

ЛОКАЛЬНАЯ АТОМНАЯ И ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРЫ СУПЕРПАРАМАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ

© 2020 г. З. М. Гаджимагомедова^{1,*}, О. Е. Положенцев¹, Е. А. Кучма^{1,2},
М. А. Солдатов¹, Д. Ю. Кирсанова¹, А. Ю. Максимов², А. В. Солдатов¹

¹ *Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов,
Южный Федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия*

² *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения РФ,
Ростов-на-Дону, Россия*

*E-mail: zaira3lmay@gmail.com

Поступила в редакцию 08.05.2020 г.

После доработки 31.05.2020 г.

Принята к публикации 01.06.2020 г.

Методом сольвотермального синтеза получены суперпарамагнитные наночастицы на основе оксида железа (Fe_3O_4). Для вариаций их характеристик получены как чистые наночастицы Fe_3O_4 , так и допированные ионами самария и гадолиния. Материалы исследованы методами рентгеновской дифракции, рентгенофлуоресцентного анализа, вибрационной магнитометрии, электронной микроскопии, электронной дифракции, ИК-фурье-спектроскопии. Наночастицы имеют средний размер порядка 22.3 нм, кристаллическую решетку магнетита и суперпарамагнитные характеристики при комнатной температуре. По данным ИК-фурье-спектроскопии все синтезированные наночастицы имели в своем составе оболочку из полиэтиленгликоля. Определены гипертермические характеристики (SAR, ILP) полученных наночастиц в переменном магнитном поле. Показаны перспективы использования полученных суперпарамагнитных наночастиц на основе допированных атомами редкоземельных элементов частиц оксида железа для локальной магнитной гипертермии.

DOI: 10.1134/S1992722320010173

ВВЕДЕНИЕ

Одним из перспективных способов терапии злокачественных опухолей является метод локальной магнитной гипертермии с использованием магнитных наночастиц (МНЧ) вследствие ее избирательного теплового воздействия на локальную область ткани и хорошей совместимости с традиционными методами лечения злокачественных новообразований. Метод локальной магнитной гипертермии заключается в адресной доставке МНЧ в ткань-мишень (злокачественная опухоль) и их локальном нагреве в области распределения под действием внешнего переменного магнитного поля (ПМП) [1–3]. Ткань-мишень, подвергаясь воздействию высоких температур, либо разрушается (термическая абляция с температурой выше 47°C), либо становится более восприимчивой к другим методам лечения (термическая активация в температурном диапазоне $41\text{--}45^\circ\text{C}$).

Эффективность и применимость метода локальной магнитной гипертермии можно повысить за счет применения нанотехнологий путем

создания биосовместимых и нетоксичных наноматериалов, модифицирования поверхности МНЧ противоопухолевыми препаратами, средствами визуализации и векторами для направленного транспорта в опухоль для усиления их надежности и цитотоксического воздействия на опухоль [4–6]. Развитие данного направления приведет к разработкам новых биосовместимых таргетных МНЧ, для которых потребуется оценка возможности их использования в методе локальной магнитной гипертермии и выявлению ее оптимальных характеристик. Успешное развитие магнитной гипертермии будет зависеть от решения нескольких проблем. Прежде всего необходимо улучшить методики приготовления коллоидных растворов наночастиц с достаточно большим удельным поглощением энергии в ПМП умеренной амплитуды. Это позволит снизить дозу наночастиц, достаточную для достижения положительного лечебного эффекта. В идеале было бы желательно научиться локально прогревать малые объемы тканей, чтобы подавлять на раннем этапе мелкие, но весьма опасные новообра-

зования. Далее необходимо обеспечить создание ПМП достаточной амплитуды с необходимым пространственным распределением в заданной области тела и гарантированной безопасностью от поражения током. Наконец, необходимо научиться контролировать само воздействие, подбирая амплитуду и частоту магнитного поля, магнитные и геометрические параметры наночастиц, время и периодичность воздействия с учетом электродинамических и тепловых параметров среды. Весьма желательно контролировать пространственное и временное распределение температуры в области воздействия.

