

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Лю Наньнань

**Изучение механизмов тепловыделения в магнитных
наночастицах, перспективных для лечения рака с помощью
магнитной гипертермии: магнитотепловые свойства
наночастиц феррита ZnMn**

Специальность 1.3.12 – Физика магнитных явлений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена на кафедре общей физики и физики конденсированного состояния физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Научные руководители *Тишин Александр Метталинович* – доктор физико-математических наук, профессор
Пятаков Александр Павлович – доктор физико-математических наук, профессор РАН

Официальные оппоненты *Пирогов Юрий Андреевич* – доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры медицинской физики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Моргунов Роман Борисович – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель группы Магнитных и спиновых логических процессов и устройств Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН

Родионова Валерия Викторовна – кандидат физико-математических наук, доцент, директор Научно-образовательного центра «Умные материалы и биомедицинские приложения» Балтийского Федерального Университета имени И. Канта

Защита диссертации состоится « 20 » июня 2024 г. в 15 часов 20 минут на заседании диссертационного совета МГУ.013.5 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 8, криогенный корпус, конференц-зал.

E-mail: perov@magn.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3010>

Автореферат разослан « ____ » мая 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук

Т.Б. Шапаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы:

Магнитожидкостная гипертермия (МГ) представляет собой безопасный и эффективный метод терапии онкологических заболеваний. Она использует особенности реакции клеток на повышенные температуры, заключающиеся в том, что клетки опухолевой ткани менее устойчивы к повышенной температуре, чем клетки здоровой ткани, и достигает цели избирательного уничтожения опухолевых клеток путем контроля температуры нагрева. МГ принадлежит к методам таргетной терапии и обладает такими преимуществами, как высокая безопасность, высокая эффективность нагрева и универсальность [1,2]. Эти качества обуславливают большой потенциал метода МГ в области лечения злокачественных опухолей и улучшения качества жизни пациентов.

Поскольку основным деструктивным фактором магнитотепловой терапии является нагрев, температурный контроль при проведении процедуры является обязательным [3-5]. Глубокие опухоли, которые невозможно лечить с помощью существующих лазерных методов, могут быть успешно подвергнуты воздействию магнитной гипертермии. Метод МГ можно также применять при неэффективности химиотерапии для лечения опухолей со слабым развитием кровеносной сети. Многочисленные лабораторные и клинические исследования показали, что после многократных процедур в большинстве случаев злокачественные опухоли перестают расти и распадаются.

Повышение эффективности преобразования энергии электромагнитного поля (ЭМП) с помощью магнитных наночастиц (МНЧ) в тепловую энергию можно рассматривать как ключевой фактор для развития технологии магнитной гипертермии. Количественно эта эффективность определяется параметром SAR - удельная поглощаемая мощность ЭМП опухолевыми

тканями. Не менее важным фактором для реальных клинических применений МГ, а именно, для точной местной импрегнации тканей магнитными наночастицами, является использование стабильных, нетоксичных и биосовместимых жидкостей или коллоидов, содержащих эти МНЧ. Эти два требования обуславливают важность не только подбора амплитуды и частоты внешнего ЭМП для обеспечения высокого значения SAR, но и поиск МНЧ, физико-химические свойства которых гарантируют стабильность, нетоксичность и биосовместимость коллоидов.

Исследования *in vitro* на опухолевых клетках, *in vivo* на мышах, а также клинические испытания на человеке, результаты которых представлены в открытом доступе, приводят к неоднозначным выводам, не позволяющим сделать выбор в пользу того или иного состава МНЧ для МГ. Помимо химических свойств МНЧ следует учитывать форму и размер МНЧ, наличие у них оболочки, а также дополнительные свойства, возникающие при коллоидной стабилизации МНЧ и при адсорбции белков или антител на поверхности МНЧ, при иммунном ответе и выведении их из организма. Таким образом, исследователям, работающим в этой области, приходится решать трилемму магнитной гипертермии (характеристики поля - размер МНЧ - состав МНЧ), аналогичную, но гораздо более сложную, чем известная трилемма магнитной записи. Более высокая сложность трилеммы МГ обусловлена невозможностью применения токсичных для человека материалов (таких, как кобальт и хром), широко применяемых в магнитных носителях для увеличения магнитной анизотропии. Дополнительные проблемы оптимизации процедуры МГ также связаны с ее применением для лечения человека - возникновением возможных изменений времени релаксации МНЧ в теле человека во время процедуры гипертермии.

Для увеличения тепловыделения увеличивают концентрацию МНЧ в опухоли и/или амплитуду и частоту магнитного поля, что приводит к увеличению веса, размера и потребляемой мощности источников поля, а

также к усилению неблагоприятного воздействия на здоровые ткани. К настоящему моменту тепловыделение магнитных МНЧ, рекомендованных исследователями и применяемых для МГ, является недостаточным, что приводит к необходимости введения больших концентраций МНЧ в опухоль.

Для повышения эффективности нагрева, с одной стороны, необходимо увеличить значение частоты и амплитуды внешнего переменного магнитного поля для увеличения тепловыделения. С другой стороны, должны быть учтены физиологические аспекты и соображения безопасности пациента: помимо упомянутой выше биосовместимости и нетоксичности, существует физиологическое ограничение на диапазон используемых частот и амплитуд магнитного поля, называемое критерием И.А. Брезовича: произведение частоты на амплитуду магнитного поля не должно превышать $10^9 \text{ A}/(\text{m} \cdot \text{c})$ [6]. Использование высоких частот ЭМП (выше 0.3 МГц) приводит как к техническим трудностям создания источников переменного поля, так и к проблемам поглощения высокочастотного излучения в мягких тканях организма, поэтому естественной стратегией было бы уменьшение рабочей частоты при увеличении амплитуды поля при сохранении их произведения в пределах критерия Брезовича. Уменьшение рабочей частоты поля в свою очередь предполагает соответствующее увеличение значения времени релаксации применяемых МНЧ (удовлетворяющего условию $2\pi f\tau=1$), что приводит к необходимости изменения средних размеров и константы анизотропии МНЧ. При синтезе МНЧ, выполняемом методом соосаждения, часто наблюдается корреляция между химическим составом и размером частиц: например, в случае МНЧ из феррита цинка-марганца размер частиц зависит от процентного содержания Zn [A3,A4]).

Таким образом, возникает необходимость решения обозначенной выше трилеммы МГ «поле-размер-состав», что и определяет цель настоящей работы: нахождение оптимального баланса между частотой и амплитудой

магнитного поля, а также размером МНЧ для повышения эффективности метода МГ при лечении злокачественных опухолей.

Целью диссертационной работы является решение трилеммы МГ на примере МНЧ-ферритов $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, а именно нахождение оптимального сочетания свойств этих МНЧ и параметров внешнего поля, а также разработка новой стратегии повышения эффективности тепловыделения на относительно низких частотах с использованием МНЧ на основе феррита ZnMn.

Для достижения этих целей были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать влияние размера и гидродинамического диаметра МНЧ на время релаксации и величину SAR.
2. Исследовать влияние частоты и амплитуды ЭМП на величину SAR.
3. Изучить механизм броуновской релаксации и механизм релаксации Нееля МНЧ в деионизированной воде и глицерине, а также вклад ненулевой ширины петли гистерезиса в нагрев крупных ферромагнитных МНЧ.
4. Исследовать влияние изменения размера МНЧ на величину SAR при отжиге.
5. Найти оптимальные распределения размеров коллоидных МНЧ, а также диапазоны частот и амплитуд применяемого для процедуры МГ ЭМП, наиболее подходящие для клинических испытаний.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Показано, что величина SAR МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ имеет наибольшие значения в диапазоне $x=0.15-0.2$, при этом оптимальное процентное содержание цинка в этом диапазоне зависит от выбора рабочей частоты поля.
2. Показано, что с увеличением частоты ЭМП максимальное

значение SAR МНЧ феррита ZnMn смещается в сторону большего содержания Zn.

