воздействия ММВ на клеточном уровне обычно используются адгезивные клетки, прикрепленные ко дну лунок в культуральных многолуночных планшетах или в чашках Петри [2]. Вследствие малой глубины проникновения ММВ в питательную среду облучение клеток осуществляется со стороны дна лунки или чашки Петри [3–5]. Толщина монослоя клеток, равная в среднем диаметру клеток, составляет около 3–10 мкм. Вызывает определенные трудности определение поглощенной мощности в таком тонком слое клеток. Традиционно облучение характеризуется плотностью потока мощности (ППМ) и удельной поглощаемой мощностью (УПМ). Вследствие наличия пластикового дна ППМ, достигающая слоя клеток, будет зависеть от диэлектрических свойств пластика. Поэтому характеристика мощности облучения, основанная только на падающей ППМ, будет неполной. Для определения УПМ требуется точное измерение скорости

роста температуры в слое клеток, что представляет собой сложную задачу [6]. Метод измерения температуры с помощью инфракрасной камеры в данном случае не применим, поскольку при измерении со стороны дна неизвестным остается коэффициент излучения пластика. Измерение же сверху (со стороны питательной среды) осложняется сильным поглощением инфракрасного излучения жидкой средой. Для измерения температуры в клеточном слое можно использовать термодпары при условии, что толщина термодпары сравнима с толщиной монослоя клеток. Наилучший результат в дозиметрии ММВ достигается подкреплением экспериментальных измерений теоретическими расчетами поглощения излучения.

Целью настоящей работы является теоретическое исследование поглощения ММВ клеточным монослоем в зависимости от толщины монослоя и частоты облучения.

МЕТОДЫ

Схематическое изображение модели представлено на рис. 1. Плоская волна, падая нормально на поверхность дна лунки планшета или чашки Петри (обозначим для краткости кюветой), частично отражается от дна кюветы, достигает клеточного слоя и затем полностью поглощается в жидкости. В расчетах диаметр кюветы был принят равным бесконечности. В качестве материала для планшетов обычно используется полистирол. Толщина дна кюветы

Сокращения: ММВ – миллиметровые волны, ППМ – плотность потока мощности, УПМ – удельная поглощаемая мощность.

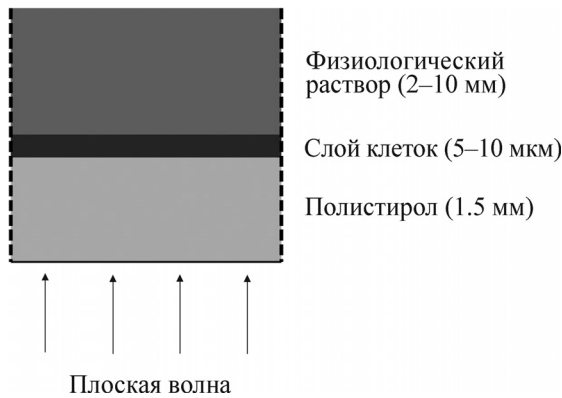


Рис. 1. Схематическое изображение модели, использованной для расчетов УПМ и электрического поля в клеточном слое при облучении миллиметровыми волнами.

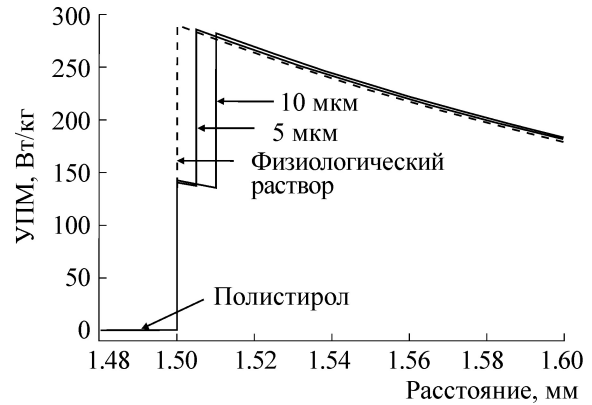


Рис. 2. Распределение УПМ в кювете с толщиной дна 1,5 мм при наличии слоев клетки толщиной 5 и 10 мкм и в отсутствие клеток (прерывистая линия) при облучении с частотой 42 ГГц и ППМ = 10 мВт/см².

