

Московский Государственный Университет
имени М.В. Ломоносова

На правах рукописи

Наньнань Лю

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ТЕПЛОТЫДЕЛЕНИЯ В МАГНИТНЫХ
НАНОЧАСТИЦАХ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ
МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ: МАГНИТОТЕПЛОВЫЕ СВОЙСТВА
НАНОЧАСТИЦ ФЕРРИТА $ZnMn$.

Специальность 1.3.12 – Физика магнитных явлений

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научные со-руководители:

Доктор физических-математических наук, профессор

Тишин Александр Метталинович

Доктор физических-математических наук, профессор

Пятаков Александр Павлович

Москва - 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ АББРЕВИАТУР И ТЕРМИНОВ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. МАГНИТОТЕПЛОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ В МНЧ И ИХ МЕДИЦИНСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ	15
1.1 Общие сведения о МНЧ. Магнитные и магнитотепловые свойства МНЧ, выбор магнитного реагента для МГ	15
1.2 Структура МНЧ.....	15
1.3 Биомедицинское применение.	16
1.4 Суперпарамагнетизм МНЧ. Выбор МНЧ для МГ	17
1.5 Подготовка состава реагента. Феррожидкость. Модификация поверхности МНЧ.....	19
1.6 Перспективные медицинские применения магнитотепловых свойств МНЧ	21
1.7 Текущее состояние исследований в области МГ	23
1.8 Трилемма МГ	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ.....	38
2.1 Синтез МНЧ и стабильных растворов на их основе	38
2.1.1 Синтез МНЧ.....	38
2.1.2 Подготовка коллоидного раствора.....	40
2.1.3 Приготовление раствора стабилизатора	40
2.2 Рентгеноструктурные исследования	41
2.3 Размеры и морфология	43
2.3.1 Магнитные измерения	44
2.3.1.1 Измерения петель гистерезиса.....	44

2.4.2	Изотермическая остаточная намагниченность (isothermal remanence -IRM) и энергия (поле) постоянного размагничивания (direct current demagnetization -DCD)	45
2.4.3	Магнитная восприимчивость	46
2.4	Магнитотепловые измерения: SAR и ILP	47
ГЛАВА 3. ЗАВИСИМОСТЬ МАГНИТОТЕПЛОВЫХ СВОЙСТВ МНЧ ФЕРРИТА $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ОТ ПАРАМЕТРОВ МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДЕЛА БРЕЗОВИЧА		
4.2.2	Результаты структурных и магнитных измерений	52
4.2.3	Исследование магнитотепловых характеристик: SAR и ILP	56
3.1	Изучение магнитотепловых свойств МНЧ в деионизированной воде и в глицерине	63
3.2	Зависимость величин SAR и ILP в области амплитуд и частот магнитных полей близких к критерию Брезовича	69
3.3	Взаимосвязь площади петли гистерезиса и величины SAR	82
4.2.4	Выводы по третьей главе	87
ГЛАВА 4. МАГНИТОТЕПЛОВЫЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННЫХ МНЧ: ВЛИЯНИЕ ОТЖИГА И КОЛЛОИДНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ		
4.1	Влияние отжига на магнитотепловые свойства МНЧ феррита $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$	93
4.1.1	Магнитные измерения	93
4.1.2	Влияние отжига на величины SAR и ILP	96
4.2	Влияние стабилизации олеиновой кислотой на магнитотепловые свойства МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$)	99
4.2.5	Размеры частиц и морфология	101
4.2.6	Обсуждение результатов магнитных измерений	103

4.2.7	Магнитотепловое измерение: скорость удельного поглощения	107
4.2.8	Результаты измерений SAR и ILP и обсуждение	108
4.2.9	Выводы по четвертой главе	113
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ		115
БЛАГОДАРНОСТИ		118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		119

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ АББРЕВИАТУР И ТЕРМИНОВ

МНЧ - магнитные наночастицы.

SAR - Specific absorption rate (удельная поглощаемая мощность) – основная характеристика эффективности преобразования энергии электромагнитного поля в тепло, равная отношению мощности, выделяемой взвесью МНЧ, к общей массе взвешенных МНЧ, измеряется в Вт на грамм.

ILP - Intrinsic loss power (мощность внутренних потерь) - характеристика, введенная для сравнения эффективности преобразования энергии электромагнитного поля в тепло, равная отношению SAR к частоте и квадрату амплитуды переменного магнитного поля, измеряется в Генри*метр² на грамм.

ЭМ – электромагнитный.

ЭМП – электромагнитное поле.

ПЭМ - просвечивающий электронный микроскоп (англ, TEM - transmission electron microscope).

VSM - вибрационный магнитометр.

XRD анализ/метод - рентгенодифрактометрический анализ/метод.

IRM - изотермическая остаточная намагниченность.

DCD - измерение постоянного размагничивания.

РФА - рентгенофазовый анализ.

FDA - Управление по контролю за продуктами и лекарствами США.

EMA - Европейская медицинская ассоциация - аналог FDA.

о-МНЧ - отожденные магнитные наночастицы.

ОКР- область когерентного рассеяния

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Магнитная гипертермия (МГ) представляет собой безопасный и эффективный метод терапии онкологических заболеваний. Он использует особенности реакции клеток на повышенные температуры, заключающиеся в том, что клетки опухолевой ткани менее устойчивы к повышенной температуре, чем клетки здоровой ткани, что позволяет достигать избирательного уничтожения опухолевых клеток путем контроля температуры нагрева.

МГ в качестве метода лечения онкологических заболеваний обладает такими преимуществами как высокая безопасность, высокая точность воздействия, высокая эффективность нагрева и универсальность. Эти особенности МГ позволяют рассчитывать на высокий потенциал ее применения в области лечения злокачественных опухолей и улучшения качества жизни пациентов.

Поскольку, основным деструктивным фактором МГ терапии является нагрев, температурный контроль при проведении процедуры абсолютно обязателен. Глубокие опухоли, которые невозможно лечить с помощью существующих лазерных методов, могут подвергаться воздействию МГ в лечебных целях. Применение МГ может быть эффективным также для лечения опухолей со слабым развитием кровеносной сети и в случае неэффективности химиотерапии. Лабораторные и клинические исследования показали, что после многократных процедур МГ опухоли в большинстве случаев перестают расти и распадаются.

Повышение эффективности преобразования магнитной энергии магнитных наночастиц (МНЧ) в тепловую энергию можно рассматривать как ключевой

фактор для этой технологии. Эффективность преобразования магнитной энергии в тепловую может быть количественно определена как удельная скорость поглощения SAR - мощность нагрева (в ваттах), генерируемая единицей массы МНЧ (в граммах). Таким образом, важнейшим требованием к МНЧ, которые предполагается использовать для МГ, является максимальная возможная величина SAR.

Другим важным требованием для эффективной МГ, является применение стабильных, нетоксичных и биосовместимых жидкостей или коллоидов таких МНЧ, которые можно использовать для точной местной импрегнации тканей МНЧ.

Эти два обязательных требования к коллоидам МНЧ приводят к тому, что конечная эффективность процедуры магнитной гипертермии зависит не только от амплитуды и частоты переменного магнитного поля, но и от физико-химических свойств самих коллоидов, определяемых технологией изготовления МНЧ.

Для корректной интерпретации результатов применения МГ следует принимать во внимание форму и размер МНЧ, наличие оболочки, а также дополнительные свойства, возникающие при коллоидной стабилизации МНЧ, адсорбции белков или антител на поверхности МНЧ при иммунном ответе и выведении их из организма. Ученым, работающим в этой области, необходимо фактически решать трилемму магнитной гипертермии (данное понятие впервые введено в настоящей работе), аналогичную трилемме магнитной записи, но даже более сложную: выполнять оптимизацию одновременно для трех типов параметров - характеристик магнитного поля, размера МНЧ, состава МНЧ.

Сложность трилеммы МГ обусловлена дополнительными требованиями к процедуре МГ, связанными с ее применением в теле человека. В частности, для МГ не могут использоваться токсичные материалы (такие как кобальт и хром [1,2]), широко используемые в магнитных носителях для увеличения магнитной анизотропии. Еще одна сложность возникает из-за возможных изменений времени релаксации МНЧ в теле человека во время процедуры МГ. Наконец, допустимое в медицине увеличение тепловыделения за счет увеличения значений частоты и амплитуды внешнего переменного магнитного поля ограничено известным критерием И.А.Брезовича: для обеспечения физиологической безопасности пациента при выполнении процедур МГ, использующих магнитное поле, диапазоны частот и амплитуд поля ограничены соотношением: произведение частоты на амплитуду поля не должно превышать значения $= 10^9 \text{ A}/(\text{м} \cdot \text{с})$ [3].

Использование высоких частот (выше 300 кГц) приводит как к техническим трудностям создания источников переменного поля для таких частот, так и к проблемам поглощения высокочастотного излучения в мягких тканях живого организма. Естественной стратегией было бы уменьшение рабочей частоты при увеличении амплитуды поля с сохранением их произведения в пределах критерия Брезовича. В то же время уменьшение рабочей частоты воздействующего поля предполагает соответствующее увеличение значения времени релаксации применяемых МНЧ (удовлетворяющего условию $2\pi f\tau=1$), что требует изменения средних размеров МНЧ и константы анизотропии МНЧ.

Кроме того, синтез МНЧ производится широко используемым методом соосаждения, при котором часто наблюдается корреляция между химическим

составом и размером МНЧ (например, в случае МНЧ из феррита цинка-марганца, наблюдается такая зависимость от процентного содержания цинка [4,5]).

Таким образом, возникает обозначенная выше трилемма МГ: «частота-амплитуда-размер», подразумевающая нахождение оптимального баланса между частотой, амплитудой магнитного поля и размером МНЧ для повышения эффективности метода МГ.

Целью диссертационной работы является решение этой трилеммы на примере МНЧ-ферритов $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, а именно:

1) нахождение оптимального сочетания свойств МНЧ и параметров внешнего поля для максимального допустимого тепловыделения;

2) разработка новой стратегии повышения эффективности тепловыделения на относительно низких частотах с использованием МНЧ на основе феррита ZnMn, позволяющей сфокусировать исследования МГ на этой новой области параметров магнитных полей и размеров МНЧ;

3) детальное исследование магнитотепловых свойств МНЧ в ЭМ полях различных диапазонов амплитуд и частот, определение механизмов тепловыделения МНЧ;

4) изучение характера зависимости величины SAR от амплитуды магнитного поля для МНЧ ферритов ZnMn и выявление вклада ненулевой ширины петли гистерезиса в нагрев крупных ферромагнитных МНЧ.

Для достижения этих целей в работе были поставлены и решены **следующие Задачи:**

1. Исследование влияния размера и гидродинамического диаметра МНЧ на время релаксации и величину SAR, а также установление взаимосвязи размера МНЧ с механизмами тепловыделения для МНЧ феррита MnZn.

2. Исследование влияния частоты и амплитуды магнитного поля на величину SAR.

3. Изучение механизма броуновской релаксации и механизма релаксации Нееля МНЧ в деионизированной воде и глицерине.

3. Исследование влияния изменения размера МНЧ при отжиге на величину SAR.

4. Определение оптимальных распределений размеров коллоидных МНЧ, а также диапазонов частот и амплитуд магнитного поля, наиболее подходящих для клинических испытаний результатов МГ.

Научная новизна работы заключается в том, что в ней впервые:

1. Показано, что величина SAR МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ является наибольшей 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 магнитного поля максимальное значение SAR МНЧ феррита ZnMn наблюдается при наибольшем содержании Zn.

3. Продемонстрирована нетривиальная зависимость величины теплового выделения от амплитуды магнитного поля в МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$, а именно, сверхкватратичная, ближе к пятой степени амплитуды поля в противовес хорошо известной квадратичной. Предложена новая стратегия повышения теплового выделения при МГ: максимально возможное увеличение амплитуды поля при максимальном уменьшении его частоты при соблюдении критерия Брезовича. Эта стратегия коренным образом отличается от принятой в настоящее время стратегии минимизации величины магнитного поля при одновременном

увеличении его частоты. Предлагаемый подход позволит более эффективно использовать наличие у МНЧ сверхквадратичной зависимости величины удельного поглощения ЭМ энергии от амплитуды поля.

4. Показано, что в крупных МНЧ поведение SAR существенным образом зависит от амплитуды магнитного поля. Значение SAR возрастает по мере увеличения амплитуды магнитного поля, что объясняется изменением скорости увеличения площади петли гистерезиса с возрастанием амплитуды магнитного поля. Сделан вывод о вкладе гистерезисного механизма нагрева в величину SAR: в крупных МНЧ гистерезисный механизм нагрева является доминирующим, поэтому такие частицы (> 13 нм) также выглядят перспективными с точки зрения их применения для МГ, как и малые суперпарамагнитные частицы (< 10 нм).

5. Показано, что в рамках критерия Брезовича выбор частоты внешнего поля на уровне 100 кГц и амплитуды магнитного поля 100 Э является наиболее оптимальным с точки зрения клинической практики применения МНЧ феррита ZnMn.

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивается

- использованием обоснованных физических моделей;
- использованием сертифицированных лабораторных приборов и программного обеспечения;
- удовлетворительным соответствием результатов работы и ее отдельных частей известным результатам (численным и экспериментальным), полученным другими авторами.

Фундаментальная и практическая ценность результатов работы состоит в том, что:

1. Продемонстрировано существенное отличие характера зависимости магнитотеплового отклика в ходе МГ от амплитуды магнитного поля по сравнению с обычной для МНЧ квадратичной зависимостью.

2. Предложена улучшенная стратегия оптимизации условий проведения МГ: вместо увеличения частоты (в отдельных случаях до 300–500 кГц и выше) внешнего поля и уменьшения его амплитуды (традиционный подход) следует использовать сверхквадратичную зависимость SAR от амплитуды магнитного поля – увеличивать амплитуду при максимально возможном уменьшении частоты.

3. Определен целесообразный для клинической практики применения МНЧ-ферритов ZnMn с учетом критерия Брезовича выбор величин амплитуды магнитного поля и его частоты - вблизи 100 Э и 100 кГц соответственно.

На защиту выносятся следующие положения диссертации:

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.

Личный вклад автора диссертации состоит в том, что представленные результаты получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Обработка данных и их интерпретация, подготовка всех рукописей, статей и тезисов, приведенных в списке публикаций, также выполнены автором диссертации лично под руководством научных руководителей.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались, обсуждались и получили положительную оценку на многих Международных и Всероссийских конференциях:

1. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021» (г. Москва, 2021 г.).

2. International Baltic Conference on Magnetism 2021 (г. Светлогорск, 2021 г.).

3. XXIV Международная конференция «Новое в магнетизме и магнитных материалах» «НМММ-2021» (г. Москва, 2021 г.).

4. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» (г. Москва, 2022 г.).

5. 11th international conference on fine particle magnetism (Japan, 2022 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 7 работы в рецензируемых журналах, из них одна в журнале первого квартала (APL), 5 статей в журналах, индексируемых в базе РИНЦ, 4 статьи из Перечня

международных научных изданий, включенных в базу данных Web of Science, Scopus, 4 статьи – в материалах всероссийских и международных конференций. Общий объем публикаций составляет 7 п.л.

Структура и объём работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, общих выводов, заключения и списка литературы из 74 наименований. Объем работы включает 132 страницу, 59 рисунков, 4 таблицы.

ГЛАВА 1. МАГНИТОТЕПЛОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ В МНЧ И ИХ МЕДИЦИНСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ

1.1. Общие сведения о МНЧ. Магнитные и магнитотепловые свойства

МНЧ, выбор магнитного реагента для МГ

МНЧ - новый класс материалов, исследование которого бурно развивается в последние годы и имеет важное практическое значение [6]. Ряд МНЧ обладает уникальными магнитными свойствами наряду с биосовместимостью с живыми организмами. Значительные достижения ученых в области изучения МНЧ [7,8] продемонстрировали большие возможности использования МНЧ в различных областях науки и техники, в том числе и в биомедицине [9,10]. Наиболее интересными для медицинских применений наряду с магнитными свойствами являются магнитотепловые свойства МНЧ, позволяющие реализовать перспективные методы терапии онкозаболеваний, и, в частности, МГ [11,12]. Как уже отмечалось во введении, ключевым фактором для технологии МГ является повышение эффективности преобразования магнитной энергии МНЧ в тепловую энергию.

1.2. Структура МНЧ

В биомедицинских целях обычно применяют магнитные наночастицы (МНЧ), которые состоят из магнитного материала - железа, кобальта, никеля, соединений редкоземельных и переходных металлов и т. д. Этот материал покрыт оболочкой из полимера, например, кремния или гидроксиапатита. Чаще всего в биомедицине используют МНЧ, у которых ядро состоит из оксида железа - магнетита Fe_3O_4

или маггемита $\gamma - Fe_2O_3$. Магнитные свойства таких ядер могут быть использованы для их направленного перемещения внутри организма с помощью внешнего поля. Оболочка наночастиц обычно состоит из высокомолекулярных соединений. Возможна функционализация поверхности МНЧ белками, ферментами и другими биомолекулами. В результате такой структуры наночастицы обладают как характеристиками МНЧ, так и свойствами полимерных частиц. Они, в частности, имеют магнитную проницаемость, для них характерны низкоразмерные эффекты, поверхностные эффекты, эффекты активных групп. Они обладают биосовместимостью с живыми организмами и некоторыми биомедицинскими функциями.

1.3. Биомедицинское применение

Изучение и применение различных свойств МНЧ позволило по-новому посмотреть на классические экспериментальные методы исследования и сократить время проведения экспериментов. В настоящее время МНЧ широко применяются в биомедицине. Они используются в таких областях, как МРТ, онкотерапия, адресная доставка лекарственных препаратов, магнитная сепарация, трансфекция (процесс введения генетического материала в клетки), тканевая инженерия, биосенсоры.

Развитие технологии синтеза МНЧ позволило получать частицы с контролируемой формой, хорошей стабильностью свойств и хорошей монодисперсностью. Под действием градиента внешнего магнитного поля МНЧ могут быстро и направленно перемещаться, что может дополнительно повысить концентрацию, сократить время воздействия лекарственного средства и

обеспечить необходимый лечебный (тепловой) эффект. Обеспечение контроля высвобождения целевых лекарств гарантирует идеальную доставку лекарств и имеет большой потенциал применения в таргетной терапии [13].

1.4. Суперпарамагнетизм МНЧ. Выбор МНЧ для МГ

Для диагностики и лечения заболеваний применяются МНЧ, имеющие различную магнитную структуру и механизмы перемагничивания.

У ферромагнитных материалов в определенном диапазоне температур наблюдается магнитное упорядочение в отсутствие внешнего магнитного поля. Ферромагнитные материалы разбиваются на микроскопические намагниченные области – домены. Разбиение ферромагнетика на домены связано с тем, что именно состояние с намагниченными по разным направлениям доменами, разделенными стенками, обеспечивает минимум энергии. Однако, при малых размерах частицы энергетически выгоднее, чтобы разбиения на домены не происходило (нет вклада энергии доменной стенки), а вся частица была намагничена в одном направлении, то есть представляла собой один домен. Такая частица называется однодоменной, а критический (максимальный) размер однодоменной частицы определяется внутренними свойствами материала. Для ферромагнитных материалов критический радиус обычно составляет не более нескольких десятков нанометров.

Размер МНЧ может существенно влиять на ее магнитные свойства, так, например, у однодоменных частиц может наблюдаться суперпарамагнитное поведение и не наблюдаться магнитный гистерезис. Для таких частиц в силу анизотропии обычно существует два состояния с различными направлениями

магнитных моментов, вероятность перехода между которыми зависит от температуры. Таким образом, для этих частиц возможна переориентация магнитного момента, известная как релаксация Нееля.

Ферромагнитные частицы в самом низком состоянии свободной энергии (для размеров МНЧ меньше критического) обладают однородным магнетизмом, т.е. представляют собой один магнитный домен, тогда как более крупные МНЧ будут намагничены неоднородно и включать несколько магнитных доменов. Магнетизм очень маленьких МНЧ определяется размерными эффектами, основанными на структуре магнитных доменов ферромагнитных материалов. Если размер МНЧ меньше критического, диаграмма петли гистерезиса не показывает остаточной намагниченности и коэрцитивной силы – частица демонстрирует суперпарамагнитное поведение.

Применение суперпарамагнитных МНЧ оксида железа в медицине в настоящее время активно расширяется, эти МНЧ в основном используются для медицинской визуализации и диагностики заболеваний, для лекарственной таргетной терапии, обогащения и разделения опухолевых клеток.

В дополнение к преимуществам обычных МНЧ, нагруженных лекарственными средствами, суперпарамагнитные наночастицы обладают также следующими преимуществами:

1. Большое значение удельной поверхности обеспечивает высокую скорость загрузки лекарственных средств, небольшой размер частиц способствует более легкому проникновению в целевые области (что позволяет добиться низкой токсичности процедуры);

2. Функционализация поверхности МНЧ позволяет адресно доставлять лекарства и контролировать их высвобождение;

3. Отсутствие остаточного магнетизма и магнитной агрегации МНЧ во время работы и хранения затрудняет их обнаружение фагоцитами [14].

Принимая во внимание перечисленные преимущества суперпарамагнитных МНЧ для применения в биомедицине, в качестве объекта исследования в настоящей диссертации выбраны МНЧ феррита ZnMn, обладающие суперпарамагнетизмом. Использование МНЧ феррита ZnMn с поведением, отличающимся от суперпарамагнитного, оправдано присущей им сверхквадратичной зависимостью тепловыделения от амплитуды поля, позволяющей существенно повысить эффективность тепловыделения.

1.5. Подготовка состава реагента. Феррожидкость. Модификация поверхности МНЧ

Для введения в организм человека в терапевтических или диагностических целях МНЧ погружаются в жидкость/суспензию, которую можно легко доставить в нужное место. Феррожидкость представляет собой коллоидный раствор-носитель, в котором суспендированы МНЧ с наноразмерным ферромагнетизмом или ферримагнетизмом. Феррожидкости демонстрируют магнитное упорядочение в присутствии магнитного поля, однако не сохраняют остаточной намагниченности в отсутствие поля. Чаще всего в качестве раствора-носителя используется органический растворитель или вода. МНЧ полностью инкапсулированы поверхностно-активным веществом для

предотвращения агрегации в агломераты. В нормальных условиях МНЧ в феррожидкостях не оседают за счет теплового движения.

Удельная поверхность (отношение площади поверхности МНЧ к ее объему) сферических МНЧ обратно пропорциональна диаметру. Для МНЧ диаметром менее 0.1 мкм процент поверхностных атомов резко возрастает, что приводит к проявлению поверхностных эффектов. При размере МНЧ 1 нм количество поверхностных атомов составляет больше 90% от общего числа атомов во всем кристаллическом зерне. В этом случае почти все атомы, составляющие МНЧ, распределены по поверхности. На поверхности МНЧ также образуется множество оборванных связей, что способствует лучшему «прикреплению» к поверхности МНЧ функциональных групп, позволяющих обеспечивать нацеливание наночастиц на пораженные клетки.

МНЧ обладают хорошей биосовместимостью с различными полимерами. Существует два основных подхода к модификации поверхности МНЧ. Первый подход предполагает создание химических связей между поверхностью полимера и поверхностью МНЧ, обычно с использованием органических низкомолекулярных соединений. Этот метод позволяет осуществить непосредственное инкапсулирование МНЧ. Вторым методом является модификация поверхности органическими или неорганическими материалами, в основном включающими поверхностно-активные вещества, высокомолекулярные полимеры, благородные металлы и диоксид кремния. Этот метод позволяет не только повысить стабильность МНЧ, но и улучшить их диспергируемость и биофазные свойства в водных растворах, улучшить таргетирование,

предотвратить адсорбцию белка, увеличить время их пребывания в кровотоке, дополнительно подмешивать другие МНЧ, соединения или биологические лиганды для получения функционализированных МНЧ.

1.6. Перспективные медицинские применения магнитотепловых свойств

МНЧ

Биомедицинское использование МНЧ принято подразделять на два направления:

- приложения in vitro используются для разделения и очистки биоматериалов, магнитной трансфекции, иммуноанализа, катализа, магнитной релаксометрии, твердофазной экстракции и т. д.;

- приложения in vivo применяются для терапии заболеваний и их диагностики. К терапевтическим применениям относятся МГ и таргетная терапия, к диагностическим – магнитно-резонансная томография.

Биоразделение и очистка - один из важнейших методов в биологической и медицинской технике. МНЧ могут успешно применяться для разделения вещества на его компоненты и удаления примесей вследствие того, что они обладают малым размером, большой площадью поверхности, имеют малую дисперсию по размерам, могут быстро и эффективно связываться с биомолекулами, причем это связывание обратимо, а флокуляцию (коагуляцию, при которой укрупнённые МНЧ дисперсной фазы представляют собой крупные рыхлые хлопьевидные агрегаты – флокулы) можно контролировать.

Метод магнитной релаксометрии с применением суперпарамагнитных наночастиц и SQUID датчиков нацелен на выявление различных заболеваний,

визуализацию интенсивности кровотока и маленьких (десятки тысяч клеток) опухолевых узлов. Первоначально магниторелаксометрия была разработана для оценки иммунологических анализов, которые можно использовать для исследований *in vitro* или *in vivo*. Магниторелаксометрия количественно определяет распределение МНЧ в органах животных или человека, и поскольку метод неинвазивен, за объектами можно наблюдать в течение длительного времени.

Двумя основными свойствами МНЧ, влияющими на применение *in vivo*, являются размер и функциональность поверхности. Диаметр суперпарамагнитных наночастиц оксида железа оказывает большое влияние на их биораспределение *in vivo*. МНЧ диаметром 10-40 нм, в том числе сверхмалые суперпарамагнитные наночастицы оксида железа, могут длительное время находиться в кровотоке, проходить через стенки капилляров, часто фагоцитируются макрофагами, попадающими в лимфатические узлы и костный мозг. Процедура МГ заключается в нагреве опухолевых тканей за счет выделения тепла МНЧ при помещении их в ЭМП. Основные механизмы тепловыделения – броуновская релаксация, релаксация Нееля и гистерезисный нагрев.

Такое поведение МНЧ предлагается использовать для внутриопухолевой терапии онкологических заболеваний. Раковые клетки менее устойчивы к воздействию температуры. Результаты исследований демонстрируют эффективное повышение температуры опухолевых клеток во время клеточной лучевой терапии. Этот подход считается основой будущих методов онкотерапии. Основное достоинство МГ заключается в локальном нагреве опухолевой ткани, что

уменьшает негативное воздействие на здоровые клетки.

Адресная доставка лекарств стала одной из перспективных и развивающихся технологий лечения. С помощью МНЧ лекарства могут быть доставлены к нуждающейся в терапии области организма с помощью внешнего магнитного поля, высвобождены в этой области и удерживаемы в ней необходимое для терапии или высвобождения время. В последнее время расширились возможности использования МНЧ оксида железа для адресной доставки лекарств.

Применение МНЧ в диагностике *in vivo* связано в основном с магнитно-резонансной томографией. Именно благодаря достижениям технологии МРТ в клинической практике стали использовать магнитные препараты. Эти препараты назначаются пациентам в первую очередь для увеличения контраста между нормальной и пораженной тканью, измерения скорости кровотока, демонстрации функции органа и других целей. Преимущество использования суперпарамагнитных МНЧ вместо парамагнитных заключается в том, что они вызывают более сильную реакцию протонов [6], что позволяет использовать меньшее количество контрастных агентов.

1.7. Текущее состояние исследований в области МГ

Впервые МНЧ стали широко применяться в медицине в качестве контрастного агента для процедуры магнитной томографии. Однако, активное дальнейшее изучение возможностей магнитных нанобъектов существенно расширило области их применения для терапии и диагностики, в частности, для МГ, разделения клеток и др. [15]. В современной комплексной терапии злокачественных опухолей (рака) метод МГ используется все чаще и

эффективнее.

Метод основан на внедрении в опухоль МНЧ, которые подвергаются воздействию ЭМП. В результате этого процесса происходит тепловыделение магнитными наночастицами, что приводит к локальному нагреву опухолевой ткани до температуры 41–45 °С и, как следствие, к гибели опухоли [15, 16]. Более тридцати лет назад было обнаружено, что сопутствующая гипертермия усиливает эффект химиотерапии [17,18]. Внедрение противоопухолевых препаратов в суспензию МНЧ с целью локальной доставки лекарств непосредственно в зону опухоли повышает эффективность воздействия в комплексной терапии рака. Однако, объединение МНЧ с молекулами лекарственных средств в одной форме только недавно стало считаться перспективным инструментом для одновременного применения гипертермии и химиотерапии, и является предметом пристального дальнейшего изучения [19,20].

Начиная с середины 20-го века [21] были многократно доказаны преимущества использования электромагнитной энергии в области клинической медицины. Наиболее известны возможности таких лечебных технологий с применением ЭМ полей, как МГ, беспроводная магнитотермическая стимуляция для исследования состояния нервов и лечения заболеваний нервной системы и т. д. [22,23].

Метод жидкостной МГ используется в клинической практике известной немецкой компанией MagForce AG - пионером в области применения магнитных полей в медицине - с 2011 года. Наиболее высокую эффективность этот метод демонстрирует при терапии опухолей с наименьшим количеством внутренних

кровеносных сосудов, например, опухоли поджелудочной железы. Проницаемость клеточных мембран заметно увеличивается после выполнения процедуры нагрева, улучшается мембранный транспорт и наблюдается повышенное поглощение лекарств злокачественными клетками.

На сегодняшний день МГ считается наиболее перспективной терапией для некоторых видов рака, поскольку она практически не имеет побочных эффектов по сравнению с традиционными методами лечения, такими как химиотерапия. МГ особенно подходит для лечения рака предстательной железы и опухолей головного мозга.

В ряде исследований было показано, что применение гипертермии приводит не только к разрушению клеток опухоли, но и воздействует на физиологию опухоли в целом, разрушая её структуру, что хорошо сочетается с классическими онкологическими методами радио- и химиотерапии.

В настоящее время разработаны различные виды гипертермии. МГ использует магнитные свойства МНЧ оксидов железа (магнетит и маггемит), вызывающих нагревание при воздействии на них ЭМП. Большим преимуществом метода МГ является тот факт, что нагревание происходит внутри опухоли, а не с ее внешней стороны, что минимизирует воздействие на здоровые ткани. При этом количество введенного магнитного материала и характер его внутриопухолевого распределения являются ключевыми факторами, определяющими терапевтический эффект. На эти факторы можно влиять при использовании различных экспериментальных протоколов, однако, оптимальные протоколы до сих пор не разработаны. Необходима разработка методов, позволяющих

существенно снизить массовую концентрацию железа в тканях в процессе лечения и осуществлять точечный (локальный) нагрев клеток опухоли. Метод локальной магнитной гипертермии демонстрирует положительные клинические результаты и уже сейчас внедрен в клиническую практику. В настоящее время для МГ в основном используются одобренные для применения в медицине МНЧ оксида железа, заметно уступающие в эффективности тепловыделения перспективным образцам.

Для широкого применения технологии МГ в лечебных мероприятиях, необходимо проведение целого ряда исследований [24,25]. Основной характеристикой тепловыделения МНЧ является SAR (удельная скорость поглощения электромагнитной энергии), зависящая как от свойств отдельных МНЧ, так и от их коллективных свойств и внешнего ЭМП (частота и амплитуда). Тепловыделение частиц является результатом различных механизмов, основные из них - релаксация Нееля, броуновская релаксация и гистерезисный механизм. Рассмотрим подробнее эти механизмы. Тепловыделение при релаксации Нееля связано с тем, что при приложении магнитного поля магнитный момент однодоменной частицы ориентируется вдоль направления поля без поворота самой частицы и совершает работу, преодолевая энергетический барьер между разными ориентациями магнитного момента МНЧ, создаваемый анизотропией. При броуновской релаксации поворачивается уже сама частица, вследствие чего в результате вязкого трения происходит выделение тепла. Для активации гистерезисного механизма нагрева необходимо наличие ненулевой ширины петли гистерезиса у МНЧ, тепловыделение происходит в результате совершения работы

при перемагничивании ферромагнитных МНЧ или в результате проявления коллективных эффектов при релаксации агрегатов МНЧ.