Химический состав и структура во многом определяют магнитные свойства наночастиц и характеристики нагрева. Намагниченность насыщения M_S широко используемых для биомедицинских применений наночастиц обычно составляет для металлических наночастиц Fe ~ 300 э.м.е./г, Co ~ 250 э.м.е./г, Ni ~ 200 э.м.е./г, наночастиц магнетита ~ 92 э.м.е./г и маггемита ~ 80 э.м.е./г, наночастиц феррита марганца $MnFe_2O_4 \sim 110$ э.м.е./г [7–10]. Варьируя химический состав и структуру наночастиц, возможно получать МНЧ с более высокими характеристиками нагрева.

Одним из способов улучшения магнитных свойств наночастиц, в частности наночастиц магнетита, является их легирование немагнитными ионами Zn^{2+} . При $x \leq 0.4$ ионы Zn^{2+} , занимающие тетраэдрические позиции, снижают антиферромагнитные взаимодействия между ионами Fe^{3+} в позициях *A* и *B*, что приводит к увеличению намагниченности для Zn-легированной системы [10, 11]. При более высоких уровнях легирования Zn^{2+} антиферромагнитные взаимодействия между ионами Fe^{3+} в каждой *B*-позиции становятся доминирующими, а результирующая намагниченность уменьшается. Исследовано также влияние на магнитные свойства допирования редкоземельными элементами (Gd, Eu, Sm и др.). Ион гадолиния Gd^{3+} имеет семь неспаренных электронов на *4f*-орбиталях, высокий магнитный момент ($\mu_B = 6.8$, МБ/атом) и демонстрирует длительное время релаксации спиновой решетки ($T_1 \sim 10^{-9}$ с) при напряженности поля, обычно используемого в МРТ (магнитно-резонансная томография) [10, 11]. Сферические наночастицы магнетита, допированные Gd(10%) ($Fe_3O_4 \cdot Gd(10\%)$), имеют более высокую намагниченность и удельный коэффициент поглощения SAR (Specific Absorption Rate), в 2 раза больший по сравнению с ее нелегированным аналогом наночастицы Fe_3O_4 со значениями 438.6 и 189.6 Вт/г соответственно [10]. Эти результаты демонстрируют важность варьирования химического состава магнитных материалов для усиления намагниченности, что

приводит к улучшению характеристик нагрева МНЧ для магнитной гипертермии.

Эффективность магнитной гипертермии определяется значениями удельной скорости поглощения или мощностью собственных потерь (ILP – Intrinsic Loss Power) наночастиц, которые в основном зависят от физико-химических и магнитных свойств наночастиц и параметров приложенного магнитного поля [3, 5]. Нормализованным параметром магнитной гипертермии является значение ILP, не зависящее от параметров приложенного магнитного поля в разных экспериментах. В целом значения ILP варьируются от 1 до 4 нГнм²/кг [6, 10].

Намагниченность насыщения M_S и гипертермические ILP свойства наночастиц магнетита, широко используемых в биомедицине, обычно составляют $M_S = 40–80$ э.м.е./г и $ILP = 0.1–1.0$ нГнм²/кг [6, 10]. Одним из способов улучшения магнитных и гипертермических свойств является стратегия легирования МНЧ разными химическими элементами в небольшой концентрации.

В литературе приведены исследования гипертермических свойств МНЧ магнетита, легированных переходными и редкоземельными элементами [12–16]. В зависимости от степени легирования Mn и Zn МНЧ магнетита размером 10–15 нм имеют намагниченность насыщения M_S от 66 до 81 э.м.е./г, а значения ILP от 0.1 нГнм²/кг ($Zn-Fe_3O_4$) до 1.0 нГнм²/кг ($Mn-Fe_3O_4$) [12]. В [13] сообщается о легированных МНЧ кобальтом ($Co_{0.6}Fe_{2.4}O_4$) размером 8 нм с намагниченностью насыщения 58.44 э.м.е./г и параметром ILP, равным 9.86 нГнм²/кг. В [14] сообщается о МНЧ магнетита размером ~ 20 нм, легированных различным количеством ионов иттрия Y^{3+} (0, 0.1, 1 и 10%). Наилучшие результаты были получены для МНЧ Fe_3O_4 , легированных 0.1% ионов Y^{3+} ($M_S = 69$ э.м.е./г, SAR = 194 Вт/г и ILP = 1.85 нГнм²/кг). В [15] получены МНЧ магнетита, легированные (2%) ионами Gd ($Gd_{0.02}Fe_{2.98}O_4$) размером ~ 13 нм со значениями $M_S \sim 66$ э.м.е./г и SAR = 36 Вт/г, что в 4 раза выше, чем у не легированных МНЧ магнетита.