составляет 1,5 мм. Примем, что клетки в монослое расположены плотно друг к другу, а толщина клеточного монослоя составляет 5 и 10 мкм, т.е. соответствует примерно размерам клеток 5 и 10 мкм. Поперечные размеры модели приведены на рис. 1. В качестве питательной среды использовали 0,9% физиологический раствор. Комплексную диэлектрическую проницаемость физиологического раствора определяли, согласно работе [7], по формуле Коул-Коула:

$$\epsilon^* = \epsilon_\infty + \frac{\Delta\epsilon}{(1 + j\omega\tau)^{1-\alpha}} + \frac{\sigma_i}{j\omega\epsilon_0}, \quad (1)$$

где $\omega = 2\pi f$, f – частота в Гц, $j = (-1)^{1/2}$, ϵ_∞ – оптическая проницаемость, $\epsilon_0 = 8,85 \cdot 10^{-12}$ Ф/м, $\Delta\epsilon$ – амплитуда диэлектрической дисперсии, τ – время релаксации в с, α – коэффициент распределения времен релаксации, σ_i – ионная проводимость раствора в См/м.

Литературные данные указывают на то, что клетки в среднем содержат 70% воды [8]. Эпидермис человека, состоящий в основном из кератиноцитов, содержит такое же количество воды [9,10]. Диэлектрическая проницаемость биологических тканей в диапазоне миллиметровых волн в основном определяется содержанием «свободной» воды. Как показано в работе [11], содержание «свободной» воды в эпидермисе равно 46%. Мы предполагаем, что клетки содержат такое же количество свободной воды, как и эпидермис. Диэлектрическую проницаемость клеток вычисляли согласно методу, приведенному в работе [11], по формуле Дебая, которая принимает вид формулы (1) при $\alpha = 0$. Диэлектрическая проницаемость полистирола не зависит от частоты и равна $\epsilon = 2,56 + j \cdot 0,003$. В таблице приведены параметры уравнений Дебая и Коул-Коула, использованные

соответственно для расчетов частотной зависимости комплексной диэлектрической проницаемости клеток и физиологического раствора при 37°C. Удельные плотности клеток и раствора были приняты равными 1000 кг/м³.

Коэффициент отражения по мощности R , УПМ и амплитуду электрического поля рассчитывали с использованием уравнений Френеля [11–15], а также метода конечных разностей во временной области с помощью коммерческой программы FDTD (Remcom, Inc., St. Louis, MO, США). Результаты расчетов с использованием обоих методов были идентичными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение УПМ в кювете при облучении с частотой 42 ГГц представлено на рис. 2. УПМ в полистироле вследствие его малой проводимости практически равно нулю. В слое клеток УПМ почти в два раза меньше, чем в растворе, причем УПМ меняется незначительно при увеличении толщины клеточного слоя от 5 до 10 мкм. В отличие от УПМ вектор электрического поля не терпит разрыва в слое клеток (рис. 3). Это объясняется тем, что тангенциальные составляющие электрического поля на границе раздела двух электрически неоднородных сред должны быть непрерывными.

Параметры уравнений Дебая и Коул-Коула для материалов, использованных в модели

Параметр	ϵ_∞	$\Delta\epsilon$	$\tau \times 10^{12}$, с	σ , См/м	α
Клетки	3,7	32,4	6,2	1,4	0
Физиологический раствор	4,8	67,2	6,0	1,9	0,01

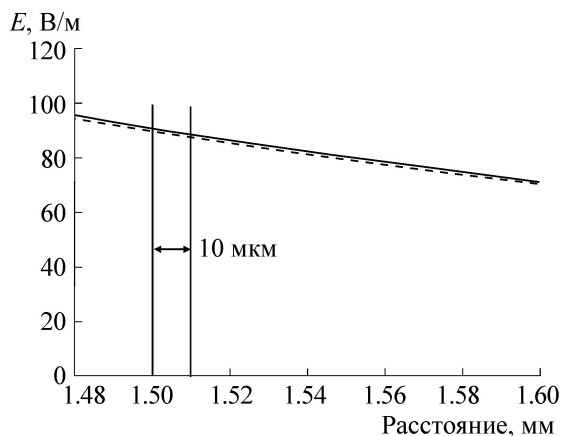


Рис. 3. Распределение электрического поля в кювете с толщиной дна 1,5 мм при наличии слоя клеток толщиной 10 мкм (сплошная линия) и в отсутствие клеток (пунктирная линия) при облучении с частотой 42 ГГц и ППМ = 10 мВт/см².

