

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ И МАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА

УДК 537.856

ЗАВИСИМОСТЬ МАГНИТОТЕПЛОВЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ОТ МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕДЕЛА БРЕЗОВИЧА

© 2022 г. Н. Н. Лю^{а, *}, А. П. Пятаков^а, М. Н. Жарков^б, Н. А. Пятаев^б, Ж. В. Черепанова^с,
Ю. Итиянаги^д, К. Наказава^д, Т. Мориваки^д, Г. Б. Сухоруков^{с, е}, А. М. Тишин^а

^аМГУ М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119991 Россия

^бНациональный исследовательский мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
ул. Большевикская, 68, Саранск, 430005 Россия

^сСколковский институт науки и технологий, Большой бульвар, 30, Москва, 143025 Россия

^дВысшая инженерная школа Йокогамского национального университета, Йокогама, 240-8501 Япония

^еЛондонский университет королевы Марии, E1 4NS Лондон, Майл Энд Роуд, Великобритания

*e-mail: nannan.liu@irc.msu.ru

Поступила в редакцию 02.07.2022 г.

После доработки 28.07.2022 г.

Принята к публикации 12.08.2022 г.

Скин-эффект налагает существенные ограничения на возможную частоту и, следовательно, массогабаритные характеристики резонансных источников электромагнитного (ЭМ) поля, перспективных для использования при проведении процедуры магнитной гипертермии. Вместе с этим, с одной стороны, тепловыделение магнитных наночастиц (МНЧ) линейно возрастает с увеличением частоты ЭМ-поля, что с другой стороны, одновременно усугубляет побочное действие ЭМ-излучения на здоровые ткани и в итоге приводит к необходимости решения сложной многопараметрической задачи по оптимизации параметров ЭМ-поля. Настоящая работа посвящена детальному исследованию зависимости теплового отклика магнитных наночастиц $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ от частоты и амплитуды ЭМ-поля и определению оптимального, как с физической, так и с технической и физиологических точек зрения, частотного диапазона, который наиболее эффективно может быть использован для магнитной гипертермии. Нетоксичные и биосовместимые МНЧ ферритов ZnMn были получены методом химического соосаждения. Результаты работы показывают, что размер МНЧ и содержание Zn существенно влияют на величину удельного поглощения энергии (SAR). МНЧ феррита ZnMn с содержанием цинка $x = 0.15$ и 0.2 имеют более высокие значения SAR на низких частотах, в то время как МНЧ с высоким содержанием цинка ($x = 0.25$ и 0.3) имеют значительные величины SAR в области более высоких частот. Вместе с этим обнаруженная в настоящей работе частотная зависимость мнимой части магнитной восприимчивости для МНЧ феррита ZnMn демонстрирует максимум на частоте 15 кГц, что свидетельствует о значимости данного частотного диапазона, расположенного существенно ниже традиционно используемого в практике магнитной гипертермии (100 кГц и выше) и необходимости поиска оптимального сочетания физических механизмов тепловыделения в диапазоне 15–100 кГц при достаточном тепловыделении и минимальной концентрации вводимых МНЧ, обеспечивающих успешное проведение процедуры магнитной гипертермии.

Ключевые слова: удельная скорость поглощения, внутренняя мощность потерь, предел Брезовича

DOI: 10.31857/S0015323022600824

ВВЕДЕНИЕ

Суть магнитной гипертермии состоит в том, что энергия внешнего электромагнитного (ЭМ) поля преобразуется в тепловую энергию с помощью магнитных наночастиц (МНЧ), что приводит к повышению температуры и гибели клеток в опухолевой ткани. Технология магнитной гипертермии является мультидисциплинарной и затрагивает как медицинские и биологические, так и

физические, химические и радиотехнические вопросы. С физической точки зрения, а также с технической и экономической, наиболее существенным является вопрос выбора оптимальной комбинации амплитуды и частоты магнитного поля и свойств МНЧ. Магнитное поле и частота ограничены пределом Брезовича. Критерий Брезовича определяется произведением частоты и амплитуды ЭМ-поля $f \times H$ на уровне 3×10^9 А/(м с) [1], и определяет область параметров поля, в которой

минимизированы побочные физиологические эффекты в процессе лечебной процедуры (нагрев здоровых тканей, стимуляция нервных окончаний и т.п.).

Величина удельного поглощения энергии (SAR) и мощность внутренних потерь энергии (ILP) являются наиболее важными параметрами для сравнительной характеристики преобразования магнитной энергии в тепловую, на которые сделан акцент в исследовании в настоящей работе. Нами были выбраны нетоксичные наночастицы феррита ZnMn, которые обнаруживают сверхквадратичную зависимость величины SAR от амплитуды магнитного поля (вплоть до 5й степени) и, таким образом, являются наиболее перспективными нетоксичными МНЧ для магнитной гипертермии, а также ряда других медицинских применений [2, 3]. Наши исследования показали, что основным механизмом, приводящим к столь сильной зависимости величины SAR от магнитного поля, является гистерезисный механизм [4]. Таким образом, целью данной работы является более детальное изучение взаимосвязи между SAR, магнитным полем, частотой и параметрами МНЧ, для определения их наиболее оптимальной комбинации для практических клинических применений. При этом осуществляется одновременный выбор (фиксация) не только наиболее перспективных составов МНЧ, но и параметров магнитного поля. Особое внимание уделено исследованию восприимчивости в выбранном частотном интервале. Это связано с тем, что величина SAR линейно пропорциональна не только частоте, но и магнитной восприимчивости МНЧ.