Понимание вклада различных механизмов тепловыделения является очень важной экспериментальной задачей, поскольку может дать необходимую информацию для повышения эффективности нагрева. На практике трудно отделить вклад одного механизма нагрева от других, потому что время релаксации МНЧ и полевые и частотные зависимости для разных механизмов могут быть одинаковыми. Поскольку броуновская релаксация появляется в результате вязкого трения, наблюдать активацию и отделить ее вклад от других механизмов можно, проводя измерения тепловыделения в средах с разной вязкостью, что было сделано в нашей работе [4] (см. п.3.3). Нами было экспериментально продемонстрировано изменение величины SAR при изменении вязкости среды (глицерина) в результате ее нагрева до 100 °С, что позволило выделить вклад гистерезисного механизма нагрева и отделить его от неелевского. Помимо изучения процессов тепловыделения однодоменных частиц, одной из целей данной работы было изучение нагрева частиц с ненулевой шириной петли гистерезиса и оценка возможности применения таких частиц в МГ.

Одной из задач диссертации является выбор таких параметров внешнего ЭМП, при которых удастся достичь максимального тепловыделения и нагрева опухолевых тканей при минимальном негативном влиянии на организм. Как уже было сказано раньше, величина SAR зависит не только от различных свойств самих МНЧ, но и во многом от частоты и амплитуды магнитной составляющей приложенного ЭМП. Нахождение оптимальных значений этих характеристик

очень важно, поскольку присутствуют сложности с точки зрения клинического применения с конструкцией (например, необходимость охлаждения, учет энергопотребления) и массово-габаритными характеристиками источников ЭМП. Помимо этого, необходимо учитывать возможные побочные эффекты воздействия ЭМП на организм человека (паразитный нагрев, нейростимуляция и т.п. [26]). При выборе частоты и амплитуды магнитного поля следует оставаться в рамках критерия Брезовича (произведение амплитуды поля на его частоту не должно превышать 10^9 А/(м·с), чтобы избежать негативного влияния паразитного нагрева здоровых тканей вследствие электромагнитной индукции Фарадея [3]).

На рис. 1.1 продемонстрированы область параметров магнитного поля, удовлетворяющих критерию Брезовича, область двукратного превышения предела Брезовича и область, соответствующая параметрам ЭМП, при которых критерий Брезовича превышен более чем в 2 раза. На осях рисунка слева нанесены максимальные допустимые величины амплитуды (1000 Э) и частоты (1 МГц), применяемые в исследованиях МГ, на рисунке справа красным контуром выделена область наших исследований [27].

Воздействие ЭМП может иметь положительный эффект - нагрев опухолевых клеток, но также может привести к нежелательному нагреву здоровых тканей человека и другим побочным эффектам. Поэтому необходимо обеспечить баланс между терапевтическим эффектом и побочными действиями терапии.

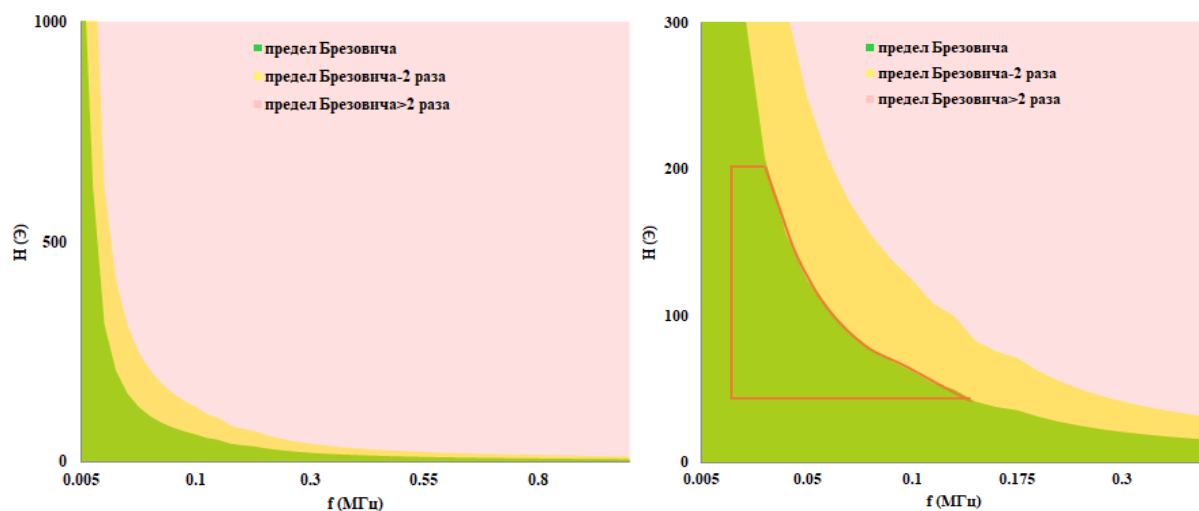


Рисунок 1.1 Наглядное изображение в разных масштабах области внутри (зеленая) предела Брезовича, область превышение предела Брезовича в 2 раза (желтая область) и область вне двухкратного превышения предела брезовича (красная). Изучаемый нами диапазон полей и частот отмечен красным контуром на рисунке справа [27].

1.8. Трилемма МГ

Трилемма магнитной гипертермии заключается в определении наиболее эффективных с точки зрения тепловыделения полей, удовлетворяющих критерию Брезовича, состава и размеров магнитных наночастиц и их агломератов. Трилемма МГ представляется более сложной по сравнению с известной трилеммой магнитной записи [28], во многом из-за того, что для применения в МГ требуется исключение негативного влияния на здоровые ткани пациента. Помимо этого, область оптимизации параметров ЭМП существенно ограничена массо-габаритными характеристиками источников ЭМП, используемыми во время МГ. Таким образом, выбор материала МНЧ значительно ограничен требованием биосовместимости, а частота и амплитуда магнитного поля - критерием Брезовича, массой и размером источников поля.

В ходе наших исследований, результаты которых представлены в работах [4,5], была продемонстрирована зависимость тепловыделения от амплитуды внешнего магнитного поля, отличающаяся от типичной квадратичной (величина SAR пропорциональна пятой степени амплитуды магнитного поля). Этот факт подтолкнул нас к рассмотрению новой стратегии МГ - увеличение амплитуды при одновременном уменьшении частоты воздействующего ЭМП, что позволит значительно увеличить эффективность тепловыделения МНЧ при сравнительно низких значениях амплитуды (на уровне 100 Э) и частоты магнитного поля, не выходя за предел Брезовича.

Причинами продемонстрированной нетипичной суперквадратичной зависимости величины SAR от амплитуды поля в полях, меньших поля насыщения, являются резкое нарастание площади частных петель гистерезиса и вызванный этим нелинейный магнитный отклик МНЧ. Обнаруженная зависимость делает крупные МНЧ (>13 нм) перспективными для применения в МГ [3].

Для одобрения использования МГ в клинической практике регуляторы, в частности FDA и EMA, рассматривают конкретные материалы, методы и устройства, применяющиеся при МГ, но не выделяют МГ как универсальный метод терапии. В методических рекомендациях [29,30] по применению МГ нет конкретных ограничений на значение произведения частоты магнитного поля на его амплитуду, но они содержат требования по контролю температуры в области терапии, так как перегрев тканей является основным побочным эффектом при МГ. Например, установка MFH® компании MagForce [31], способная генерировать

поле частотой 100 кГц с амплитудой 30-230 Э, одобрена регуляторами для применения при МГ, несмотря на то, что при работе на максимальных значениях произведение амплитуды поля на его частоту существенно выходит за рамки предела Брезовича ($H \times f = 1.8 \times 10^9 \frac{\text{А}}{\text{м}\cdot\text{с}}$), ряд работ сообщает об успешном клиническом применении этой установки для МГ [32,33]. В работах [25,34] продемонстрировано, что при определенных параметрах воздействия (ключевой параметр – область организма, подвергающаяся воздействию ЭМП) допустимо превышение предела Брезовича в 10 раз. Однако, наши исследования показывают, что наиболее подходящей областью параметров ЭМП во время МГ является диапазон частот 15-150 кГц и амплитуд 50-200 Э.

Новая стратегия, при которой эффективность тепловыделения увеличивается за счет использования сверхквадратичной зависимости SAR от амплитуды ЭМП расширяет область эффективного применения МНЧ в различных биомедицинских направлениях, таких как адресная доставка лекарственных препаратов [35], нейростимуляция [36], тепловое воздействие на ионные каналы [37] и другие.

Помимо выбора параметров ЭМП еще одна составляющая трилеммы МГ – выбор оптимальных параметров МНЧ. Для МГ рассматривается целый ряд МНЧ с различными составами, структурой и другими свойствами, в частности, ферриты-шпинели (магнетит, феррит марганца, марганцево-цинковые ферриты) [38-42] и керамика типа $\text{La}_{0.75}\text{Sr}_{0.25}\text{MnO}_3$ [43,44]. С помощью применения различных технологий синтеза МНЧ исследователи стараются добиться улучшения магнитных свойств частиц за счет изменения состава, размеров частиц, их распределения по размерам, формы, кристаллической структуры и других

параметров.

Нетоксичность и биосовместимость являются важными требованиями к МНЧ, применяющимся в МГ (в отличие от задачи создания ячейки магнитной памяти, в которой биосовместимость и нетоксичность не требуются, поэтому увеличение анизотропии материала рассматривается как одна из задач трилеммы), ограничивающим использование целого ряда материалов с большой кристаллической анизотропией (которая во многом обуславливает магнитные свойства материала), таких как кобальт.

Дисперсия размеров МНЧ, их коллоидная стабильность являются еще одним важным параметром оптимизации процесса синтеза, поскольку от этих параметров в значительной степени зависит механизм тепловыделения МНЧ. В образцах, содержащих частицы крупнее и мельче 13 нм, наблюдаются разные виды тепловыделения, агрегация МНЧ может привести к изменению механизма тепловыделения. Для применения МНЧ для МГ в реальной клинической практике важно добиться массового контролируемого синтеза частиц с заданными параметрами, чтобы при этом свойства частиц сохранялись на протяжении длительного времени (хотя бы 1 года).

Кроме того, поведение МНЧ может меняться в зависимости от свойств среды, в которую они помещены: при разогреве среды во время процедуры МГ может измениться ее вязкость, что может существенным образом повлиять на время релаксации; в биологических средах на поверхности МНЧ может образоваться покрытие из белков, что так же влияет на характеристики тепловыделения МНЧ.

SAR линейным образом зависит от частоты внешнего ЭМП. В то время как

частотная зависимость SAR подробно исследована, зависимость SAR от амплитуды магнитного поля определяется множеством факторов и требует дополнительного изучения. Ранее было показано, что она может отклоняться от квадратичной в зависимости от значения амплитуды. Например, в работах [16,45,46] представлены данные о значении SAR для ферритов, содержащих ионы кобальта: были получены значения SAR=3866 Вт/г при частоте магнитного поля 500 кГц и амплитуде 470 Э; SAR=3417 Вт/г при частоте 380 кГц и амплитуде 415 Э; SAR=282 Вт/г при частоте 380 кГц и амплитуде 38 Э, однако, для полей, удовлетворяющих критерию Брезовича (амплитуда 10-20 Э при частоте 500 кГц), значения SAR оказались менее 0.05 Вт/г, что не позволяет достичь необходимого нагрева тканей. Несмотря на то, что, как уже было сказано ранее, в рамках клинической практики критерий Брезовича может превышать, возможность использования кобальтосодержащих материалов для МГ должна быть подвергнута дополнительному изучению, поскольку ранние исследования [47] показали вредное токсическое воздействие на клетки, сильно зависящее от свойств клеток, МНЧ и других внешних параметров [47,48].

В этой диссертационной работе в качестве агента для МГ рассматриваются наночастицы феррита Zn-Mn. Наш выбор пал на эти частицы благодаря их хорошо изученной биосовместимости и нетоксичности: эти частицы не повреждают мембраны красных кровяных клеток, не оказывают вредоносное воздействие на генетический материал и не обладают цитотоксичностью [49]. Кроме того, хорошо разработаны методики синтеза МНЧ феррита Zn-Mn.

При оптимизации параметров внешнего ЭМП для решения задач трилеммы

МГ возникают дополнительные ограничения, связанные с радиотехникой. Для применения МГ в клинической практике источник ЭМП должен обладать достаточно большой рабочей областью для того, чтобы туда можно было поместить хотя бы часть тела пациента, нуждающуюся в терапии, поэтому для обеспечения необходимого тепловыделения, приходится увеличивать массо-габаритные характеристики источников ЭМП; их энергопотребление также значительно увеличивается, появляется необходимость в мощной системе охлаждения, что существенно замедляет применение этой технологии на практике.

Кроме того, при протекании переменного тока по проводнику (соленоиду) имеет место скин-эффект, что приводит к тому, что ток протекает неравномерно, а ближе к поверхностному слою. Толщина скин-слоя обратно пропорциональна квадратному корню из частоты переменного тока, поэтому увеличение частоты приводит к уменьшению толщины скин-слоя и, как следствие, к повышению эффективного сопротивления провода и росту потерь энергии. В результате вопрос снижения рабочей частоты электромагнитного поля становится актуальной технической задачей.

Как уже было сказано ранее, для источников ЭМП, генерирующих поля с характеристиками, находящимися в области предела Брезовича, необходимо учитывать энергетические потери, связанные с протеканием тока по проводам соленоида, что приводит к необходимости отвода тепла от источника ЭМП. На частотах ниже 100 кГц изменение частоты можно использовать более эффективно, так как амплитуда магнитного поля пропорциональна амплитуде протекающего

по соленоиду тока, а омические потери определяются законом Джоуля-Ленца. На более высоких частотах возникает ряд технических проблем.

Во-первых, значительную роль играет скин-эффект, увеличивающий эффективное сопротивление провода, что может вызывать сложности, связанные с охлаждением и прочностью проводников. Во-вторых, на частотах свыше 100-150 кГц становятся заметны потери на переключение в полупроводниковых ключах. В-третьих, между переключениями силовым ключам необходима пауза, что снижает эффективность ключей на частотах свыше 200 кГц. Поэтому наиболее целесообразным выглядит использование диапазона частот 100-150 кГц.

Вместе с этим для понижения частоты в компактных резонансных схемах нужно увеличивать емкость конденсаторов, причем квадратично частоте. Т.е. понижение частоты вдвое требует применения в 4 раза больше конденсаторов, а уменьшение частоты в 10 раз - в 100 раз больше конденсаторов, что очевидно является неприемлемым с точки зрения массо-габаритных и стоимостных ограничений. Эти выводы подтверждаются опытом создания подобных установок инженерами группы АМТ&С. Этой научной группой было, в частности, продемонстрировано, что увеличение частоты с 50 кГц до 100 кГц сопровождалось снижением потребляемой мощности с 800 Вт до 300 Вт с использованием конденсаторов с емкостью, уменьшенной вчетверо.

Для эффективного использования соленоида с достаточно большой рабочей областью (диаметр до 500 мм) возникает задача уменьшения индуктивности и емкости катушки при работе устройства на более высоких частотах. Эта проблема может быть решена за счет уменьшения числа витков в соленоиде, однако, это

приводит к нарушению однородности поля и уменьшению эффективности тепловыделения. Еще одно технологическое ограничение заключается в том, что в промышленности практически не производятся конденсаторы, рассчитанные на небольшую емкость и большие токи. Эти факторы обуславливают необходимость снижения частоты ЭМП для применения в МГ.

Таким образом, трилемма МГ (частота-поле-размер) весьма сложна:

1) Стратегия увеличения частоты ЭМП ограничивается как физиологическим пределом Брезовича, так и техническими сложностями, связанными с конструкцией источников ЭМП.

2) Поскольку время релаксации используемых МНЧ обратно пропорционально рабочей частоте ($2\pi f\tau = 1$), стратегия уменьшения частоты приводит к увеличению времени релаксации и снижению эффективности тепловыделения. Это может быть компенсировано изменением параметров МНЧ, но при таком изменении могут меняться механизмы тепловыделения.

3) Проблемы понижения эффективности тепловыделения для стратегии понижения частоты, указанные выше, могут быть решены за счет увеличения концентрации МНЧ в опухоли, или повышения амплитуды магнитного поля, однако оба эти подхода имеют недостатки, связанные с негативным воздействием на организм пациента.

Таким образом, основные цели настоящей диссертационной работы заключаются в следующем:

- сравнительный анализ эффективности тепловыделения с помощью экспериментально измеренных значений SAR цинк-марганцевых ферритов для разных параметров ЭМП [4,5,50];
- определение вклада разных механизмов тепловыделения МНЧ;
- оптимизация параметров МНЧ ферритов Zn-Mn и внешнего ЭМП, разработка новых стратегий для повышения эффективности тепловыделения.

Оригинальная часть данной диссертационной работы состоит из двух частей.

В первой части работы (в третьей главе) изучены и отобраны МНЧ феррита ZnMn с большим SAR. Для этих МНЧ определен диапазон амплитуд и частот магнитного поля, позволяющий добиться максимально возможных значений SAR. Для определения оптимального физического механизма тепловыделения проведено сравнение SAR для МНЧ в воде и глицерине.

Вторая часть работы (четвертая глава) посвящена изучению особенностей тепловыделения МНЧ после отжига. Проведено сравнение величин SAR и магнитных свойств МНЧ одинакового размера без отжига и при его проведении. Изучено влияние среды на магнитотепловые свойства помещенных в нее МНЧ: выполнено сравнение SAR МНЧ в коллоиде и воде, выяснена роль различных физических механизмов нагрева (неелевской и броуновской релаксации, механизма гистерезисных потерь) для этих случаев.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

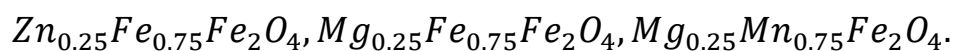
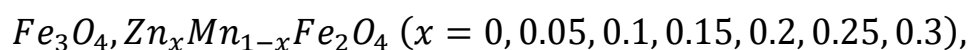
2.1. Синтез МНЧ и стабильных растворов на их основе

2.1.1. Синтез МНЧ

Для получения МНЧ в наших работах [4,5,50] использовался метод химического соосаждения [51]. Недостатки химического соосаждения заключаются в том, что синтезированные частицы обладают большой дисперсией размеров, образуют агрегаты, однако, он обладает существенным преимуществом – простотой и невысокой стоимостью синтеза.

Для синтеза МНЧ ферритов-шпинелей методом химического соосаждения в щелочной среде натрия использовались соли, содержащие трехвалентные ионы железа и двухвалентные ионы других металлов (Fe, Mn, Zn, Mg) в мольном соотношении 2:1 соответственно [51]. Синтез проходил при продувке аргоном для предотвращения окисления ионов двухвалентных металлов. Предварительно 16 ммоль $FeCl_3$ и 8 ммоль $MeCl_2$ ($Me = Fe^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}$) растворялись в 20 мл деионизированной воды, нагретой до 90 °С. Затем при интенсивном перемешивании этот раствор медленно покапельно добавлялся к 30 мл 10% раствора $NaOH$. Суспензия МНЧ перемешивалась в течение 1 ч при температуре 100 °С. Следующим этапом синтеза являлась очистка МНЧ методом магнитной декантации и промывка деионизированной водой до нейтрального значения pH. После каждой процедуры промывки МНЧ обрабатывались ультразвуком (0.035 МГц, 200 Вт) в течение 10 мин. Полученные гранулы затем сушились в вакуумной печи при 80°С в течение 24 ч.

Нами были получены порошки МНЧ со следующими составами:



Удельный расход сырья при синтезе указанных составов представлен в таблице 2.1. При синтезе использовались следующие реактивы: хлорид железа (III) ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$) ($\geq 99.9\%$), хлорид железа (II) ($FeCl_2 \cdot 4H_2O$) ($\geq 99.9\%$), – *Sigma-Aldrich* (США, Германия); хлорид марганца (II) ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$) ($\geq 99.9\%$), хлорид магния ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) ($\geq 99.9\%$), хлорид цинка ($ZnCl_2$) ($\geq 99\%$), гидроксид натрия ($NaOH$) ($\geq 99\%$) – *Вектон* (Россия).

Таблица 2.1 Соотношения реагентов для синтеза различных типов МНЧ.

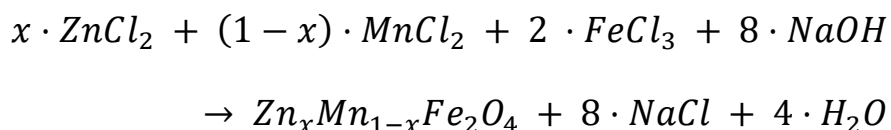
Состав МНЧ	Вещество №1	Масса(г)	Вещество№2	Масса(г)	Вещество №3	Масса(г)
$MnFe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.72 ± 0.03	-	-
$Zn_{0.05}Mn_{0.95}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.63 ± 0.03	$ZnCl_2$	0.059 ± 0.001
$Zn_{0.1}Mn_{0.9}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.54 ± 0.03	$ZnCl_2$	0.118 ± 0.002
$Zn_{0.15}Mn_{0.85}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.46 ± 0.03	$ZnCl_2$	0.177 ± 0.004
$Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.3717 ± 0.03	$ZnCl_2$	0.236 ± 0.005
$Zn_{0.25}Mn_{0.75}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.23 ± 0.03	$ZnCl_2$	0.294 ± 0.006
$Zn_{0.3}Mn_{0.7}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.22 ± 0.02	$ZnCl_2$	0.353 ± 0.007
$Mg_{0.25}Mn_{0.75}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1.29 ± 0.03	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0.44 ± 0.01
Fe_3O_4	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$FeCl_2 \cdot 4H_2O$	1.72 ± 0.03	-	-
$Zn_{0.25}Fe_{0.75}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$FeCl_2 \cdot 4H_2O$	1.29 ± 0.03	$ZnCl_2$	0.294 ± 0.006
$Mg_{0.25}Fe_{0.75}Fe_2O_4$	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	4.69 ± 0.09	$FeCl_2 \cdot 4H_2O$	1.29 ± 0.03	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0.44 ± 0.01

Ранее [4] было показано, что размер МНЧ уменьшается с увеличением содержания цинка, в частности, при $x=0$ размер МНЧ составлял 36 нм, а при $x=0.3$ - 7 нм.

2.1.2. Подготовка коллоидного раствора

Для подготовки коллоидных МНЧ использовалась описанная ниже последовательность действий.

1) МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ получались соосаждением солей железа (III), марганца (II) и цинка из водных растворов в щелочной среде гидроксида натрия [45]:



2) $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ и $ZnCl_2$ (в необходимых пропорциях) и $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (3.5г) растворялись в 30 мл нагретой до 90 °С деионизированной воде.

3) Далее к раствору быстро добавлялись 20 мл водного раствора $NaOH$ (2.5 г) при интенсивном перемешивании. Полученная суспензия МНЧ феррита затем перемешивалась еще в течение часа при температуре 90°С.

4) Очистка МНЧ проводилась с помощью магнитной декантации и десятикратной промывки деионизированной водой с двадцатиминутной обработкой МНЧ в ультразвуковой ванне после каждой второй промывки.

2.1.3. Приготовление раствора стабилизатора

1) 0.16 г $NaOH$ растворялись в растворе, содержащем 2 мл деионизированной воды и 3 мл этанола. К основному раствору добавлялось 1.75

мл олеиновой кислоты, и смесь перемешивалась. Таким образом, для пептизации и стабилизации очищенных МНЧ получался раствор, содержащий олеат натрия и свободную олеиновую кислоту.

2) К очищенной суспензии МНЧ феррита добавлялся свежеприготовленный водно-спиртовой раствор стабилизатора, полученная суспензия энергично перемешивалась при температуре 100°C в течение 1 часа в атмосфере аргона. При термообработке этанол испарялся. На заключительном этапе суспензию центрифугировали при частоте вращения центрифуги 10 000 об/мин в течение 10 мин для удаления крупных агрегатов.

3) МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ разных размеров получались мокрым химическим методом [52]. Соль двухвалентного иона ($Fe^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}$) перемешивалась и растворялась в воде.

4) К этому раствору добавлялись водные растворы $NaOH$ и Na_2SiO_3 , осадок промывался водой и сушился.

2.2. Рентгеноструктурные исследования

Рентгенограммы образцов были получены на дифрактометре PANalytical (CuK α 1+2) в диапазоне углов $2\theta = 10^\circ - 100^\circ$ (Рис. 2.1). Полнопрофильный рентгеноструктурный анализ образцов проводился по методу Ритвельда в программе MAUD.

Образцы исследовались с помощью настольного прибора для порошковой рентгеновской дифракции (XRD) (MiniFlexII от Rigaku (Рис. 2.2)). Размер МНЧ определялся с использованием метода фундаментальных параметров (Fundamental Parameter - FP) порошковой рентгеновской дифракции. Программное обеспечение

PDXL от Rigaku использовалось для XRD анализа.



Рисунок 2.1 Дифрактометр PANalytical.



Рисунок 2.2 MiniFlexII от Rigaku.

2.3. Размеры и морфология

Методы просвечивающей электронной микроскопии применялись для получения изображений МНЧ, с помощью которых была получена информация о размере МНЧ, использовался ПЭМ высокого разрешения JEOL JEM-2010 (рис. 2.3).

При подготовке образца для измерений на ПЭМ, МНЧ ресуспензировались в этаноле и наносились на медную сетку, покрытую углеродной пленкой.

Гидродинамический размер МНЧ определялся методом динамического светорассеяния на корреляционном спектрометре Photocor Compact (Рис. 2.4). Для этого 20 мг образца помещались в стеклянный флакон, затем добавлялось 2 мл воды, и флакон помещался в прибор для измерения.



Рисунок 2.3 Просвечивающий электронный микроскоп (ПЭМ).

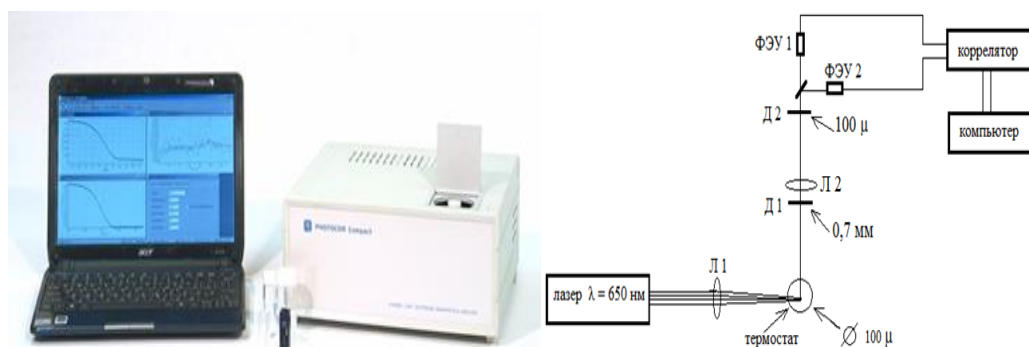


Рисунок 2.4 Photocor Compact.

2.4 Магнитные измерения

Магнитные измерения проводились с использованием вибрационного магнитометра (VSM) Lake Shore модели 7407 (Рис. 2.5) с максимальным магнитным полем 1.5 Тл при температурах 100 К и 300 К (комнатной температуре).

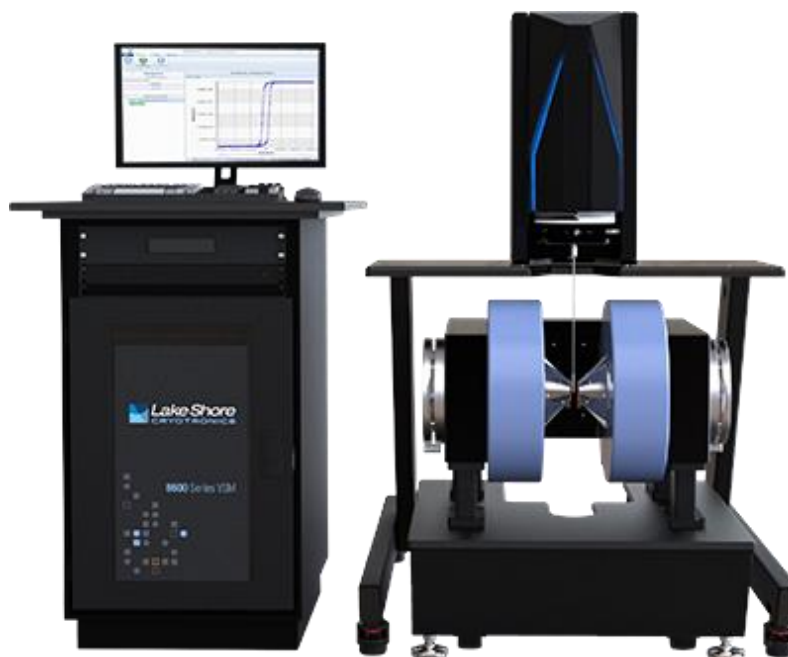


Рисунок 2.5 Вибрационный магнитометр Lake Shore модели 7407 с максимальным магнитным полем 1.5 Тл.

2.4.1 Измерение петель гистерезиса

В ходе работы были получены кривые намагничивания и петли гистерезиса МНЧ феррита ZnMn при $T = 293\text{K}$. Для измерений образцы были упакованы в полиэтиленовые капсулы с размерами порядка $4*4*0.5$ мм, которые ламинировались, чтобы предотвратить движение МНЧ во время измерений. Магнитное поле прикладывалось вдоль плоскости капсулы. Сигнал от держателя считался пренебрежимо малым по сравнению с сигналом образцов.

2.4.2 Изотермическая остаточная намагниченность (isothermal remanence -IRM) и энергия (поле) постоянного размагничивания (direct current demagnetization -DCD)

Для оценки и сравнения характера и силы межчастичных взаимодействий в непокрытых и коллоидных МНЧ применялся метод, основанный на модели гистерезиса Стонера-Вольфарта [53]. В соответствии с этим методом выполнялись измерения изотермической остаточной намагниченности (IRM) и поля размагничивания постоянным током (DCD). IRM измеряется после приложения и снятия поля при первоначально размагниченном образце. DCD измеряется из состояния насыщения путем приложения возрастающих размагничивающих полей.

Эффективная константа анизотропии по закону приближения к насыщению Акулова [54] (для объемных образцов) описывается выражением:

$$\frac{\Delta M}{M_s} = \left(\frac{2aK}{HM_s}\right)^2, \quad (1)$$

где M - намагниченность, H - магнитное поле, M_s - намагниченность насыщения, K - магнитная анизотропия, $a = \frac{1}{\sqrt{15}}$ в случае одноосной анизотропии. В ходе дальнейших вычислений использовался коэффициент a для одноосной анизотропии.

Таким образом, остаточная намагниченность представляется в виде:

$$M = M_s + bH - \frac{4}{15} \frac{K_{eff}^2}{M_s H^2}. \quad (2)$$

Коэффициент b может быть экспериментально определен путем аппроксимации «хвоста» петли гистерезиса в области насыщения линейной функцией: в этом приближении угол наклона прямой соответствует параметру b , а точка пересечения с осью ординат – величине намагниченности насыщения.

Аппроксимация этой функцией кривой намагничивания позволяет получить значения эффективной константы анизотропии.

Для аппроксимации петли гистерезиса в области насыщения можно использовать линейную зависимость:

$$-\frac{15}{4}(M - M_s - bH)M_s = \frac{K_{eff}^2}{H^2}. \quad (3)$$

Левая часть уравнения (3) просчитана в качестве функции в программе для работы с графикой Origin (от OriginLab Corporation). Построена зависимость этой функции от поля в -2 степени, угол наклона линейного участка и есть квадрат эффективной константы анизотропии.