родных сред равны. УПМ рассчитывается по следующей формуле:

$$УПМ = \frac{\sigma \cdot E^2}{2\rho}, \quad (2)$$

где σ – проводимость материала, равная $\sigma = \omega \cdot \epsilon_0 \cdot \epsilon''$, ϵ'' – мнимая часть диэлектрической проницаемости, E – амплитуда электрического поля, ρ – удельная плотность материала. Проводимости клеток и раствора на частоте 42 ГГц равны 35,1 и 71,9 См/м соответственно. Поскольку наличие клеток приводит лишь к незначительному повышению амплитуды электрического поля в среде (рис. 3), то пониженное поглощение мощности облучения в клеточном слое обусловлено более низким значением проводимости клеток по сравнению с раствором.

В присутствии клеток мощность, поступающая в клеточный слой и раствор, уменьшается примерно на 1% по сравнению с поступающей мощностью в отсутствие клеток. Клеточный слой поглощает около 3% поступающей энергии. Зная УПМ, можно вычислить ППМ по следующей формуле:

$$ППМ = \frac{\delta \cdot \rho}{2} \cdot УПМ, \quad (3)$$

где δ – глубина проникновения ММВ в клеточный слой. При облучении с ППМ = 10 мВт/см² ППМ в клеточном слое равна 4,4 мВт/см².

Расчеты коэффициента отражения по мощности выявили его сильную зависимость от частоты (рис. 4). Максимальное отражение ММВ имеет место на частоте около 57 ГГц,

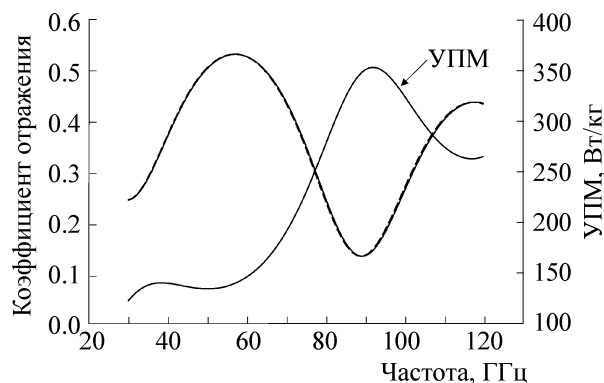


Рис. 4. Зависимость коэффициента отражения по мощности и УПМ от частоты. Сплошная и пунктирная линии соответствуют отражению в присутствии клеточного слоя толщиной 10 мкм и в отсутствие клеток соответственно. Средние значения УПМ в клеточном слое толщиной 10 мкм получены для ППМ = 10 мВт/см².

т.е. на частоте, близкой к терапевтической (61,22 ГГц). Терапевтическими называются частоты 42,25, 53,57 и 61,22 ГГц, применяемые в медицинской практике [1]. Минимальное отражение наблюдается на частоте около 90 ГГц. Коэффициенты отражения на терапевтических частотах 42,25 и 61,22 ГГц равны 0,41 и 0,52 соответственно, отличаясь почти в 1,3 раза. Наличие клеток практически не влияет на коэффициент отражения по мощности в рассматриваемой модели.

Известно, что коэффициент отражения по мощности монотонно спадает с ростом частоты при измерении отражения ММВ от поверхности воды, гелей и кожи [11]. В рассматриваемой модели полистирол играет роль согласующей пластины. На кривой зависимости отражения от частоты появляются минимумы и максимумы, характерные для такой системы. В диэлектрической пластине, контактирующей с диэлектриком с большей диэлектрической проницаемостью, минимумы появляются при $D = \lambda_0/4$ и $D = 3\lambda_0/4$, где $D = n \cdot d$ – оптическая толщина диэлектрической пластины, λ_0 – длина волны в воздухе, n – показатель преломления и d – толщина диэлектрической пластины [13]. Минимумы отражения (30 и 90 ГГц), полученные в данной работе, очень близки к рассчитанным значениям минимумов по вышеприведенным соотношениям (31 и 94 ГГц соответственно). Небольшой сдвиг минимумов отражения по частоте (1–4 Гц в сторону низких частот), по-видимому, связан с диэлектрическими потерями в материалах, поскольку при расчете отражения с использованием только реальной части диэлектрической проницаемости клеток значения минимумов совпадают.