Вместе с этим массогабаритные показатели соленоидов и блоков питания ЭМ установок в значительной степени определяются системами охлаждения, т.е. электрическими потерями. На низких и средних частотах (до 100 кГц) величина SAR пропорциональна квадрату величины поля (которое пропорционально току) и квадрату частоты, а омические потери пропорциональны частоте и квадрату величины тока, что позволяет сделать вывод о большей эффективности стратегии наращивания частоты. С другой стороны, на частотах выше 100 кГц начинают превалировать другие технические факторы. Первой проблемой является величина скин-слоя. Так, например, на частоте 100 кГц толщина скин-слоя 0.2 мм, а на 200 кГц уже 0.1 мм, поэтому возникают проблемы, связанные с охлаждением и прочностью проводников. Вторая проблема – потери на переключение в полупроводниковых ключах, которые растут пропорционально частоте и обычно становятся ощутимы после 100–150 кГц. Третья проблема – падение эффективности силовых ключей из-за необходимости паузы между переключениями, что является существенным после 200 кГц. Таким образом, можно сделать предварительный

вывод о целесообразности использования области частот 100–150 кГц. При этом использовано в четыре раза меньшая емкость конденсаторов.

Отдельная проблема масштабирования экспериментальной резонансной установки до клинической с соленоидом диаметром до 500 мм. С ростом частоты приходится уменьшать индуктивность и емкость соленоида. В результате катушка диаметром 500 мм может содержать только несколько витков, что приведет к сильной неоднородности ЭМ-поля, действующего на МНЧ в процессе лечения. Кроме того, конденсаторы на малые емкости и большие токи практически не выпускаются промышленностью. Данные факторы также приводят к требованию снижения частоты поля. Поэтому наши дальнейшие исследования были направлены на определение возможности получения высокой эффективности тепловыделения в диапазоне частот 15–150 кГц. Поскольку используемая на практике область частот и полей не должна приводить к существенному нагреву здоровых тканей, то корректность выбора данного частотного диапазона была также подтверждена экспериментами на воде и мышечной ткани курицы.

ДЕТАЛИ ЭКСПЕРИМЕНТА

Образцы МНЧ феррита ZnMn получены методом химического соосаждения. Соответствующую соль металла растворяли в деионизированной воде и нагревали до 90°C. Затем медленно добавляли гидроксид натрия. После этого очищенные наночастицы получали магнитной декантацией и промывкой деионизированной водой. Частицы высушивали при 80°C в вакуумном шкафу в течение 24 ч. Исследования ТЕМ данных МНЧ позволили установить, что размер частиц составляет от 27 до 7 нм для x в диапазоне от 0.05 до 0.3 и уменьшается с увеличением содержания Zn [2, 3]. XRD-эксперименты показали, что все образцы данных МНЧ содержат фазу с кубической пространственной группой $Fd-3m$ [3].

Для измерения магнитотепловых свойств МНЧ использована установка производства Группы АМТ&С (Москва, Россия), которая включала в себя катушку индуктивности, последовательно соединенную с резонансным генератором переменного тока и реконфигурируемую емкостную систему, позволяющую переключать частотный диапазон. Установка была также оснащена системой водяного охлаждения для предотвращения паразитного нагрева за счет вихревых токов и системе сбора данных.

Измерения магнитной восприимчивости проводили на установке Frequency dependent magnetic susceptibility analyzer [ХасQuan] производства компании MagQuc с шириной полосы 1–24 кГц. Образы массой по 30 мг помещали в пробирки и

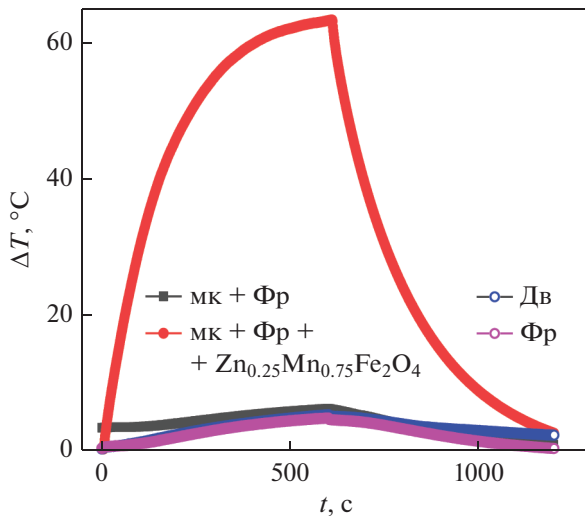


Рис. 1. Сравнение паразитарного нагрева и теплового воздействия МНЧ: мышечная ткань курицы (мк), Физиологический раствор (Фр), Дистиллированная вода (Дв) в поле 120 Э и частоте 0.25 МГц.

размещали в кювету в основной блок установки, после чего проводили измерения в диапазоне частот от 5 до 24 кГц при напряженности магнитного поля 0.15 Э.

SAR рассчитывается на основе производной температуры по времени [5]:

$$\text{SAR} = C(dT/dt)(M/m). \quad (1)$$

Внутренняя мощность потерь (ILP) рассчитывается по формуле [6]:

$$\text{ILP} \sim \mu_0 \chi_0 \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} = \frac{\text{SAR}}{H^2 f}, \quad (2)$$

где H — напряженность магнитного поля, f — частота магнитного поля, μ_0 — магнитная проницаемость свободного пространства, χ_0 — начальная магнитная восприимчивость, τ — эффективное время релаксации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для экспериментального подтверждения возможности реального использования в лечебной практике выбранного диапазона параметров магнитного поля в работе выполнены дополнительные эксперименты. Для иллюстрации роли паразитарного нагрева воды в ЭМ поле, не связанного с процессами перемагничивания МНЧ были измерены кривые относительного изменения температуры (нагрева/охлаждения) дистиллированной воды и физиологического раствора, не содержащего МНЧ. Для сравнения исследовали также нагрев/охлаждение модельных объектов биоткани: (образец мышечных тканей курицы в физиологическом растворе и образец 123 мг той же ткани,