3. Продемонстрирована нетривиальная зависимость (ближе к пятой степени по амплитуде поля в отличие от типичной квадратичной зависимости) теплового выделения от величины ЭМП в МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$. Вопреки принятой практике, основанной на минимизации величины амплитуды поля и увеличении его частоты (в отдельных случаях до 0.3–0.5 МГц и выше) предлагается иная стратегия: увеличение амплитуды поля при максимально возможном уменьшении его частоты. Это позволит более эффективно использовать наличие у МНЧ сверхквадратичной зависимости величины удельного поглощения ЭМ энергии от амплитуды поля.

4. Показано, что в крупных МНЧ характер поведения величины SAR существенно изменяется по мере увеличения амплитуды ЭМП, что связано с изменением скорости увеличения площади петли гистерезиса при возрастании амплитуды поля. Это позволяет сделать вывод, что в крупных МНЧ гистерезисный механизм нагрева является доминирующим, и МНЧ размером более 13 нм являются не менее перспективными, чем малые суперпарамагнитные частицы (<10 нм).

5. Сделан вывод о том, что с учетом критерия Брезовича для клинической практики применения МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в МГ наиболее целесообразным является выбор амплитуды и частоты поля на уровне 100 Э и 0.1 МГц соответственно.

Научная и практическая ценность работы:

1. Проведенные исследования демонстрируют существенное отличие характера амплитудной зависимости магнитотеплового отклика МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ от амплитуды магнитного поля от обычной для МНЧ зависимости.

2. Результаты работы ставят под вопрос традиционный подход,

основанный на минимизации величины амплитуды ЭМП и увеличении его частоты, и предлагает улучшенную стратегию: увеличение амплитуды при максимальном уменьшении частоты. Это позволит более эффективно использовать наличие у МНЧ сверхквадратичной зависимости SAR(H) от амплитуды поля.

3. С учетом критерия Брезовича в целях клинической практики применения данного вида МНЧ для МГ наиболее целесообразен выбор амплитуды и величины поля вблизи значений 100 Э и 0.1 МГц соответственно.

Достоверность и обоснованность результатов обусловлена:

1. Использованием обоснованных физических моделей;
2. Использованием сертифицированных лабораторных приборов и программного обеспечения;
3. Удовлетворительным соответствием результатов работы и ее отдельных частей известным (численным и экспериментальным) результатам других авторов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для крупных МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15$ и 0.2) выявлена сверхквадратичная зависимость SAR от амплитуды магнитного поля в диапазоне действующих значений 60–100 Э, в то время как для более мелких частиц ($x = 0.25$, $x = 0.3$) зависимость SAR тяготеет к традиционному квадратичному закону.
2. Частотные зависимости SAR отражают также зависимость этого параметра от размера частиц: максимум SAR МНЧ с высоким содержанием цинка ($x = 0.25$ и 0.3) смещается в область высоких частот. Подбор оптимальных характеристик МНЧ, а также определение амплитуды и частоты воздействующего ЭМП являются взаимосвязанными задачами,

неотделимыми друг от друга, и составляют трилемму магнитной гипертермии.

3. На механизм тепловыделения МНЧ и величину SAR значительное влияние оказывает отжиг. Предельный размер суперпарамагнитных частиц смещается в сторону больших диаметров: с 13 нм для неотожженных частиц до 25 нм для отожженных МНЧ (о-МНЧ).

4. Стабилизация коллоидных МНЧ ZnMn феррита с помощью олеиновой кислоты приводит к зависимости SAR от амплитуды и частоты ЭМП, характерной для суперпарамагнитных частиц с неелевской релаксацией, в то время как для водных суспензий непокрытых частиц доминирует гистерезисный механизм нагрева.

Апробация работы:

Основные результаты работы докладывались, обсуждались и получили положительную оценку на многих Международных и Всероссийских конференциях: Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (г. Москва, 2021 г.); International Baltic Conference on Magnetism 2021 (г. Svetlogorsk, 2021 г.); XXIV Международная конференция «Новое в магнетизме и магнитных материалах» «НМММ-2021» (г. Москва, 2021 г.); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.); 11th international conference on fine particle magnetism (г. Japan, 2022 г.).

Публикации:

По результатам работы опубликовано 7 статей в реферируемых научных изданиях, из них одна публикация в журнале первого квартиля (APL), 5 статей в журналах, индексируемых в базе данных РИНЦ, 4 статьи – в Web of Science и Scopus, 4 статьи в трудах всероссийских и международных конференций (всего 11 печатных работ). Список статей приведен в конце автореферата.

Личный вклад автора:

Постановка задач диссертационного исследования и построение плана проведения экспериментальных работ были выполнены автором совместно с научными руководителями. Все экспериментальные исследования, а также обработка и анализ результатов измерений рентгеноструктурного анализа, SAR и TEM проводились диссертантом. Синтез МНЧ и исследования с использованием VSM проводились диссертантом совместно с соавторами публикаций. Написание текстов статей, осуществлялось автором диссертации. Публикация полученных результатов была осуществлена преимущественно диссертантом при содействии соавторов представленных научных работ.

Структура и содержание работы:

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 132 страницы. В работе содержится 59 рисунков. Список использованных источников содержит 74 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и научная новизна исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, выносимые на защиту положения, определена практическая значимость полученных результатов.

В первой главе дан краткий обзор опубликованных работ, посвященных исследованию и развитию магнитной гипертермии. Рассмотрены магнитные и магнитотепловые свойства МНЧ [7-9], перспективы медицинского применения магнитотепловых свойств МНЧ [10], текущее состояние исследований по магнитной гипертермии [11,12]. Обусловлен выбор МНЧ, подходящих для магнитной гипертермии - МНЧ феррита ZnMn. Обобщены практические проблемы магнитной гипертермии. Обобщены результаты

экспериментальных исследований влияния различных типов МНЧ феррита ZnMn, размера и формы частиц, а также амплитуды ЭМП на величину SAR.

Во второй главе описаны методы получения МНЧ феррита ZnMn и экспериментальные приборы и установки, используемые для характеристики их свойств. МНЧ получали соосаждением солей, в которых содержатся ионы Fe^{3+} и Me^{2+} ($Me^{2+} = Fe^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}$) (в мольном соотношении 2:1 соответственно), в щелочной среде гидроксида натрия [13]. Синтез проводился в инертной атмосфере аргона для предотвращения окисления ионов двухвалентных металлов, особенно Fe^{2+} .

МНЧ $Zn_{0,2}Mn_{0,8}Fe_2O_4$ разных размеров получали мокрым химическим методом [A7]. Для оценки и сравнения характера и силы межчастичных взаимодействий в порошковых МНЧ и коллоидных МНЧ были предприняты измерения остаточной намагниченности, анализ которых был основан на модели Стонера-Вольфарта [14]. В этом методе выполняются измерения двух основных кривых остаточной намагниченности: изотермической остаточной намагниченности (IRM) и кривой размагничивания постоянным током (DCD). IRM измеряется после приложения и снятия поля при первоначально размагниченном образце, DCD - из состояния насыщения после приложения возрастающих размагничивающих полей.

Рентгенофазовый анализ (XRD) образцов и полнопрофильный анализ по методу Ритвельда проводили по рентгенограммам, полученным на дифрактометре PANalytical (CuK α 1+2) в непрерывном режиме в диапазоне $2\theta = 10 - 100^\circ$. Изображения МНЧ были получены с помощью просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ). Гидродинамический размер МНЧ определяли методом динамического светорассеяния на корреляционном спектрометре Photocor Compact. Магнитные измерения проводились с использованием вибрационного магнитометра (VSM) Lake Shore модели 7407 с максимальным магнитным полем 1.5 Тл при 100 К и комнатной

температуре 300 К. Магнитную восприимчивость измеряли частотно-зависимым анализатором магнитной восприимчивости [ХасQuan] фирмы MagQu с полосой пропускания 0.001-0.024 МГц.

Для измерения магнитотепловых свойств МНЧ использовалась экспериментальная установка для регистрации изменения температуры МНЧ под действием ЭМП производства Группы АМТ&С (Троицк, Москва, Россия) (Рис.1).