Кривые намагничивания и петли гистерезиса могут быть аппроксимированы функцией Ланжевена, записываемой в виде:

$$L(x) = P_1 \cdot \left(\text{cth}(P_2 \cdot (x - P_3)) - \frac{1}{P_2 \cdot (x - P_3)} \right), \quad (4)$$

либо с учетом диамагнитного вклада:

$$L(x) = P_1 \cdot \left(\text{cth}(P_2 \cdot (x - P_3)) - \frac{1}{P_2 \cdot (x - P_3)} \right) + P_4 \cdot x + P_5, \quad (5)$$

где P_1, P_2, P_3, P_4, P_5 - выбранные параметры функции: P_1 - намагниченность насыщения, P_2 - восприимчивость, P_3 - коэрцитивная сила, P_4 - линейный вклад, P_5 - постоянная составляющая (offset) [55-57].

Далее будет показано, как аппроксимировать кривые намагничивания функциями Ланжевена в форме (4) и (5) при помощи программного пакета Origin.

2.4.3 Магнитная восприимчивость

Магнитная восприимчивость измерялась частотно-зависимым анализатором магнитной восприимчивости [ХасQuan] фирмы MagQu (Рис. 2.6) с полосой пропускания 0.001-0.024 МГц. Образцы массой по 30 мг помещались в пробирки

и размещались в кювете в основной блок установки, после чего проводились измерения в диапазоне частот от 5 до 24 кГц при напряженности магнитного поля 0.15 Э.

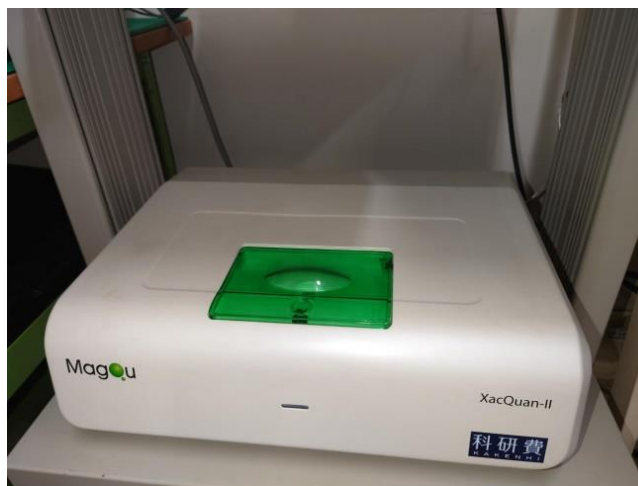


Рисунок 2.6 Устройство измерения магнитной восприимчивости переменного тока [ХасQuan от MagQu.

2.5 Магнитотепловые измерения: SAR и ILP

Для измерения магнитотепловых свойств МНЧ использовалась экспериментальная установка для измерения изменения температуры суспензии МНЧ при воздействии ЭМП производства Группы АМТ&С (Москва, Россия). Установка включает в себя магнитный модуль: катушку индуктивности (внутренний диаметр 7 см), последовательно соединенную с генератором переменного тока и реконфигурируемую емкостную систему, позволяющую переключать частотный диапазон. Установка также включает в себя систему водяного охлаждения для предотвращения паразитного нагрева МНЧ за счет вихревых токов и систему сбора данных на основе термопары, микровольтметра Agilent 34410A и ПК (рис. 2.7, рис. 2.8).

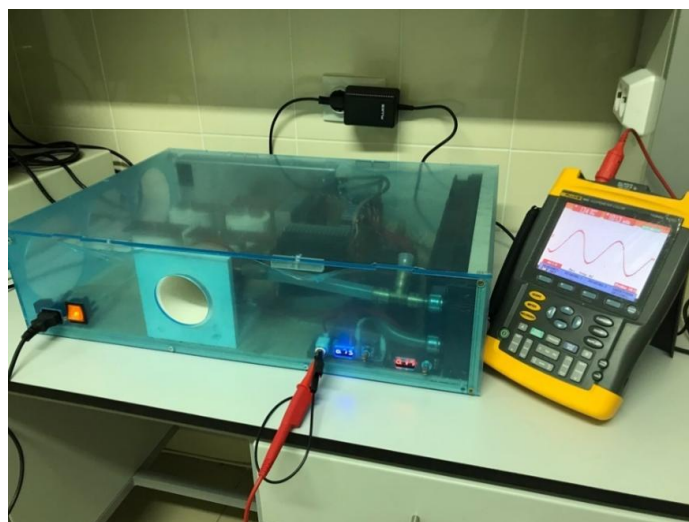


Рисунок 2.7 Устройство для калориметрии переменного магнитного поля. Внешний вид.

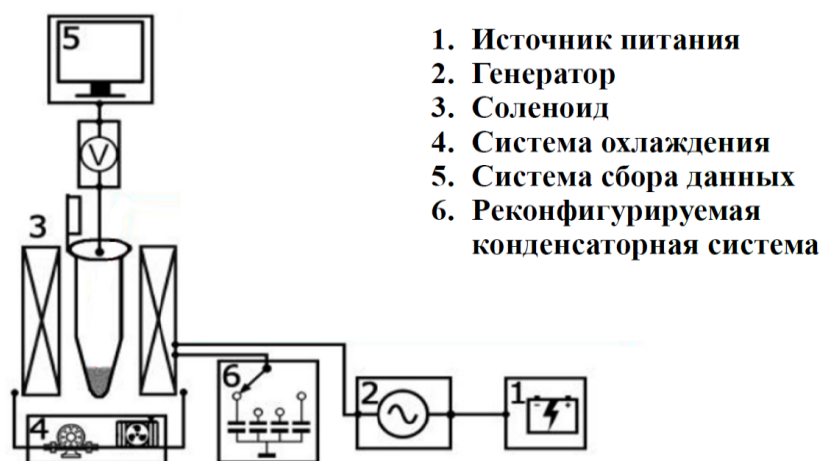


Рисунок 2.8. Устройство для калориметрии переменного магнитного поля. Схема.

Поскольку использование термопар в магнитотепловых измерениях часто вызывает вопросы о наводках из-за электромагнитной индукции Фарадея, для демонстрации пренебрежимо малого значения наводок были выполнены измерения в режиме ступенчатого нагрева (при выключении магнитного поля - за фазой нагрева следовала кратковременная фаза охлаждения [52] (рис. 2.9)). На рисунке видно, что разница в показаниях термопары отсутствует (имеют место только изломы без скачков показаний). Это означает, что показания термопары

полностью определяются значением температуры с пренебрежимо малым вкладом паразитных сигналов.

Для проверки достоверности результатов нами также были проведены измерения температуры деионизированной воды как функции времени. Было обнаружено, что значение величины dT/dt деионизированной воды на два порядка ниже, чем у МНЧ феррита ZnMn, а повышение температуры не превышает 1 °С в течение того же периода времени измерения, как и с МНЧ феррита ZnMn. Эти данные позволяют сделать вывод, что паразитный нагрев не оказал влияния на представленные ниже экспериментальные результаты.

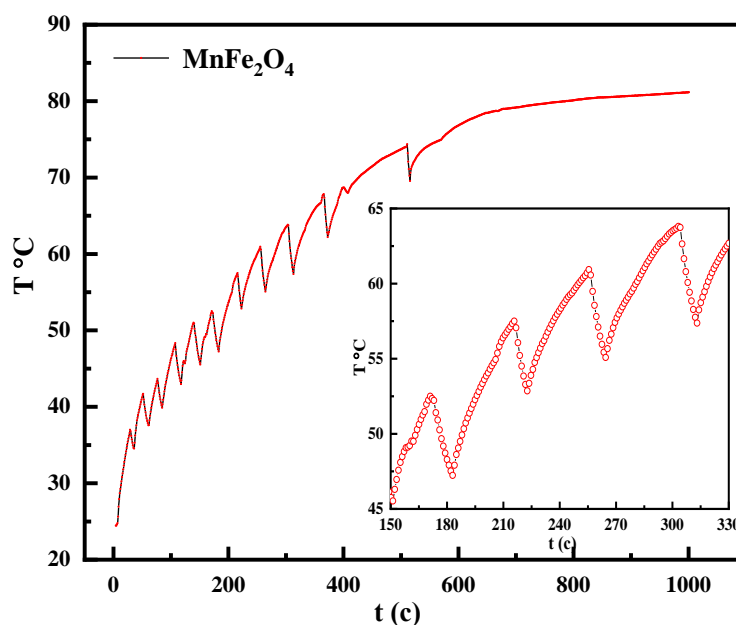


Рисунок 2.9 Кривая в режиме ступенчатого нагрева (фаза нагрева сменяется короткой фазой охлаждения при выключении поля переменного тока) [4].

Величина SAR рассчитывалась на основе производной температуры по времени [58,59]:

$$SAR = C \frac{dT}{dt} \frac{M}{m}, \quad (6)$$

где C - теплоемкость жидкости, в которой суспензированы МНЧ, $\frac{dT}{dt}$ - скорость нагрева, которая может быть получена методом скорректированного наклона (сумма модулей наклонов для кривых нагрева и охлаждения при фиксированной температуре [60]), $\frac{M}{m}$ - отношение массы жидкости к массе МНЧ.

SAR зависит не только от свойств используемого образца, но и от амплитуды и частоты переменного магнитного поля [61]:

$$SAR \sim \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1+(2\pi f \tau)^2} \quad (7)$$

где H_0 - величина переменного магнитного поля; f - его частота; χ_0 - магнитная восприимчивость; τ - время релаксации.

Поскольку величина SAR зависит от величин H и f , то для сопоставления экспериментальных результатов, полученных при различных параметрах поля и разными группами ученых, в опубликованных работах вводится еще одна магнитотепловая характеристика – мощность внутренних потерь (ILP), которая в простейшем случае не зависит от поля и частоты [62,63]:

$$ILP = \frac{SAR}{H_0^2 \cdot f}. \quad (8)$$

Частотная восприимчивость образца МНЧ определяется временем магнитной релаксации, рассчитываемым как сумма обратных броуновского и неелевского вкладов, соответствующих механическому вращению МНЧ и ее перемагничиванию под действием переменного магнитного поля соответственно [64]:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B}. \quad (9)$$

Для МНЧ, взвешенных в жидкости вдали от точки Кюри и точки замерзания/стеклования жидкой среды, трудно различить вклад броуновского и

неелевского механизмов, поскольку их частотная и полевая зависимости имеют аналогичный характер. Однако можно воспользоваться тем фактом, что вязкость некоторых жидкостей, таких как глицерин, изменяется на три порядка в диапазоне температур от комнатной до 150 °С, что позволяет выделить броуновский вклад путем сравнения величины SAR в МНЧ при разных температурах.

Еще один подход к расчету величины SAR - путем вычисления площади петли гистерезиса, умноженной на количество циклов в секунду (частоту) и последующего нормирования на концентрацию образца (масса на единицу объема коллоидного образца) [63]:

$$SAR = f \cdot \frac{A}{m}, \quad (10)$$

где A – площадь петли на кривой гистерезиса $M(H)$, m - общая масса МНЧ.

ГЛАВА 3. ЗАВИСИМОСТЬ МАГНИТОТЕПЛОВЫХ СВОЙСТВ МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ОТ МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДЕЛА БРЕЗОВИЧА

3.1. Результаты структурных и магнитных измерений

В вязкой среде время релаксации при броуновском механизме тепловыделения МНЧ во многом зависит от гидродинамического диаметра частицы, в то время как величина времени неелевской релаксации определяется ее физическим размером. Поэтому обе характеристики, связанные с размером МНЧ, должны быть изучены для лучшего понимания процессов тепловыделения. Эти данные представлены на рис. 3.3 и в табл. 3.1.

На рис. 3.1 показаны ПЭМ-изображения МНЧ цинк-марганцевого феррита. Форма МНЧ сферическая, размер МНЧ феррита цинка-марганца был получен путем анализа 20 изображений ПЭМ. На рис. 3.2 показана гистограмма распределения $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ по диаметру ($x = 0.15, 0.2$). На рис. 3.3 видно, что с увеличением содержания цинка размер (как физический, так и гидродинамический) МНЧ уменьшается. Этот факт можно объяснить изменением параметров элементарной ячейки, длин межатомных связей, отсутствием магнитного момента у иона Zn^{2+} , все это влияет на величину взаимодействия подрешеток внутри структуры типа шпинели.

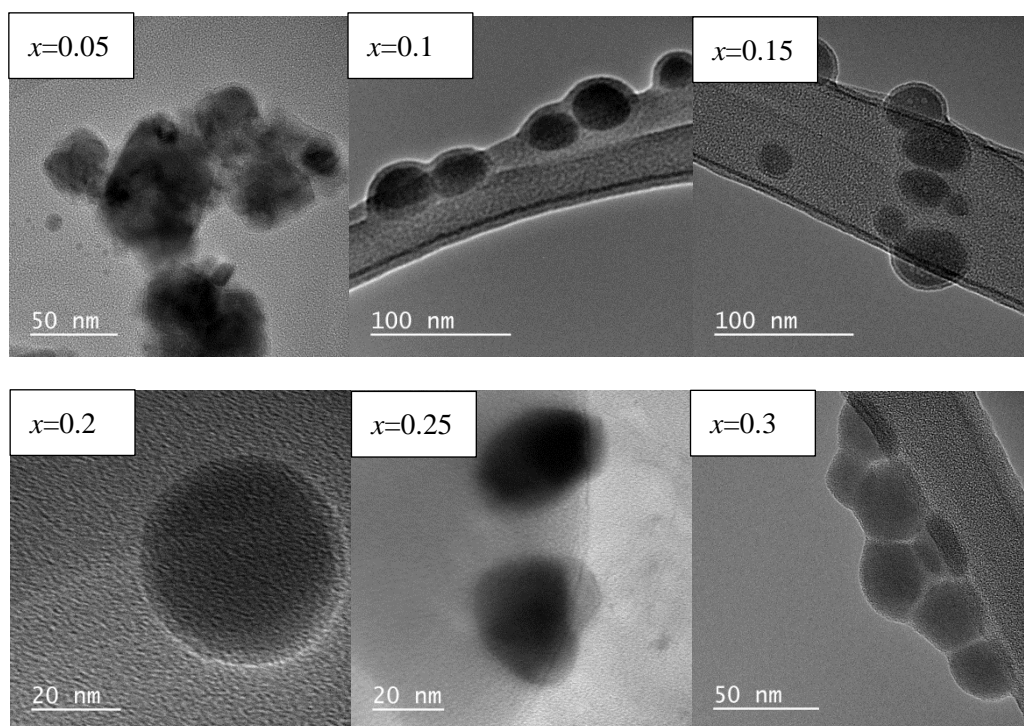


Рисунок 3.1 ПЭМ-изображение $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$).

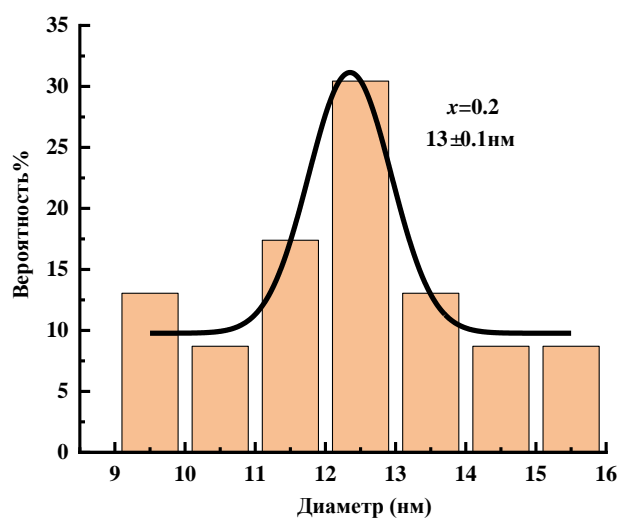


Рисунок 3.2 Гистограмма распределения $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ по диаметру ($x = 0.15, 0.2$).

Для вычисления гидродинамического диаметра МНЧ использовалось уравнение Стокса – Эйнштейна [64]:

$$D_{\tau} = \frac{k_B T}{3\pi\eta_0 d}, \quad (11)$$

где D_{τ} - коэффициент диффузии, который определялся по флуктуациям интенсивности рассеянного света в методе динамического светорассеяния (см.

п. 2.3); k_B - константа Больцмана; T – температура по шкале Кельвина; η_0 - кинематическая вязкость системы; d - гидродинамический диаметр МНЧ.

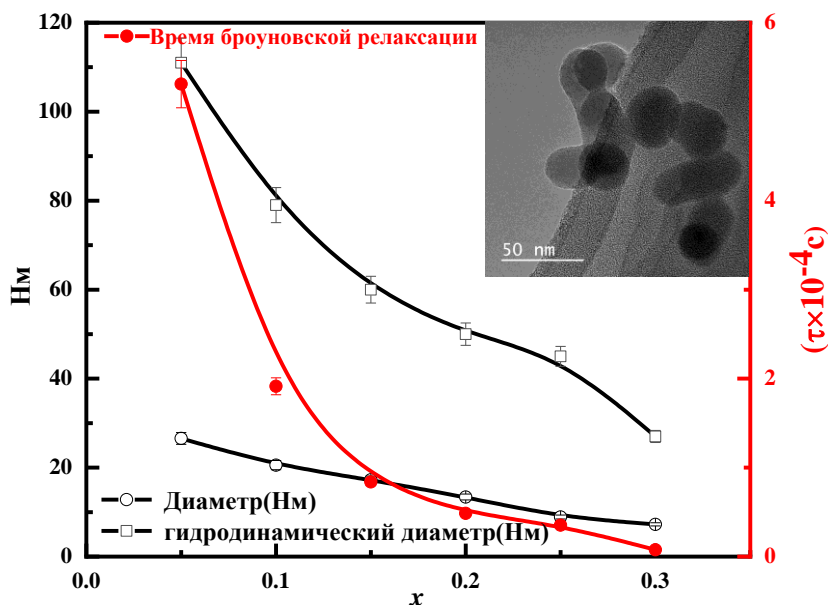


Рисунок 3.3 Экспериментально измеренные диаметр, гидродинамический диаметр и рассчитанное [4] время броуновской релаксации МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в зависимости при 293К. На вставке – ПЭМ-изображение МНЧ

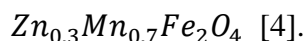


Таблица 3.1 Гидродинамический диаметр, диаметр (ПЭМ), время броуновской релаксации ($\times 10^{-4}$ с), измеренные для МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) при 20 °С [4].

x	Гидродинамический диаметр, нм	Диаметр (ПЭМ), нм	Время броуновской релаксации ($\times 10^{-4}$ с)
0.05	111 ± 7	27 ± 1	5.3 ± 0.3
0.1	79 ± 11	21 ± 1	1.9 ± 0.1
0.15	60 ± 10	17 ± 1	0.84 ± 0.04
0.2	50 ± 15	13.0 ± 0.6	0.49 ± 0.02
0.25	45 ± 10	9.0 ± 0.4	0.35 ± 0.09
0.3	27 ± 8	7.0 ± 0.4	0.076 ± 0.003

Время броуновской релаксации рассчитывалось по формуле [65,66]:

$$\tau_{B_0} = \frac{3V\eta_0}{k_B T}, \quad (12)$$

где V - гидродинамический объем МНЧ; k_B - постоянная Больцмана ($1,38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К), T - абсолютная температура, η_0 - коэффициент вязкости среды. Температура принималась равной $T = 293\text{К}$, коэффициент вязкости воды при этой температуре принимался равным $1 \text{ мПа}\cdot\text{с}$, форма МНЧ считалась сферической. Согласно изображениям ПЭМ независимо от содержания цинка гидродинамический диаметр для всех образцов оказался примерно в 4 раза больше физического (см рис. 3.3 и табл 3.1). Проведенная оценка времени броуновской релаксации [4] показала, что оно составляет от 10 до 500 мкс, что слишком много для эффективного тепловыделения на частотах порядка сотен килогерц. Время релаксации Нееля составляет порядка 1 мкс, поэтому именно этот механизм является доминирующим с точки зрения тепловыделения.

XRD анализ показывает, что все образцы содержат кристаллическую фазу с характерной для шпинели пространственной группой $Fd\bar{3}m$ (см. рис. 3.4). На дифрактограммах наблюдаются уширенные линии отражения, которые указывают на малые размеры областей когерентного рассеяния (ОКР). Анализ показал, что размеры ОКР для $x = 0.2$ и $x = 0.3$ составляют соответственно 30-35 нм и 20-25 нм, а параметр решетки: $8.449(2) \text{ \AA}$, $8.438(2) \text{ \AA}$.

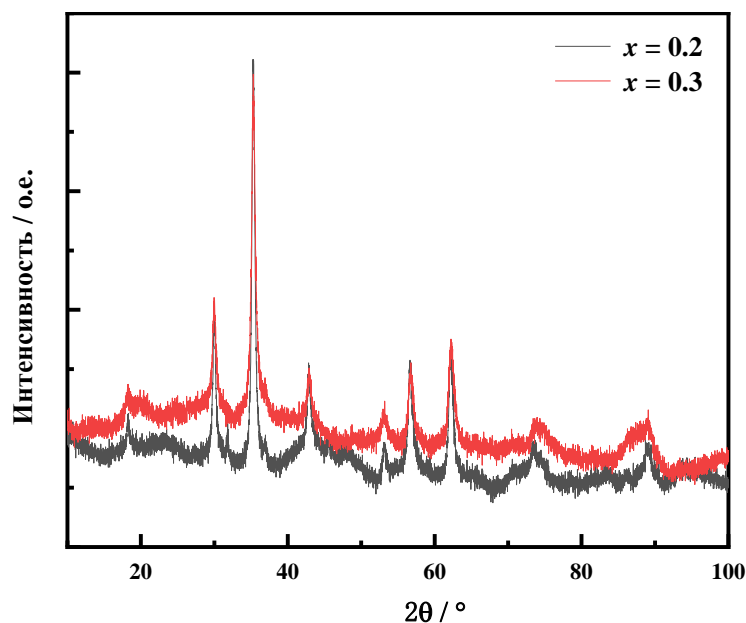


Рисунок 3.4 Рентгенограммы $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.2, 0.3$).

3.2. Исследование магнитотепловых характеристик: SAR и ILP

Кривые нагрева 20 мг частиц, суспензированных в 100 мкл деионизированной воды для МНЧ оксида железа Fe_3O_4 и феррита $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ в магнитном поле частотой 0.15 МГц и среднеквадратичным значением амплитуды (действующим значением) 100 Э и кривые охлаждения при выключении поля показаны на рис. 3.5 [4]. На этом графике видно, что температура продолжает увеличиваться при приложении поля в течение 600 с, после чего устанавливается равновесие между тепловыделением наночастиц и отводом энергии в окружающую среду. Скорость возрастания температуры ($\frac{dT}{dt}$) в начальной фазе нагрева ($t = 0 - 100$ с) и ее убывания при выключении поля ($t > 600$ с) одинаковы. Видно, что тепловыделение перспективных образцов феррита Zn-Mn более эффективное, по сравнению с тепловыделением МНЧ магнетита, которые используются в клинической практике МГ. Зависимость температуры от времени при нагреве (после включения ЭМП) и охлаждении МНЧ (после выключения ЭМП) позволяют рассчитать величину SAR [4].

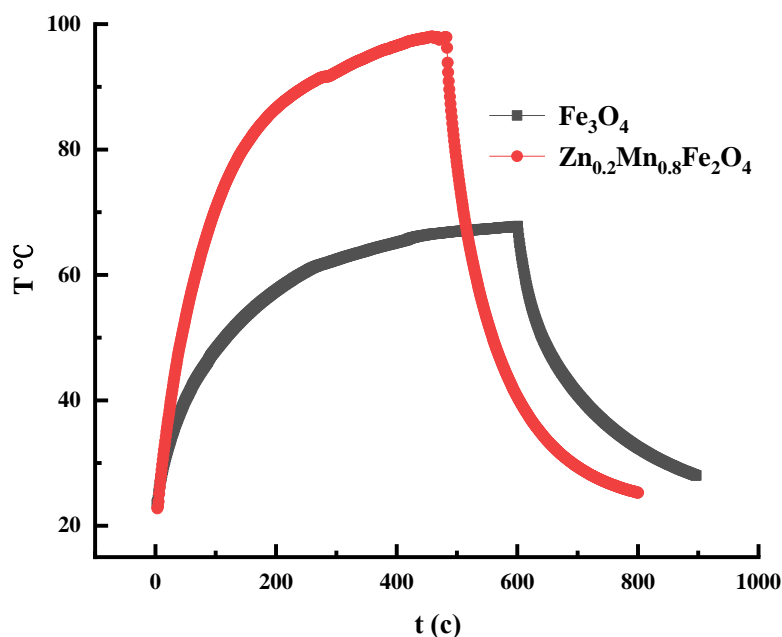


Рисунок 3.5 Кривые нагрева/охлаждения и значения SAR водных суспензий МНЧ в переменном ЭМП с действующим значением 100 Э и частотой 0.15 МГц [4].

На рис. 3.6 показаны кривые нагрева/охлаждения различных суспензий МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в переменном магнитном поле с действующим значением переменного поля 100 Э и частотой 0.15 МГц. Результаты расчета SAR по экспериментально полученным кривым нагрева/охлаждения обобщены на гистограмме рис. 3.7. Наиболее эффективное тепловыделение наблюдалось для МНЧ с содержанием цинка 10-20 %. Максимальное значение $SAR = 16.22$ Вт/г для частиц с замещением цинка составило 15%.

Кроме зависимости от содержания цинка в МНЧ на положение максимумов SAR влияют параметры внешнего ЭМП. Таким образом, исследование возможности повышения эффективности тепловыделения на более низких частотах должно проходить вместе с определением оптимального для конкретной частоты состава частиц.

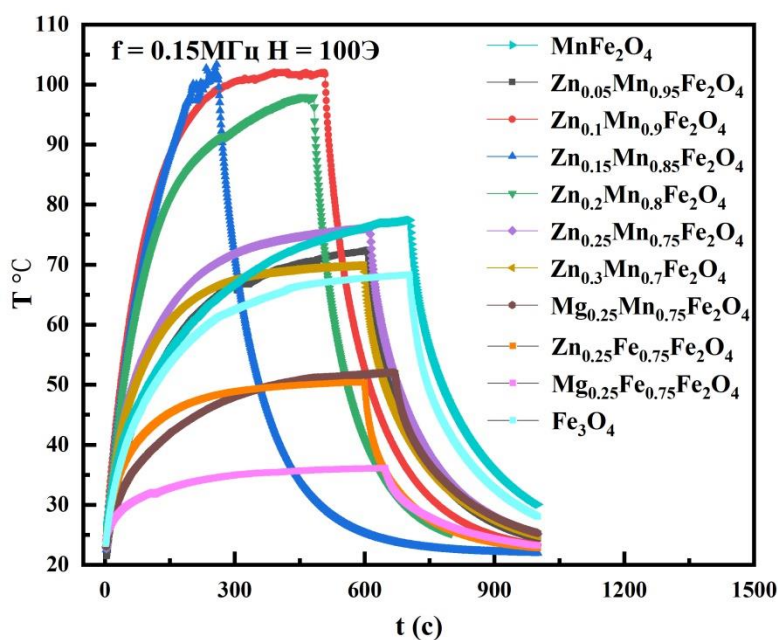


Рисунок 3.6 Кривая нагрева/охлаждения различных суспензий МНЧ магнетита в переменном магнитном поле с действующим значением 100 Э и частотой 0.15 МГц.

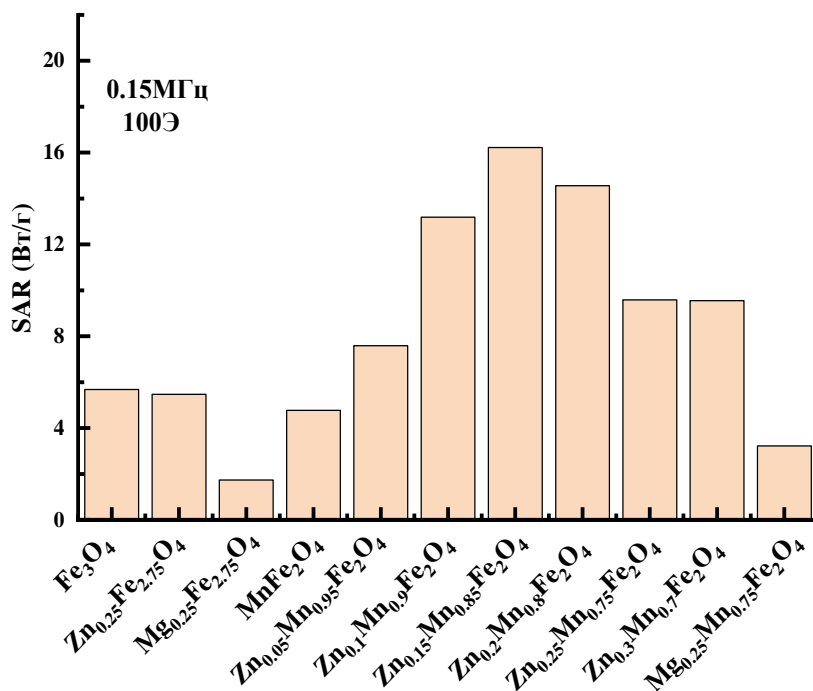


Рисунок 3.7 Значения SAR различных взвесей МНЧ в воде в переменном магнитном поле с действующим значением 100 Э ($f = 0.15$ МГц) [4].

На рис. 3.8 показаны кривые нагрева/охлаждения серии суспензий МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в переменном магнитном поле

действующим значением 60 Э при различных частотах.: а) $f = 0.3$ МГц; б) $f = 0.25$ МГц; в) $f = 0.2$ МГц; г) $f = 0.15$ МГц. Рассчитанные с помощью этих кривых значения SAR представлены на рис. 3.9.