Частотная зависимость отражения частично определяет и частотную зависимость поглощения энергии ММВ клетками. На рис. 4 приведена частотная зависимость УПМ, усредненной по толщине клеточного слоя, равного 10 мкм. Максимумы поглощения приходятся на частоты 39 и 92 ГГц. Данная кривая не является зеркальным отображением частотной зависимости коэффициента отражения. Это связано с тем, что УПМ определяется не только мощностью, поступающей в клеточный слой, но и проводимостью клеток, которая сложным образом зависит от частоты. Следует отметить, что на терапевтических частотах 42,25 и 61,22 ГГц значения УПМ в клеточном слое мало отличаются друг от друга.

В данной модели радиальный размер кюветы был принят равным бесконечности. Как показано ранее, при использовании реальных диаметров лунок планшета (16 мм) и облучении с помощью рупорной антенны на поверхности клеточного монослоя в радиальном направлении может возникнуть неравномерное распределение УПМ, достигающее $\pm 30\%$ вариабельности [16]. Следовательно, при облучении клеток в ближней зоне антенны (рупорная антенна, открытый конец волновода) необходимы расчеты распределения УПМ с учетом реальной геометрии кюветы.

Таким образом, при исследовании эффектов ММВ на различные клетки *in vitro* недостаточно характеризовать интенсивность облучения, используя только плотность потока мощности, падающего на дно кюветы. Важно знать толщину дна лунки планшета или чашки Петри и материал, из которого они изготовлены. Также при определении УПМ большое значение имеют тип и температура питательной среды. Поскольку не всегда удается провести достаточно точные измерения УПМ, особенно при

низких интенсивностях облучения, теоретические расчеты представляют собой адекватный подход в оценке дозиметрии ММВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. В. Бецкий, Радиотехника и электроника **38** (10), 1760 (1993).
2. A. J. Haas, Y. Le Page, M. Zhadobov, et al., *Neurosci. Lett.* **618**, 58 (2016).
3. M. K. Logani and M. C. Ziskin, *Electro & Magnetobiol.* **17** (1), 67 (1998).
4. I. Szabo, J. Kappelmayer, S. I. Alekseev, and M. C. Ziskin, *Bioelectromagnetics* **27**, 233 (2006).
5. M. Zhadobov, R. Sauleau, R. Augustine, et al., *Bioelectromagnetics* **33**, 55 (2012).
6. С. И. Алексеев, М. С. Зискин и Е. Е. Фесенко, *Биофизика* **56** (3), 561 (2011).
7. A. Peyman, C. Gabriel, and E. H. Grant, *Bioelectromagnetics* **28**, 264 (2007).
8. K. Kageyama, Y. Onoyama, H. Kogawa, et al., *Biophys. Chem.* **34**, 79 (1989).
9. P. J. Caspers, G. W. Lucassen, and G. J. Puppels, *Biophys. J.* **85**, 572 (2003).
10. R. R. Warner, M. C. Myers, and D. A. Taylor, *J. Invest. Dermatol.* **90**, 218 (1988).
11. S. I. Alekseev and M. C. Ziskin, *Bioelectromagnetics* **28**, 331 (2007).
12. М. Л. Ряковская, В. М. Штемлер и А. Н. Кузнецов, *Деп. рук. ВИНТИ*, № 801, 1 (1983).
13. M. Born and E. Wolf, in *Principles of optics. Electromagnetic theory of propagation, interference and diffraction of light* (Pergamon Press, London, 1975), pp. 627–631.
14. S. I. Alekseev and M. C. Ziskin, *Bioelectromagnetics* **21**, 264 (2000).
15. S. I. Alekseev and M. C. Ziskin, *Bioelectromagnetics* **22**, 288 (2001).
16. M. Zhadobov, R. Sauleau, Y. Le Dréan, et al., *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* **56**, 2998 (2008).

Millimeter Wave Irradiation Dosimetry for Cell Monolayers

S.I. Alekseev*, M.V. Zhadobov**, E.E. Fesenko Jr.*, and E.E. Fesenko*

**Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region 142290, Russia*

***Institute of Electronics and Telecommunications of Rennes,
UMR CNRS 6164, University of Rennes 1, 263 av. du G. Leclerc, 35042 Rennes, France*

The specific absorption rate, amplitude of the electric field and power flux density of millimeter waves in a cell monolayer put in a well of the multi-well plate or a Petri dish were calculated. It was shown that the power absorbed in the cell layer was smaller than that in solution. The presence of cells produced a slight increase in the amplitude of the electric field in the medium. The dielectric of the bottom of a well or Petri dish acted as a linking layer and formed a complex frequency dependence of the power reflection coefficient and the specific absorption rate.

Key words: specific absorption rate, reflection coefficient, dielectric cell permittivity