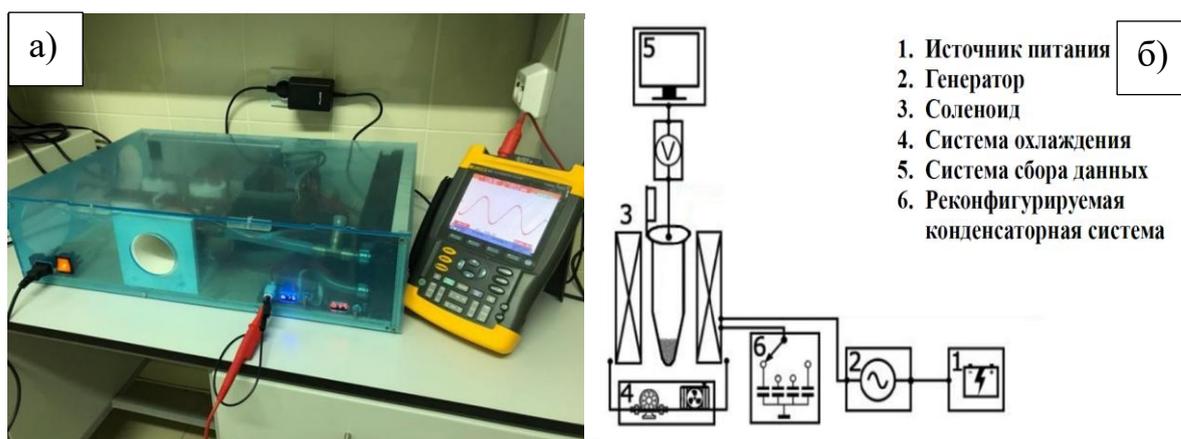


Рисунок 1. Фотография (а) и схема (б) устройства калориметрии ЭМП.

В главе 3 подробно исследуется амплитудно-частотная зависимость теплового отклика магнитных МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ от параметров приложенного магнитного поля, определяется оптимальный частотный диапазон для применения МГ с учетом физических, технических и физиологических требований, который экспериментально исследуется на основе анализа зависимости величины SAR от амплитуды магнитного поля. Для МНЧ феррита ZnMn выявлен вклад ненулевой ширины петли гистерезиса в нагрев МНЧ. Методом химического соосаждения получены нетоксичные и биосовместимые МНЧ ферритов ZnMn. Показано, что размер МНЧ и содержание в них Zn существенно влияют на величину SAR (Рис.2).

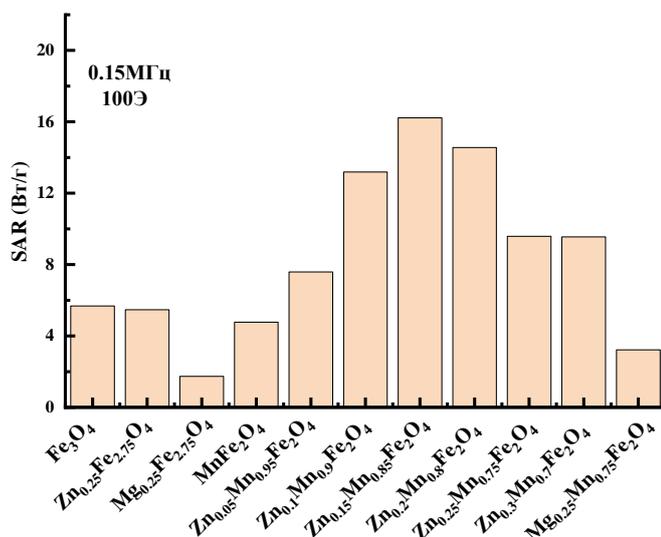


Рисунок 2. Значения SAR различных взвесей МНЧ в воде в ЭМП.

Показано, в частности, что для МНЧ феррита ZnMn максимальное значение SAR на низких частотах наблюдается для составов с содержанием цинка $x = 0.15$ и 0.2 , тогда как на высоких частотах наибольшими значениями SAR характеризуются МНЧ с более высоким содержанием цинка ($x = 0.25$) (Рис.3).

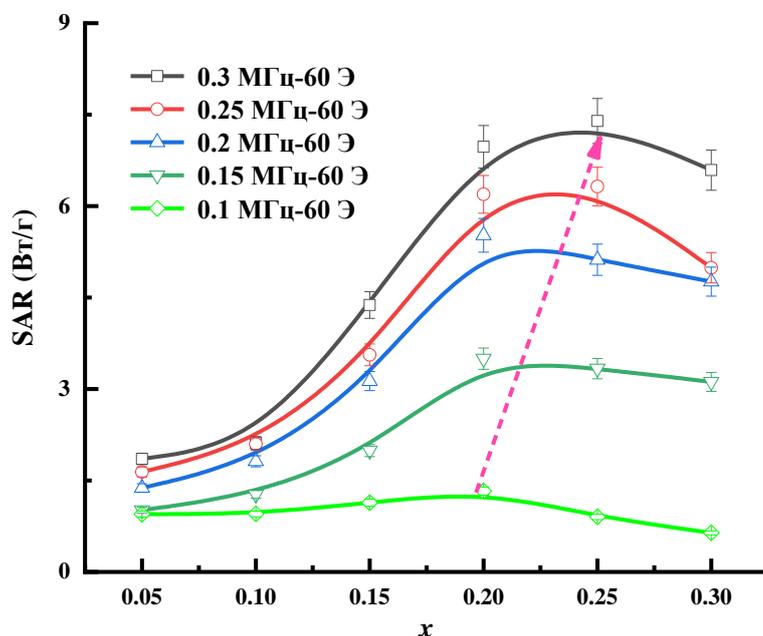


Рисунок 3. Зависимость SAR суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в дистиллированной воде при различных частотах (тенденция к смещению пика показана штриховой стрелкой). Среднеквадратичное (действующее) значение переменного магнитного поля составляло 60 Э. Значки – экспериментальные значения. Пунктирная линия - аппроксимация по методу наименьших квадратов.

Обнаружено, что частотная зависимость мнимой части магнитной восприимчивости МНК-феррита ZnMn имеет максимальное значение на частоте 0.015 МГц, что говорит о важности также и этого частотного диапазона, лежащего значительно ниже по частоте, чем традиционно используемый в практике (0.1 МГц и выше) (Рис.4).

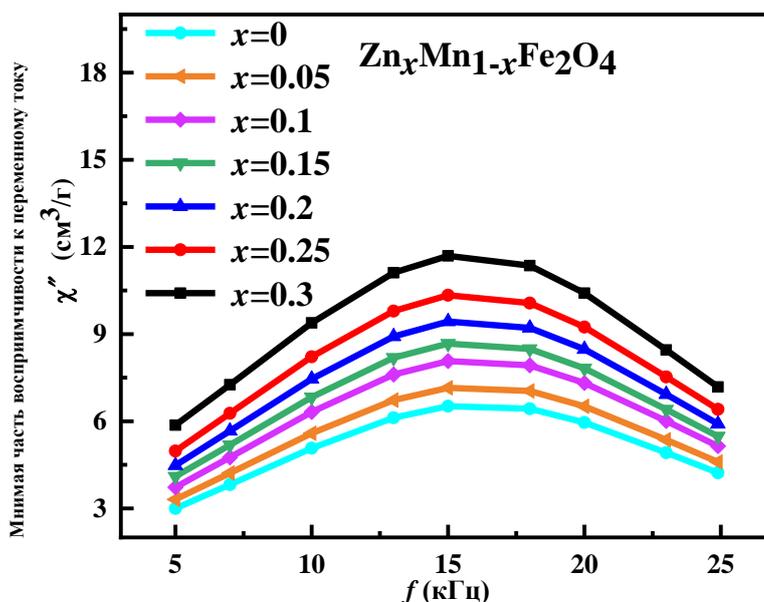


Рисунок 4. Магнитная восприимчивость $\text{Zn}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ в ЭМП с амплитудой 0.15 Э в диапазоне частот 0.005-0.025 МГц.

В данной главе для МНЧ $\text{Zn}_{0.2}\text{Mn}_{0.8}\text{Fe}_2\text{O}_4$ продемонстрирована зависимость тепловыделения от амплитуды ЭМП, существенно отличающаяся от общепринятой квадратичной зависимости: значение SAR пропорционально амплитуде внешнего ЭМП в пятой степени (Рис. 5, Рис. 6).