импрегнированной 21 мг МНЧ ($x = 0.25$)). Результаты экспериментов представлены на рис. 1. Видно, что паразитарные эффекты нагрева как в дистиллированной воде, так и в физиологическом растворе, а также в биологической ткани без МНЧ невелики, а увеличение температуры не превышает 5–7°C. Рассчитанный по этим трем кривым нагрева/охлаждения величина SAR составляет около 2% от величины SAR для образца тканей куриных мышц, импрегнированных МНЧ. Эти результаты показывают, что даже для условий, в которых параметры ЭМ поля в 4.8 раз превышают предел Брезовича, эффект паразитарного нагрева имеет незначительную величину и заметно ниже эффекта нагрева, создаваемого МНЧ. На основе данных экспериментов можно предположить, что разогрев здоровых тканей пациента, в которых отсутствуют МНЧ при проведении магнитной гипертермии, даже при использовании параметров поля, превышающих критерий Брезовича почти в 5 раз, будет находиться на допустимом уровне 42–44°C.

Поэтому, с одной стороны, мы ограничили свой диапазон исследований параметрами поля 300 кГц и 200 Э. С другой стороны, минимизация параметров поля необходима, поскольку мало известно, как точно такие поля будут влиять на пациентов в процессе реальной процедуры магнитной гипертермии. В особенности с учетом того, что люди имеют разную физиологическую реакцию на нагрев, а также то обстоятельство, что некоторые пациенты, как было установлено в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [7] имеют пониженную чувствительность к перегреву, что приводит к ожогам здоровых тканей а также возможное определенное влияние ЭМ-поля на другие органы, включая нервную систему. Таким образом, необходимо предупреждая максимально возможное снижение амплитуды и частоты поля как с физиологической точек зрения, так и с радиотехнической точек зрения. В процессе лечения желательнее добиться минимальной концентрации вводимой жидкости (обеспечение требуемого нагрева при нетоксичном объеме вводимой магнитной жидкости). Это приводит к необходимости поиска путей повышения эффективности преобразования электромагнитной энергии в тепло с помощью нетоксичных МНЧ в диапазоне амплитуд и полей, максимально близких к критерию Брезовича.

Как упоминалось выше, величина SAR линейно пропорциональна магнитной восприимчивости. Таким образом, область частот, в которой расположен максимум магнитной восприимчивости, представляет существенный интерес. На рис. 2 представлена частотная зависимость мнимой части магнитной восприимчивости, которая отвечает за поглощение энергии ЭМ поля, МНЧ феррита ZnMn в диапазоне частот 5–25 кГц. Для

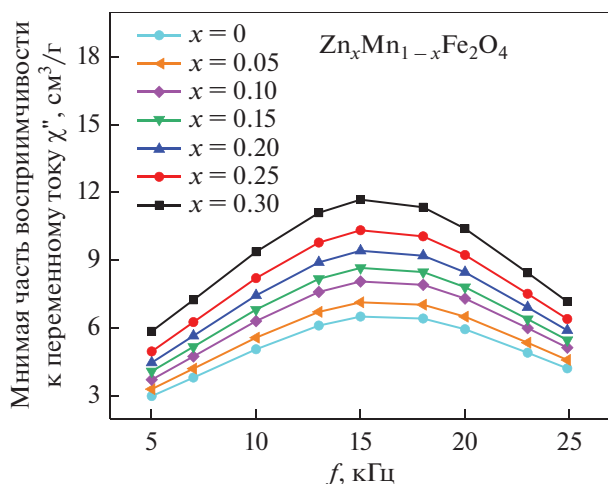


Рис. 2. Магнитная восприимчивость $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в магнитном поле 0.15 Э в диапазоне частот 5–25 кГц.

$x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$ размеры оставляют 27, 21, 17, 13, 9 нм, 7 нм соответственно. Данная зависимость демонстрирует максимум на частоте около 15 кГц, что свидетельствует о значимости данного частотного диапазона, который расположен значительно ниже традиционно используемого в практике магнитной гипертермии (100 кГц и выше).

При этом максимум восприимчивости практически не смещается в зависимости от состава МНЧ, что может свидетельствовать о том, что вклад больших величин восприимчивости в величину SAR, для всех исследованных образцов расположен в данной области частот. Таким образом, наши дальнейшие исследования величин SAR и ILP включали и данную область частот.

Рассчитанные значения SAR и ILP серии суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) при значении RMS поля 60 Э и на различных частотах представлены на рис. 3. Видно, что SAR (рис. 3а) и ILP (рис. 3б) демонстрируют классические зависимости от частоты (SAR линейно пропорционален частоте, ILP не зависит от частоты, что хорошо согласуется с выражением (2)).