Легирование МНЧ магнетита редкоземельными элементами (Gd, Sm, Eu и др.) имеет ряд преимуществ. Редкоземельные элементы с незаполненной *4f*-электронной оболочкой обладают большим магнитным моментом и сильной ферромагнитной связью по сравнению с *3d*-переходными металлами. Например, ион гадолиния Gd^{3+} имеет семь неспаренных электронов на *4f*-орбиталях, высокий магнитный момент ($\mu_B = 6.8$, МБ/атом) и демонстрирует длительное время релаксации спиновой решетки при напряженности поля, обычно используется как контрастирующее

средство в МРТ [15, 16]. Сообщается также, что легирование Gd способствует снижению температуры Кюри оксидов железа, что может быть использовано для механизма самодеактивации МНЧ при достижении терапевтических температур 42–47°C [15]. Эти результаты демонстрируют важность легирования и изменения химического состава магнитных материалов для усиления намагниченности и увеличения характеристик нагрева МНЧ для магнитной гипертермии.

Цель настоящей работы – исследование влияния допирования магнитных наночастиц редкоземельными элементами (Sm, Gd) на их физико-химические и гипертермические характеристики.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для получения суперпарамагнитных наночастиц на основе оксида железа (Fe_3O_4), покрытых полиэтиленгликолем (ПЭГ-2000), использовали сольвотермальный метод синтеза с использованием этиленгликоля (ЭГ) в качестве растворителя и ПЭГ в качестве поверхностно-активного вещества (ПАВ). Для получения ~250–300 мг чистых наночастиц магнетита Fe_3O_4 (POL01) использовали следующий протокол:

– 2 г ПЭГ-2000 (Sigma Aldrich) в качестве ПАВ (стабилизатора) растворяли в 40 мл ЭГ (Alfa Aesar 99%) при постоянном перемешивании на магнитной мешалке (при температуре 50°C, скорость 1000 об./мин) до образования прозрачного раствора;

– затем к раствору добавляли 2.0 ммоль тетрагидрата хлорида железа(II) ($\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ($M = 234.8427$ г/моль, $m = 0.470$ г) и 4.0 ммоль гексагидрата хлорида железа(III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ($M = 270.2957$ г/моль, $m = 1.081$ г). Далее к смеси для стабилизации электростатического заряда медленно добавляли 10.0 ммоль тригидрата ацетата натрия ($\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) ($M = 136.08$ г/моль, $m = 1.36$ г);

– смесь перемешивали на магнитной мешалке (при температуре 50°C, скорость вращения 1000 об./мин) до образования гомогенного коричневого раствора;

– получившийся раствор переливали в тефлонный стаканчик (емкость 100 мл) химического реактора и герметизировали;

– кристаллизацию наночастиц проводили в автоклаве Parg при температуре 200°C в течение 20 ч при непрерывном перемешивании на магнитной мешалке (скорость вращения 1000 об./мин);

– затем раствор охлаждали до комнатной температуры;

– получившийся черный осадок отделяли от раствора с помощью магнитной сепарации, промывали несколько раз дистиллированной водой и

высушивали в течение нескольких часов в сушильном шкафу при температуре 60°C.

Для получения допированных редкоземельными элементами (Sm (POL02), Gd (POL03)) наночастиц на втором этапе синтеза вместо 2.0 ммоль тетрагидрата хлорида железа(II) ($\text{FeCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) добавляли 0.4 ммоль (10%) хлорида самария(III) (SmCl_3 (POL02)) или 0.4 ммоль (10%) хлорида гадолиния(III) (GdCl_3 (POL03)) для получения концентрации редкоземельных элементов 10%.