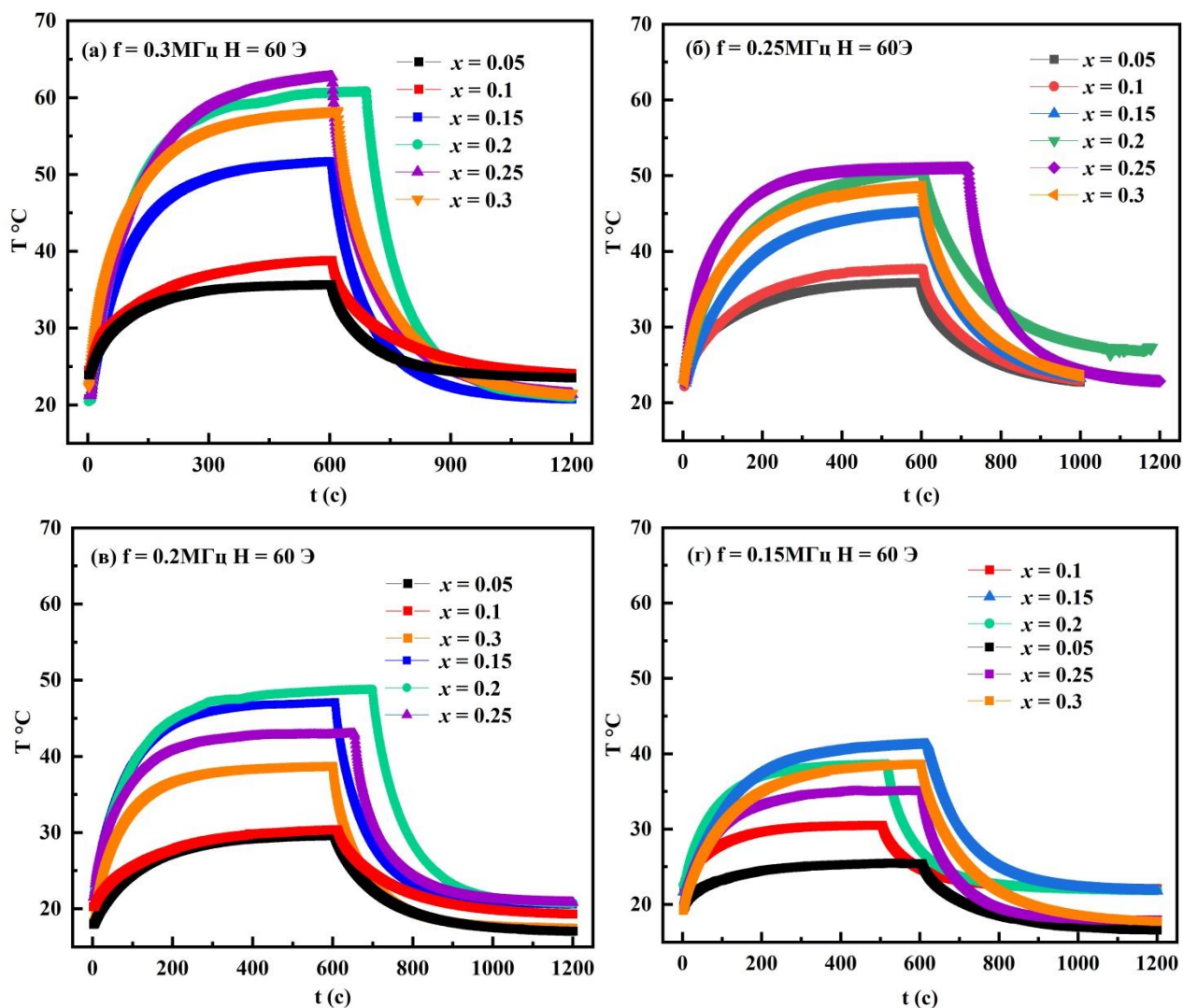


Рисунок 3.8 Кривые нагрева/охлаждения серии суспензий МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в переменном магнитном поле с действующим значением 60 Э при различных частотах. (а) $f = 0.3$ МГц; (б) $f = 0.25$ МГц; (в) $f = 0.2$ МГц; (г) $f = 0.15$ МГц.

На рис. 3.8 и 3.9 подтверждается линейный рост величины SAR с частотой внешнего ЭМП для всего ряда МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$). Однако, как уже было сказано ранее, положение максимума SAR зависит от содержания цинка в МНЧ. Нами было показано (пунктирная линия на рис. 3.9,

3.10), что при увеличении частоты ЭМП максимум SAR сдвигается в сторону большего содержания цинка (от $x=0.15$ при частоте 0.1 МГц к $x=0.25$ при частоте 0.3 МГц). Это можно объяснить тем, что размер частицы уменьшается при увеличении содержания цинка, время релаксации меньше для частиц меньших размеров, таким образом, для выполнения условия $2\pi f\tau=1$ для наиболее эффективного тепловыделения необходимо, чтобы большей частоте ЭМП соответствовало меньшее время релаксации (следовательно, меньший размер и большее содержание цинка).

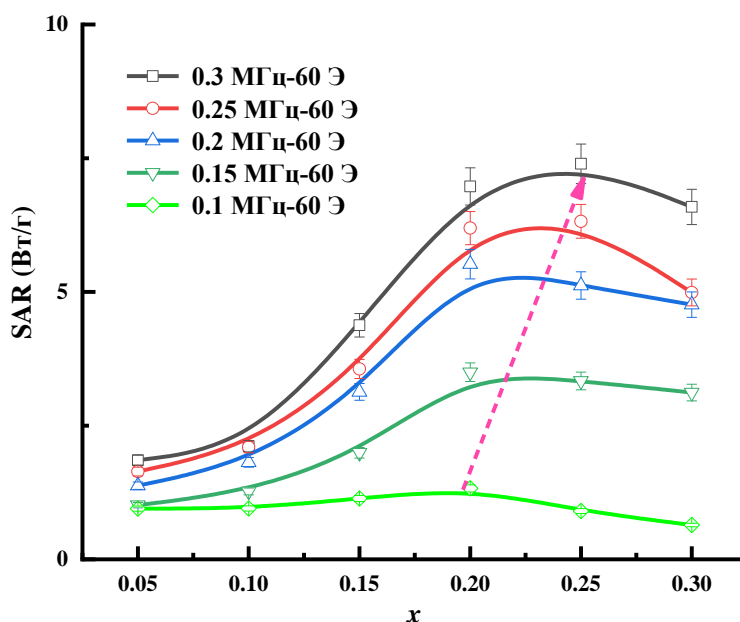


Рисунок 3.9 Значения SAR и кривые суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в дистиллированной воде при разных частотах (переменное магнитное поле фиксировалось при действующих значениях 60 Э, расположение пиков указано штриховой стрелкой). Значки - экспериментальные значения. Линия - аппроксимация по методу наименьших квадратов [4].

Таким образом, обнаружена немонотонная зависимость SAR от процентного содержания цинка. При частоте 0.1 МГц величина SAR достигает максимального значения для МНЧ с содержанием цинка $x=0.2$ (рис. 3.10). Это позволяет нам

сделать вывод, что задача оптимизации магнитотепловых свойств МНЧ предполагает контроль размера и состава частиц.

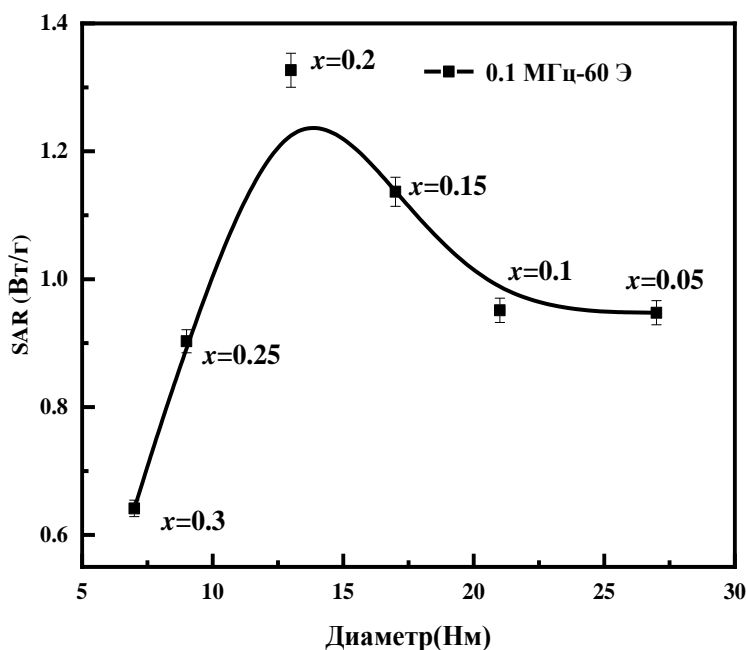


Рисунок 3.10 Зависимость SAR от диаметра $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) при $f = 0.1$ МГц и поле с действующим значением $H = 60$ Э) [5].

На рис. 3.11 продемонстрирована амплитудная зависимость величины SAR. Видно, что амплитудная зависимость тепловыделения частиц с разным содержанием цинка (т.е. разных размеров) различается. Для суспензий (с концентрацией МНЧ 200 мг/мл в полях в диапазоне действующих значений 60-100 Э) частиц с содержанием цинка 25 и 30 % (более мелкие частицы) характерна квадратичная зависимость, в то время как для частиц с содержанием цинка 10-20 % (более крупные) – сверхквадратичная.

Стоит сказать, что в полях с действующими значениями выше 100 Э также происходит увеличение значения SAR с увеличением амплитуды, однако, данный диапазон выглядит менее перспективным для биомедицинских применений, так

как при частоте свыше 0.1 МГц произведение частоты поля на его амплитуду превышает предел Брезовича.

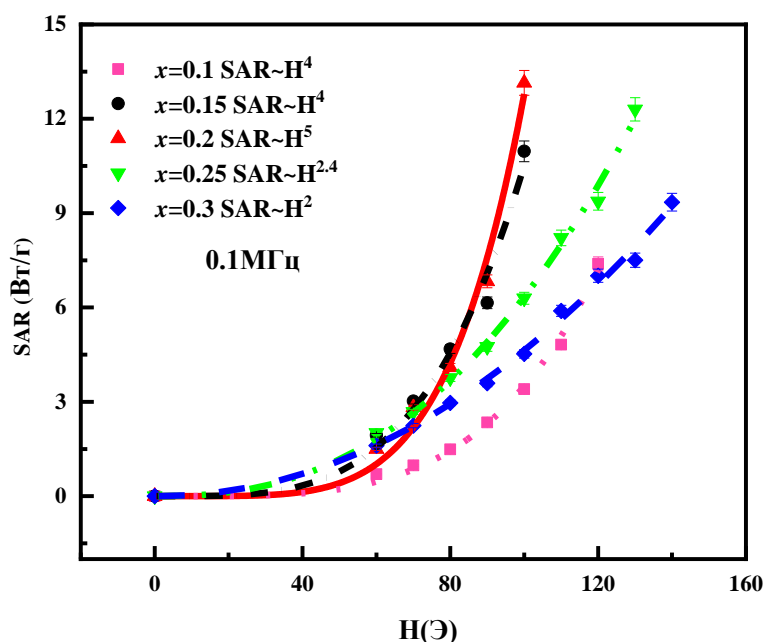


Рисунок 3.11 Зависимость SAR(H) МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) от магнитного поля $f=0.1$ МГц [5].

Наши работы показывают [50], что сверхквадратичная зависимость SAR от амплитуды может быть объяснена тем, что более крупные МНЧ ($x < 0.2$) демонстрируют ферромагнитное поведение, поскольку значимый вклад в тепловыделение таких частиц вносит гистерезисный механизм нагрева. Для более мелких частиц ($x > 0.2$) характерно суперпарамагнитное поведение, и основной вклад в тепловыделение вносит релаксация Нееля [37,50,58].

Обнаруженная сверхквадратичная зависимость SAR от амплитуды магнитного поля [5] в диапазоне полей, удовлетворяющих пределу Брезовича [3], позволяет предложить новую стратегию повышения эффективности тепловыделения МНЧ – повышение амплитуды магнитного поля при одновременном уменьшении его частоты. Этот вывод имеет большое значение,

поскольку вероятные побочные эффекты для здоровых тканей увеличиваются по мере увеличения амплитуды квадратично, в то время как значение SAR растёт быстрее, чем по квадратичному закону. Это позволяет эффективно локально нагревать ткань опухоли, содержащую МНЧ.

Формула (5) из второй главы диссертации показывает, что эффективное время релаксации содержит вклад как от броуновского, так и от неелевского механизма. Однако, нами было показано, что время броуновской релаксации существенно превышает 10 мкс, что слишком много для заметного тепловыделения на частотах порядка 0.1 МГц ($2\pi f\tau \ll 1$), тогда как время неелевской релаксации – порядка 1 мкс, поэтому на высоких частотах именно этот механизм вносит основной вклад в тепловыделение.

3.3 Изучение магнитотепловых свойств МНЧ в деионизированной воде и в глицерине

Для лучшего понимания вклада различных механизмов тепловыделения МНЧ, нами был проведен ряд экспериментов по измерению величины SAR в средах с отличающейся вязкостью [4]. Для этого МНЧ суспензировались в 96%-м водном растворе глицерина. Вязкость этого раствора существенно меняется при изменении температуры.

На рис. 3.12 продемонстрированы кривые нагрева суспензий МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в воде и растворе глицерина с содержанием цинка 10 и 20% при приложении ЭМП с различными частотами, а также кривые охлаждения при выключении поля.

Результаты расчета величин SAR и ILP частиц разных размеров на частотах 0.15 и 0.30 МГц показывают (рис. 3.13), что эти значения для суспензий МНЧ в воде и глицерине совпадают для частиц с замещением 5% и 30% (гидродинамический диаметр 110 нм и 25 нм соответственно), но существенным образом отличаются для МНЧ с замещением цинком 20% (гидродинамический диаметр – 50 нм).

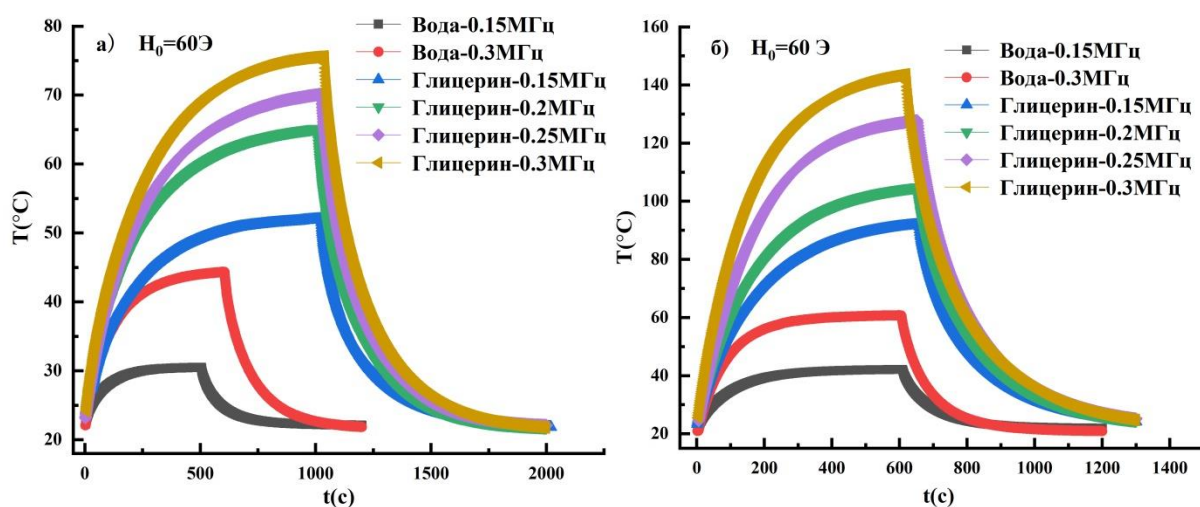


Рисунок 3.12 Кривые нагрева и охлаждения МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, снятые в переменном магнитном поле при различных частотах и эффективной величине поля 60 Э: а) $x = 0.1$ б) $x = 0.2$.

Существенное различие в значениях SAR и ILP для частиц с разным содержанием цинка (следовательно, разных размеров) объясняется преобладанием вкладов разных механизмов в тепловыделение МНЧ. Если при комнатной температуре основной вклад вносит механизм релаксации Нееля, то при повышении температуры за счет тепловыделения МНЧ в ЭМП происходит нагрев окружающей среды. Вязкость раствора глицерина с увеличением температуры меняется существенным образом, в то время как вязкость воды

остается относительно постоянной. Водные и глицериновые суспензии МНЧ среднего размера ($x=0.1, 0.2$) нагреваются намного сильнее (выше 343 К), чем МНЧ мелкого ($x=0.3$) и крупного ($x=0.05$) размеров. Это приводит к резкому уменьшению вязкости глицерина для суспензий с частицами среднего размера, в результате чего для глицериновых суспензий с такими МНЧ становится заметным вклад броуновской релаксации, что объясняет разницу в экспериментальных данных между значения SAR и ILP для суспензий МНЧ в воде и глицерине. Стоит сказать, что время релаксации при неелевском механизме тепловыделения тоже зависит от температуры, время релаксации Нееля и эффективность этого механизма изменяется с ростом температуры (нарушается условие $2\pi f\tau = 1$).

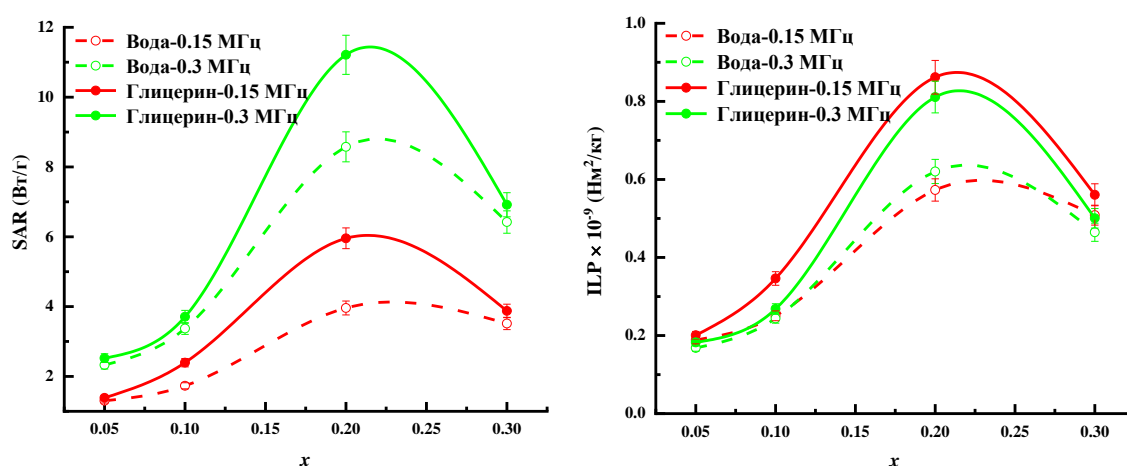


Рисунок 3.13 Сравнение магнитотепловых свойств суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.2, 0.3$) в дистиллированной воде и 96%-м растворе глицерина на частотах 0.15 и 0.3 МГц (переменное магнитное поле с действующим значением 60 Э). Точки - экспериментальные значения. Линия - аппроксимация по методу наименьших квадратов [4].

На рис. 3.14 показано поведение величины SAR водных и глицериновых суспензий МНЧ (а) $x=0.1$, б) $x=0.2$ в зависимости от температуры (следовательно, вязкости) среды. На этих рисунках отчетливо видна активация броуновской

релаксации для глицериновой суспензий МНЧ: на частоте ЭМП 0.3 МГц характер зависимости SAR меняется при достижении определенной температуры.

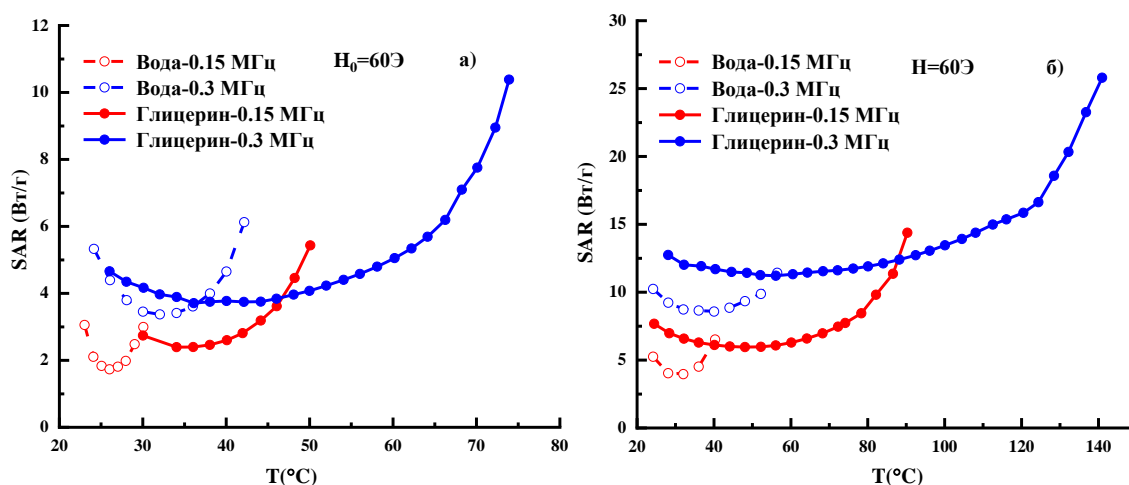


Рисунок 3.14 Значения SAR МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, взвешенных в дистиллированной воде и глицерине, в диапазоне температур: а) $x = 0.1$; б) $x = 0.2$. Точки - экспериментальные значения.

Линия - математическое приближение по методу наименьших квадратов [4].

Ранее (в главе 1) было упомянуто, что зависимость SAR от частоты приложенного ЭМП для МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ хорошо изучена и представляет собой линейную зависимость, полевая зависимость демонстрирует более сложное поведение и требует детальных исследований. На рис. 3.15 представлены зависимости SAR от содержания цинка при приложении магнитного поля с разными действующими значениями (60, 70, 80, 90 Э). Эти данные показывают тривиальную полевую зависимость тепловыделения мелких МНЧ ($x=0.25, 0.30$) и сверхквадратичную для более крупных ($x=0.05-0.20$).

Результаты расчётов SAR, представленные на рис. 3.16, хорошо соответствуют сверхквадратичному закону, особенно в случае крупных МНЧ, содержащих цинк в

соотношении $x = 0.05$. Кривая может быть с высокой точностью аппроксимирована зависимостью 5-й степени.

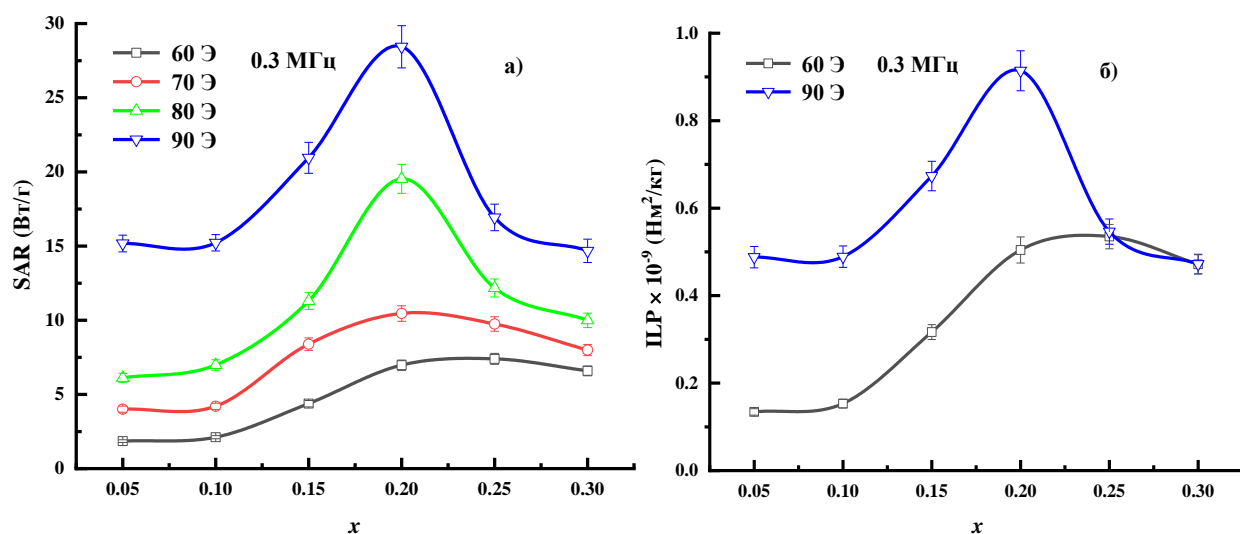


Рисунок 3.15 Магнитотепловые свойства суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в дистиллированной воде при различных действующих значениях магнитного поля (частота фиксирована на уровне 0.3 МГц): а) значение SAR; б) значения ILP (для наглядности показаны предельные случаи 60 и 90 Э). Значок - экспериментальное значение. Линия - аппроксимация с использованием метода наименьших квадратов [4].

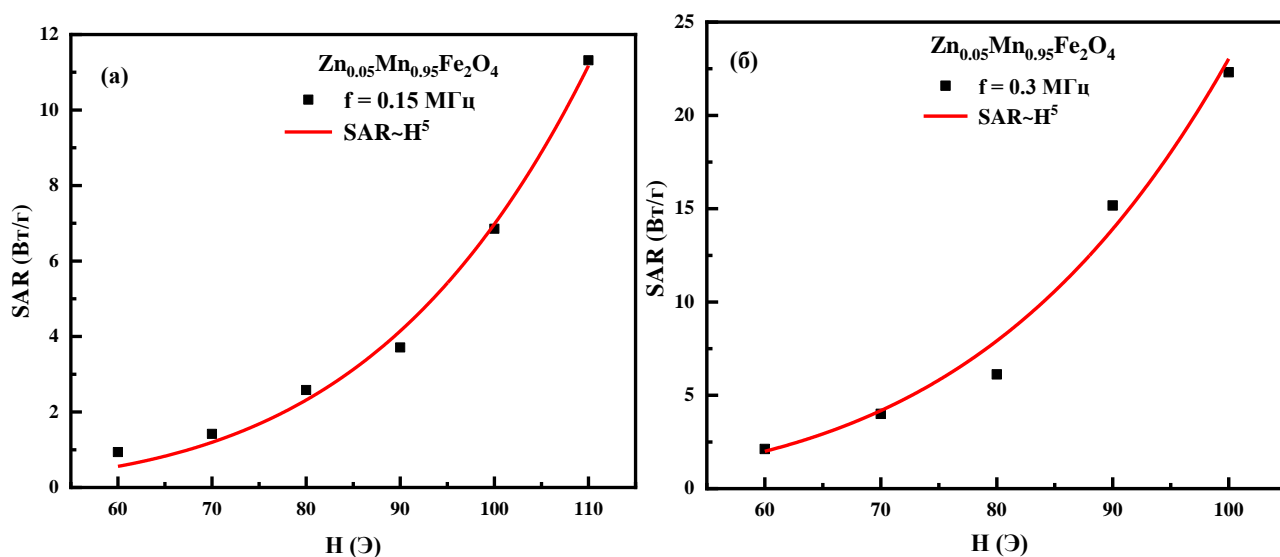


Рисунок 3.16 Зависимость МНЧ $Zn_{0.05}Mn_{0.95}Fe_2O_4$ от магнитного поля: а - $f = 0.15$ МГц; б - $f = 0.3$ МГц. Значки - экспериментальные значения. Линия - аппроксимация с использованием метода наименьших квадратов [4].

При оптимизации магнитотепловых свойств МНЧ для МГ необходимо учитывать не только характеристики магнитных материалов, но и физиологические и технические аспекты. Физиологические требования должны удовлетворять упомянутому выше пределу Брезовичу. Кроме того, существуют и технические сложности, связанные с разработкой высокочастотных электропроводящих систем. На частотах свыше 0.2 МГц толщина скин-слоя в проводах источника поля становится менее 0.1 мм, что делает невозможным увеличение диаметра катушки до необходимых 500 мм для проведения клинических процедур на пациентах.

При повышении частоты переменного тока в резонансном контуре необходимо уменьшать индуктивность соленоида, за счет уменьшения числа витков, что приводит к возникновению значительной неоднородности магнитного поля внутри соленоида. В данной ситуации разумно работать на относительно низких частотах, а именно — 0.1 МГц и ниже, используя крупные МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, с содержанием кобальта 10-20%. Несмотря на то, что значение SAR пропорционально частоте приложенного поля, уменьшение SAR при уменьшении частоты ЭМП компенсируется увеличением амплитуды поля. Полевая зависимость SAR 5-й степени показывает, что уменьшение частоты вдвое, при увеличении амплитуды в два раза приведет к увеличению SAR в 16 раз. При этом важно работать в таком диапазоне полей и частот, чтобы оставаться в рамках предела Брезовича. В этой работе были проанализированы экспериментальные данные, опубликованные в наших работах [5,50]. Были чётко определены диапазоны размеров МНЧ, в которых действуют разные механизмы релаксации. На

графике (рис. 3.17) показана зависимость коэрцитивной силы от объема МНЧ. Из графика следует, что для МНЧ размером менее 13 нм доминирующим механизмом является механизм релаксации Нееля, а для МНЧ размером более 13 нм преобладает гистерезисный механизм релаксации.

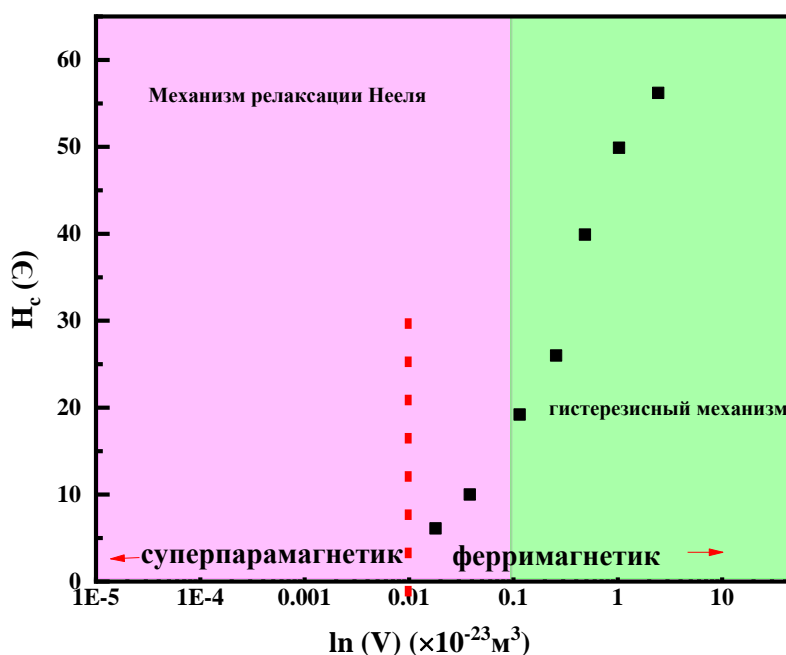


Рисунок 3.17 Зависимость коэрцитивной силы, H_c , от объема V МНЧ (шкала объема V имеет логарифмический масштаб) [27].

3.4. Зависимость величин SAR и ILP в области магнитных полей и частот, близких к критерию Брезовича

Дополнительные исследования были проведены, чтобы подтвердить возможность использования ЭМП с выбранными параметрами в медицинских целях. Чтобы подтвердить, что решающий вклад в нагрев МНЧ вносят именно процессы релаксации, а не индукционный нагрев, были получены кривые нагрева в ЭМП и охлаждения после его выключения для деионизированной воды и физраствора, не содержащих МНЧ, а также кривые нагрева/охлаждения мышечных

тканей курицы в физрастворе без МНЧ и с содержанием МНЧ (123 мг ткани и 21 мг МНЧ $Zn_{0.25}Mn_{0.75}Fe_2O_4$) (рис. 3.18).

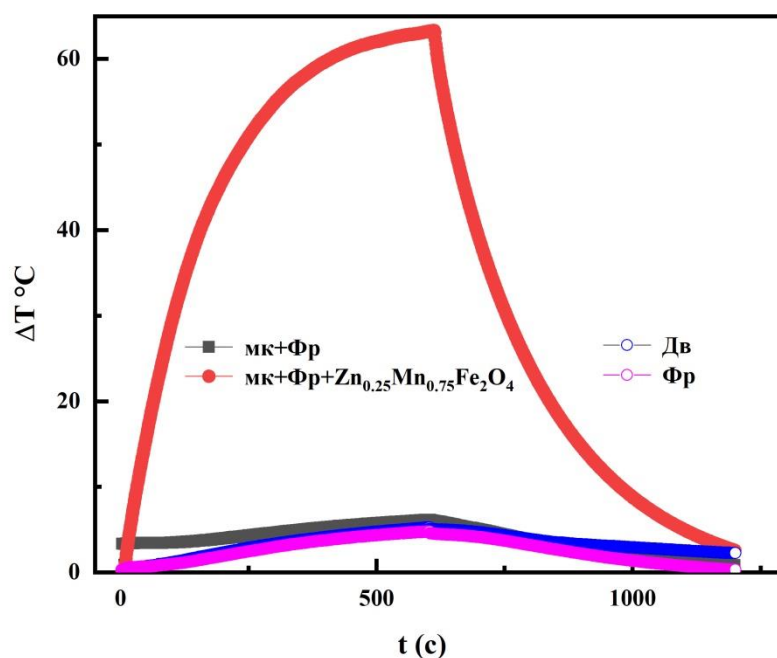


Рисунок 3.18 Сравнение паразитного нагрева и теплового воздействия МНЧ: мышечная ткань курицы (мк), Физиологический раствор (Фр), Дистиллированная вода (Дв) в поле 120 Э и частоте 0.25 МГц.