Вместе с этим нами экспериментально установлено, что в области частоты 15 кГц, где расположен максимум магнитной восприимчивости, величина SAR у всех исследованных частиц имеет крайне малую величину на уровне 1–2 Вт/г в поле до 140 Э, что явно недостаточно для проведения процедуры магнитной гипертермии. Ранее в работе [8] нами было показано, что физико-химические свойства разработанного ранее стабильного раствора олеиновой кислоты на основе магнетита Fe_3O_4 при значении SAR = 13 Вт/г и концентрации Fe 112 мг/мл обеспечивают достаточное тепловыделение при низкой частоте 100 кГц и поле 100 Э для проведения магнитной гипертермии крыс с эф-

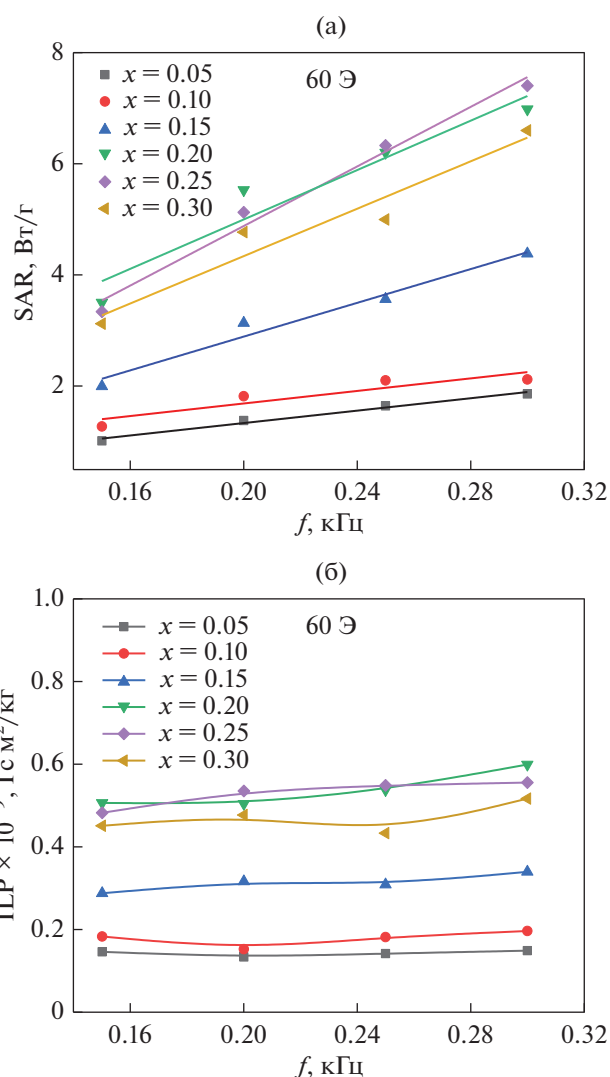


Рис. 3. Магнито тепловые свойства ряда водных суспензий $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) при разных частотах и 60 Э: (а) значение SAR, (б) значение ILP.

фективностью 85%, оцененной по выживаемости животных с опухолями.

Согласно выражению (2) для создания условий для оптимального нагрева суперпарамагнитных МНЧ, частота внешнего ЭМ поля должна соотноситься с временем релаксации как $2\pi ft \sim 1$. Таким образом, можно сделать вывод, что для увеличения величины SAR до минимального порога 13 Вт/г требуется увеличение частоты по сравнению с областью расположения максимума восприимчивости, что может обеспечить, как будет показано ниже, достижения значения SAR на уровне 30 Вт/г.

На рис. 4 представлена зависимость ILP от содержания Zn при различных частотах ЭМ-поля. Установлено, что в области низких частот максимум величины ILP расположен при $x = 0.2$, таким

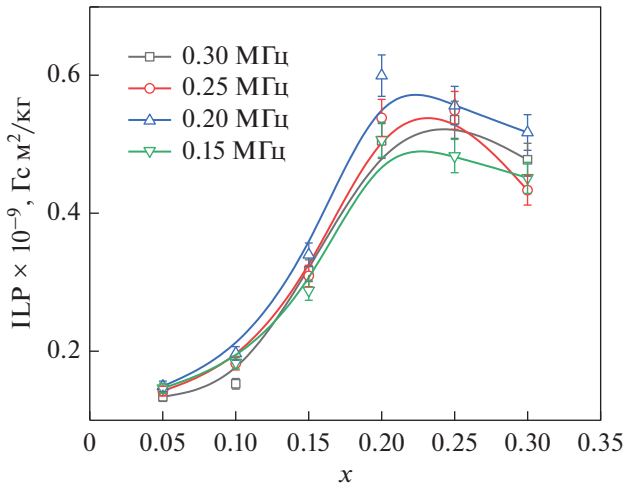


Рис. 4. Значение ILP суспензии $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в деионизированной воде при разных частотах (магнитное поле зафиксировано на уровне 60 Э).

образом, выделяя данный состав как один из самых перспективных. При этом изменение ILP с частотой находится в пределах погрешности измерений.

Поскольку в экспериментах установлено, что величина SAR сильно зависит от концентрации цинка и размера частиц, представляло также интерес выявление характера влияния цинка и отдельно размера частиц. На рис. 5 для сравнения с результатами предыдущих измерений, показана также зависимость величины SAR(H) $MnFe_2O_4$ ($x = 0$) при амплитуде магнитного поля до 150 Э. На рис. 5а, 5б показаны случаи, когда диаметр составляет 13 и 36 нм соответственно, при этом размер частиц варьировали за счет различного времени синтеза. Размер МНЧ был выбран, исходя из того, что МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$, которые, как установлено в экспериментах выше, имели максимальные значения SAR и ILP также имели размер 13 нм. Размер 36 нм был выбран как существенно отличающийся от 13 нм. Как видно из рис. 5б, для крупных МНЧ размером 36 нм, даже в отсутствие Zn, SAR хотя и имеет незначительную величину, но сохраняет сверхквадратичную зависимость от магнитного поля, что может свидетельствовать о сохранении гистерезисного механизма тепловыделения. Вместе с этим для частиц с $x = 0$ SAR пропорционален квадрату магнитного поля (рис. 5а), в то время как $x = 0.2$ с тем же размером МНЧ 13 нм, имеет место $SAR \sim H^5$. Это позволяет сделать вывод о том, что именно наличие Zn приводит к трансформации кристаллографической и магнитной структуры феррита и изменению механизма тепловыделения. В отсутствие Zn ($x = 0$) преобладает неелевская релакса-