Далее высушенный порошок черного цвета использовали для анализа кристаллической структуры, размеров и формы наночастиц, химического состава, магнитных свойств. Для измерения гипертермических характеристик полученных наночастиц использовали коллоидный водный раствор наночастиц в концентрации 15 мг/мл и выше. Такая концентрация выбрана для того, чтобы увидеть значительный подъем температуры и правильно рассчитать скорость изменения температуры в начальный момент времени действия ПМП. Параметр SAR линейно зависит от концентрации наночастиц и нормализуется на массу наночастиц. Внутривенно такие концентрации наночастиц не вводятся.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тип кристаллической решетки и средний размер кристаллитов синтезированных наночастиц определяли с помощью метода рентгеновской дифракции (XRD) на дифрактометре D2 PHASER (Bruker Corp., Germany) (CuK_α -излучение, $\lambda = 1.5406$ Å) при комнатной температуре в диапазоне от 10° до 90° по шкале 2θ со скоростью сканирования 6°/мин, размер шага 0.02°. На рис. 1 представлены дифрактограммы полученных наночастиц. Дифрактограммы содержат характеристические пики на оси 2θ : 18.3° (111), 30.1° (220), 35.5° (311), 37.0° (222), 43.1° (400), 53.5° (422), 57.0° (511), 62.5° (440), которые соответствуют структуре магнетита (Fe_3O_4) с кубической структурой обратной шпинели и пр. гр. $Fd\bar{3}m$, состоящей из кубической плотноупакованной решетки оксидных ионов, где все ионы Fe^{2+} занимают половину октаэдрических позиций, а Fe^{3+} равномерно распределены по остальным октаэдрическим и тетраэдрическим позициям. По формуле Дебая–Шеррера определены средние размеры кристаллитов синтезированных наночастиц, которые составляют 44.1 нм для чистых наночастиц магнетита (POL01), 14.4 нм – для допированных самарием (POL02) и 17.7 нм для допированных гадолинием (POL03).

Исследование морфологии и размеров синтезированных наночастиц проводили с помощью метода просвечивающей электронной микроско-

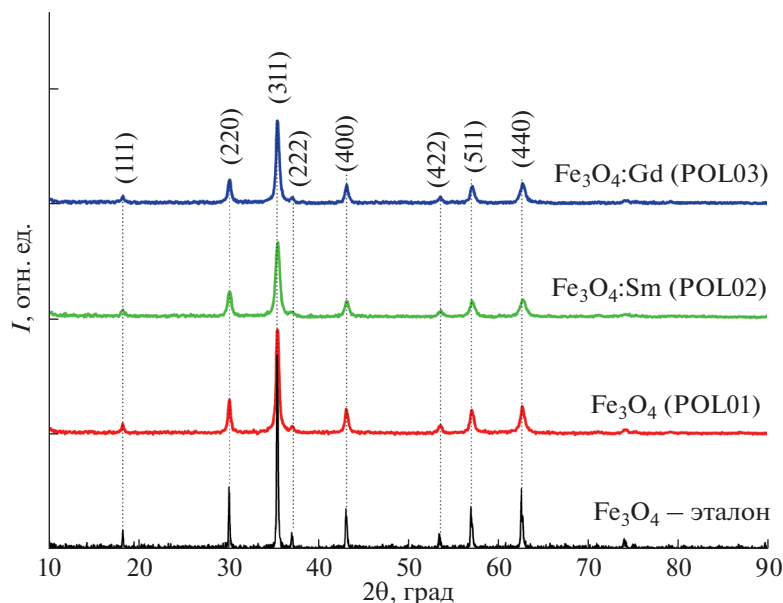


Рис. 1. Дифрактограммы синтезированных наночастиц Fe_3O_4 (POL01), $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{:Sm}$ (POL02) и $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{:Gd}$ (POL03), покрытых ПЭГ-2000.

пии (ПЭМ) и электронной дифракции с использованием электронного микроскопа Tescan G2 Spirit BioTWIN (FEI, USA). На рис. 2а представлено ПЭМ-изображение при 200-кратном увеличении допированных самарием наночастиц магнетита (POL02). Наночастицы представляют собой сферические частицы со средним размером 22.3 нм. Гидродинамические размеры наночастиц и ширину распределения частиц по размерам определяли методом динамического рассеяния света (ДРС) на анализаторе размера частиц NANO-Flex (MicroTrac GmbH, Германия). На рис. 2б представлены гистограммы распределения, из которых следует, что средний размер наночастиц составляет: POL01 246.1 ± 131.4 нм, POL02 – 83.7 ± 55.3 нм (82.5%) и POL03 – 29.01 ± 10.96 нм.

По данным рентгенофлуоресцентного анализа, который проводили с использованием спектрометра M4 Tornado (Bruker Corp., Германия), концентрация самария относительно железа в наночастицах (POL02) составляет 8.64 мас. % или 3.33 ат. %, в наночастицах, допированных гадолинием (POL03), концентрация гадолиния составляет 14.8 мас. % или 5.81 ат. %.