На рисунке можно увидеть, что нагрев, вызванный паразитными процессами (ЭМ индукцией), заметно уступает нагреву в результате релаксационных процессов в МНЧ (индукционный нагрев без МНЧ – до 7 °С, нагрев в результате релаксационных процессов МНЧ– выше 60 °С; SAR за счет индукционного нагрева менее 2% SAR релаксационных процессов МНЧ). Эти результаты показывают, что даже при параметрах ЭМП, в 4.8 раза превышающих предел Брезовича, эффект паразитного нагрева имеет незначительную величину и заметно ниже эффекта нагрева, создаваемого МНЧ. Результаты экспериментов позволяют сделать вывод, что температура нагрева здоровых тканей пациента без МНЧ при проведении МГ будет оставаться в допустимых пределах 315–317 К, даже если параметры поля

будут превышать критерий Брезовича почти в 5 раз. Таким образом, в рамках исследования были установлены ограничения, связанные с параметрами поля, а именно: частота поля в 300 кГц и напряжённость в 200 Э. Это обусловлено тем, что воздействие столь мощных полей на пациентов в процессе реальной процедуры магнитной гипертермии (МГ) на данный момент изучено недостаточно. Следует учитывать, что люди могут по-разному реагировать на нагрев и перегрев тканей (этот факт был установлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [67]). Кроме того, нельзя исключать возможного влияния электромагнитного поля на другие органы пациента, включая нервную систему. В целях предотвращения возможных негативных последствий необходимо минимизировать амплитуду и частоту магнитного поля, что подтверждается как медицинскими, так и радиотехническими данными.

Для снижения негативного влияния терапии на организм пациента, необходимо стремиться к уменьшению вводимого объема МНЧ при максимальной эффективности тепловыделения, оставаясь в рамках критерия Брезовича. Поскольку величина SAR линейным образом зависит от магнитной восприимчивости, особый интерес представляет диапазон частот, в котором достигается максимум магнитной восприимчивости. Частотная зависимость эффективности поглощения энергии определяется мнимой частью комплексной восприимчивости. На рисунке 3.19 видно, что максимум мнимой части комплексной восприимчивости для образцов с различным содержанием цинка (следовательно, разным размером) наблюдается на частоте порядка 15 кГц для всех образцов. Этот результат подчеркивает особую важность в проведении

исследований по оценке эффективности тепловыделения МНЧ на частоте ниже 100 кГц.

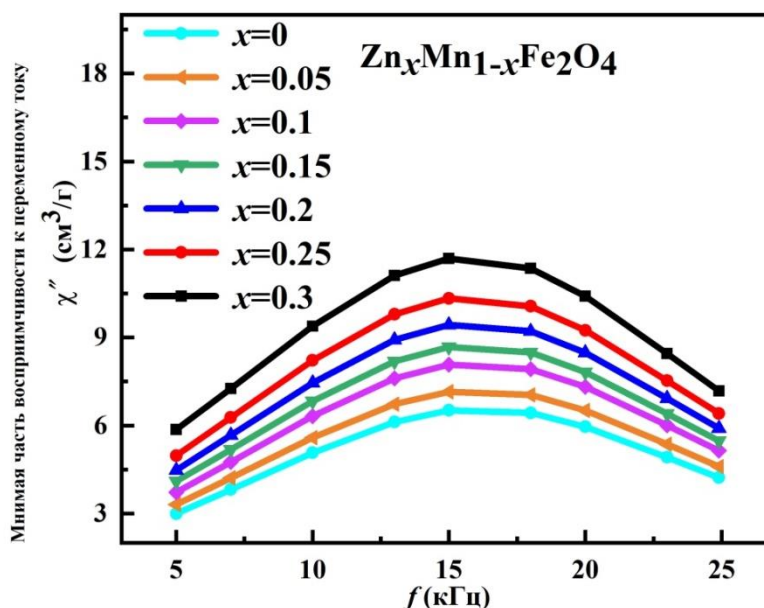


Рисунок 3.19 Магнитная восприимчивость $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в магнитном поле 0.15 Э в диапазоне частот 5-25 кГц.

Следующий этап нашей работы – изучение частотной зависимости величин SAR и ILP для феррита ZnMn с разными содержаниями цинка (5, 10, 15, 20, 25, 30 %) при фиксированном действующем значении ЭМП 60 Э (рис. 3.20). Из рисунка 3.20 (а) видно, что SAR демонстрирует классическую зависимость от частоты, которая выражается в линейной пропорциональности SAR частоте. На рисунке 3.20 (б) видно, что ILP не зависит от частоты, что соответствует выражению (8).

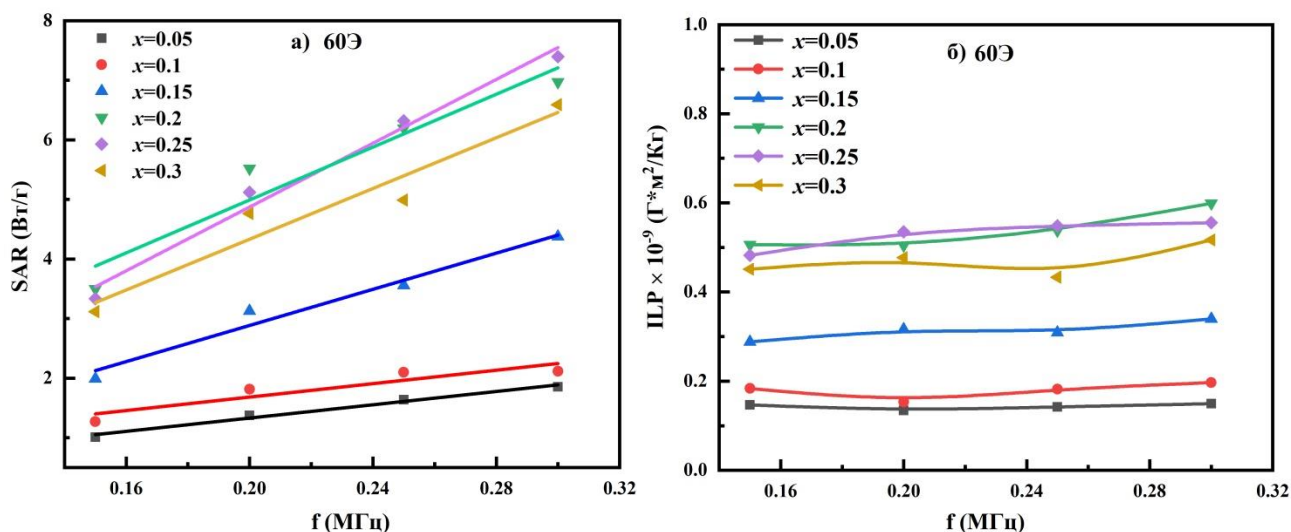


Рисунок 3.20 Магнитотепловые свойства ряда водных суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) при разных частотах и действующем значении поля 60 Э: а) значение SAR б) значение ILP.

Несмотря на то, что максимум магнитной восприимчивости для серии МНЧ наблюдается при частотах заметно ниже 100 кГц, в этой области частот эффективность тепловыделения МНЧ недостаточна для проведения процедуры МГ: $SAR = (1 - 2) \frac{Вт}{г}$. Ранее в нашей работе [68] было продемонстрировано, что МНЧ магнетита, стабилизированные олеиновой кислотой, при концентрации ионов железа 112 мг/мл показывают значение $SAR = 13 \frac{Вт}{г}$ на частоте 100 кГц при действующем значении 100 Э. Процедура МГ, проведенная с использованием таких МНЧ на опухолях крыс эффективна, а выживаемость крыс оценивается в 85%.

Согласно формуле (7), для обеспечения оптимальных условий нагрева суперпарамагнитных МНЧ необходимо, чтобы частота внешнего электромагнитного поля соотносилась с временем релаксации как $2\pi f\tau = 1$. Из этого следует, что для более эффективного ($SAR > 13 \frac{Вт}{г}$) тепловыделения (ему

соответствует меньшее время релаксации) необходимо проводить процедуру в области частот, превышающих частоту максимума магнитной восприимчивости.

На рис. 3.21 представлены значения ILP для образцов с разным содержанием цинка на частотах 150, 200, 250 и 300 кГц при фиксированном действующем значении 60 Э. В результате исследований было определено, что максимальное значение ILP достигается при $x = 0.2$ в диапазоне низких частот. В результате измерений не было установлено явной зависимости между ILP и частотой ЭМП, что указывает на линейный характер частотной зависимости SAR в области, где выполняется условие $2\pi f\tau = 1$.

В рамках проведённых экспериментов было выявлено, что значение SAR в значительной степени зависит от содержания в составе МНЧ цинка и размера МНЧ. В связи с этим представлялось целесообразным определить степень влияния на величину SAR содержания цинка и размера МНЧ по отдельности.

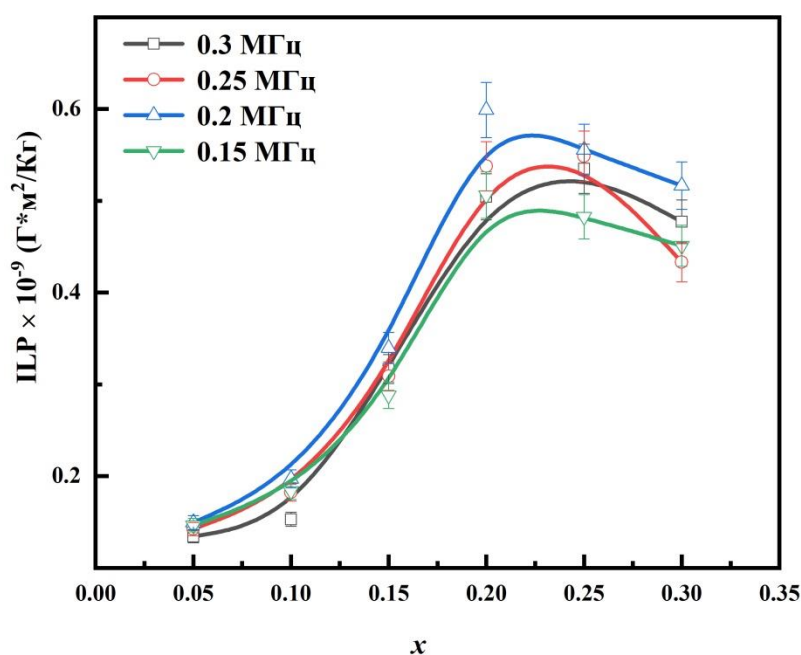


Рисунок 3.21 Значение ILP суспензии $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в деионизированной воде при разных частотах (магнитное поле зафиксировано на уровне 60 Э).

Амплитудные зависимости SAR МНЧ представлены на рис. 3.22. Стоит отметить, что на этом рисунке показаны результаты измерения для частиц с одним химическим составом, но разными размерами (13 и 36 нм), разница в размерах была создана за счет изменения времени синтеза МНЧ. Размеры частиц были выбраны из следующих соображений: 13 нм МНЧ были выбраны, так как частицы феррита Zn-Mn такого же размера демонстрируют наиболее эффективное из всей серии частиц тепловыделение; для сравнения были так же взяты МНЧ, сильно отличающиеся по размеру от первых, диаметром 36 нм.

Результаты экспериментов показали, что для МНЧ с $x=0$ SAR пропорциональна квадрату магнитного поля для частиц обоих размеров. В то же время МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ размером в 13 нм демонстрируют сверхквадратичную зависимость SAR от амплитуды: $SAR \sim H^5$.

Результаты экспериментов демонстрируют, что изменения, происходящие со структурой шпинели при замещении ионов марганца ионами цинка приводят к изменениям магнитотепловых свойств образца. Для феррита марганца характерна неелевская релаксация, в то время как при добавлении цинка в МНЧ размером 13 нм активируется гистерезисный механизм тепловыделения.

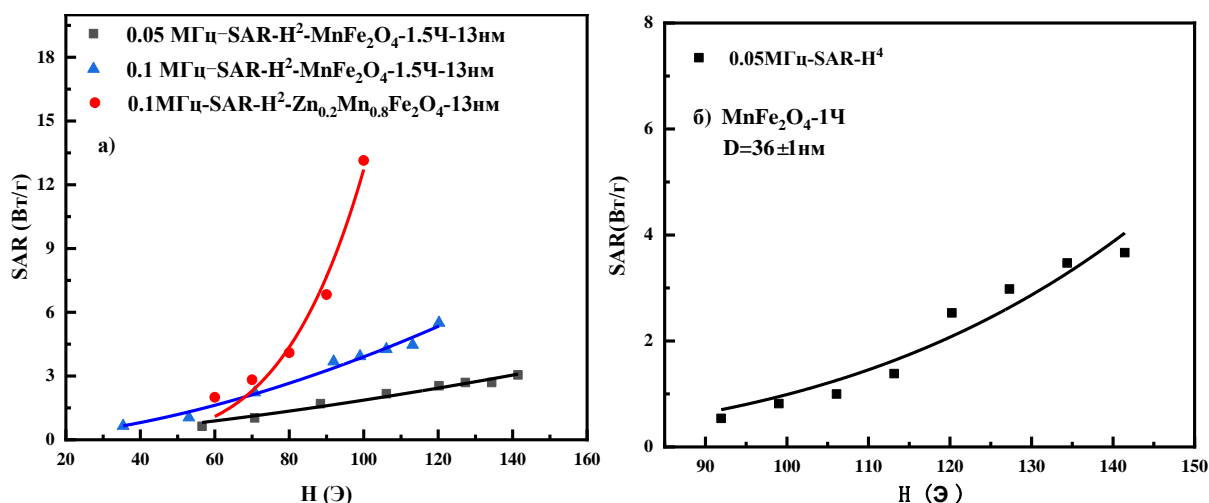


Рисунок 3.22 Зависимость величины SAR суспензии МНЧ от действующего значения магнитного поля в деионизированной воде: (а) $D=13\pm 0.14$ нм; (б) $D=36\pm 1$ нм.

На графике рис.3.23 визуализированы данные магнитотепловых измерений для образцов ферритов-шпинелей $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.05, 0.1, 0.15, 0.20, 0.25, 0.30$) в широком диапазоне частот и амплитуд ЭМП. Для обеспечения единообразия восприятия информации на всех гистограммах использована одна и та же цветовая гамма. Максимальное значение SAR составило 31.7 Вт/г.

На гистограммах отмечены области, удовлетворяющие и превышающие физиологический предел Брезовича. Важно отметить, что предел Брезовича обусловлен, в том числе, и болезненностью во время процедуры в области введения МНЧ в организм. Современные клинические практики предполагают использование анестезии, что приводит к задаче минимизации риска повреждения здоровых тканей, расположенных рядом с опухолью. В этом контексте основным способом обеспечения безопасности процедуры является предотвращение нагрева здоровых тканей выше 47–49 °С.

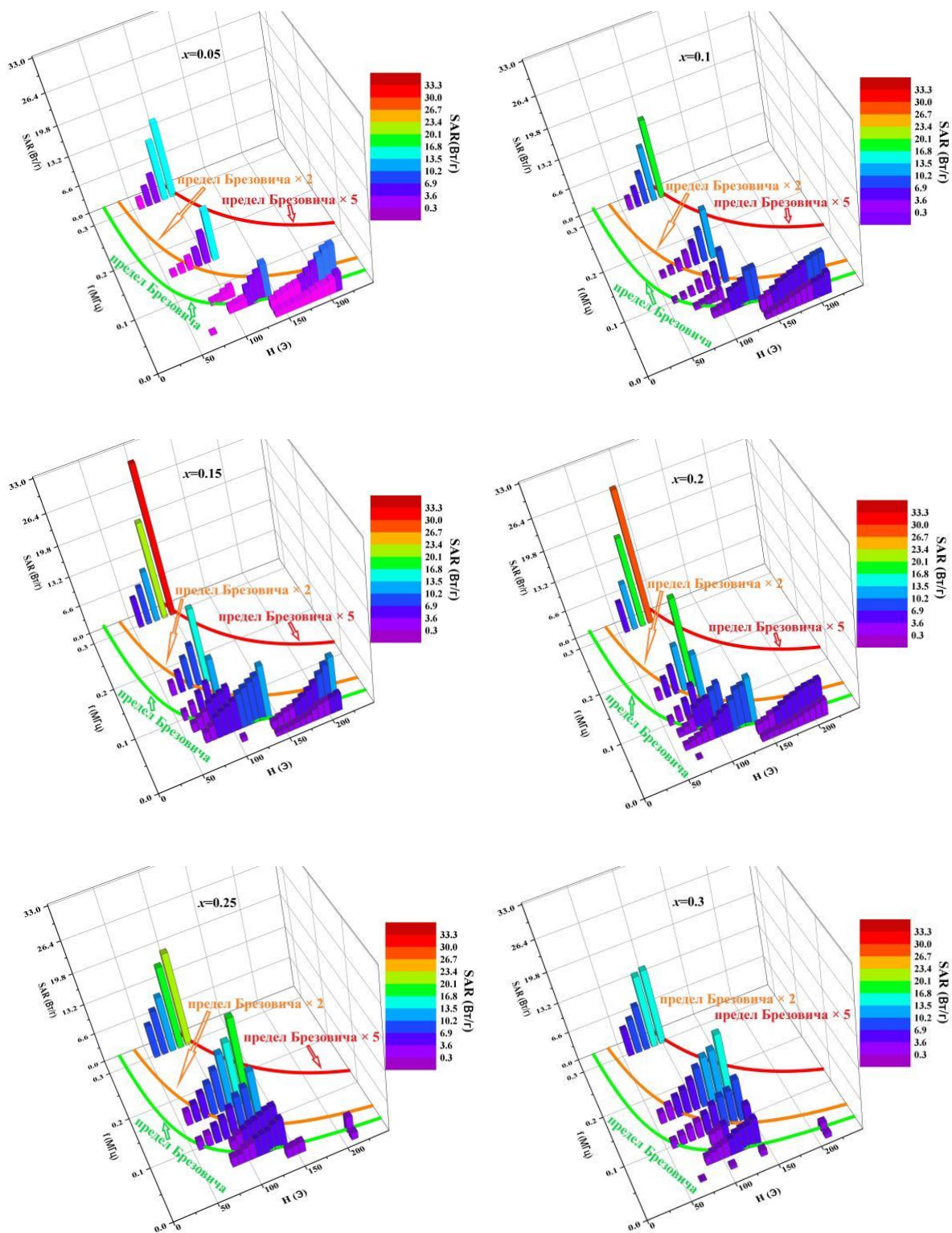


Рисунок 3.23 3D диаграммы SAR в координатах частоты f и амплитуды магнитного поля H для МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в диапазоне частот 0.015-0.03 МГц и действующих значений магнитного поля 60-220 Э.

Необходимо строго соблюдать температурный режим, используя при этом нетоксичный объём вводимой магнитной жидкости. Важно подчеркнуть, что

технические и экономические ограничения при создании полномасштабной установки накладывают определённые рамки на параметры ЭМП, что существенно замедляет процесс внедрения этой технологии в медицинскую практику.

В рамках нашего исследования, как было отмечено ранее, мы ограничили область рассмотрения условием, при котором произведение амплитуды магнитного поля на частоту превышает предел Брезовича в 5 раз. В этой области параметров поля все шесть исследованных составов МНЧ способны обеспечить требуемый уровень нагрева ($SAR = 13 \frac{\text{Вт}}{\text{г}}$) в диапазоне высоких частот от 0.15 до 0.30 МГц.

На рис. 3.23 видно, что достаточное для терапии тепловыделение ($SAR = 13 \frac{\text{Вт}}{\text{г}}$) в области предела Брезовича (частота – 50 кГц, действующее значение – 150 Э) происходит только для частиц с 15 и 20%-м содержанием цинка. В рамках ранее упомянутых исследований была выявлена сверхквадратичная зависимость между SAR и амплитудой магнитного поля для содержания цинка 10, 15 и 20%. При этом для $x = 0.2$ зависимость SAR от магнитного поля становится близкой к H^5 . В случае $x=0.25, 0.3$, зависимость между SAR и магнитным полем можно охарактеризовать как близкую к квадратичной. Именно это обуславливает значительное преимущество составов с замещением цинка в диапазоне от $x=0.15$ до $x=0.2$ с точки зрения тепловыделения по сравнению с составами, в которых значение x составляет 0.25 или 0.3, особенно в низкочастотном диапазоне.

На рисунке 3.24 представлены результаты анализа данных, полученных при исследовании ILP образцов. Информация представлена в виде трёхмерной

гистограммы. Анализ проводился для МНЧ цинк-марганцевого феррита в диапазоне частот от 0.015 до 0.3 МГц и действующих значений магнитного поля от 60 до 220 Э. При значениях $x = 0.2$, $f = 0.1$ МГц и $H = 100$ Э максимальное значение ILP достигает 0.63×10^{-8} Вт/(г \times Гц \times Э²). На основании этого можно сделать вывод, что при использовании больших амплитуд и низких частот ЭМП можно добиться повышения эффективности для значений параметра x , равных 0.15 и 0.2, в пределах параметров поля, соответствующих критерию Брезовича.

При значении $x = 0.15$ в широком диапазоне магнитного поля от 75 до 150 Э при частоте 50 кГц наблюдаются высокие значения ILP в диапазоне от 0.47 до 0.63×10^{-8} Вт/(г \times Гц \times Э²). Это позволяет контролировать степень нагрева посредством обратной связи, регулируя амплитуду магнитного поля. Данный факт обуславливает существенное преимущество данных составов.

В целях более точного и объективного сопоставления мы провели расчет, в котором определили, насколько значения SAR и ILP для МНЧ с $x = 0.15$ больше показателей, полученных для $x = 0.2$, в диапазоне частот от 0.015 до 0.3 МГц при действующих значениях магнитного поля от 60 до 220 Э. Данные, представленные на рис. 3.25, позволяют сделать вывод, что в указанном диапазоне параметров ЭМП значения SAR и ILP изменяются в процентном соотношении от -42.5 % до +80 %.

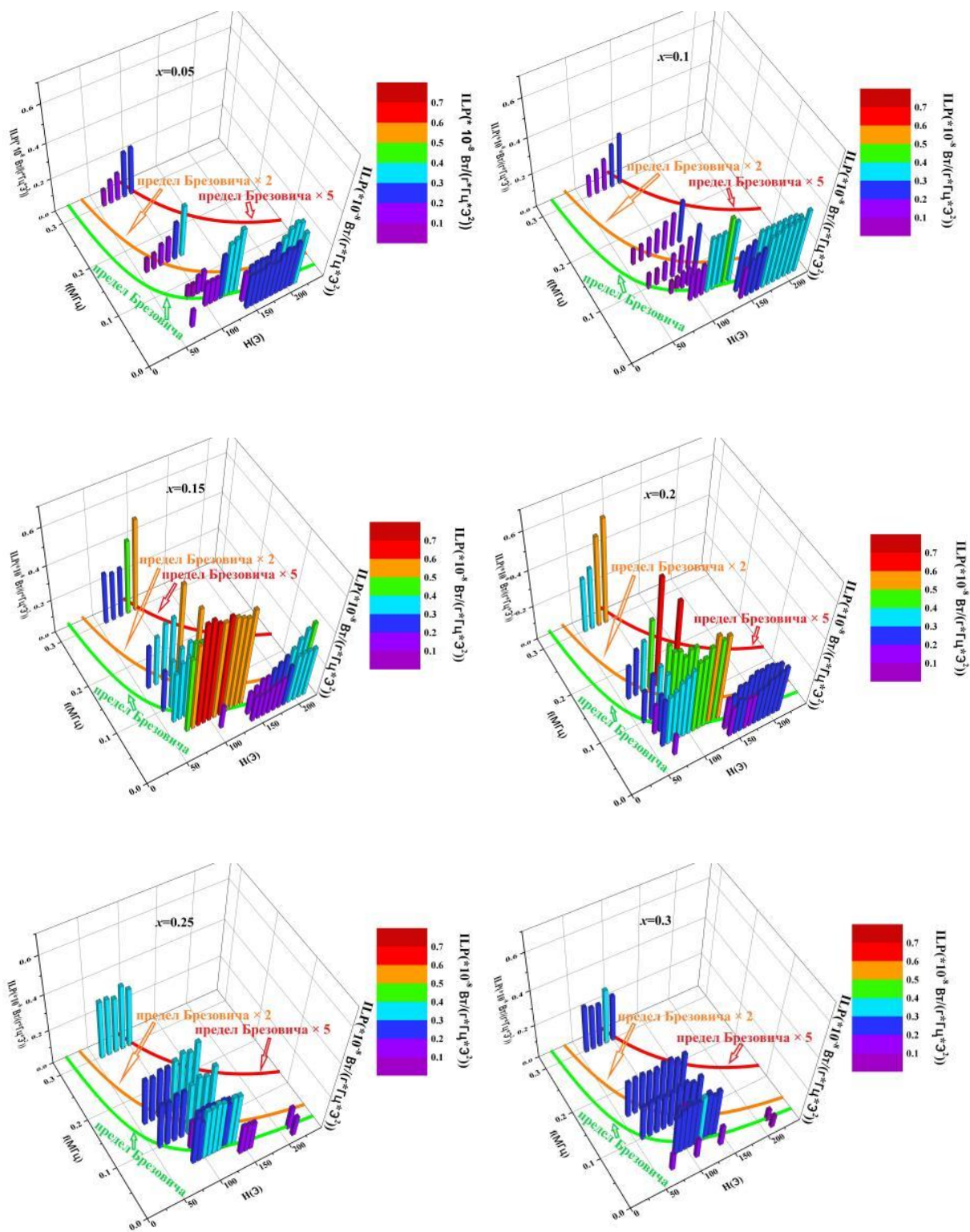


Рисунок 3.24 3D гистограмма ILP (f, H) для МНЧ $Zn_x Mn_{1-x} Fe_2 O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в диапазоне частот 0.015-0.03 МГц и действующих значений магнитного поля 60-220 Э.

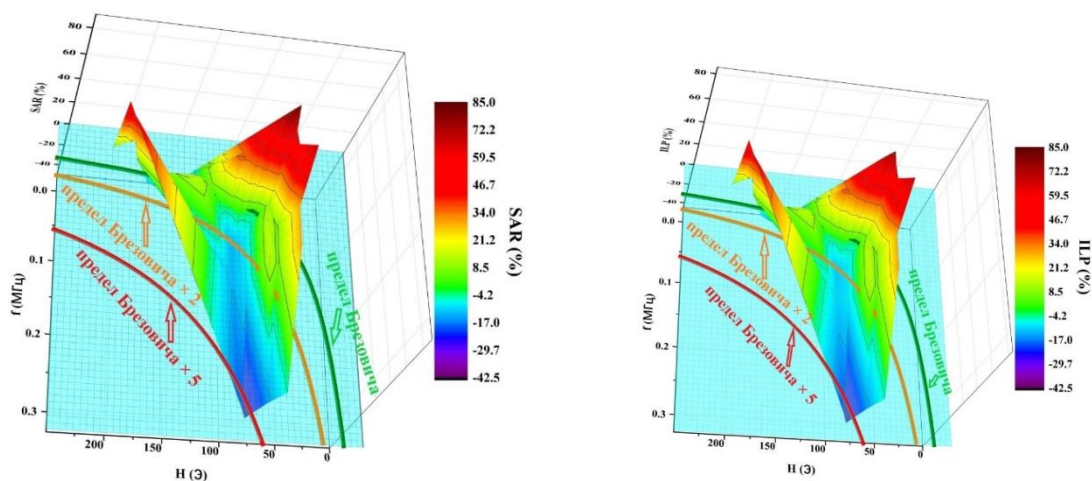


Рисунок 3.25 Превышение величин SAR и ILP феррита ZnMn с содержанием Zn $x=0.15$ по сравнению $x=0.2$, выраженное в процентах.

Результаты, представленные на рис. 3.25, позволяют сделать вывод о наличии выраженной тенденции: в диапазоне высоких частот значения SAR и ILP у МНЧ при $x=0.2$ больше, чем при $x=0.15$. В то же время в диапазоне низких частот от 0.028 до 0.1 МГц и переменного поля от 50 до 100 Э показатели SAR и ILP при $x=0.15$ значительно превосходят соответствующие значения при $x=0.2$.

Также стоит подчеркнуть, что в стабильных суспензиях МНЧ, которые могут применяться в терапевтических целях, при сохранении среднего размера частиц могут происходить изменения в распределении частиц по размеру, их форме, гидродинамическому диаметру и других физических и химических характеристиках. Это приводит к сосуществованию процессов, характеризующихся различными механизмами релаксации, и к изменению времени релаксации. Последнее должно соответствовать требованию выполнения условия $2\pi f\tau = 1$. Кроме того, изменение времени релаксации может происходить и после введения суспензии в организм. Это связано с отсутствием броуновской релаксации при интернализации клетки за счёт агрегации и/или

иммобилизации. При этом изменения в релаксации Нееля при данных процессах не наблюдается [23]. Исследования *in vitro*, проведённые на клетках аденокарциномы человека, позволили установить, что МНЧ демонстрируют снижение нагревательной способности при взаимодействии с клеточной мембраной и/или интернализации в клетке [23]. Это указывает на необходимость проведения дальнейших исследований с использованием клеточных культур и животных моделей, что может привести к корректировке выводов, полученных для водных растворов МНЧ в рамках данной работы.

3.5. Взаимосвязь площади петли гистерезиса и величины SAR

Результаты измерений частных петель гистерезиса, выполненных в диапазоне полей до 6 кЭ, были визуализированы на рис. 3.26.

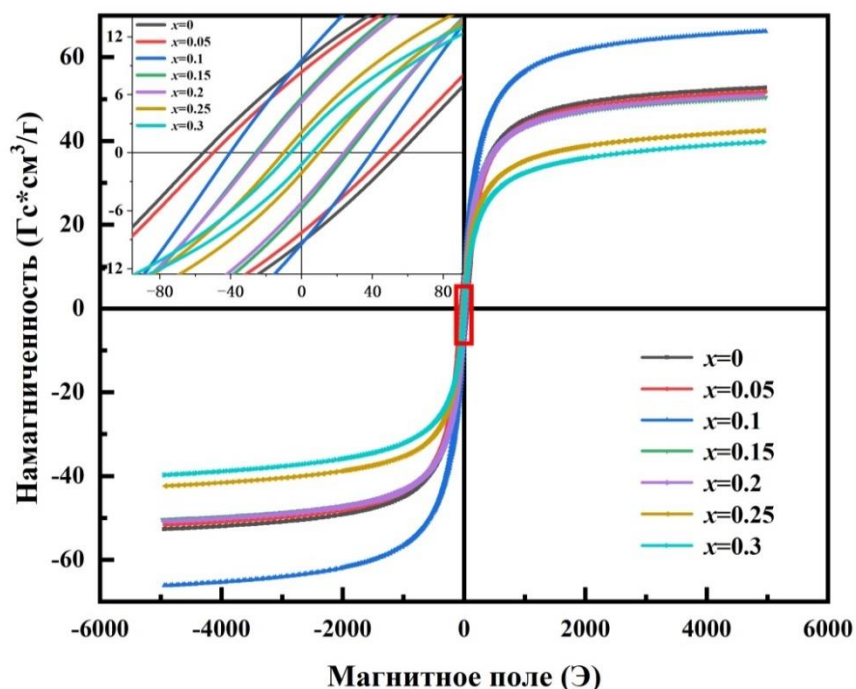


Рисунок 3.26 Петли гистерезиса МНЧ феррита ZnMn. На вставке укрупненно показана область низких полей до 90 Э.

В ходе исследования было выявлено, что значение коэрцитивной силы варьировалось от 5 до 55 Э, а намагниченность насыщения - от 35 до 60 $\text{Гс} \cdot \frac{\text{см}^3}{\text{г}}$.