Результаты настоящего исследования ставят под сомнение традиционный подход, основанный на минимизации амплитуды магнитного поля и повышении частоты, взамен предлагается улучшенная стратегия: увеличение амплитуды при максимально возможном снижении частоты. Сделан вывод, что выбор значений поля на уровне 100 Э более целесообразен для клинической практики с учетом критерия Брезовича. Это

позволит более эффективно использовать сверхквадратичную зависимость удельного поглощения электромагнитной энергии от амплитуды поля. Полученные выводы могут иметь существенное влияние на развитие других передовых биомедицинских технологий с использованием МНЧ.

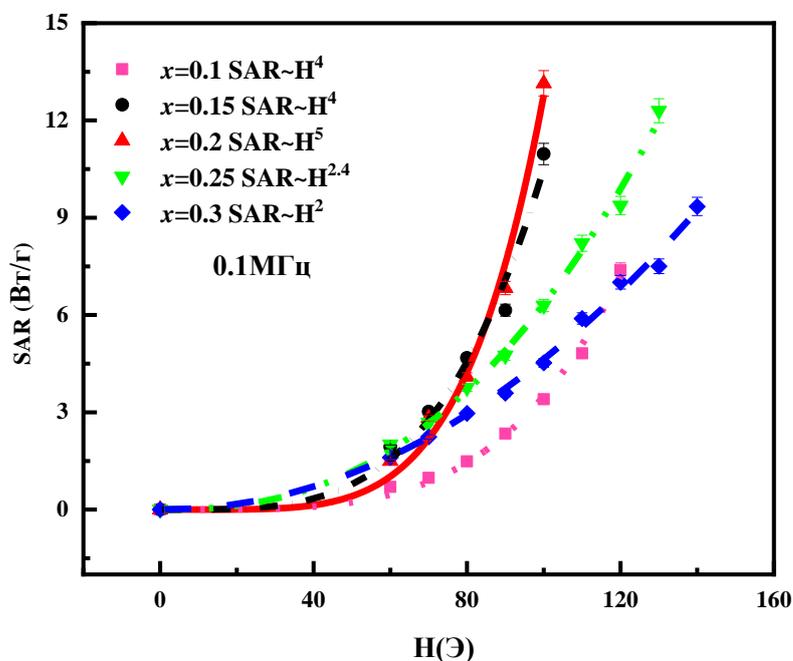


Рисунок 5. Зависимость SAR(H) МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) от магнитного поля (действующие значения) при $f=0.1$ МГц.

Чтобы лучше понять физический механизм нагревания МНЧ в различных растворах, в ходе исследований были проведены дополнительные эксперименты. Водная суспензия была заменена на 96 %-й раствор глицерина в воде, вязкость которого сильно зависит от температуры, и измерения кривых нагревания/охлаждения были выполнены для этого раствора.

Значительную разницу в величине SAR МНЧ в растворах воды и глицерина можно объяснить отличием в механизмах нагревания в этих двух жидкостях. При низких температурах преобладает механизм Нееля в обеих жидкостях, и магнитотепловые свойства двух суспензий подобны друг другу.

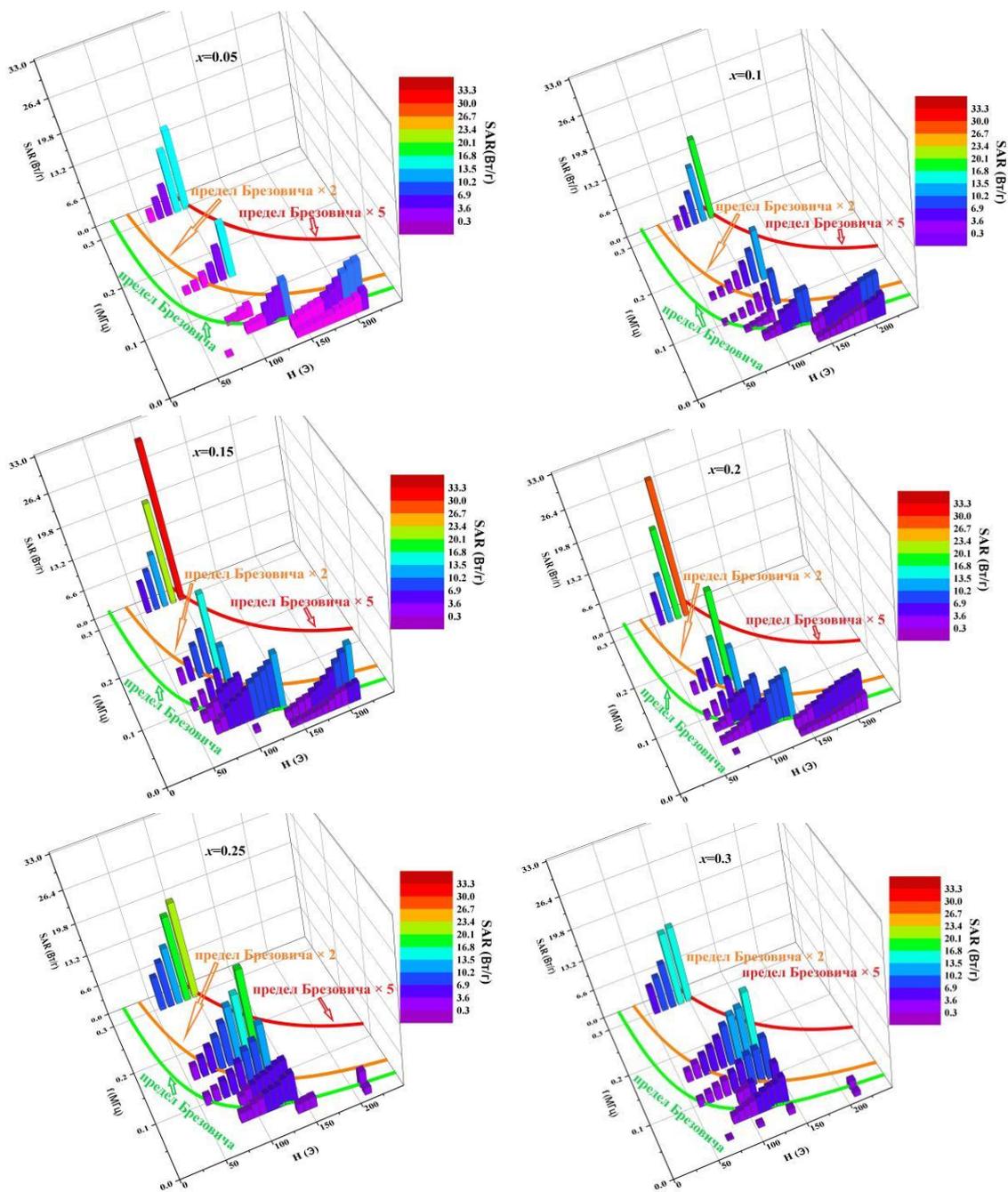


Рисунок 6. SAR, f и H 3D гистограмма МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x= 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в диапазоне частот 0.015-0.03 МГц. Магнитное поле изменялось в диапазоне действующих значений 60-220 Э.

Однако для МНЧ среднего размера ($x = 0.1$ и 0.2), времена релаксации которых удовлетворяют оптимальному условию $2\pi f\tau=1$, значения SAR и ILP настолько велики, что во время воздействия ЭМ поля достигается диапазон температур выше 343К. Быстрое падение вязкости глицерина (более чем на порядок по сравнению с значениями для комнатной температуры) при этих

температурах активирует механизм броуновского нагрева, что приводит к более высоким значениям SAR и ILP. Следует отметить, что время релаксации Нееля также зависит от температуры, но дальнейшее его уменьшение лишь снижает тепловой отклик (за счет нарушения оптимального условия $2\pi f\tau=1$).

В главе 4 исследованы магнитные и магнитотепловые свойства отожженных МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ со значениями диаметра d в диапазоне от 9 до 35 нм и проведено их сравнение с ранее изученными неотожженными МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$. Показано, что для крупных отожженных МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ (24.7 нм, 31.4 нм, 35.1 нм) значения удельной мощности поглощения (SAR) пропорциональны амплитуде магнитного поля как $\sim H^2$ (Рис. 7 (а)). Однако, для исследованных ранее неотожженных МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ с размером 13 нм была обнаружена зависимость SAR, пропорциональная пятой степени амплитуды поля. Существенное изменение зависимости свойств SAR от размера частиц можно объяснить низкими значениями площади петли гистерезиса (Рис. 7 (б)) отожженных МНЧ, таким образом, для таких МНЧ доминирующую роль играет релаксация Нееля.