Исследование поверхности наночастиц и связанных с нею органических лигандов ПЭГ-2000 исследовали с использованием ИК-фурье-спектрокопии на спектрометре Vertex-70 (Bruker Corp., Германия). На рис. 3 показаны ИК-фурье-спектры наночастиц магнетита, не допированных и допированных редкоземельными элементами (Sm, Gd). Такие элементы имеют две основные

полосы поглощения при $570\text{--}540$ и $330\text{--}380$ см^{-1} , соответствующие колебаниям связей Fe–O в тетраэдрических и октаэдрических позициях соответственно. Позиции пиков допированных наночастиц немного смещены в более высокие частотные области, что связано с содержанием в их составе элементов с большей атомной массой и, соответственно, с изменением размеров элементарной ячейки магнетита. ИК-фурье-спектры также показали характерные колебания ПЭГ-2000 при 1084 см^{-1} (C–OH, валентные колебания), 1426 см^{-1} (C–H, изгибные колебания), 1576 см^{-1} (C=C, валентные колебания), 2914 см^{-1} (C–H, валентные колебания) и другие пики. Наличие характерных пиков ПЭГ в ИК-фурье-спектрах синтезированных наночастиц (POL01–POL03) подтверждает успешное покрытие ПЭГ-2000 магнитных наночастиц. Широкий пик при 3400 см^{-1} объясняется присутствием –OH на поверхности наночастиц.

Тип магнитного упорядочения и магнитные характеристики синтезированных наночастиц определяли с помощью вибрационного магнитометра VSM модель 7404 (Lake Shore Cryotronics, США). На рис. 4 представлены кривые намагничивания с петлями гистерезиса. По виду петли гистерезиса можно определить тип магнитного упорядочения и магнитные характеристики исследуемых наночастиц, такие как намагниченность насыщения M_S , остаточная намагниченность M_R , коэрцитивная сила H_C . Намагниченность насыщения для чистых наночастиц магнетита, покрытых ПЭГ-2000, составила – 74 э.м.е/г. Для допи-