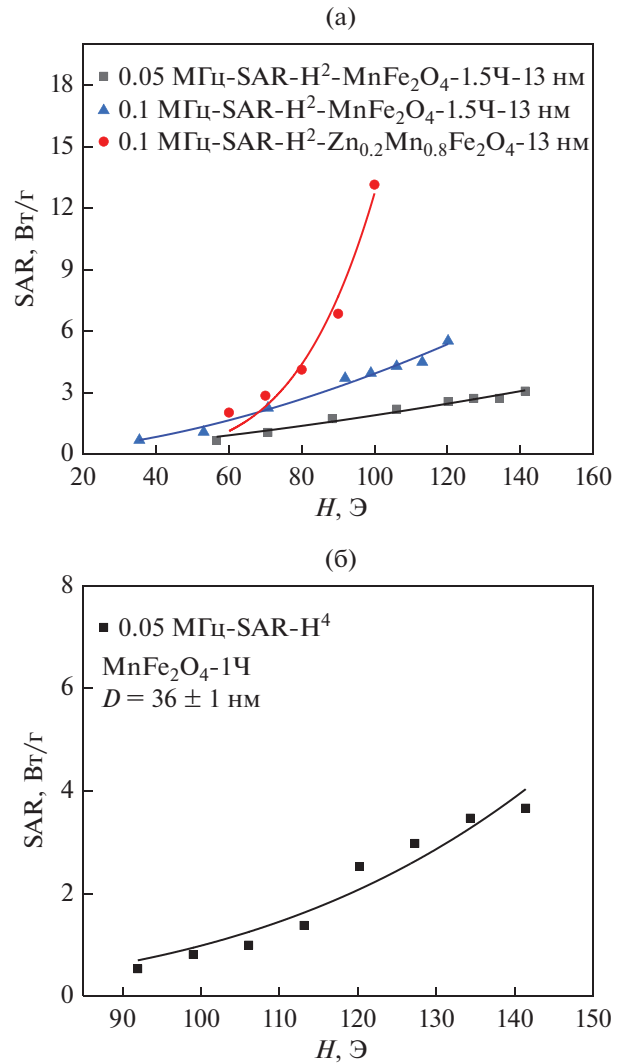


Рис. 5. Зависимость величины SAR суспензии МНЧ от амплитуды магнитного поля в деионизированной воде: а – $D = 13 \pm 0.14$ нм; б – $D = 36 \pm 1$ нм.

ция, в то время как присутствие Zn ($x = 0.2$) при том же размере МНЧ 13 нм “включает” гистерезисный механизм тепловыделения.

На рис. 6 консолидированы результаты измерений SAR в МНЧ $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ в зависимости от поля и частоты и представлена 3D гистограмма для диапазона частот 0.014–0.3 МГц и амплитуд магнитного поля 60–220 Э. Для удобства восприятия нами использована одинаковая цветовая гамма на всех гистограммах.

Максимальное значение SAR = 31.7 Вт/г показано красным цветом. Зеленая кривая на рис. 6 ограничивает область предела Брезовича. Желтая кривая – область, в которой параметры ЭМ поля превышают критерий Брезовича в 2 раза. Красная кривая соответствует пятикратному превышению предела критерия Брезовича. Гистограммы поз-