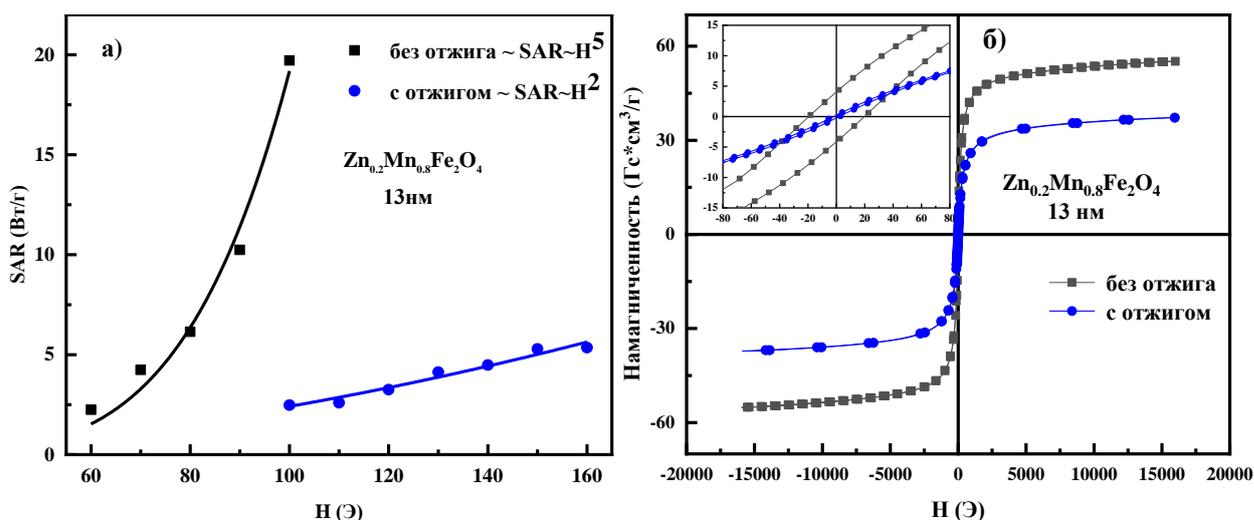


Рисунок 7. а) Значения величины SAR отожженных и неотожженных МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ одинакового размера (13 нм), б) петля гистерезиса отожженных и неотожженных МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ одинакового размера (13 нм).

В главе 4 решается также комплексная задача разработки магнитных агентов для применения в МГ, требующая одновременной оптимизации химических, медико-биологических, магнитных, в частности, магнитотепловых свойств МНЧ. В большинстве работ магнитотепловые измерения проводятся на непокрытых МНЧ, взвешенных в деионизированной воде, с последующей оптимизацией необходимых физиологических и медицинских свойств, включая токсичность и биосовместимость. Однако в реальной гипертермической практике используются стабильные жидкости или коллоиды магнитных МНЧ, а коллоидная стабилизация может существенно модифицировать их магнитные свойства, в том числе и магнитотепловые.

На рис. 8 видно, что распределение коллоидных МНЧ по размерам существенно отличается от распределения взвеси непокрытых МНЧ: в то время как непокрытые МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ демонстрируют узкое распределение и тенденцию к уменьшению среднего размера с увеличением содержания Zn, коллоидные МНЧ для $x = 0.15$ и $x = 0.2$ имеют практически одинаковое среднее значение (14 и 15 нм, соответственно) и широкое распределение по размерам с более высокой представленностью мелких МНЧ (менее 10 нм).

На рис. 9 представлены петли гистерезиса непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$) при температурах 300 К и 100 К. Намагниченность насыщения непокрытых МНЧ феррита ZnMn, взвешенных в ионизированной воде (~ 49 Гс*см³/Г), намного выше, чем намагниченность насыщения коллоидных МНЧ (~ 8 Гс*см³/Г). Для непокрытых МНЧ намагниченность для соединения $x=0.2$ несколько выше, чем для соединения $x=0.15$. Наоборот, для коллоидных МНЧ намагниченность для соединения $x=0.15$ выше, чем для соединения $x=0.2$, причем эта тенденция еще более выражена при более низких температурах (Табл. 1).

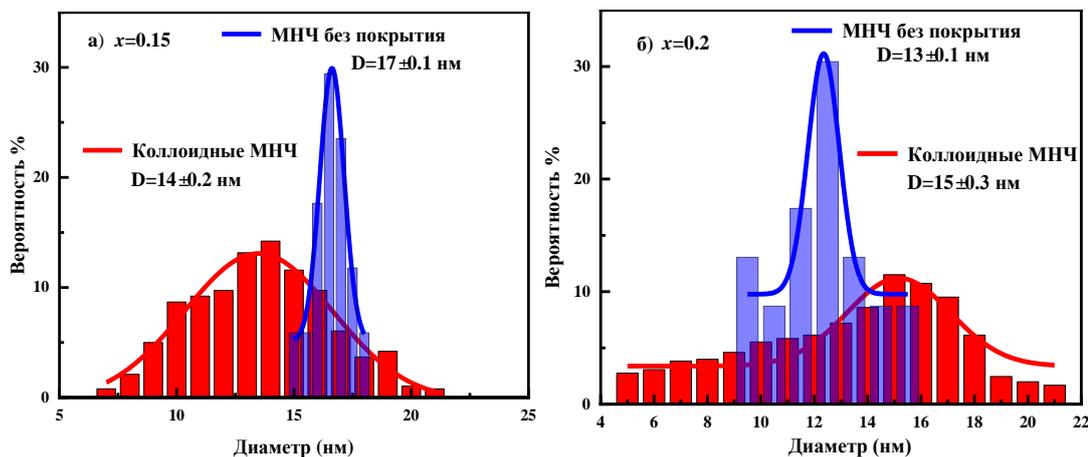


Рисунок 8. Гистограмма распределения диаметров МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$): а) $x=0.15$ б) $x=0.2$. Кривая представляет собой аппроксимацию экспериментальных данных распределением Гаусса, красная - для МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$), стабилизированных с помощью олеиновой кислоты, синяя – для взвеси непокрытых частиц $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$).

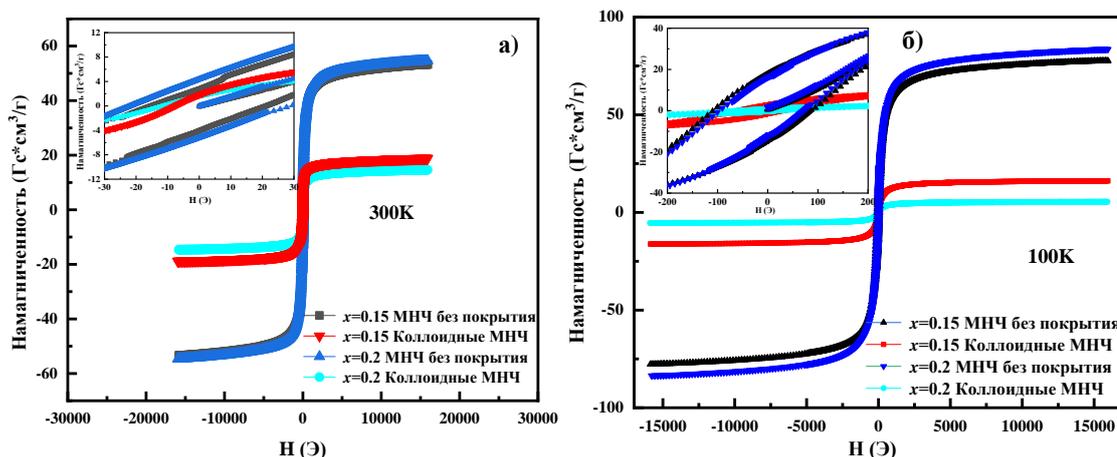


Рисунок 9. Петли гистерезиса непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$) и коллоидных МНЧ при амплитуде магнитного поля 16 кЭ: а) 300 К, б) 100 К. На вставке увеличена область петли гистерезиса.