В ходе проведённых исследований были получены данные измерений частных петель гистерезиса в диапазоне полей до 6 кЭ. Анализ зависимости намагниченности насыщения и остаточной намагниченности от содержания цинка выявил их немонотонный характер с максимумом при $x = 0.1$. Это может быть интерпретировано с точки зрения распределения замещения катионов по А- и В-подрешёткам шпинели. Также было отмечено монотонное уменьшение коэрцитивной силы при повышении содержания цинка, что указывает на снижение анизотропии из-за процесса замещения цинка. На рис. 3.27 представлены результаты углублённого исследования петель гистерезиса для МНЧ $\text{Zn}_x\text{Mn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$ при различных значениях x ($x=0.15, 0.2, 0.3$). Размеры МНЧ составляют 17 нм для $x=0.15$; 13 нм для $x=0.2$ и 7 нм для $x=0.3$. Для каждого образца была измерена серия частных циклов перемагничивания в интервале магнитных полей до 450 Э. Измерения проводились квазистатическим методом, при этом скорость изменения поля не превышала 5 Э/с. Для максимальной величины переменного поля 450 Э скорость изменения составляла 4.5 Э/с.

Для расчёта площади петель гистерезиса при различных значениях магнитного поля были использованы результаты исследования частных петель гистерезиса (рис. 3.28). В диапазоне малых полей некоторые из измеренных петель гистерезиса имели несимметричный вид. Эти петли были измерены повторно, после чего была проведена процедура центрирования и усреднения получаемой площади для рассматриваемой амплитуды поля.

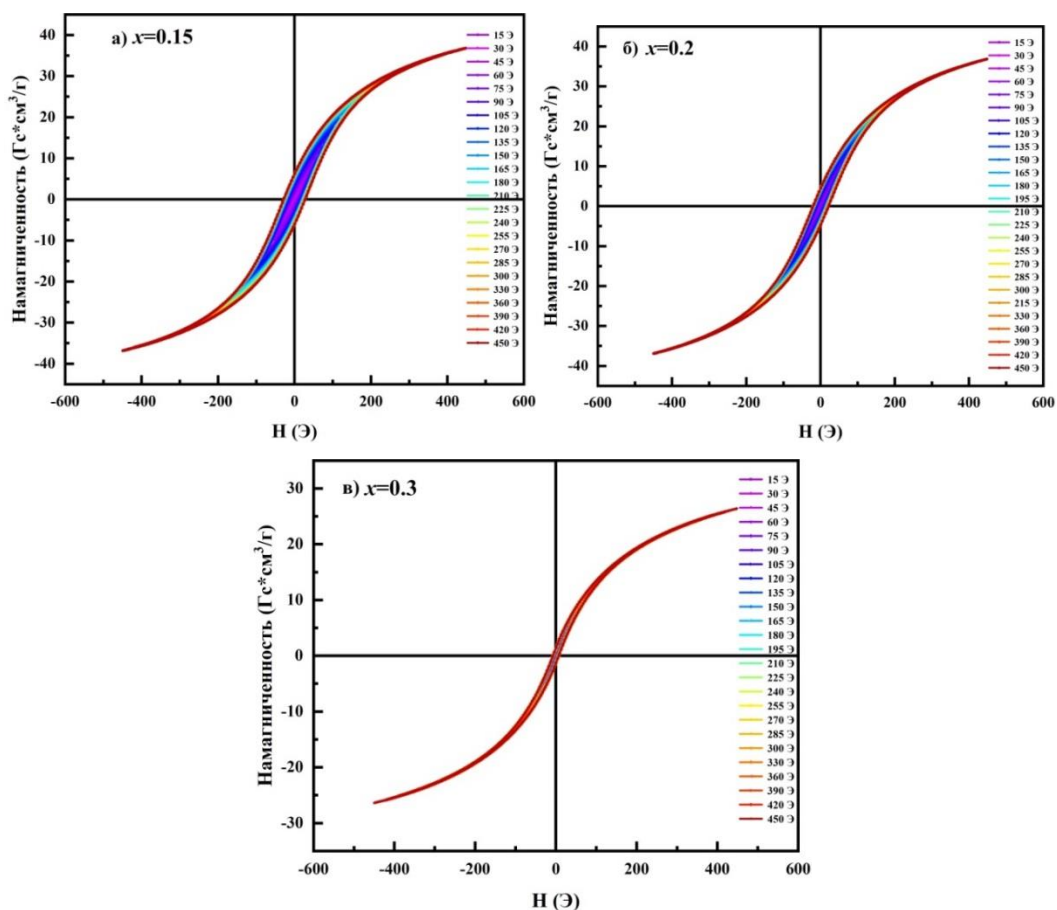


Рисунок 3.27 Петли гистерезиса МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в диапазоне полей 0-500Э: а) $x=0.15$, б) $x=0.2$, в) $x=0.3$.

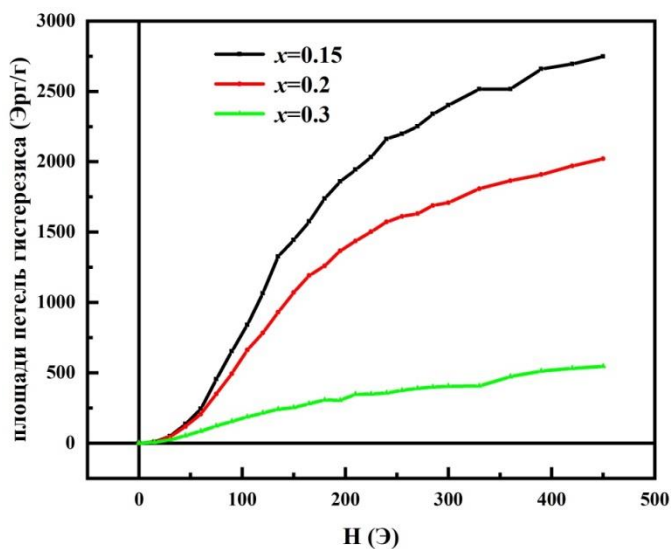


Рисунок 3.28 Площади петель гистерезиса МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2, 0.3$) как функция амплитуды поля (откладываются среднеквадратичные значения).

Для каждой петли гистерезиса была определена её площадь с использованием встроенной функции интегрирования в программном обеспечении Origin. Было

проведено исследование зависимости площади от амплитуды магнитного поля. Для анализа этой зависимости была построена функция в двойном логарифмическом масштабе и проведена её аппроксимация линейной функцией. В результате оценки показателя степени зависимости были получены следующие значения: степень зависимости равна 2.5 для значений $x=0.15$ и $x=0.2$, и равна 2 для значения $x=0.3$. Значение SAR рассчитывалось на основе значений площади петли гистерезиса. Учитывались количество циклов перемагничивания в секунду и концентрация исследуемого образца. Как видно из графика (Рис. 3.28), при увеличении магнитного поля площадь петли монотонно увеличивается, но скорость роста снижается: при больших полях наблюдается тенденция к насыщению. VSM измерения остальных образцов ($x=0.05, 0.1, 0.25$) показали суперпарамагнитное состояние МНЧ, используемых в магнитотепловых измерениях.

С целью контроля воспроизводимости магнитных свойств образцов было проведено несколько измерений характеристик суспензии МНЧ (образец массой 20 мг с добавлением деионизированной воды) до и после воздействия ЭМП. Это было сделано для расчёта значения SAR. В рамках исследования было зафиксировано расхождение между измерениями величиной 1-2%, сравнимой с погрешностью измерения. Результаты исследования указывают на то, что нагрев суспензий в процессе измерения величины SAR не оказывает влияния на магнитные свойства образца. Значения, полученные до и после измерения SAR, совпадают. Проведены измерения частных петель гистерезиса в диапазоне

значений магнитного поля от 0 до 500 Э, по которым была рассчитана величина SAR для частоты 0.1 МГц (рис. 3.29).

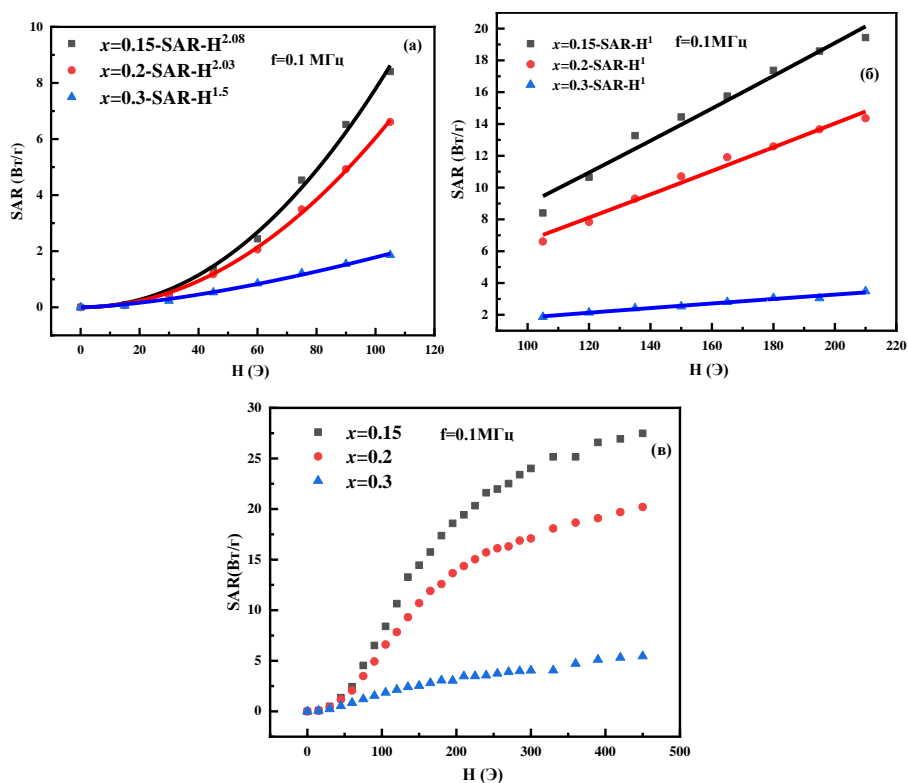


Рисунок 3.29 Значения SAR, вычисленные по площади кривой гистерезиса для $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2, 0.3$) на частоте 0.1 МГц: а): 0-100Э; б): 100-200Э; в): 0-500Э.

Результаты демонстрируют, что характер зависимости SAR от амплитуды магнитного поля значительно изменяется с повышением величины поля, что связано с различной скоростью увеличения площади петли гистерезиса в различных диапазонах амплитуд магнитного поля. В ходе исследования было выявлено, что с увеличением амплитуды магнитного поля расчетное значение SAR возрастает в соответствии с суперлинейной зависимостью ($SAR \sim H^{1.5-2.1}$) в диапазоне от 0 до 100 Э. Эти наблюдения отражены на графике 3.29 (а). В области полей с напряжённостью от 100 до 200 Э наблюдается линейная зависимость, которая проявляет тенденцию к насыщению при действующих значениях

переменного магнитного поля выше 200 Э (рис. 3.29 (б) и (в)). Значения SAR, вычисленные по площади петли гистерезиса в среднем диапазоне полей хорошо согласуются с экспериментально измеренными величинами SAR. В частности, расчётное значение SAR при действующих значениях переменного магнитного поля 100 Э близко к экспериментальному значению 10 Вт/г. На основе полученных данных можно сделать заключение о том, что в исследованных образцах преобладает гистерезисный механизм нагрева. Более того, учитывая критерий Брезовича, можно утверждать, что для клинического применения наиболее рациональным будет выбор действующего значения поля, равной 100 Э.

3.6. Выводы по третьей главе

Третья глава посвящена экспериментальному исследованию зависимости удельной мощности поглощения энергии от амплитуды и частоты переменного магнитного поля, а также определению вклада потерь на перемагничивание при нагреве крупных МНЧ цинк-марганцевых ферритов для оптимизации тепловыделения в МГ.

Оптимизация использования МНЧ в терапевтических целях является актуальной задачей для клинического применения методики МГ. В частности, одним из необходимых условий использования гипертермии в клинической практике является значительное сокращение побочных эффектов в виде нежелательного нагрева тканей. Решение данной проблемы требует комплексных исследований с целью поиска оптимальных свойств МНЧ и соотношения амплитуды и частоты прикладываемого ЭМП в пределах физиологического критерия Брезовича. Для достижения данной цели было проведено тщательное

исследование процесса нагрева в переменном магнитном поле МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, полученных методом химического соосаждения. Исследования проводились для частиц с процентным содержанием цинка $x=0, 5\%, 10\%, 15\%, 20\%, 25\%$ и 30% при действующем значении поля до 200 Э и частоте до 300 кГц. Комплексное исследование физических, технических и физиологических аспектов позволило достичь значений SAR на уровне 13 Вт/г в условиях, удовлетворяющим критерию Брезовича, что предотвращает возможные негативные последствия воздействия ЭМП на пациента во время процедуры МГ.

В ходе работы было установлено:

1. Удельная скорость поглощения энергии электромагнитного поля в Zn-замещённых МНЧ значительно выше, чем у аналогичных наночастиц, где замещающим элементом является марганец или у обычных наночастиц магнетита. Исследование теплового отклика МНЧ при воздействии ЭМП продемонстрировало, что максимум SAR имеет тенденцию к смещению в сторону повышения содержания цинка при увеличении частоты поля.

2. Зависимость оптимального для величины SAR содержания цинка от частоты используемого поля может быть объяснено тем, что для МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$, полученных методом соосаждения (см. п. 2.1), существует взаимосвязь среднего размера МНЧ и содержания цинка в них, что подтверждается данными динамического светорассеяния и результатами ПЭМ-измерений. При повышении частоты преимущественно нагреваются частицы с меньшим временем релаксации, т.е. меньшего размера, что

соответствует большому содержанию цинка для синтезированных методом соосаждения МНЧ.

3. Сравнительный анализ магнитотепловых свойств суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в деионизированной воде и 96-процентном растворе глицерина, позволяет сделать вывод, что в диапазоне терапевтических температур ниже $46\text{ }^\circ\text{C}$ преобладает гистерезисный механизм или механизм релаксации Нееля. Этот механизм не связан с потерями при механическом движении частиц. Кроме того, продемонстрировано, что при повышении температуры до уровня выше $50\text{ }^\circ\text{C}$ в растворе глицерина активизируется броуновский механизм релаксации МНЧ ZnMn.

4. В ходе исследований было установлено, что характер зависимости SAR (H) варьируется в зависимости от содержания Zn и, как следствие, от среднего размера МНЧ. Для МНЧ меньшего размера ($x = 0.25$ и $x = 0.3$) зависимость SAR близка к традиционному квадратичному закону. В то же время для МНЧ большего размера ($x = 0.1-0.2$) наблюдается сверхквадратичная зависимость в диапазоне действующих значений магнитного поля $60-100$ Э. Важно отметить, что при больших действующих значениях магнитных полей (от 100 до 200 Э) величина SAR также возрастает с ростом амплитуды. Однако стоит учесть, что диапазон электромагнитного поля на частоте 0.1 МГц при таких амплитудах уже не удовлетворяет критерию Брезовича. В результате проведённых исследований было выявлено, что сверхквадратичную зависимость тепловыделения МНЧ большего размера от амплитуды магнитного поля (SAR пропорциональна H^5) можно объяснить нелинейным магнитным откликом МНЧ, вызванным увеличением вклада гистерезисных потерь. При этом петля гистерезиса и коэрцитивная сила

более выражены для МНЧ феррита ZnMn с $x = 0-0.2$. Для МНЧ более мелкого размера ($x > 0.2$), демонстрирующих типичное суперпарамагнитное поведение, доминирует неелевская релаксация.

5. Показано, что характер зависимости SAR от амплитуды магнитного поля значительно изменяется с повышением величины поля, что связано с различной скоростью увеличения площади петли гистерезиса в различных диапазонах амплитуд магнитного поля. В ходе исследования было выявлено, что с увеличением амплитуды магнитного поля значение SAR, вычисленное по площади петли гистерезиса, возрастает в соответствии с суперлинейной зависимостью ($SAR \sim H^{(1.5-2.1)}$) в диапазоне от 0 до 100 Э. В области полей с напряжённостью от 100 до 200 Э наблюдается линейная зависимость, которая проявляет тенденцию к насыщению при действующих значениях переменного магнитного поля выше 200 Э. Значения SAR, вычисленные по площади петли гистерезиса, в рабочем диапазоне амплитуд хорошо согласуются с экспериментально измеренными величинами SAR: расчётное значение SAR при действующих значениях переменного магнитного поля 100 Э близко к экспериментальному значению 10 Вт/г.

6. Проведённые исследования имеют большое значение, поскольку позволили установить прежде неизвестную зависимость, близкую к пятой степени, SAR от амплитуды магнитного поля в МНЧ Zn-Mn-феррита с 20%-м замещением цинка. Было показано, что подбор оптимального состава, структурных параметров и магнитных свойств МНЧ феррита MnZn может существенно улучшить тепловыделение МНЧ на низких частотах (~ 0.1 МГц) и расширить область

применения метода за счёт снижения концентрации суспензий, необходимой для проведения лечебной процедуры, а также благодаря снижению массо-габаритных и энергетических характеристик источников электромагнитного поля для клинических процедур.

7. Критерий Брезовича ограничивает произведение амплитуды и частоты ЭМП, поэтому уменьшая один параметр ЭМП можно увеличивать другой. Обнаруженная сверхквадратичная зависимость SAR от амплитуды магнитного поля позволяет предложить новую стратегию оптимизации МГ. Она заключается в снижении частоты поля ниже 0.1 МГц при одновременном увеличении его амплитуды. При этом произведение частоты и амплитуды магнитного поля, удовлетворяющих критерию Брезовича, остаётся постоянным. Данная стратегия может быть особенно эффективна для крупных МНЧ с гистерезисным механизмом тепловыделения.

8. В процессе воздействия поля с параметрами, достаточными для эффективного нагревания МНЧ цинк-марганцевого феррита, паразитное нагревающее воздействие на ткани отмечается как незначительное.

9. Для дальнейшего развития исследований при низких частотах необходимо, чтобы произведение частоты на амплитуду поля заведомо оставалось в рамках предела Брезовича. Одновременно с этим требуется оптимизировать массо-габаритные показатели оборудования, его энергопотребление и стоимость для обеспечения возможности массового внедрения технологии МГ в клиническую практику. Параметры поля, равные 50 кГц и 100 Э ($H \cdot F = 4 \times 10^8 \frac{\text{А}}{\text{м} \cdot \text{с}}$), позволят ограничить воздействие на пациента пределом, установленным критерием

Брезовича. Это, в свою очередь, исключит нежелательный нагрев здоровых тканей и улучшит технические характеристики источника поля.

В рамках данной работы были получены результаты, которые открывают перспективы для разработки новых эффективных решений актуальных проблем в области МГ, а также для применения метода магнитной гипертермии в других областях, где используются МНЧ (доставка лекарственных препаратов с помощью микрокапсул; разработка нейроинтерфейсов и т. д.). Одним из основных преимуществ полученных результатов является возможность проведения процедур с использованием МНЧ на более низких частотах. Сравнительный анализ, проведённый с учетом критерия Брезовича, показывает, что МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ могут быть рекомендованы для практического применения. Однако для полноценного внедрения полученных результатов в клиническую практику требуется дальнейшее исследование стабильных суспензий МНЧ, а также проведение детальных токсикологических исследований, аналогичных тем, что были проведены в данной работе.

ГЛАВА 4. МАГНИТОТЕПЛОВЫЕ СВОЙСТВА МОДИФИЦИРОВАННЫХ МНЧ: ВЛИЯНИЕ ОТЖИГА И КОЛЛОИДНОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ

4.1 Влияние отжига на магнито тепловые свойства МНЧ феррита $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$

Данная глава посвящена сравнительным структурным и магнитным измерениям о-МНЧ и неотожженных образцов МНЧ. На рис. 4.1 представлены рентгенограммы о-МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ (диаметром 9.7 нм, 11.3 нм, 12.6 нм, 24.7 нм, 31.4 нм, 35.1 нм) при комнатной температуре. Согласно данным рентгеноструктурного анализа образцы демонстрируют однофазную структуру шпинели. По мере увеличения размера МНЧ пики XRD становятся выше и уже, а постоянная решетки увеличивается.

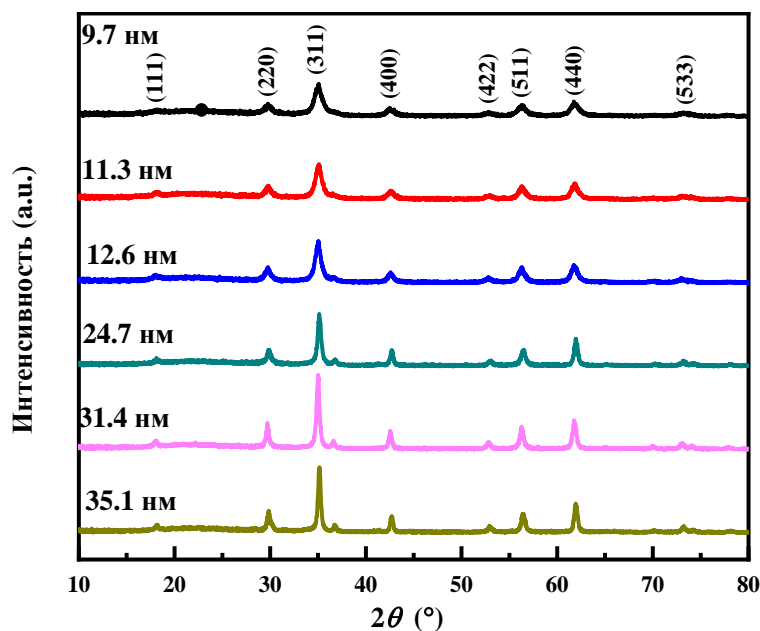


Рисунок 4.1 Рентгенограмма МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ разного размера при комнатной температуре.

4.1.1 Магнитные измерения

Поскольку SAR зависит от мнимой части магнитной восприимчивости, то

были проведены соответствующие измерения (см. рис. 4.2), которые показали, что положение максимума мнимой части магнитной восприимчивости находится на частоте 18 кГц и не зависит от размера МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$.

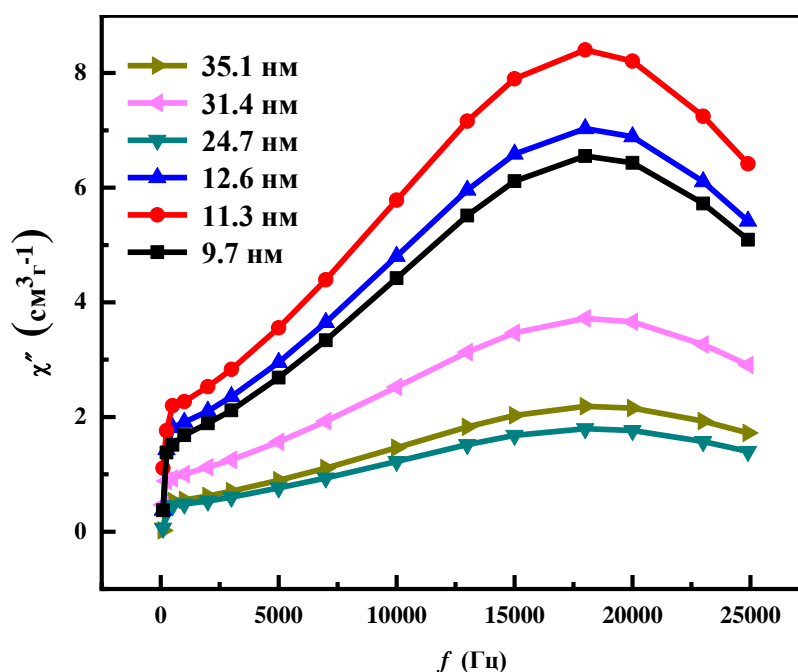


Рисунок 4.2 Магнитная восприимчивость МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ разных размеров в диапазоне частот 0-25 кГц и в магнитном поле 0.15кЭ.

Вместе с тем, отжиг оказывает заметное влияние на магнитные свойства, в частности он приводит к снижению температуры блокировки и ослаблению межчастичных взаимодействий [69,70]. На рис. 4.3 представлена петля гистерезиса МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ различных размеров в диапазоне магнитных полей 0-16 кЭ. Установлено, что значения намагниченности насыщения изменялись в пределах 28-40 Гс·см³/г, а значения остаточной намагниченности изменялись в пределах 0.05-6.5 Гс·см³/г с увеличением размера МНЧ (рис.4.4).

Значения коэрцитивной силы варьировались в диапазоне 0.05-180 Э с увеличением размера о-МНЧ (рис. 4.4). Площадь петли гистерезиса (полученной с помощью встроенной операции интегрирования Origin) о-МНЧ варьируется от

4000 до 20000 эрг/г. Площадь имеет тенденцию к росту с увеличением размера МНЧ (рис. 4.5). Неотожженные МНЧ того же размера (13 нм) имеют примерно в 2 раза большую площадь петли гистерезиса, чем о-МНЧ [71].

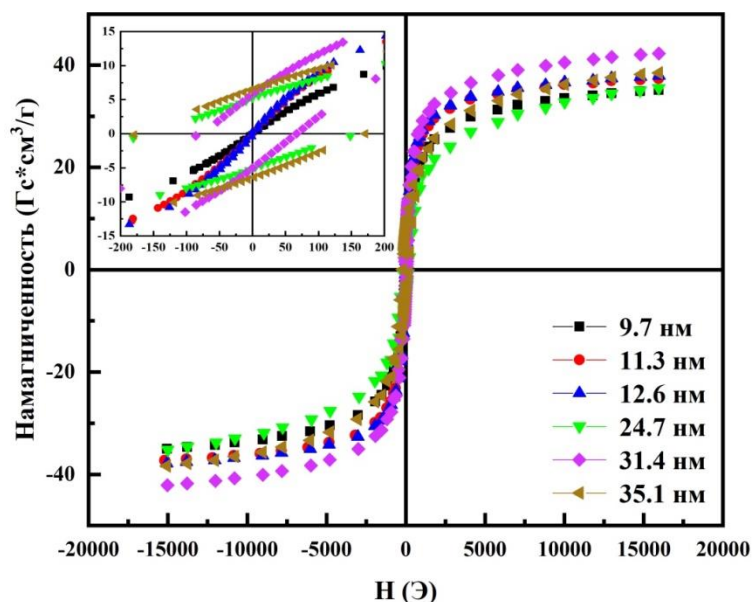


Рисунок 4.3 Петля гистерезиса для МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ разных размеров в диапазоне магнитных полей 0-16 кЭ.

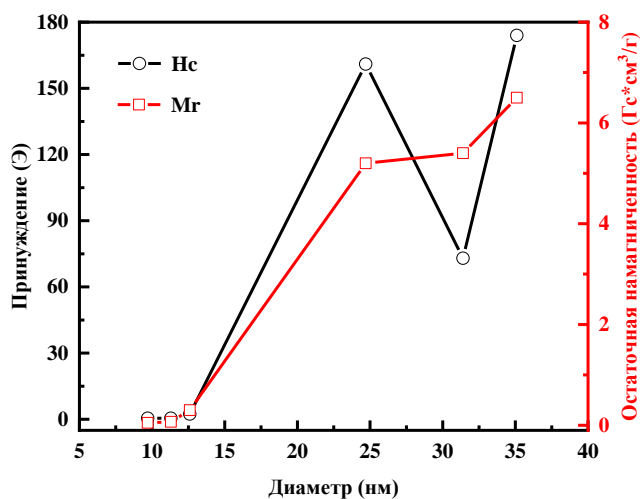


Рисунок 4.4 Параметры гистерезиса для МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ различных размеров, определенные из рис. 4.3: остаточная намагниченность (квадратные символы) и коэрцитивность (кружки).

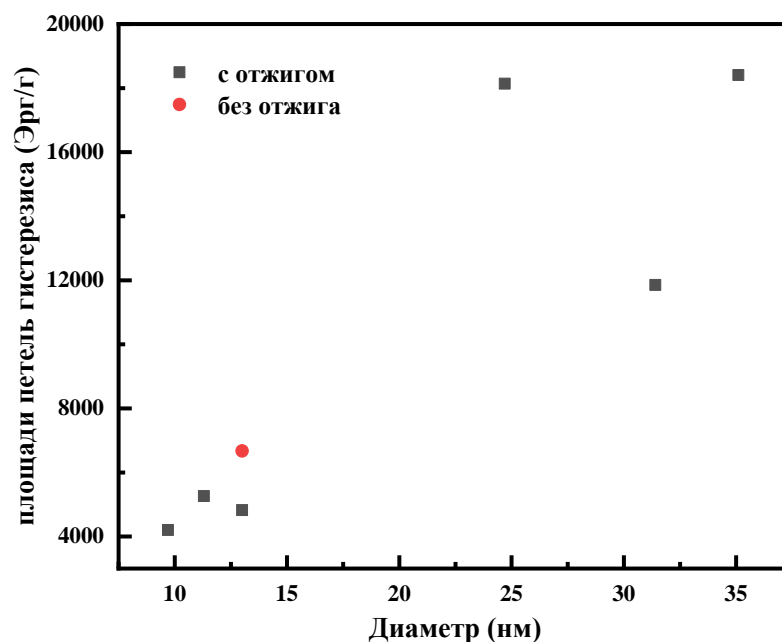


Рисунок 4.5 Площадь петли гистерезиса МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ различных размеров для о-МНЧ и неотожженных МНЧ.

4.1.2 Влияние отжига на величины SAR и ILP

На рис. 4.6 представлена зависимость от амплитуды поля SAR МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ разных размеров. Частицы диаметром более 24.7 нм демонстрируют сверхквадратичную полевую зависимость величины SAR.

На рис. 4.7 показаны зависимости SAR от квадрата амплитуды магнитного поля для МНЧ феррита $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ двух разных диаметров а) 27.7. б) 31.4 нм) для частот 50, 100, 150, 200, 250 и 300 кГц. На этом рисунке видно, что SAR отличается от квадратичной зависимости и демонстрирует зависимость четвертой степени от амплитуды.

Таким образом, зависимость $SAR = SAR(H, f)$ для МНЧ диаметром в диапазоне 9.7-12.6 нм соответствует известной тривиальной зависимости от параметров ЭМП [61]. Чтобы исключить тривиальную зависимость от параметров переменного магнитного поля используют дополнительную характеристику— мощность внутренних потерь (ILP) [61]. Сверхквадратичная зависимость SAR

(рис. 4.6, 4.7) более крупных МНЧ может быть объяснена изменением характера гистерезисных потерь при увеличении площади петли гистерезиса с возрастанием амплитуды магнитного поля [71].

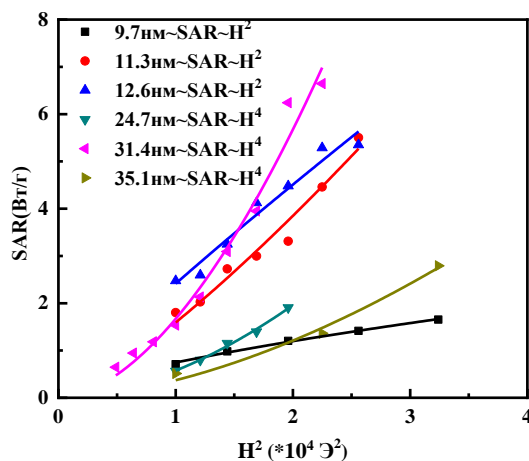


Рисунок 4.6 SAR МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ разных размеров (150 кГц).