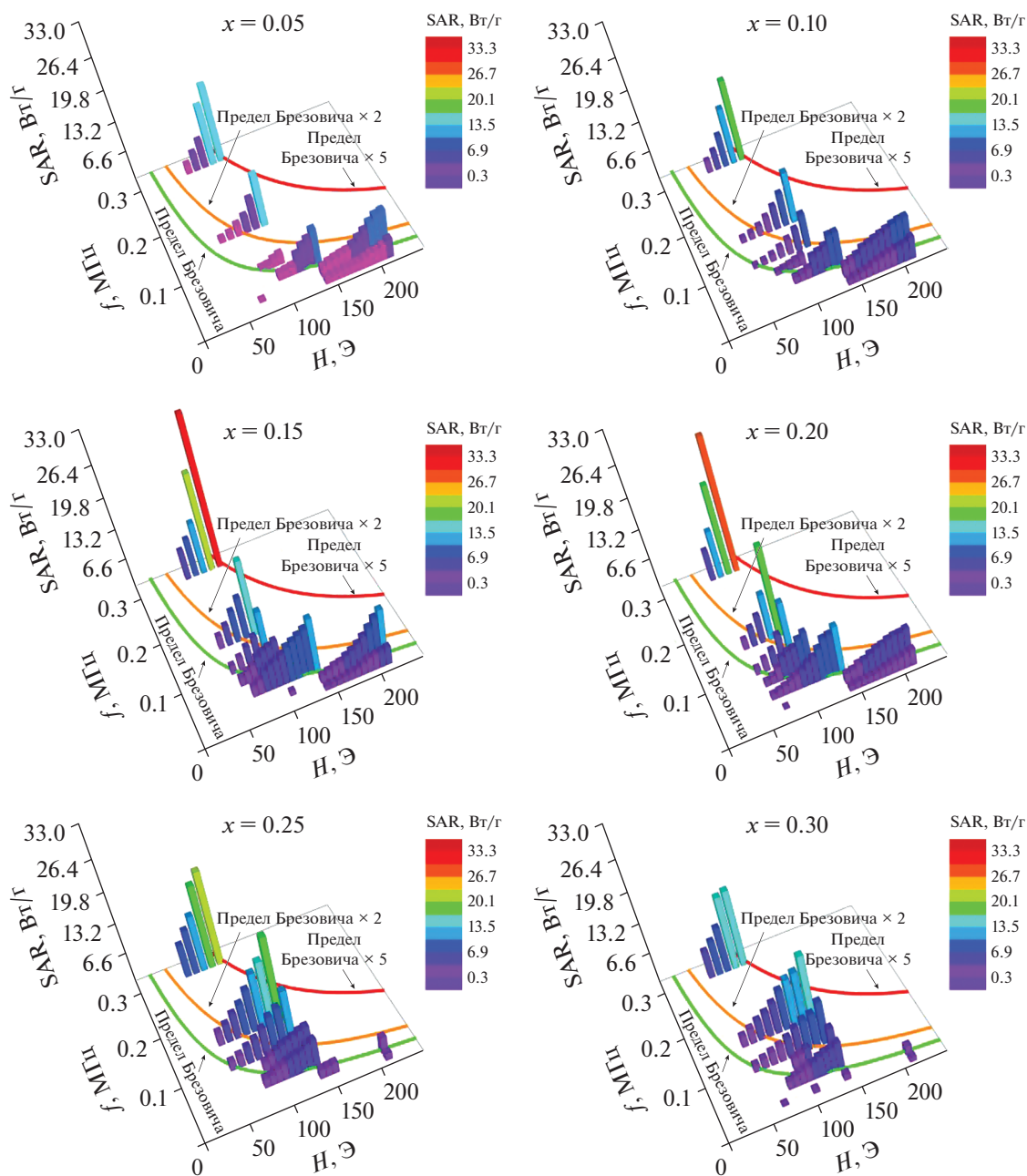


Рис. 6. SAR, f и H 3D-гистограмма наночастиц $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в диапазоне частот 0.015–0.03 МГц и магнитного поля 60–220 Э.

воляют наглядно видеть, каким образом изменяется величина SAR в исследуемой области параметров ЭМ-поля в зависимости от концентрации цинка.

Необходимо отметить, что при введении критерия Брезовича, ученые ориентировались на болезненность в месте введения магнитной субстанции. Болезненность можно было ощутить, поскольку магнитную гипертермию осуществляли без наркоза. В настоящее время все подобные процедуры делают под наркозом, поэтому одной из

главных задач является также не повредить соседние с опухолью ткани. В этом случае надо ориентироваться на местную температуру здоровых тканей 42–44°C и исключить ее превышение 47–49°C.

Таким образом, крайне желательно добиться не превышения данной температурной области при нетоксичном (минимальном) объеме вводимой магнитной жидкости, при этом амплитуда и частота ЭМ-поля лимитируются, как отмечали выше, техническими и экономическими возможностями создания полномасштабной установки, ко-