Значения SAR, измеренные при различных частотах и амплитудах магнитного поля, показаны на рис. 10. Неожиданным результатом исследования явился тот факт, что значения SAR для коллоидных МНЧ сравнимы со значениями для непокрытых МНЧ, несмотря на меньшую в 6 раз намагниченность насыщения и более чем на порядок меньшее значение площади петли гистерезиса. Для объяснения этого неожиданного вывода были исследованы механизмы нагрева непокрытых и коллоидных МНЧ, в

частности, проанализированы полевые и частотные зависимости SAR для этих частиц.

Таблица 1. Магнитные параметры коллоидных и непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$) при температурах 300 К, 293 К и 100 К. Коэффициент корреляции линейной аппроксимации начального участка кривой намагничивания $R^2 = 0.99$.

	Намагниченность насыщения, Гс*см ³ /г	Низкочастотная восприимчивость	Коэрцитивная сила, Э	Наклон начального участка кривой намагничивания, Гс*см ³ /(г Э)	Температура К
$x=0.2$ МНЧ без покрытия	48.9 ± 0.1	$(1.05 \pm 0.06)E-3$	-25.0 ± 0.3	$(5.2 \pm 0.1)E-4$	300
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	47.7 ± 0.1	$1.05 \pm 0.05E-3$	-19.0 ± 0.3	$(5.1 \pm 0.1)E-4$	300
$x=0.2$ Коллоидные МНЧ	12.1 ± 0.1	$(2.43 \pm 0.03)E-2$	-14.0 ± 0.4	$(2.02 \pm 0.07)E-4$	300
$x=0.15$ Коллоидные МНЧ	15.3 ± 0.1	$(3.26 \pm 0.04)E-2$	-8.1 ± 0.3	$(3.1 \pm 0.1)E-4$	300
$x=0.2$ МНЧ без покрытия	49.1 ± 0.1	$(1.00 \pm 0.07)E-3$	-18.9 ± 0.6	$(5.01 \pm 0.09)E-4$	293
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	48.9 ± 0.1	$(1.06 \pm 0.07)E-3$	-24.3 ± 0.6	$(4.01 \pm 0.09)E-4$	293
$x=0.2$ Коллоидные МНЧ	7.5 ± 0.1	$(2.31 \pm 0.04)E-2$	0.62 ± 0.04	$(2.01 \pm 0.06)E-6$	293
$x=0.15$ Коллоидные МНЧ	7.72 ± 0.04	$(2.48 \pm 0.04)E-2$	-9.8 ± 0.6	$(2.01 \pm 0.05)E-4$	293
$x=0.2$ МНЧ без покрытия	75.4 ± 0.1	$(0.68 \pm 0.04)E-3$	-94.4 ± 0.8	$(7.1 \pm 0.2)E-4$	100
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	70.1 ± 0.1	$(0.71 \pm 0.04)E-3$	-103.5 ± 0.9	$(6.1 \pm 0.2)E-4$	100
$x=0.2$ Коллоидные МНЧ	4.82 ± 0.01	$(0.73 \pm 0.06)E-3$	-67.1 ± 0.8	$(5.1 \pm 0.1)E-5$	100
$x=0.15$ Коллоидные МНЧ	14.63 ± 0.04	$(0.83 \pm 0.06)E-3$	-67.1 ± 0.8	$(1.02 \pm 0.04)E-4$	100

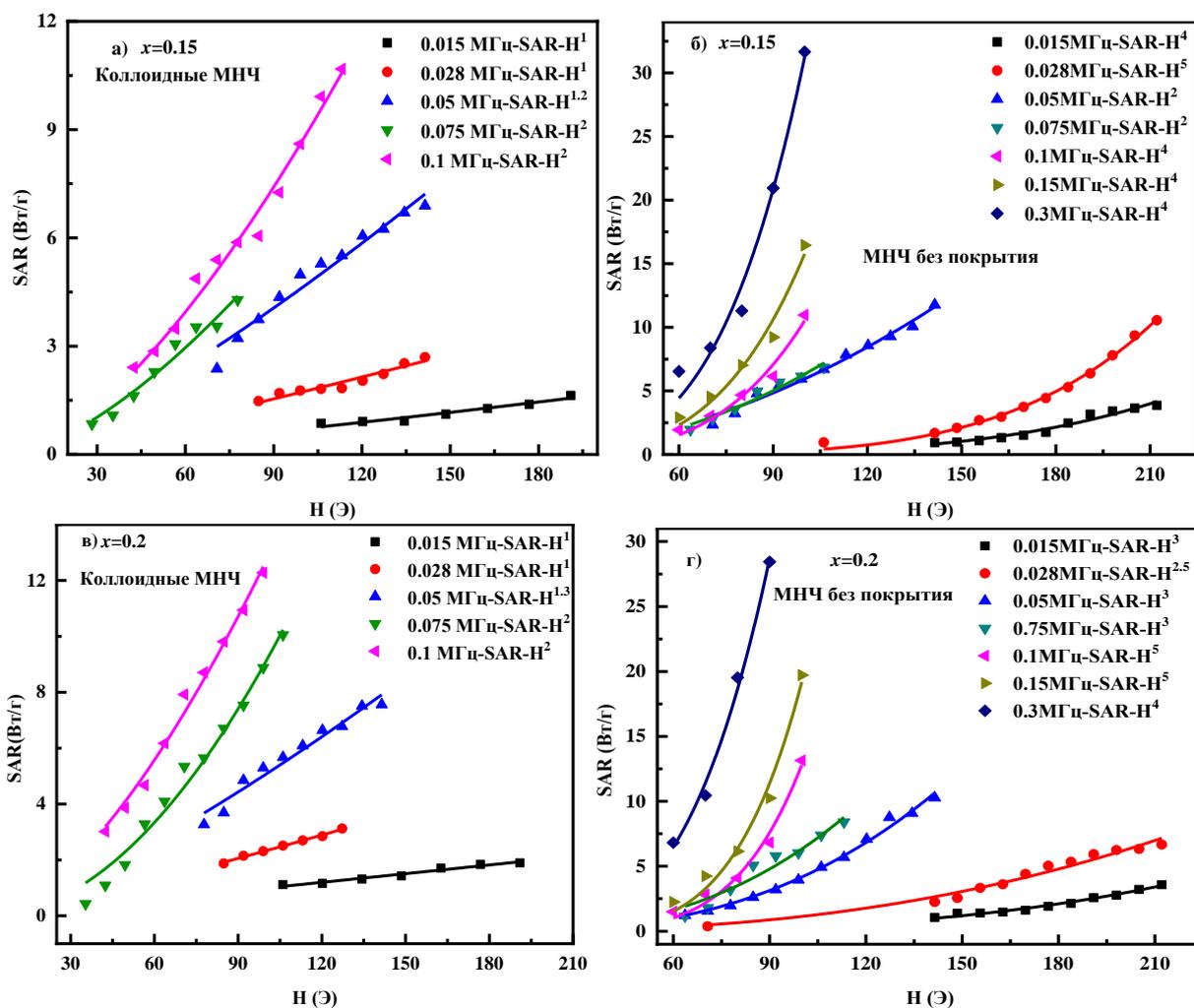


Рисунок 10. Значения SAR и кривые для коллоидных МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ при различных действующих значениях магнитного поля 30-210 Э и частот 0.014-0.3 МГц: а) коллоидных МНЧ $x=0.15$, б) взвеси непокрытых частиц $x=0.15$, в) коллоидные МНЧ $x=0.2$, г) взвеси непокрытых частиц $x=0.2$. Точки соответствуют экспериментальным значениям, линии соответствуют математической аппроксимации по методу наименьших квадратов.