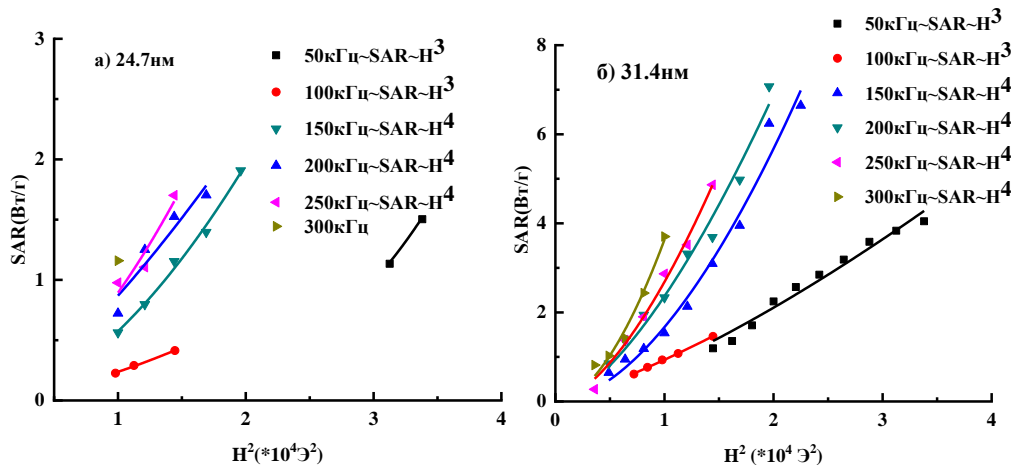


Рисунок 4.7 SAR зависимости МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ от H^2 (диапазон частот 50–300 кГц): а) 24.7 нм, б) 31.4 нм.

На рис 4.8 продемонстрирована разница в значениях SAR МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ для двух разных размеров в области, близкой к пределу Брезовича. Результаты исследований показывают, что наиболее эффективное тепловыделение наблюдается для частиц диаметром 31.4 нм в диапазоне

амплитуд и частот, удовлетворяющих критерию Брезовича [3].

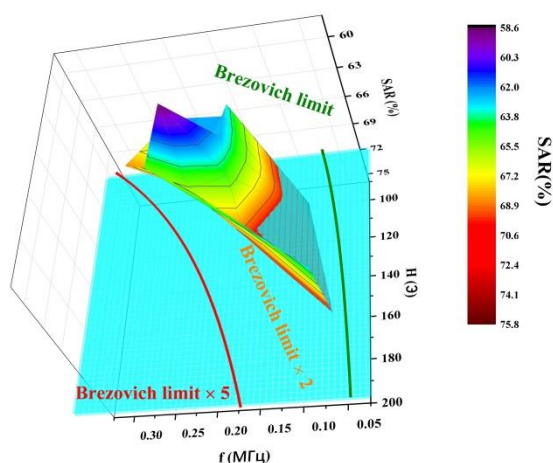


Рисунок 4.8 Процент превышения значений SAR $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ размером 31.4 нм над $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ размером 24.7 нм.

На рис. 4.9 показано отличие в зависимости SAR от магнитного поля для отожженных и неотожженных частиц диаметром 13 нм [71]. В то время, как отожженные МНЧ показывают квадратичную зависимость, для неотожженных МНЧ величина SAR пропорциональна пятой степени амплитуды. Это объясняется тем, что отожженные МНЧ демонстрируют суперпарамагнитное поведение (гистерезисный механизм не вносит вклад в тепловыделение), а неотожженные – ферромагнитное (существенный гистерезисный вклад), поэтому для них характерны разные механизмы тепловыделения и разный характер зависимости SAR от амплитуды (рис. 10).

Кроме того, намагниченность и коэрцитивная сила о-МНЧ также уменьшается по сравнению с неотожженными МНЧ. Все о-МНЧ являются суперпарамагнитными, их остаточная намагниченность и коэрцитивная сила практически равны нулю.

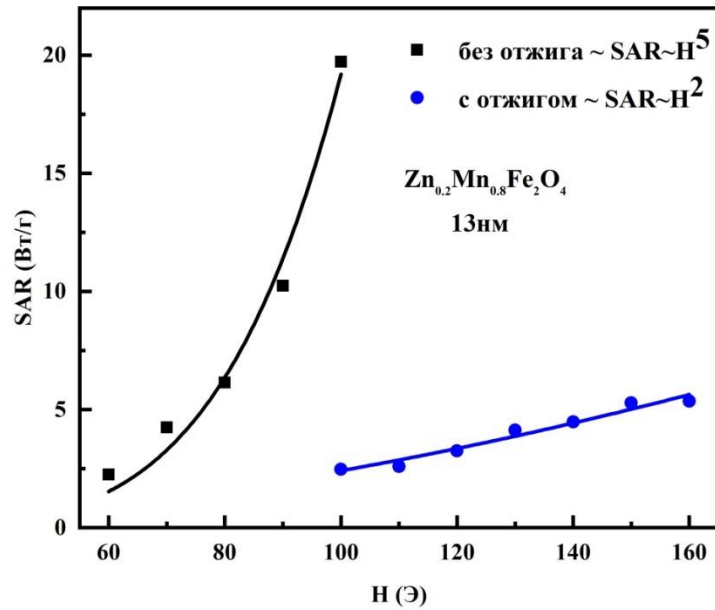


Рисунок 4.9 Значения SAR о-МНЧ и неотожженных (Глава 3) МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ одинакового размера (13 нм).

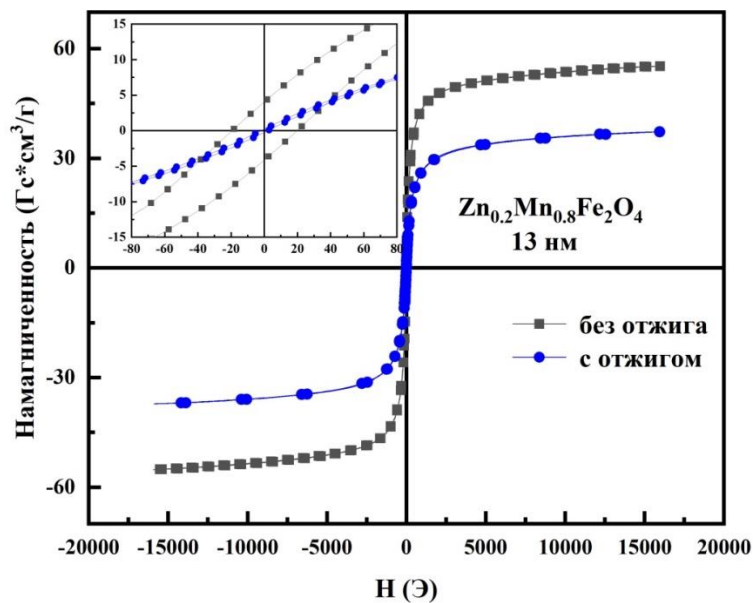


Рисунок 4.10 Петля гистерезиса о-МНЧ и неотожженного МНЧ (Глава 3) $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ одинакового размера (13 нм).

4.2 Влияние стабилизации олеиновой кислотой на магнитотепловые свойства МНЧ феррита $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$)

Одновременная оптимизация химических, структурных, магнитных и тепловых свойств МНЧ является сложной задачей, требующей большого объема различных исследований. Как правило, такая задача выполняется на порошковых

или водных растворах МНЧ с последующей оптимизацией необходимых физиологических и лечебных свойств, включая токсичность и биосовместимость. В МГ используются стабилизированные магнитные жидкости и коллоиды МНЧ. Поэтому данная глава посвящена исследованию магнитотепловых свойств коллоидов МНЧ, стабилизированных олеиновой кислотой, пригодных для реальных медицинских применений, а также сравнению их со свойствами порошковых образцов и взвесей МНЧ в дистиллированной воде. Наши исследования демонстрируют существенное изменение характера зависимости магнитотеплового отклика от амплитуды магнитного поля для этого типа жидкостей.

В предыдущих главах были исследованы факторы, влияющие на SAR (в деионизированной воде) порошков МНЧ феррита ZnMn [4,5,52]. Особо следует отметить тот факт, что SAR средних по размерам МНЧ (13-17 нм) зависит от 5-й степени H , в отличие от обычной квадратичной. Наблюдаемая величина SAR более крупных МНЧ больше на низких частотах, а величина SAR меньших МНЧ больше на высоких частотах. То есть при одной и той же амплитуде магнитного поля с увеличением частоты максимальное значение SAR смещается в сторону большего содержания Zn [4].

Показано, что в крупных МНЧ преобладает гистерезисный механизм нагрева [50]. Зависимость значения коэрцитивной силы от объема МНЧ Zn-Mn свидетельствует о том, что для МНЧ размером более 13 нм преобладает гистерезисный механизм. Таким образом, МНЧ размером более 13 нм не менее

перспективны, чем мелкие суперпарамагнитные частицы (<10 нм), на изучение которых делался упор при работе с МНЧ магнетита.

Как показали предыдущие исследования [68], МНЧ оксида железа, стабилизированные олеиновой кислотой/олеатом натрия, могут оказывать терапевтическое действие при лечении опухолей посредством МГ. Процедура МГ способна вызывать лишь незначительное токсическое воздействие, слабое местно-раздражающее действие, отсутствие влияния на морфологию внутренних органов. Эффективность МГ для лечения трансплантированной карциномы Walker 256 с выживаемостью 85% была показана в группе из семи пролеченных крыс, в то время как в контрольной группе (без лечения) все животные погибли.

Целью настоящего раздела работы является изучение *in vitro* магнитотепловых свойств ферритных МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15$ и 0.2), коллоидно стабилизированных с помощью олеиновой кислоты и олеатов, как более подходящих для клинических исследований. Эти МНЧ были выбраны в качестве наиболее совершенных композиций, отобранных в ходе наших предыдущих работ [4,5,52].

4.2.1. Размеры и морфология

Детали синтеза стабилизированных с помощью олеиновой кислоты МНЧ описаны во второй главе диссертации (п. 2.1.3). Распределение МНЧ по размерам определялось путем анализа ПЭМ изображений (рис. 4.11). На рис. 4.12 видно, что распределение коллоидных МНЧ по размерам существенно изменилось по сравнению с результатами для МНЧ в деионизированной воде: в то время как непокрытые МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ демонстрируют узкое распределение и

тенденцию к увеличению среднего размера с увеличением содержания Zn (подробнее см. [4]), коллоидные МНЧ для $x = 0.15$ и $x = 0.2$ имеют почти такое же среднее значение (14 и 15 нм, соответственно) и широкое распределение по размерам с более высокой представленностью мелких МНЧ (менее 10 нм).

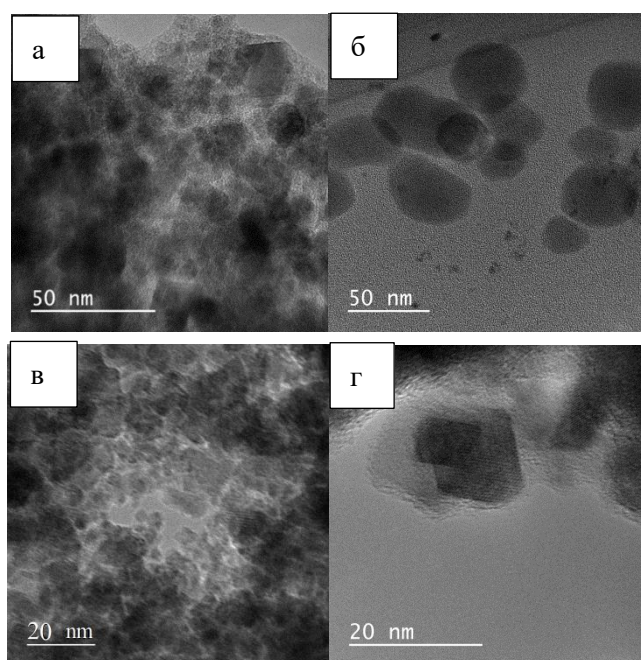


Рисунок 4.11 ПЭМ-изображения МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$: а) $x=0.15$, стабилизированные олеиновой кислотой, б) $x=0.15$, чистые МНЧ, в) $x=0.2$, стабилизированные олеиновой кислотой, г) $x=0.2$, непокрытые МНЧ.

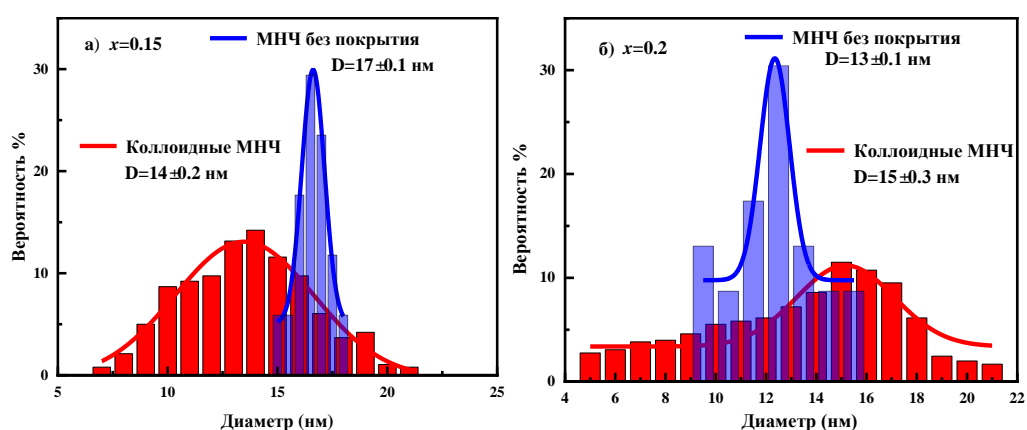


Рисунок 4.12 Гистограмма распределения диаметров МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$): а) $x=0.15$ б) $x=0.2$. Кривые представляют собой аппроксимированные кривые распределения Гаусса, красная аппроксимирующая кривая: коллоидные МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$), синяя аппроксимирующая кривая: $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$) непокрытые МНЧ в деионизированной воде. Данные для непокрытых МНЧ взяты из нашей работы (Рис. 3.2).

4.2.2 Обсуждение результатов магнитных измерений

На рис. 4.13 представлены петли гистерезиса непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$) при температурах 300К, 293К, 100К. Намагниченность насыщения непокрытых МНЧ феррита $ZnMn$ ($\sim 49 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$) намного выше, чем намагниченность насыщения коллоидных МНЧ ($\sim 8 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$). 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 (см. рис. 4.14 и табл. 4.1).

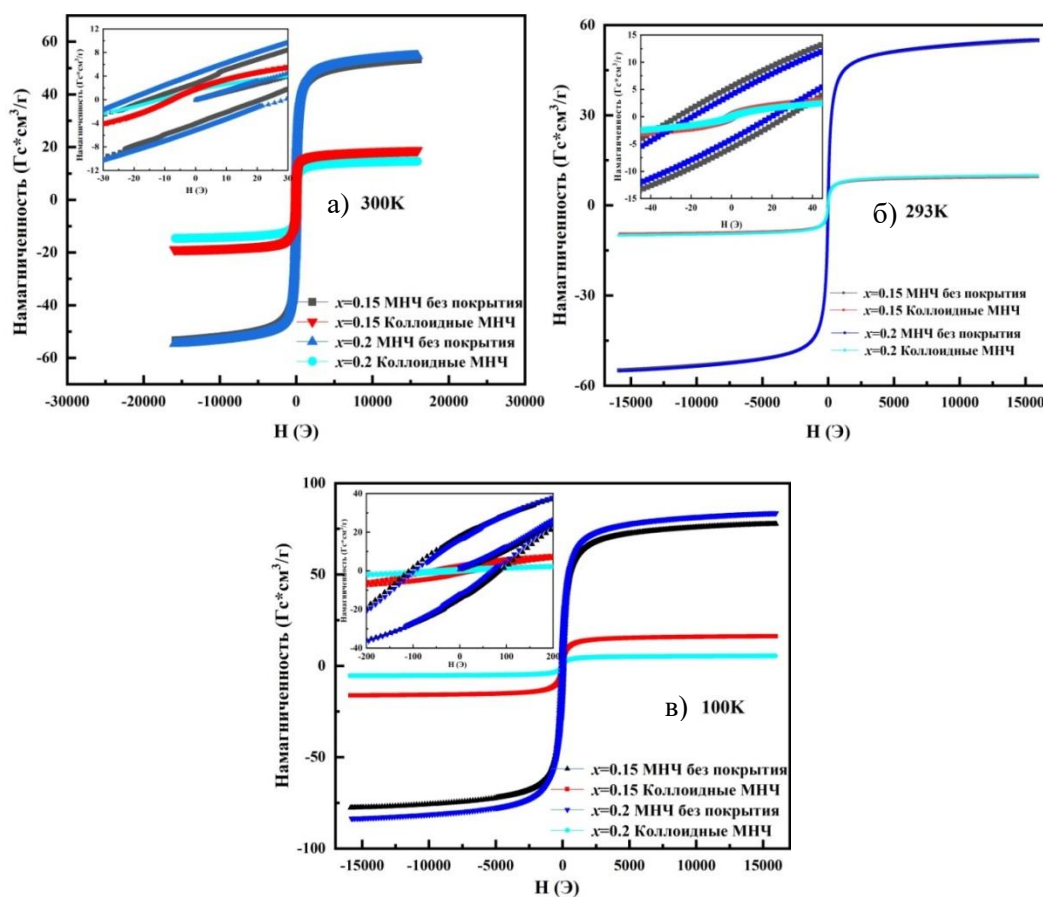


Рисунок 4.13 Петли гистерезиса МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$) и коллоидных МНЧ при амплитуде магнитного поля 16 кЭ: а) 300К, б) 293К, в) 100К. На вставке увеличена область петли гистерезиса.

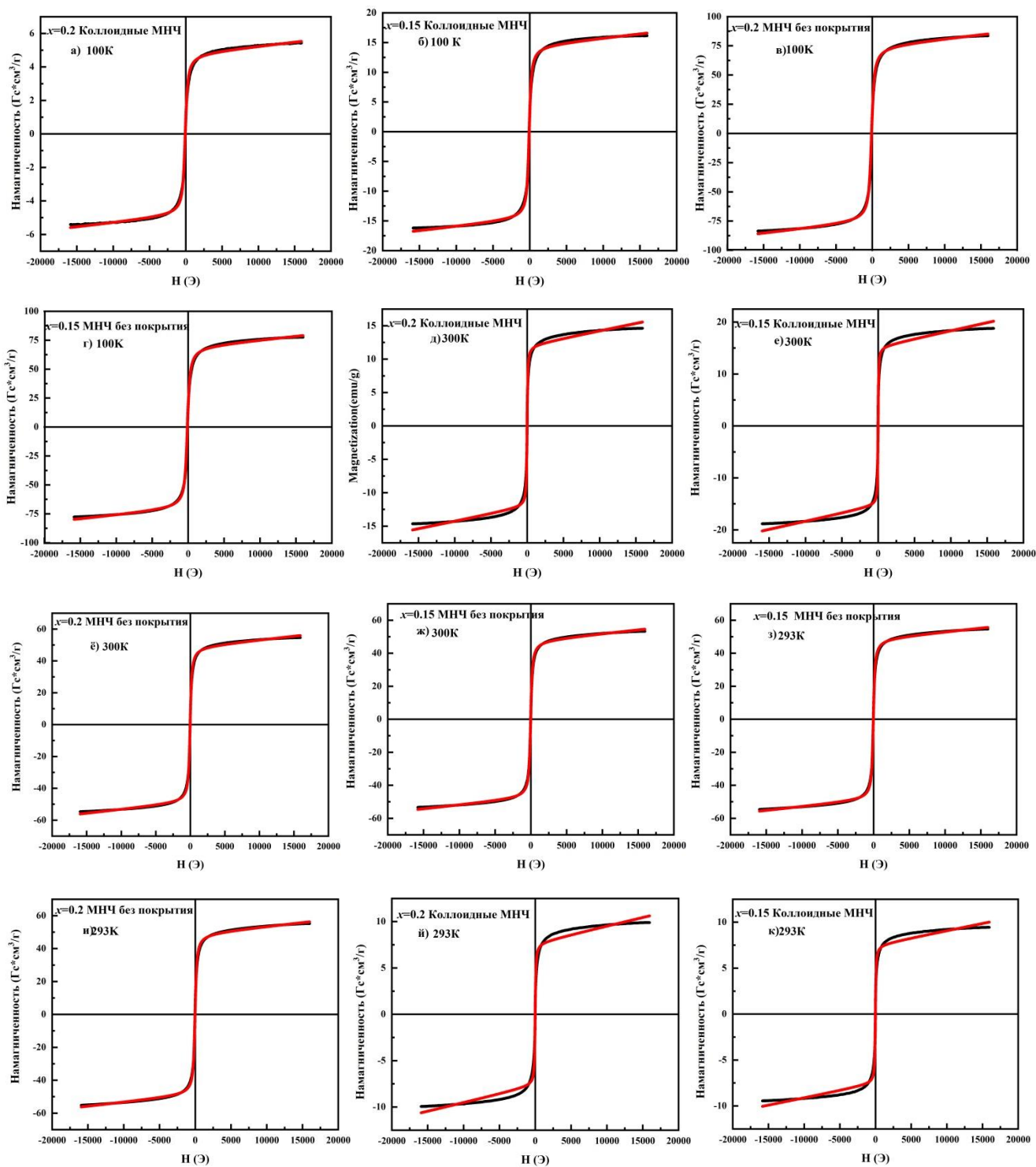


Рисунок 4.14 Петли гистерезиса $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$) для коллоидных и непокрытых МНЧ (красная линия - аппроксимирующая кривая функции Ланжевена): а)-г):100К, д)-ж):300К, з)-к): 293К.

На рис. 4.14 представлены петли гистерезиса МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$) для коллоидных и непокрытых МНЧ (красная линия - аппроксимирующая

кривая функции Ланжевена). Значения магнитных параметров, полученные подгонкой функции Ланжевена, приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 Магнитные параметры коллоидных и непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$) при 300К, 293К и 100К.

	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	$(1.05 \pm 0.05)E-3$	-25.0 ± 0.3	$(5.2 \pm 0.1)E-4$	300
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	47.7 ± 0.1	$(1.05 \pm 0.05)E-3$	-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 ± 0.5	$(2.02 \pm 0.07)E-4$	300
$x=0.15$ Коллоидные МНЧ	15.3 ± 0.1	$(3.25 \pm 0.05)E-2$	-8.1 ± 0.3	$(3.1 \pm 0.1)E-4$	300
$x=0.2$ МНЧ без покрытия	49.1 ± 0.1	$(1.00 \pm 0.07)E-3$	-19.0 ± 0.5	$(5.0 \pm 0.1)E-4$	293
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	48.9 ± 0.1	$(1.06 \pm 0.07)E-3$	-24.3 ± 0.5	$(4.01 \pm 0.09)E-4$	293
$x=0.2$ Коллоидные МНЧ	7.5 ± 0.1	$(2.30 \pm 0.05)E-2$	0.62 ± 0.05	$(2.01 \pm 0.05)E-6$	293
$x=0.15$ Коллоидные МНЧ	7.70 ± 0.05	$(2.48 \pm 0.05)E-2$	-9.8 ± 0.5	$(2.01 \pm 0.05)E-4$	293
$x=0.2$ МНЧ без покрытия	75.4 ± 0.1	$(0.68 \pm 0.05)E-3$	-94.4 ± 0.8	$(7.1 \pm 0.2)E-4$	100
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	70.1 ± 0.1	$(0.70 \pm 0.05)E-3$	-104 ± 1	$(6.1 \pm 0.2)E-4$	100
$x=0.2$ Коллоидные МНЧ	4.82 ± 0.01	$(0.73 \pm 0.05)E-3$	-67.1 ± 0.8	$(5.1 \pm 0.1)E-5$	100
$x=0.15$ Коллоидные МНЧ	14.65 ± 0.05	$(0.83 \pm 0.05)E-3$	-67.1 ± 0.8	$(1.02 \pm 0.05)E-4$	100

На рис. 4.15 представлены типичные петли гистерезиса МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$) для коллоидных МНЧ при различных амплитудах магнитного поля. Видно, что кривые $M(H)$ коллоидных МНЧ типичны для суперпарамагнитных МНЧ (коэрцитивная сила петель гистерезиса меньше 5 Э), тогда как для непокрытых МНЧ коэрцитивная сила более чем на порядок выше. Соответствующая площадь петли гистерезиса при одинаковой амплитуде магнитного поля для непокрытых МНЧ почти на два порядка выше, чем для коллоидных МНЧ (см. рис. 4.16).

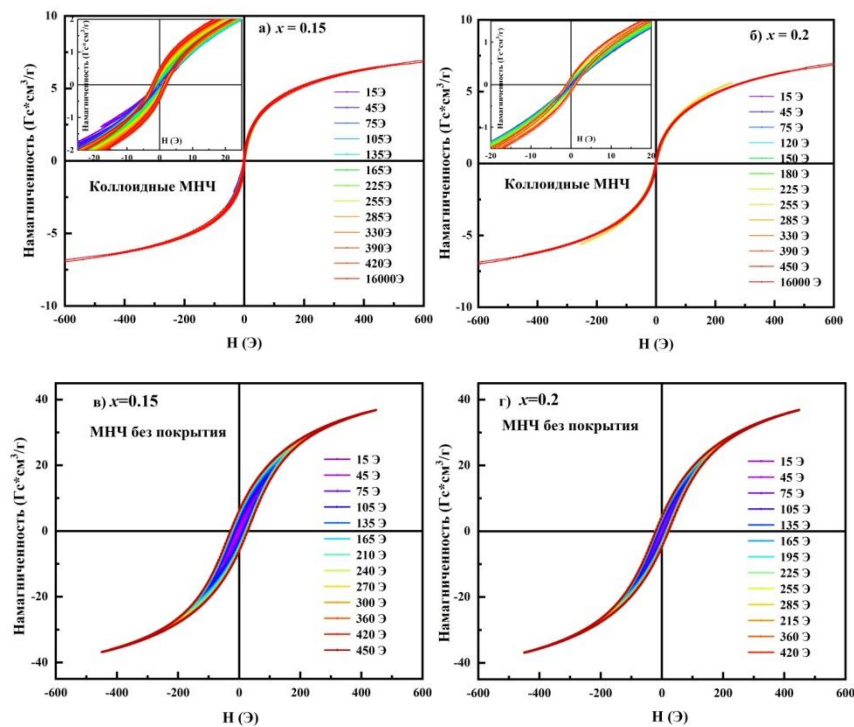


Рисунок 4.15 Петли гистерезиса МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ непокрытых и коллоидных МНЧ в различных магнитных полях: а) $x=0.15$, коллоидные МНЧ б) $x=0.2$, коллоидные МНЧ в) $x=0.15$, непокрытые МНЧ г) $x=0.2$, непокрытые МНЧ.

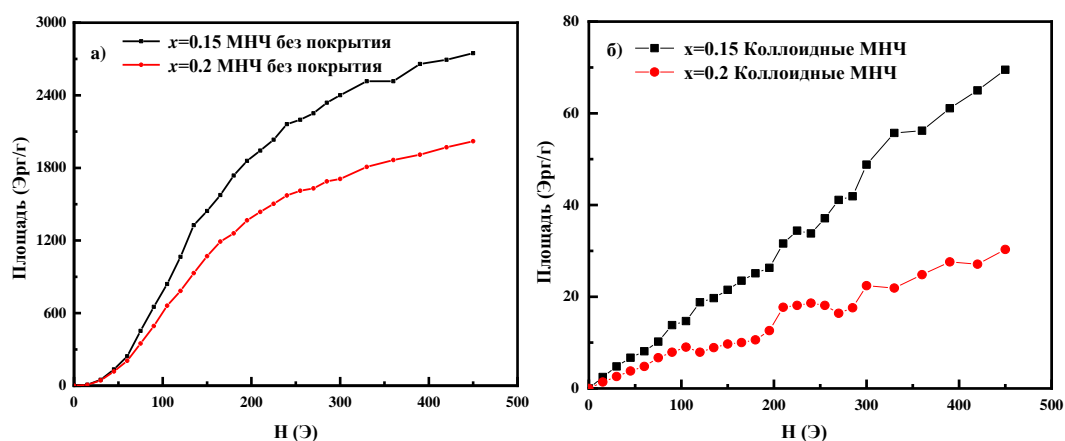


Рисунок 4.16 Площадь петли гистерезиса при различных магнитных полях:
а) непокрытые МНЧ, б) коллоидные МНЧ.

4.2.3. Магнитотепловое измерение: скорость удельного поглощения

Значения SAR, измеренные при различных частотах и амплитудах магнитного поля, показаны на рис. 4.17. Совершенно неожиданно обнаружено, 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. Чтобы объяснить этот неочевидный факт, необходимо исследовать механизмы нагрева непокрытых и коллоидных МНЧ.

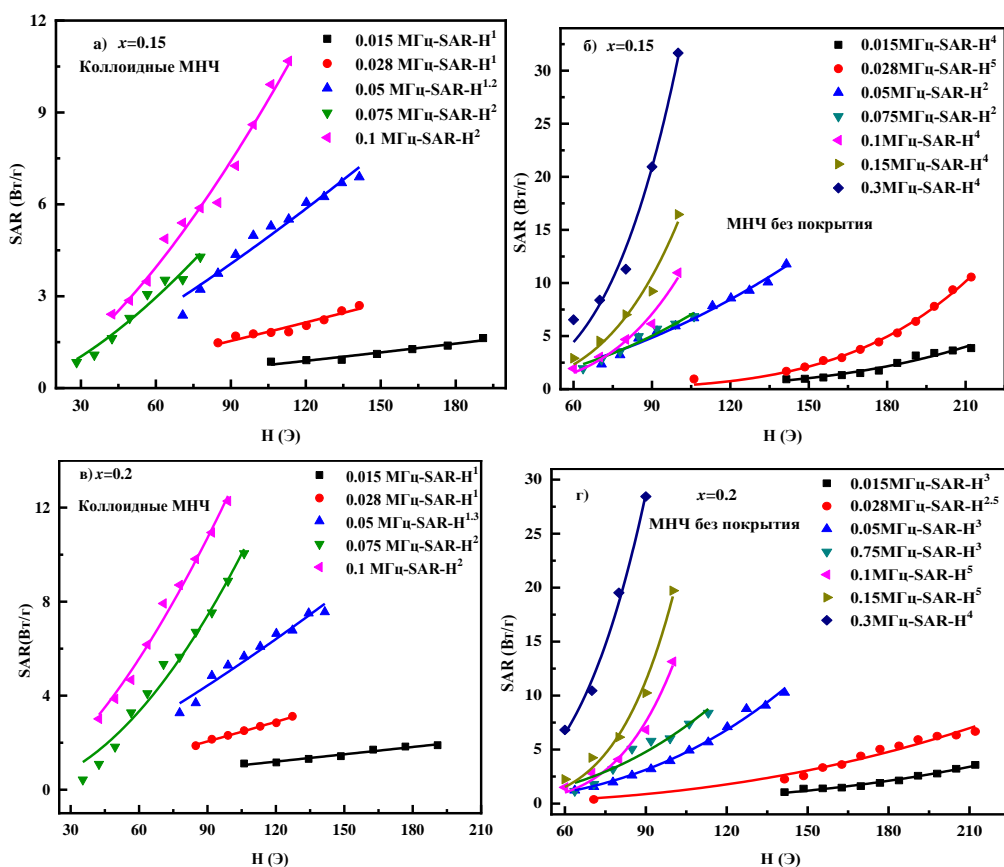


Рисунок 4.17 Значения SAR и кривые для МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ при различных значениях переменного магнитного поля 30 Э-210 Э и на различных частотах 0.014-0.3МГц: а) $x=0.15$, коллоидные МНЧ, стабилизированных олеиновой кислотой, б) $x=0.15$, взвесь непокрытых частиц в воде, в) $x=0.2$ коллоидные МНЧ, г) $x=0.2$ напкрытые МНЧ. Точки - экспериментальные значения, непрерывные линии – аппроксимация методом МНК.