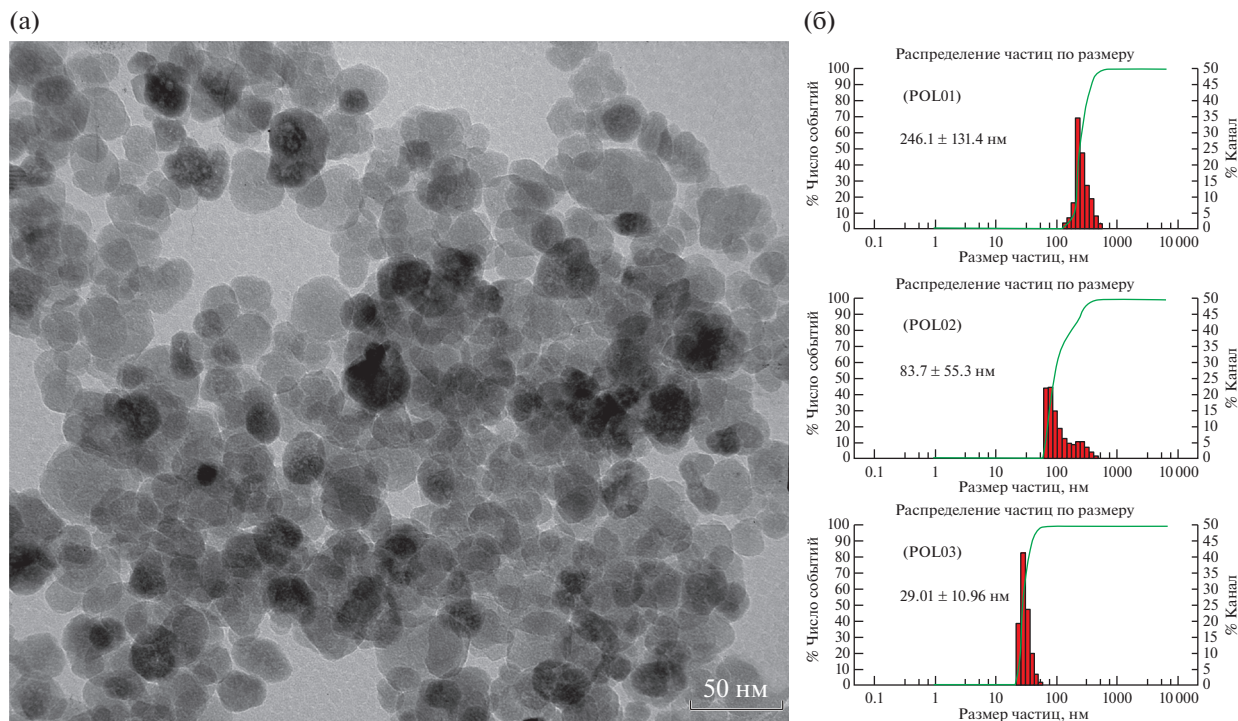


Рис. 2. ПЭМ-изображение при 200-кратном увеличении наночастиц магнетита, допированных самарием (POL02) (а), гистограммы распределения по размерам гидродинамического радиуса синтезированных наночастиц (б).

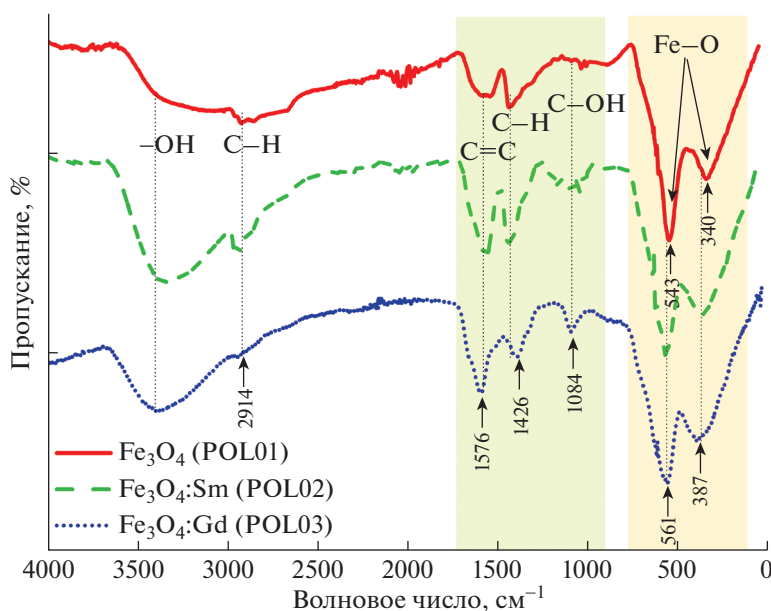


Рис. 3. ИК-фурье-спектры наночастиц Fe₃O₄ (POL01), Fe₃O₄:Sm (POL02) и Fe₃O₄:Gd (POL03), покрытых ПЭГ-2000.

рованных самарием наночастиц намагниченность насыщения составляла 122 э.м.е/г, что значительно выше, чем у чистых наночастиц, однако при допировании гадолинием намагниченность насыщения оказалась ниже и составила

46 э.м.е/г. Коэрцитивная сила для полученных наночастиц составила 75, 2 и 1 Э для чистых, допированных гадолинием и самарием наночастиц магнетита соответственно. Остаточная намагниченность составила 15 э.м.е/г для чистых наноча-