На рис. 11 представлены магнитополевые зависимости для диапазона частот (~ 0.075 - 0.15 МГц), оптимального для проведения гипертермии, которые качественно различаются: коллоидные МНЧ демонстрируют обычную квадратичную зависимость от амплитуды магнитного поля, характерную для суперпарамагнитных частиц, тогда как для непокрытых МНЧ эта зависимость является существенно сверхквадратичной, вплоть до 5-й степени. Это разительное отличие можно объяснить качественно разными механизмами нагрева: для коллоидных МНЧ доминирующим механизмом является релаксация Нееля, пропорциональная энергии излучения

магнитного поля ($\sim H^2$), тогда как для непокрытых МНЧ основной вклад вносит гистерезисный механизм релаксации.

Этот вывод проиллюстрирован рис. 11а), на котором показан вклад в SAR механизма гистерезиса, рассчитанный по зависимостям площади петли гистерезиса, полученным из экспериментальных данных. Видно, что для коллоидных МНЧ этот вклад незначителен (рис. 11а), тогда как для непокрытых МНЧ именно эффективные значения SAR, рассчитанные по площадям петель гистерезиса, хорошо воспроизводят экспериментальную зависимость при амплитуде поля менее 100 Э и дают основной вклад в итоговое значение SAR в практически важном диапазоне амплитуд магнитных полей 75-150Э (рис. 11б).

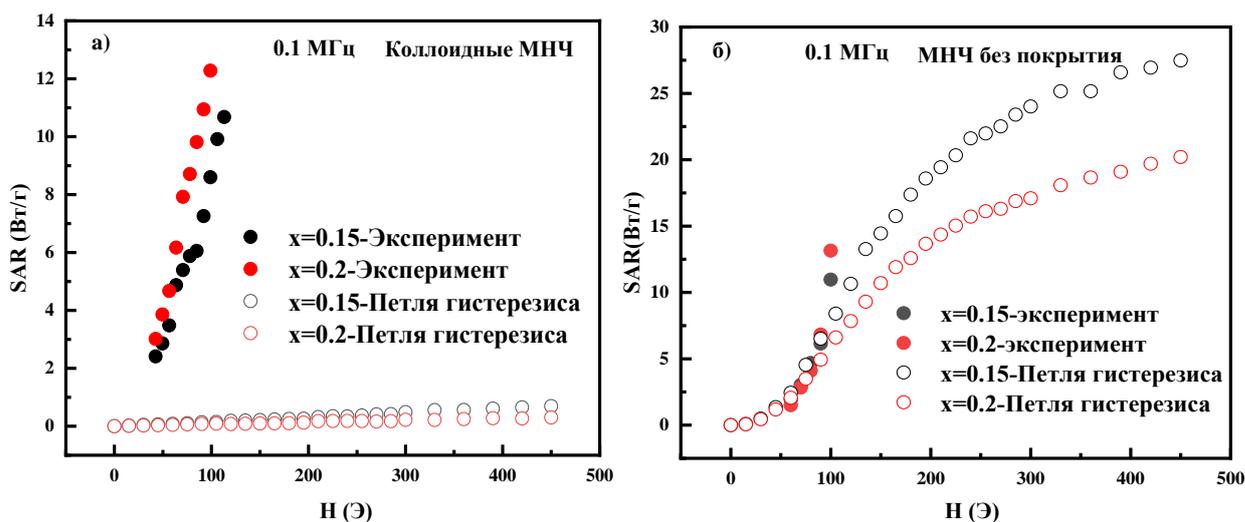


Рисунок 11. Вклад гистерезиса в значения SAR для $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$) при различных действующих значениях магнитного поля 0-500 Э и частоты 0.1 МГц: а) коллоидные МНЧ; б) непокрытые МНЧ.

Проведенные исследования демонстрируют кардинальные изменения магнитных свойств и магнитотеплового отклика МНЧ феррита ZnMn после коллоидной стабилизации: в то время как непокрытые МНЧ проявляют значительную коэрцитивную силу, ненулевую остаточную намагниченность и сверхквадратическую зависимость тепловыделения от магнитного поля, магнитные свойства коллоидных МНЧ феррита ZnMn типичны для

суперпарамагнитных МНЧ, и их магнитотепловой отклик описывается обычной квадратичной зависимостью от амплитуды магнитного поля. В качестве причин таких изменений свойств МНЧ могут выступать различные факторы, такие как распределение частиц по размерам, магнитная анизотропия, межчастичное диполь-дипольное взаимодействие.

В Заключении резюмируются основные выполненные задачи и полученные результаты, а также предлагаются возможные направления дальнейших исследований.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Проведено комплексное экспериментальное исследование структурных, магнитных и тепловых свойств наночастиц $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05-0.3$) в магнитном поле с амплитудой до 200 Э и частотой до 300 кГц. На основании результатов экспериментальных исследований МНЧ феррита ZnMn определено влияние химического состава, размера, распределения по размерам МНЧ, а также амплитуды и частоты магнитной компоненты внешнего ЭМП на величину SAR.

2. Сравнение магнитотепловых свойств суспензий МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в дистиллированной воде и 96%-м растворе глицерина позволяет сделать вывод, что в терапевтическом диапазоне температур ниже 50 °С преобладают гистерезисный механизм релаксации, либо механизм релаксации Нееля (не связанные с потерями при механическом движении МНЧ). Продемонстрирована активация броуновского механизма релаксации МНЧ ZnMn в растворе глицерина при температуре выше 50 °С.

3. Показано, что характер зависимости SAR(H) изменяется в зависимости от содержания Zn (и, следовательно, от среднего размера МНЧ). Для более мелких МНЧ ($x=0.25-0.3$) полевая зависимость SAR тяготеет к обычному квадратичному закону, а для более крупных МНЧ ($x = 0.1-0.2$)

величина SAR демонстрирует сверхквadraticную зависимость в диапазоне амплитуды магнитного поля 60-100 Э. Следует отметить, что и при больших значениях амплитуд магнитных полей (от 100 до 200 Э), величина SAR увеличивается с ростом магнитного поля, однако данный диапазон ЭМ поля на частоте 0.1 МГц превышает предел Брезовича. Настоящие исследования показали, что сверхквadraticную зависимость тепловыделения более крупных МНЧ от магнитного поля (SAR, пропорциональную H^5) можно объяснить нелинейным магнитным откликом МНЧ из-за увеличения вклада гистерезисных потерь (петля гистерезиса и коэрцитивная сила более выражены для МНЧ феррита ZnMn с $x = 0-0.2$), в то время как неелевская релаксация доминирует для более мелких МНЧ ($x > 0.2$), обнаруживающих типичное суперпарамагнитное поведение.

4. Обнаружено, что положения максимума магнитной восприимчивости неотожженных МНЧ и о-МНЧ расположены достаточно близко по частоте (0.015 и 0.018 МГц соответственно), а положение максимума SAR по частоте не совпадает с частотой максимума магнитной восприимчивости. На значение величины SAR МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ сильно влияет отжиг, после которого наблюдается сверхквadraticная зависимость SAR от амплитуды магнитного поля ($SAR \sim H^4$), что связано с механизмом гистерезиса для о-МНЧ размером более 24 нм. Значительно больший диапазон размеров о-МНЧ с механизмом гистерезиса можно рассматривать как признак изменения значения константы анизотропии.

5. Выполнено сравнение распределения гидродинамического диаметра МНЧ, морфологии, магнитных и магнитотепловых свойств непокрытых и коллоидных МНЧ. Показано, что в отличие от непокрытых МНЧ, демонстрирующих доминирующие гистерезисные механизмы нагрева (значительная коэрцитивная сила, сверхквadraticная зависимость SAR от магнитного поля, ненулевая остаточная намагниченность и др.), магнитотепловые свойства коллоидных МНЧ феррита ZnMn были типичны

для суперпарамагнитных МНЧ: обнаружены пренебрежимо малая коэрцитивность, нулевая остаточная намагниченность и обычная квадратичная зависимость SAR от амплитуды магнитного поля.