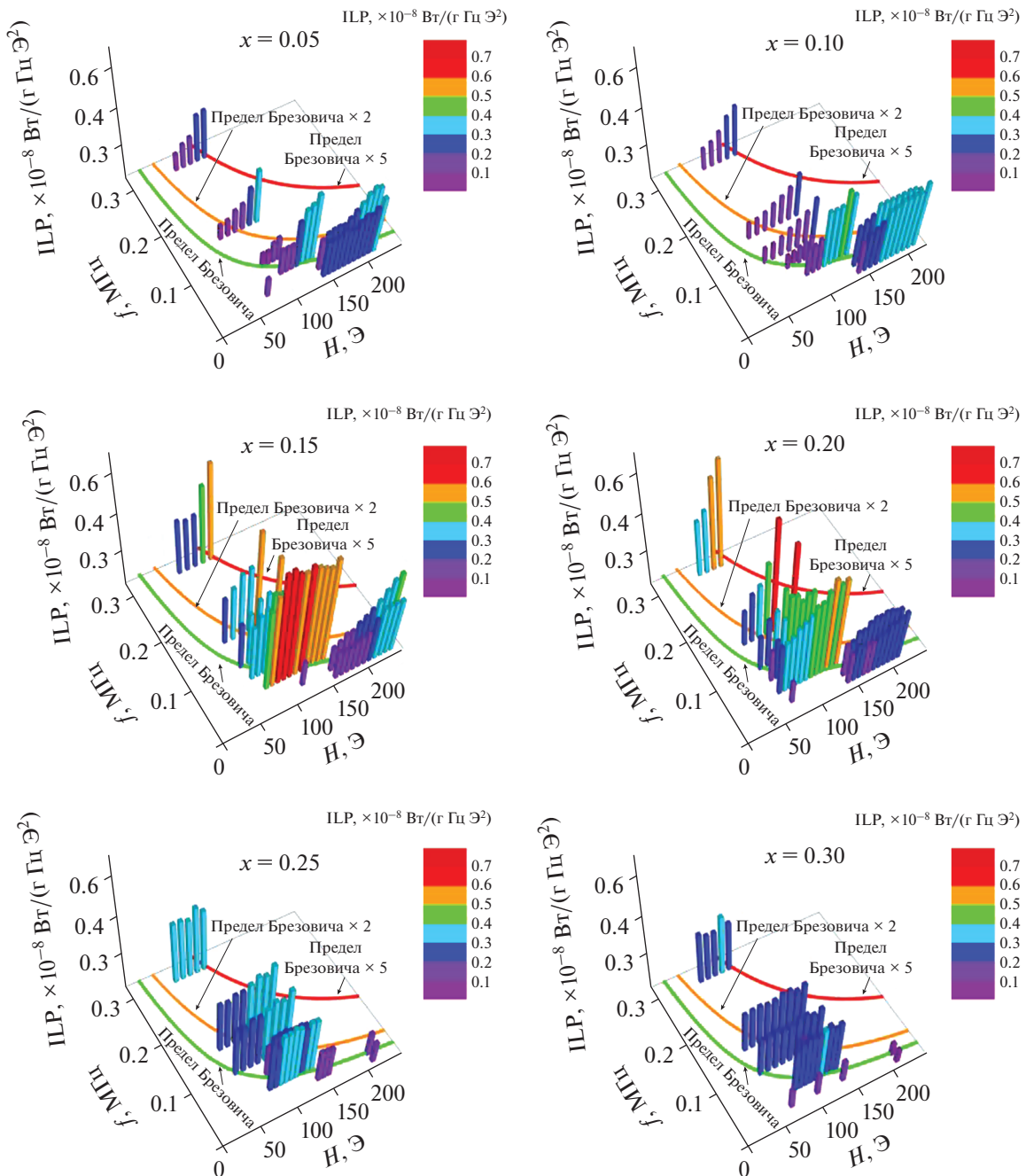


Рис. 7. ILP, f и H 3D-гистограмма наночастиц $Zn_xMn_{1-x}Fe_2O_4$ ($x = 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3$) в диапазоне частот 0.015–0.03 МГц и магнитного поля 60–220 Э.

торые-заметно влияют на скорость внедрения данной технологии в реальную лечебную практику.

Как упоминали выше, в своем исследовании мы ограничили область рассмотрения 5-кратным превышением предела Брезовича (красная кривая на рис. 6). В данной области параметров поля все шесть исследованных составов МНЧ могут обеспечить необходимый нагрев ($SAR = 13$ Вт/г) в области высоких частот 0.15–0.30 МГц. Вместе с

этим по мере уменьшения амплитуды и частоты поля и приближения к области предела Брезовича (зеленая линия на рис. 6) только два состава с $x = 0.15$ и $x = 0.2$ при частоте 50 кГц и поле на уровне 150 Э. Как упоминали ранее, нами была обнаружена [1, 2] сверхквадратичная зависимость между SAR и магнитным полем для $x = 0.1, 0.15$ и 0.2 (вплоть до $SAR \sim H^5$ для $x = 0.2$). В то время как для $x = 0.25$ и 0.3 SAR имеет близкую к традици-

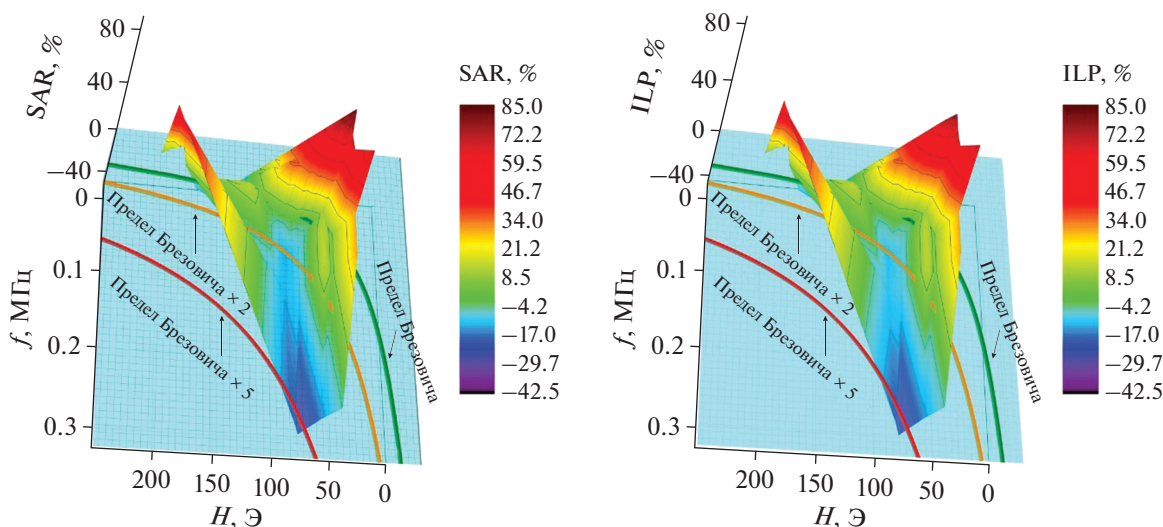


Рис. 8. Превышение величин SAR (сверху) и ILP (снизу) феррита ZnMn с содержанием Zn $x = 0.15$ по сравнению $x = 0.2$, выраженное в процентах.

онной квадратичной зависимость от магнитного поля. Именно это и обеспечивает существенное преимущество в тепловыделении составам с $x = 0.15-0.2$ по сравнению с $x = 0.25$ и $x = 0.3$ и, в особенности, в области низких частот. Из этих данных видно, что МНЧ размером 13–17 нм ($x = 0.15-0.2$) активнее реагируют на сильные магнитные поля в области относительно малых частот менее 0.1 МГц, что позволяет предложить новую стратегию магнитной гипертермии с использованием крупных частиц (более 13 нм), оставаясь в области параметров поля в пределах критерия Брезовича и обеспечивая нагрев на уровне 13 Вт/г. Отметим, что ранее компанией MagForce применяли наночастицы магнетита размером 12 нм и концентрацией 112 мг/мл.