4.2.4. Результаты измерений SAR и ILP и обсуждение

Чтобы понять механизмы нагрева МНЧ, необходимо проанализировать полевые и частотные зависимости SAR. Из рис. 4.18 видно, что магнитополевые зависимости для диапазона частот (~75-150 кГц), оптимального для проведения МГ, качественно различны: 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 проиллюстрировано на рис. 4.18, на котором показан вклад в SAR от гистерезиса, рассчитанный по зависимостям площади петли гистерезиса, полученным из

экспериментальных данных (рис. 4.16). Видно, что для коллоидных МНЧ этот вклад незначителен (рис. 4.18 а), тогда как для непокрытых МНЧ эффективные значения SAR, рассчитанные по площадям петель гистерезиса, хорошо воспроизводят экспериментальную зависимость при амплитуде поля менее 100 Э и дают основной вклад в суммарное значение SAR в практически важном диапазоне магнитных полей 75-150 Э (рис.4.18 б).

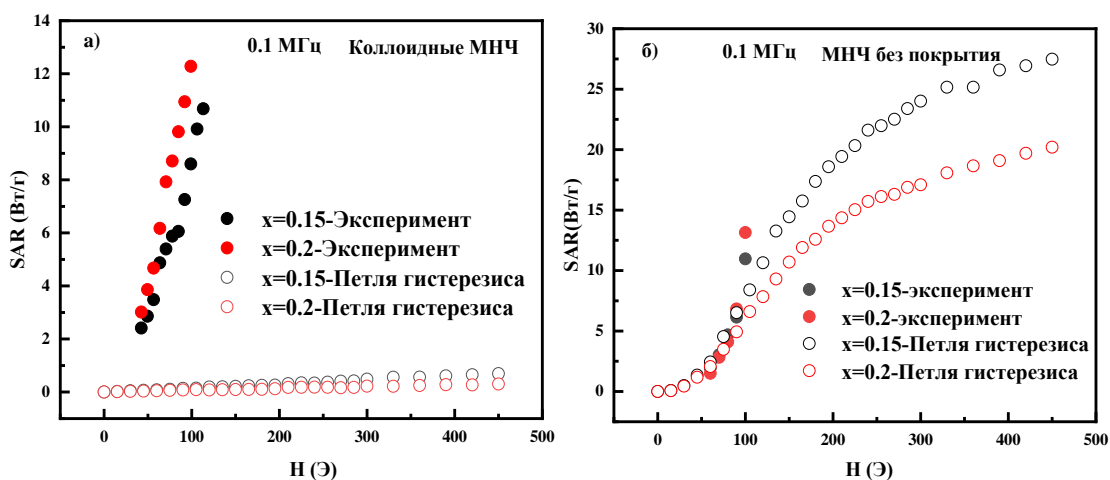


Рисунок 4.18 Вклад гистерезиса в значения SAR для $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.15, 0.2$) при различных значениях переменного магнитного поля 0 Э-500 Э и частоте 100 кГц: а) коллоидные МНЧ, б) непокрытые МНЧ. Рабочая частота поля 100 кГц.

Исчезновение сильной сверхквадратичной (5-й степени) зависимости SAR от амплитуды магнитного поля для коллоидных МНЧ может быть связано с устойчивостью коллоидных МНЧ в суспензии, тогда как непокрытые МНЧ в деионизированной воде агрегируют в крупные кластеры с измененной поверхностной и объемной анизотропией МНЧ, повышенной за счет диполь-дипольного взаимодействия между ними. Кроме того, данные ПЭМ показывают, что распределение МНЧ по размерам для коллоидных МНЧ шире (рис. 4.11), с более высоким процентом мелких МНЧ в коллоиде, их форма

неправильная (рис. 4.11), по сравнению с почти сферической формой непокрытых МНЧ феррита ZnMn [4,5].

Наличие в коллоидных суспензиях МНЧ малого объема повышает роль суперпарамагнитных МНЧ с доминирующим неелевским механизмом релаксации в магнитотепловом отклике, что приводит к квадратичной полевой зависимости SAR от магнитного поля. Изменения в морфологии МНЧ могут также влиять на значения формы и поверхностной анизотропии МНЧ в коллоидах.

Для подтверждения вывода о роли суперпарамагнетизма в различии магнитотепловых свойств непокрытых и стабилизированных МНЧ были измерены их температуры блокировки. Кривые охлаждения полем и охлаждения без поля (ZFC-FC) для коллоидных и непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$) представлены на рис. 4.19. Температуры блокировки для коллоидных и непокрытых МНЧ резко различаются: около 280К и 405К соответственно. Поскольку температура блокировки коллоидных МНЧ значительно ниже, чем у непокрытых МНЧ, при комнатной температуре они ведут себя как суперпарамагнитные частицы с обычной зависимостью SAR от магнитного поля, тогда как непокрытые МНЧ при комнатной температуре находятся в заблокированном состоянии, и для них актуален гистерезисный механизм. Что касается причин снижения температуры блокировки для коллоидных МНЧ, следует учитывать не только распределение по размерам, но и роль взаимодействия между МНЧ. Установлено, что диполь-дипольное взаимодействие играет решающую роль в изменении температуры блокировки МНЧ: чем сильнее взаимодействие между МНЧ, тем выше температура

блокировки [73]. Следовательно, температура блокировки системы порошковых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$) с более сильными дипольными взаимодействиями существенно выше, чем у систем коллоидных МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15$, $x=0.2$). Таким образом, диполь-дипольное взаимодействие может играть решающую роль в изменении механизма релаксации МНЧ.

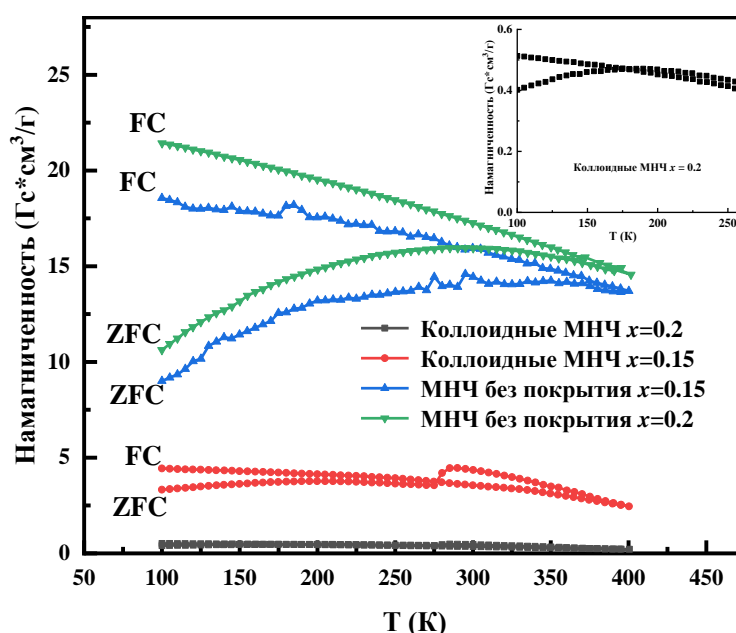


Рисунок 4.19 M_{ZFC} и M_{FC} для непокрытых и коллоидных МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$: FC означает охлаждение полем, ZFC - означает охлаждение нулевым полем. Температуры блокировки для соединений $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в коллоидной и непокрытой формах МНЧ составляют 282К и 406К соответственно. Для коллоидов и непокрытых МНЧ с $x = 0.2$ они равны 276К и 405К соответственно. На вставке в увеличенном масштабе показана кривая ZFC-FC для коллоидных МНЧ $x=0.2$ в окрестности точки блокировки.

Для доказательства гипотезы о роли диполь-дипольного взаимодействия необходимо оценить и сравнить силу межчастичных взаимодействий в непокрытых МНЧ и коллоидных МНЧ. Был применен метод карты остаточной намагниченности, основанный на модели гистерезиса Стонера-Вольфарта [53], с включением измерений изотермической остаточной намагниченности (IRM) и размагничивания постоянным током (DCD) (рис. 4.20). Коллоидные МНЧ

демонстрируют нулевое значение остаточной намагниченности и пренебрежимо малое диполь-дипольное взаимодействие, в то время как для непокрытых МНЧ феррита ZnMn они являются значительными.

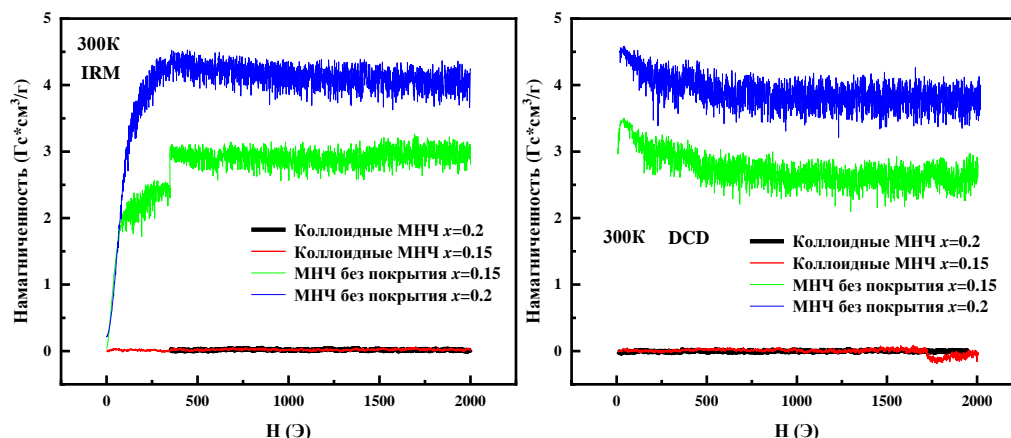


Рисунок 4.20 IRM и DCD коллоидных и непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$) МНЧ.

Следует отметить, что даже если бы все образцы содержали одинаковые МНЧ, агрегация непокрытых МНЧ приводит к увеличению эффективного диаметра МНЧ, что будет усиливать межчастичное взаимодействие, повышать температуру блокировки и увеличивать гистерезисные потери. Так, Варгас и др.[74] наблюдали, что для сферических МНЧ с узким распределением по размерам при увеличении концентрации расстояние между МНЧ было меньше, что приводило к более высоким температурам блокировки. Напротив, агрегация была намного меньше для коллоидных МНЧ, что приводило к более низкой температуре блокировки и меньшим потерям на гистерезис.

Наконец, как в модели релаксации Нееля, так и в модели гистерезиса потери энергии при перемагничивании связаны с магнитной анизотропией МНЧ. Магнитная анизотропия для всех рассматриваемых типов МНЧ, оцененная в

приближении закона Акулова по формуле (2) (В главе 2), представлена в табл. 4.2. Видно, что константы анизотропии коллоидных МНЧ значительно меньше, чем у чистых МНЧ. Этот факт также согласуется с суперпарамагнитной природой коллоидных МНЧ.

Таблица 4.2 Константы анизотропии коллоидных и непокрытых МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x=0.15, 0.2$).

x	Константа анизотропии К (Дж/м ³ ×10 ⁵)
$x=0.15$ коллоидные МНЧ	0.8 ± 0.1
$x=0.2$ коллоидные МНЧ	0.7 ± 0.1
$x=0.15$ МНЧ без покрытия	2.3 ± 0.3
$x=0.2$ МНЧ без покрытия	2.3 ± 0.3

4.3. Выводы четвертой главы

Исследованы магнитные и магнитотепловые свойства о-МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ размером от 9 до 35 нм. Под действием коллоидной стабилизации магнитные и магнитотепловые свойства МНЧ модифицируются, чему были посвящены отдельные исследования в рамках данной главы:

1) Исследованы магнитные и магнитотепловые свойства о-МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ размером от 9 до 35 нм. Показано, что для крупных о-МНЧ (24.7 нм, 31.4 нм, 35.1 нм) наблюдается зависимость $SAR \sim H^4$, в то время как для ранее исследованных неотожженных МНЧ была обнаружена сверхквадратичная

зависимость $SAR \sim H^5$, начиная с 13 нм. Положение максимума мнимой части магнитной восприимчивости незначительно меняется при отжиге (18 кГц для о-МНЧ и 15 кГц для неотожженных МНЧ).

На величину SAR о-МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$ сильно влияет отжиг, приводящий к появлению зависимости $SAR \sim H^4$, связанной с активацией механизма гистерезиса только для о-МНЧ размером более 24 нм. Значительно больший диапазон размеров о-МНЧ с релаксацией Нееля можно рассматривать как признак изменения значения константы анизотропии.

2) Будущие исследования должны быть направлены на поиск способа разделения о-МНЧ и неотожженных МНЧ с разными механизмами тепловыделения за счет уменьшения дисперсии размеров МНЧ в коллоиде во время синтеза, разделения МНЧ по размерам, отделения частиц более 24 нм и менее 13 нм. Эта работа позволяет получить первичные сведения о механизме магнитной гипертермии для выбора размера МНЧ в практических приложениях в будущем.

3) Было выполнено сравнение распределения 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, сверхквадратичная зависимость SAR от магнитного поля, ненулевая остаточная намагниченность и др.), магнитотепловые свойства коллоидных МНЧ феррита ZnMn были типичны для суперпарамагнитных МНЧ: пренебрежимо малая коэрцитивность, нулевая остаточная намагниченность и обычная квадратичная зависимость SAR от амплитуды магнитного поля.

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

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 МНЧ, их размера и распределения по размерам, 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 сверхкватратичную 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 ЭМП на частоте 0.1 МГц превышает предел Брезовича. Настоящие исследования показали, что сверхкватратичную 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 близки 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 сверхкватратичная 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 для непокрытых и коллоидных МНЧ. Показано, что в отличие от непокрытых МНЧ, демонстрирующих доминирующие гистерезисные механизмы нагрева (значительная коэрцитивная сила, сверхквадратичная 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.

6. 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.

Благодарности

Хочу выразить искреннюю благодарность профессору Александру Метталиновичу Тишину за чуткое руководство, организацию экспериментов, обсуждение их результатов, руководство и помощь в подготовке публикаций, а также профессору Александру Павловичу Пятакову за мудрое и внимательное руководство работой, обучение экспериментальной методике измерения магнитотепловых свойств МНЧ, конструктивные предложения во время выполнения эксперимента и написания рукописей. Благодарю профессора Г.Б. Сухорукова за консультации по биомедицинским аспектам исследования. Признательна также проф. Н.С.Перову, О.И. Волковой и Ю.А. Алехиной, Д. А. Канурину за сотрудничество.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-29-10013). Обучение автора в аспирантуре проводилось при поддержке китайского Стипендиального Совета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pradhan P., Giri J., Samanta G., Sarma H.D., Mishra K.P., Bellare J., Banerjee R., Bahadur D. Comparative evaluation of heating ability and biocompatibility of different ferrite-based magnetic fluids for hyperthermia application // J. Biomed. Mater. Res. 2007. Vol. 81B, № 1. P. 12–22.
2. Jasim S.A., Patra I., Opuencia M.J.C., Hachem K., Parra R.M.R., Ansari M.J., Jalil A.T., Al-Gazally M.E., Naderifar M., Khatami M., Akhavan-Sigari R. Green synthesis of spinel copper ferrite (CuFe_2O_4) nanoparticles and their toxicity // Nanotechnology Reviews. 2022. Vol. 11, № 1. P. 2483–2492.
3. Brezovich I.A. Low frequency hyperthermia: capacitive and ferromagnetic thermoseed methods // Medical Physics Monograph. 1988. № 16. P. 82–111.
4. 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 3.1) doi: 10.1016/j.jmmm.2022.169379.
5. 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)doi: 10.1063/5.0082857.

6. Akbarzadeh A., Samiei M., Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine // *Nanoscale Res Lett.* 2012. Vol. 7, № 1. P. 144.
7. Morgunov R.B., Koplak O.V., Allayarov R.S., Kunitsyna E.I., Mangin S. Effect of the stray field of Fe/Fe₃O₄ 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. Magnetohydrodynamic 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. Wang H.H., Wang Y.X.J., Leung K.C.F., Au D.W., Xuan S., Chak C.P., Lee S.K.M., Sheng H., Zhang G., Qin L., Griffith J.F., Ahuja A.T. Durable Mesenchymal Stem Cell Labelling by Using Polyhedral Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles // *Chemistry A European J.* 2009. Vol. 15, № 45. P. 12417–12425.
14. Duguet E., Vasseur S., Mornet S., Goglio G., Demourgues A., Portier, J., Grasset F., Veverka P., Pollert E. Towards a versatile platform based on magnetic nanoparticles for in vivo applications // *Bull Mater Sci.* 2006. Vol. 29, № 6. P. 581–586.
15. Magnetic materials and technologies for medical applications / ed. Tišin A.M. Duxford Cambridge, MA Kidlington, OX: WP, Woodhead Publishing, an imprint of Elsevier, 2022. 638 p.
16. Hilger I. *In vivo* applications of magnetic nanoparticle hyperthermia // *International Journal of Hyperthermia.* 2013. Vol. 29, № 8. P. 828–834.

17. Vasseur S., Duguet E., Portier J., Goglio G., Mornet S., Hadová E., Knížek K., Maryško M., Veverka P., Pollert E. Lanthanum manganese perovskite nanoparticles as possible in vivo mediators for magnetic hyperthermia // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2006. Vol. 302, № 2. P. 315–320.
18. Thorat N.D., Khot V.M., Salunkhe A.B., Ningthoujam R.S., Pawar S.H. Functionalization of $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ nanoparticles with polymer: Studies on enhanced hyperthermia and biocompatibility properties for biomedical applications // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013. Vol. 104. P. 40–47.
19. 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.
20. Huang C., Tang Z., Zhou Y., Zhou X., Jin Y., Li D., Yang Y., Zhou, S. Magnetic micelles as a potential platform for dual targeted drug delivery in cancer therapy // *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 429, № 1–2. P. 113–122.
21. Gilchrist R.K., Medal R., Shorey W.D., Hanselman R.C., Parrott J.C., Taylor C.B. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes // *Annals of Surgery*. 1957. Vol. 146, № 4. P. 596–606.
22. Aslibeiki B., Eskandarzadeh N., Jalili H., Varzaneh A.G., Kameli P., Orue I., Chernenko V., Hajalilou A., Ferreira L.P., Cruz M.M. Magnetic hyperthermia

properties of CoFe₂O₄ nanoparticles: Effect of polymer coating and interparticle interactions // *Ceramics International*. 2022. Vol. 48, № 19. P. 27995–28005.

23. Rahman Md.M., Islam Md.R., Akash S., Harun-Or-Rashid Md., Ray T.K., Rahaman Md.S., Islam M., Anika F., Hosain Md.K., Aovi F.I., Hemeg H.A., Rauf A., Wilairatana P. Recent advancements of nanoparticles application in cancer and neurodegenerative disorders: At a glance // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 153. P. 113305.

24. Thiesen B., Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia // *International Journal of Hyperthermia*. 2008. Vol. 24, № 6. P. 467–474.

25. Dutz S., Hergt R. Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy? // *Nanotechnology*. 2014. Vol. 25, № 45. P. 452001.

26. Weinberg I.N., Stepanov P.Y., Fricke S.T., Probst R., Urdaneta M., Warnow D., Sanders H., Glidden S.C., McMillan A., Starewicz P.M., Reilly, J.P. Increasing the oscillation frequency of strong magnetic fields above 101 kHz significantly raises peripheral nerve excitation thresholds: Increased PNS threshold for frequencies above 101 kHz // *Med. Phys.* 2012. Vol. 39, № 5. P. 2578–2583.

27. 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.

28. Khvalkovskiy A.V., Apalkov D., Watts S., Chepulskaa R., Beach R.S., Ong A., Tang X., Driskill-Smith A., Butler W.H., Visscher P.B., Lottis D., Chen E., Nikitin V.,

Krounbi, M. Basic principles of STT-MRAM cell operation in memory arrays // J. Phys. D: Appl. Phys. 2013. Vol. 46, № 7. P. 074001.

29. Bruggmoser G., Bauchowitz S., Canters R., Crezee H., Ehmann M., Gellermann J., Lamprecht U., Lomax N., Messmer M.B., Ott O., AbdelRahman S., Schmidt M., Sauer R., Thomsen A., Wessalowski R., van Rhoon G. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia: Quality management in regional deep hyperthermia // Strahlenther Onkol. 2012. Vol. 188, № S2. P. 198–211.

30. Dobšíček Trefn á H., Schmidt M., Van Rhoon G.C., Kok H.P., Gordeyev S.S., Lamprecht U., Marder D., Nadobny J., Ghadjar P., Abdel-Rahman S., Kukielka A.M., Strnad V., Hurwitz M.D., Vujaskovic Z., Diederich C.J., Stauffer P.R., Crezee J. Quality assurance guidelines for interstitial hyperthermia // International Journal of Hyperthermia. 2019. Vol. 36, № 1. P. 276–293.

31. Gneveckow U., Jordan A., Scholz R., Bruess V., Waldoefner N., Ricke J., Feussner A., Hildebrandt B., Rau B., Wust, P. Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH®300F for clinical magnetic fluid hyperthermia // Med. Phys. 2004. Vol. 31, № 6. P. 1444–1451.

32. Johannsen M., Gneveckow U., Taymoorian K., Thiesen B., Wald öfner N., Scholz R., Jung K., Jordan A., Wust P., Loening S.A. Loening, S.A. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase I trial // International Journal of Hyperthermia. 2007. Vol. 23, № 3. P. 315–323.

33. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D., Niehoff H., Wust P., Thiesen B., Orawa H., Budach V., Jordan, A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme // *J Neurooncol.* 2011. Vol. 103, № 2. P. 317–324.
34. Borrelli N.F., Luderer A.A., Panzarino J.N. Hysteresis heating for the treatment of tumours // *Phys. Med. Biol.* 1984. Vol. 29, № 5. P. 487–494.
35. Pavlov A.M., Gabriel S.A., Sukhorukov G.B., Gould, D.J. Improved and targeted delivery of bioactive molecules to cells with magnetic layer-by-layer assembled microcapsules // *Nanoscale.* 2015. Vol. 7, № 21. P. 9686–9693.
36. Heschem S.A., Chiang P.H., Gregurec D., Moon J., Christiansen M.G., Jahanshahi A., Liu H., Rosenfeld D., Pralle A., Anikeeva P., Temel, Y. Magnetothermal nanoparticle technology alleviates parkinsonian-like symptoms in mice // *Nat Commun.* 2021. Vol. 12, № 1. P. 5569.
37. Maeng L.Y., Rosenfeld D., Simandl G.J., Koehler F., Senko A.W., Moon J., Varnavides G., Murillo M.F., Reimer A.E., Wald A., Anikeeva P., Widge, A.S. Probing Neuro-Endocrine Interactions Through Wireless Magnetothermal Stimulation of Peripheral Organs // *bioRxiv*, 2021. Vol.06.
38. Pradhan P., Giri J., Samanta G., Sarma H.D., Mishra K.P., Bellare J., Banerjee R., Bahadur D. Comparative evaluation of heating ability and biocompatibility of different

ferrite-based magnetic fluids for hyperthermia application // *J. Biomed. Mater. Res.* 2007. Vol. 81B, № 1. P. 12–22.

39. Liu J., Zhang J., Wang L., Li Y.T., Zhang D.S. Biocompatibility Study of $Mn_{0.5}Zn_{0.5}Fe_2O_4$ Magnetic Nanoparticles // *KEM.* 2011. Vol. 483. P. 552–558.

40. Das R., Alonso J., Nemati Porshokouh Z., Kalappattil V., Torres D., Phan M.H., Garaio E., García J.Á., Llamazares J.L.S., Srikanth H. Tunable High Aspect Ratio Iron Oxide Nanorods for Enhanced Hyperthermia // *J. Phys. Chem. C.* 2016. Vol. 120, № 18. P. 10086–10093.

41. Elkhova T.M., Yakushechkina A.K., Semisalova A.S., Gun'ko Y.K., Spichkin Y.I., Pyatakov A.P., Kamilov K.I., Perov N.S., Tishin A.M. Heating of Zn-Substituted Manganese Ferrite Magnetic Nanoparticles in Alternating Magnetic Field // *SSP.* 2015. Vol. 233–234. P. 761–765.

42. Price P.M., Mahmoud W.E., Al-Ghamdi A.A., Bronstein L.M. Magnetic Drug Delivery: Where the Field Is Going // *Front. Chem.* 2018. Vol. 6. P. 619.

43. Salakhova R.T., Pyatakov A.P., Zverev V.I., Pimentel B., Vivas R.C., Makarova L.A., Perov N.S., Tishin A.M., Shtil A.A., Reis, M.S. The frequency dependence of magnetic heating for $La_{0.75}Sr_{0.25}MnO_3$ nanoparticles // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 2019. Vol. 470. P. 38–40.

44. Ferreira M.C., Pimentel B., Andrade V., Zverev V., Gimaev R.R., Pomorov A.S., Pyatakov A., Alekhina Yu., Komlev A., Makarova L., Perov N., Reis, M.S. Understanding the Dependence of Nanoparticles Magnetothermal Properties on Their

Size for Hyperthermia Applications: A Case Study for La-Sr Manganites // Nanomaterials. 2021. Vol. 11, № 7. P. 1826.

45. Lee J.H., Jang J.T., Choi J.S., Moon S.H., Noh S.H., Kim J.W., Kim J.G., Kim Il-S., Park K.I., Cheon, J. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction // Nature Nanotech. 2011. Vol. 6, № 7. P. 418–422.

46. Verde E.L., Landi G.T., Carri ão M.S., Drummond A.L., Gomes J.D.A., Vieira E.D., Sousa M.H., Bakuzis, A.F. Field dependent transition to the non-linear regime in magnetic hyperthermia experiments: Comparison between maghemite, copper, zinc, nickel and cobalt ferrite nanoparticles of similar sizes // AIP Advances. 2012. Vol. 2, № 3. P. 032120.

47. Ahmad F., Zhou Y. Pitfalls and Challenges in Nanotoxicology: A Case of Cobalt Ferrite (CoFe_2O_4) Nanocomposites // Chem. Res. Toxicol. 2017. Vol. 30, № 2. P. 492–507.

48. Mmelesi O.K., Masunga N., Kuvarega A., Nkambule T.T., Mamba B.B., Kefeni, K.K. Cobalt ferrite nanoparticles and nanocomposites: Photocatalytic, antimicrobial activity and toxicity in water treatment // Materials Science in Semiconductor Processing. 2021. Vol. 123. P. 105523.

49. Yuan C.Y., Tang Q.S., Zhang D.S. Biocompatibility of $\text{Mn}_{0.4}\text{Zn}_{0.6}\text{Fe}_2\text{O}_4$ Magnetic Nanoparticles and Their Thermotherapy on VX2-Carcinoma-Induced Liver Tumors // j nanosci nanotechnol. 2015. Vol. 15, № 1. P. 74–84.

50. 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
51. Kannan Y.B., Saravanan R., Srinivasan N., 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.
52. Liu N.N., Pyatakov A.P., Zharkov M.N., Pyataev N.A., Cherepanova J.V., Ichiyanagi Y., Nakazawa K., Moriwaki T., Sukhorukov G.B., Tishin A.M. 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. doi: 10.1134/S0031918X22600919)
53. Mathews S.A., Ehrlich A.C., Charipar N.A. Hysteresis branch crossing and the Stoner–Wohlfarth model // Sci Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 2891.
54. Akulov N.S. Über den Verlauf der Magnetisierungskurve in starken Feldern // Z. Physik. 1931. Vol. 69, № 11–12. P. 822–831.
55. Carrander C., Engdahl G. A semi-empirical approximation of static hysteresis for high flux densities in highly grain-oriented silicon iron // J. Phys.: Conf. Ser. 2017. Vol. 903. P. 012039.

56. Devi E.C., Singh S.D. Manifestation of Magnetic Characteristics of Zinc Ferrite Nanoparticles Using the Langevin Function // *J Supercond Nov Magn.* 2021. Vol. 34, № 2. P. 617–622.
57. Niraula G., Wu C., Yu X., Malik S., Verma D.S., Yang R., Zhao B., Ding Sh., Zhang W., Sharma S.K. The Curie temperature: a key playmaker in self-regulated temperature hyperthermia // *J. Mater. Chem. B.* 2024. Vol. 12, № 2. P. 286–331.
58. Périgo E.A., Hemery G., Sandre O., Ortega D., Garaio E., Plazaola F., Teran F.J. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia // *Applied Physics Reviews.* 2015. Vol. 2, № 4. P. 041302.
59. Pimentel B., Caraballo-Vivas R.J., Checca N.R., Zverev V.I., Salakhova R.T., Makarova L.A., Pyatakov A.P., Perov N.S., Tishin A.M., Shtil A.A., Rossi A.L., Reis M.S. Threshold heating temperature for magnetic hyperthermia: Controlling the heat exchange with the blocking temperature of magnetic nanoparticles // *Journal of Solid State Chemistry.* 2018. Vol. 260. P. 34–38.
60. Wildeboer R.R., Southern P., Pankhurst Q.A. On the reliable measurement of specific absorption rates and intrinsic loss parameters in magnetic hyperthermia materials // *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2014. Vol. 47, № 49. P. 495003.
61. Rosensweig R.E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 2002. Vol. 252. P. 370–374.
62. Behdadfar B., Kermanpur A., Sadeghi-Aliabadi H., del Puerto Morales M., Mozaffari M. Synthesis of high intrinsic loss power aqueous ferrofluids of iron oxide

nanoparticles by citric acid-assisted hydrothermal-reduction route // Journal of Solid State Chemistry. 2012. Vol. 187. P. 20–26.

63. Bertotti G. Hysteresis in magnetism: for physicists, materials scientists, and engineers. San Diego: Academic Press, 1998. 558 p.

64. Edward T.J. Molecular volumes and the stokes-einstein equation // Journal of Chemical Education. 1970. Vol. 47, № 4. P. 261–270.

65. Payet B., Vincent D., Delaunay L., Noyel G. Influence of particle size distribution on the initial susceptibility of magnetic fluids in the Brown relaxation range // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 1998. Vol. 186, № 1–2. P. 168–174.

66. Martsenyuk M.A., Raikher Y.L., Shliomis M.I. On the kinetics of magnetization of suspensions of ferromagnetic particles // Journal of Experimental and Theoretical Physics. 1974. Vol. 65. P. 834–841.

67. Назаренко А.В. частное сообщение // не опубликовано. 2018.

68. Kulikov O.A., Zharkov M.N., Ageev V.P., Yakobson D.E., Shlyapkina V.I., Zaborovskiy A.V., Inchina V.I., Balykova L.A., Tishin A.M., Sukhorukov G.B., Pyataev N.A. Magnetic Hyperthermia Nanoarchitectonics via Iron Oxide Nanoparticles Stabilised by Oleic Acid: Anti-Tumour Efficiency and Safety Evaluation in Animals with Transplanted Carcinoma // IJMS. 2022. Vol. 23, № 8. P. 4234.

69. Tadić M., Kusigerski V., Marković D., Panjan M., Milošević I., Spasojević V. Highly crystalline superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) in a silica matrix // *Journal of Alloys and Compounds*. 2012. Vol. 525. P. 28–33.
70. Tadic M., Kralj S., Jagodic M., Hanzel D., Makovec D. Magnetic properties of novel superparamagnetic iron oxide nanoclusters and their peculiarity under annealing treatment // *Applied Surface Science*. 2014. Vol. 322. P. 255–264.
71. 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., Ichiyanagi 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) doi: 10.1109/LMAG.2022.3233222.
72. 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.
73. Sadat M.E., Bud'ko S.L., Ewing R.C., Xu H., Pauletti G.M., Mast D.B., Shi D. Effect of Dipole Interactions on Blocking Temperature and Relaxation Dynamics of Superparamagnetic Iron-Oxide (Fe₃O₄) Nanoparticle Systems // *Materials*. 2023. Vol. 16, № 2. P. 496.

74. Vargas J.M., Nunes W.C., Socolovsky L.M., Knobel M., Zanchet D. Effect of dipolar interaction observed in iron-based nanoparticles // Phys. Rev. B. 2005. Vol. 72, № 18. P. 184428.