б. Показано, что суперпарамагнитное поведение коллоидных МНЧ и их низкая точка блокировки (ниже комнатной температуры) могут быть объяснены влиянием таких факторов, как более широкое распределение по размерам, низкая магнитная анизотропия и пренебрежимо малое межчастичное диполь-дипольное взаимодействие.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

A1. **Liu N.N.**, Alekhina Y.A., Pyatakov A.P., Perov N.S., Kovalev B.B., Sukhorukov G.B., Tishin A.M., Moriwaki T., Nakazawa K., Ichianagi Y. Investigation of Impact of the Annealing on Magnetothermal Properties of Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe₂O₄ Nanoparticles // IEEE Magn. Lett. 2023. Vol.14. P. 1–5.(Impact Factor 1.2 - Journal Citation Reports (Clarivate Analytics)) doi: 10.1109/LMAG.2022.3233222

A2. **Liu N.N.**, Alekhina Y.A., Pyatakov A.P., Zharkov M.N., Yakobson D.E., Pyataev N.A., Sukhorukov G.B., Perov N.S., Tishin A.M. Impact of colloidal stabilization of MnZn-ferrite nanoparticles by oleic acid on their magnetothermal properties // Front. Therm. Eng. 2023. Vol. 3. P. 1195740.

A3. **Liu N.N.**, Pyatakov A.P., Saletsky A.M., Zharkov M.N., Pyataev N.A., Sukhorukov G.B., Gun'ko Y.K., Tishin A.M. The “field or frequency” dilemma in magnetic hyperthermia: The case of Zn Mn ferrite nanoparticles // J. Magn. Magn. Mater. 2022. Vol.555. P.169379. (Impact Factor 2.7 - Journal Citation Reports (Clarivate Analytics)) doi: 10.1016/j.jmmm.2022.169379

A4. **Liu N.N.**, Pyatakov A.P., Zharkov M.N., Pyataev N.A., Sukhorukov G.B., Alekhina Y.A., Perov N.S., Gun'ko Y.K., Tishin A.M.. Optimization of Zn–Mn ferrite nanoparticles for low frequency hyperthermia: Exploiting the potential of superquadratic field dependence of magnetothermal response // Appl. Phys. Lett. 2022 Vol.120. P.102403. (Impact Factor 3.9 - Journal Citation Reports (Clarivate Analytics))doi: 10.1063/5.0082857

A5. **Лю Н.Н.**, Алехина Ю.А., Пятаков А.П., Жарков М.Н., Пятаев Н.А., Перов Н.С., Сухоруков Г.Б., Тишин А.М. Взаимосвязь магнитных и магнитотепловых свойств наночастиц феррита ZnMn // Ученые записки физического факультета Московского Университета 2022. P.2241703–1. (Impact Factor 0.5 - Journal Citation Reports (Web of Science Group)).

А6. **Лю Н.Н.**, Пятаков А.П., Пятаев Н.А., Сухоруков Г.Б., Тишин А.М. Трилемма магнитной гипертермии «поле – частота – размер» на примере наночастиц ZnMn феррита // Известия высших учебных заведений Поволжский регион Физико-математические науки 2022 Vol. 2. P.54–80.

А7. **Лю Н.Н.**, Пятаков А.П., Жарков М.Н., Пятаев Н.А., Черепанова Ж.В., Итиянаги Ю., Наказава К., Мориваки Т., Сухоруков Г.Б., Тишин А.М. Зависимость магнитотепловых свойств наночастиц $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ от магнитного поля в области физиологического предела Брезовича // Физика металлов и металловедение 2022 Vol.123. P.1022–1028. doi: 10.31857/S0015323022600824(**Liu NN**, Pyatakov AP, Zharkov MN, Pyataev NA, Cherepanova JV, Ichiyanagi Y, Nakazawa K, Moriwaki T, Sukhorukov GB, Tishin AM. The Dependence of the Magnetothermal Properties of $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ Nanoparticles on the Magnetic Field Near Physiological Brezovich Limit // Phys. Metals. Metallogr. 2022. Vol.123. P. 954–962. (Impact Factor 1.3 - CiteScore(Scopus)) doi: 10.1134/S0031918X22600919).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Magnetic materials and technologies for medical applications / ed. Tishin A.M. Duxford Cambridge, MA Kidlington, OX: WP, Woodhead Publishing, an imprint of Elsevier, 2022. 638 p.
2. Hilger I. In vivo applications of magnetic nanoparticle hyperthermia // International Journal of Hyperthermia. 2013. Vol. 29, № 8. P. 828–834.
3. Thorat N.D., Vishwajeet M.K., Ashwini B.S., Raghmani S Ningthoujam, F. N. A. Sc. Pawar S.H. Functionalization of $La_{0.7}Sr_{0.3}MnO_3$ nanoparticles with polymer: Studies on enhanced hyperthermia and biocompatibility properties for biomedical applications // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013. Vol. 104. P. 40–47.
4. Carrey J., Mehdaoui B., Respaud M. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization // Journal of Applied Physics. 2011. Vol. 109, № 8. P. 083921.
5. Mironova A.D., Kargina Yu.V., Perepukhov A.M., Pavlova O.S., Gulyaev M.V., Pirogov Yu.A., Timoshenko V.Yu. Temperature monitoring through nanoparticle-activated proton relaxation for magnetic resonance imaging application // J. Phys.: Conf. Ser. 2021. Vol. 2058, № 1. P. 012036.
6. Brezovich I.A. Low frequency hyperthermia: capacitive and ferromagnetic thermoseed methods // Medical Physics Monograph. 1988. № 16. P. 82–111.
7. Morgunov R.B., Koplak O.V., Allayarov R.S., Kunitsyna E.I., Mangin S. Effect of the stray field of Fe/Fe_3O_4 nanoparticles on the surface of the $CoFeB$ thin films // Applied Surface Science, 2020, Vol.527, ff10.1016/j.apsusc.2020.146836ff. ffhal-02871087v1f.

8. Kunitsyna E.I., Allayarov R.S., Koplak O.V., Morgunov R.B., Mangin S., Effect of Fe/Fe₃O₄ Nanoparticles Stray Field on the Microwave Magnetoresistance of a CoFeB/Ta/CoFeB Synthetic Ferrimagnet // ACS Sensors 2021 6 (12), 4315-4324

DOI: 10.1021/acssensors.1c01349.

9. Omelyanchik A., Gomes da Silva F., Gomide G., Kozenkov I., Depeyrot J., Aquino R., Cortez Campos A.F., Fiorani D., Peddis D., Rodionova V., Jovanović S., Effect of citric acid on the morpho-structural and magnetic properties of ultrasmall iron oxide nanoparticles // Journal of Alloys and Compounds 2021 Vol.883, P.160779; <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.160779>.

10. Brusentsov N.A., Brusentsova T. N., Filinova E. Yu., Jurchenko N. Y., Kupriyanov D. A., Pirogov Yu.A., Dubina A. I., Shumskikh M.N., Shumakov L.I., Anashkina E.N., Shevelev A.A., Uchevatkin A.A., Magneto-hydrodynamic thermochemotherapy and MRI of mouse tumors // Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2007. Vol. 311, Issue 1, P. 176-180,

11. Brusentsov N.A., Polyanskiy V.A., Golubeva I.S., Baryshnikova M.A., Barmashov A. E., Bukreyev Yu.M., Bocharova O.A., Gulyayev M.V., Pirogov Yu.A., Anisimov N.V. Superparamagnetic nanopreparations in early diagnostics and treatment of cancer // J. Phys.: Conf. Ser. 2019. Vol. 1389, № 1. P. 012071.

12. Kozenkova E., Levada K., Efremova M.V., Omelyanchik A., Nalench Y.A., Garanina A.S., Pshenichnikov S., Zhukov D.G., Lunov O., Lunova M., Kozenkov I., Innocenti C., Albino M., Abakumov M.A., Sangregorio C., Rodionova V. Multifunctional Fe₃O₄-Au Nanoparticles for the MRI Diagnosis and Potential Treatment of Liver Cancer. // Nanomaterials. 2020, Vol. 10, P. 1646

13. Kannan Y.B., Saravanan R., Navaneethkrishnan Srinivasan, Praveena K., Sadhana K. Synthesis and characterization of some ferrite nanoparticles prepared by co-precipitation method // J Mater Sci: Mater Electron. 2016. Vol. 27, № 11. P. 12000–12008.

14. Mathews S.A., Ehrlich A.C., Charipar N.A. Hysteresis branch crossing and the Stoner–Wohlfarth model // Sci Rep 2021. Vol.11. P. 2891.[doi:10.1038/s41598-021-81864-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-81864-7).