На рис. 7 обобщены данные по расчету величины ILP в изученной нами области параметров ЭМ-поля и представлена 3D-гистограмма для МНЧ ZnMnFeO в диапазоне частот 0.015–0.3 МГц и амплитуды магнитного поля 60–220 Э. Максимальное значение $ILP = 0.63 \times 10^{-8}$ Вт/(г Гц Э²) для $x = 0.2$, $f = 0.1$ МГц, $H = 100$ Э (показано красным цветом на рис. 6). Аналогично рис. 6, на рис. 7 также выделены различные области, соответствующие критерию Брезовича. Можно сделать вывод, что большие амплитуды и низкие частоты ЭМ-поля позволяют достичь большей эффективности для $x = 0.15$ и $x = 0.2$ в пределах параметров поля в рамках критерия Брезовича. Так для $x = 0.15$ высокие значения ILP от 0.47 до 0.63×10^{-8} Вт/(г Гц Э²) наблюдаются в широком диапазоне поля от 75 до 150 Э при 50 кГц, что может позволить контролировать степень нагрева с помощью обратной связи за счет изменения амплитуды поля в данной области. Именно это и обеспечивает существенное преимущество данным составам.

Для более точного и наглядного сравнения нами было рассчитано, насколько величины SAR и ILP для МНЧ с $x = 0.15$ превышает значения, полученные для $x = 0.2$ для диапазона частот 0.015–0.3 МГц и амплитуды магнитного поля 60–220 Э.

Как видно из рис. 8, процентное изменение SAR и ILP в данной области параметров ЭМ-поля колеблется в пределах -42.5 до $+80\%$. В месте с этим, рис. 8 позволяет проследить четкую тенденцию. В области высоких частот значения SAR и ILP у МНЧ с $x = 0.2$ выше, чем при $x = 0.15$. На низких частотах от 0.028 до 0.1 кГц и амплитуды поля 50 от до 100 Э в пределах критерия Брезовича величины SAR и ILP при $x = 0.15$ существенно выше, чем при $x = 0.2$.

Необходимо также отметить, что в реальных стабильных суспензиях МНЧ, пригодных для лечебной практики, при сохранении средних размеров, могут отличаться распределение по размеру, изменяться форма, гидродинамические диаметры и другие физические и химические параметры. Все это приводит к сосуществованию процессов с различными физическими механизмами релаксации и изменению времени релаксации, которое должно удовлетворять требованию $\omega\tau \sim 1$. Дополнительно к этому, изменение время релаксации может происходить и после введения суспензии в организм, как вследствие отсутствия броуновской релаксации при интернализации клетки за счет либо агрегации и/или иммобилизации, при отсутствии изменений в релаксации Нееля при данных процессах [9].

In vitro тесты MNP внутри клеток аденокарциномы человека [9] показали уменьшение нагревательных способностей МНЧ при взаимодействии с клеточной мембраной и/или клеточной интернализацией. Поэтому необходимо проведение

дальнейших исследованиях на клетках и животных, что может привести к корректировке полученных в данной работе выводов для водных растворов МНЧ.

ВЫВОДЫ

С целью одновременного определения параметров ЭМ-поля и химического состава МНЧ, проведено детальное исследование тепловыделения МНЧ ферритов ZnMn, полученных методом химического соосаждения в диапазоне концентрации цинка $x = 0-0.3$, амплитуды ЭМ-поля до 200 Э и частоты до 300 кГц.

Комплексный анализ, с учетом физических, технических и физиологических точек зрения, был направлен на достижение тепловыделения на уровне 13 Вт/г в области параметров поля, максимально близких к диапазону, определяемому критерием Брезовича, и исключающий возможные негативные воздействия ЭМ-поля на организм пациента во время процедуры магнитной гипертермии.

Имеющийся экспериментальный материал на водных растворах МНЧ позволяет предложить новую стратегию магнитной гипертермии, а именно, использование более крупных МНЧ, обеспечивающих гистерезисный механизм тепловыделения и проявляющих сверхквадратичную зависимость величины SAR от амплитуды магнитного поля. Сравнительный анализ показал, что, учитывая критерий Брезовича, исходя из вышеизложенных выводов, для практического применения могут быть рекомендованы МНЧ $Zn_{0.2}Mn_{0.8}Fe_2O_4$. Однако необходимо дальнейшее исследование пригодных для клинической практики стабильных суспензий, а также проведения детальных токсикологических исследований, аналогичным проведенным нашей работе [8]. Проведенные нами ранее экспериментальные исследования показывают [3], что в данных МНЧ характер поведения величины SAR определяется гистерезисным механизмом, что связано с большой площадью петли гистерезиса в данных МНЧ.

Благодарим проф. Ю.К. Гунько, проф. Н.С. Перова за полезные обсуждения материалов работы.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 19-29-10013). Лю Н.Н. признательна Китайскому стипендиальному совету за поддержку учебы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brezovich I.A.*, Low frequency hyperthermia: Capacitive and ferromagnetic thermoseed methods // *Med. Phys. Monogr.* 1988. V. 16. P. 11–82.
2. *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, V. 555. P. 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2022.169379>
3. *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. V. 120. P. 1–5. <https://doi.org/10.1063/5.0082857>
4. *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 МГУ.* 2022. № 4, принято в печать.
5. *Pérido E.A., Hemery G., Sandre O., Ortega D., Garaio E., Plazaola F., Teran F.J.* Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia // *Appl. Phys. Rev.* 2015. V. 2. № 4. P. 041302. <https://doi.org/10.1063/1.4935688>
6. *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. V. 47. P. 495003. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/47/49/495003>
7. *Назаренко А.В.* Частное сообщение. Не опубликовано. 2018.
8. *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. // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 4234. <https://doi.org/10.3390/ijms23084234>
9. *Soukup D., Moise S., Céspedes E., Dobson J., Telling N.D.* In situ measurement of magnetization relaxation of internalized nanoparticles in live cells. // *ACS Nano.* 2015. V. 9. № 1 P. 231–240. <https://doi.org/10.1021/nn503888j25562356>