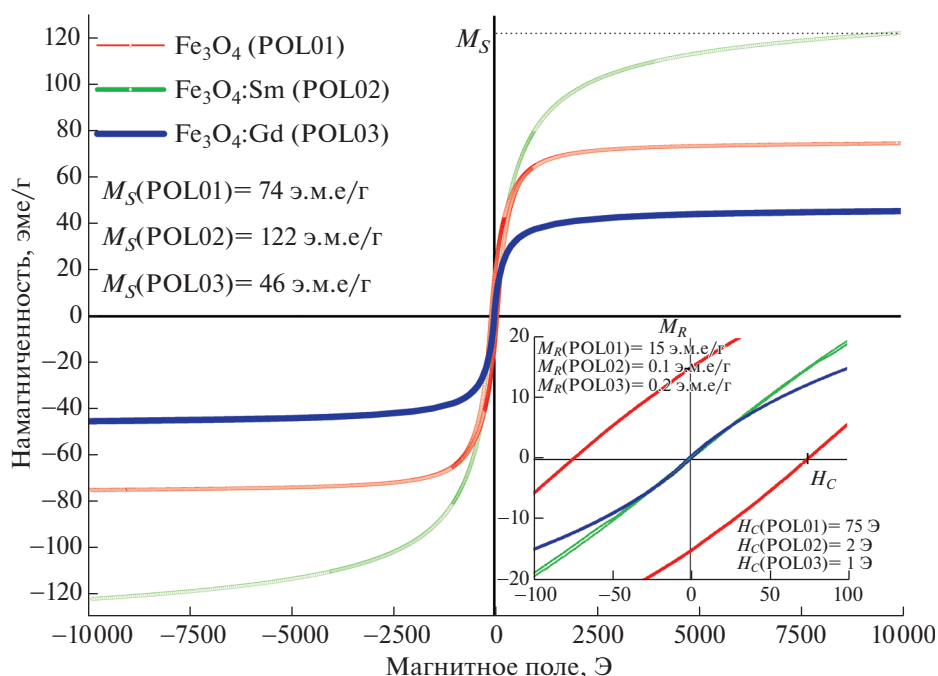


Рис. 4. Петли магнитного гистерезиса наночастиц Fe_3O_4 (POL01), $\text{Fe}_3\text{O}_4:\text{Sm}$ (POL02) и $\text{Fe}_3\text{O}_4:\text{Gd}$ (POL03), покрытых ПЭГ-2000.

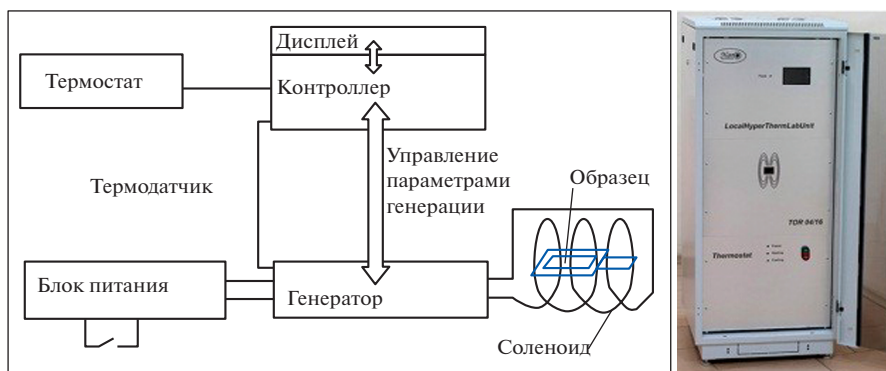


Рис. 5. Схема экспериментальной установки LocalHyperThermLabUnit TOR 04/16.

стиц и порядка нуля для допированных наночастиц. Таким образом, тип магнитного упорядочения чистых наночастиц магнетита соответствует ферромагнитному упорядочению, тогда как допированные наночастицы магнетита являются суперпарамагнитными.

Исследования гипертермических характеристик магнитных наночастиц. Характеристики нагрева (гипертермические характеристики) МНЧ под действием переменного магнитного поля исследовали с использованием установки для исследования характеристик магнитной локальной гипертермии Local Hyper Therm Lab Unit TOR 04/16 (ООО “Наноматериалы”, Россия). Принцип работы установки основан на получении магнитно-

го поля внутри соленоида, по виткам которого протекает электрический ток заданной частоты. Генератор обеспечивает термостабилизацию отсека, в который помещены образцы. Кюветы с образцами коллоидных растворов магнитных наночастиц размещали в отсеке внутри соленоида. Установка позволяет получать магнитное поле с амплитудой от 2 до 20 мТл ($\sim 16 \text{ кА/м}$) и частотой 220–300 кГц. Для детектирования температуры раствора в кювете использовали чувствительные ИК-датчики. На рис. 5 представлены внешний вид прибора и схема экспериментальной установки LocalHyperThermLabUnit TOR 04/16.

Калориметрические исследования водных растворов МНЧ проводили с использованием

концентраций 1.5 мг/мл при воздействии ПМП с амплитудой 20 мТл и частоте 218.9 кГц. Начальная температура в камере для образцов составляла 25°C и поддерживалась с использованием термостата в течение всего эксперимента. После воздействия ПМП (20 мТл, 218.9 кГц) базовая температура ($T_{шум}$) водных растворов без наночастиц составляла 27°C в течение 20 мин.

Приложение ПМП к магнитным материалам вызывает рассеяние магнитной энергии в виде тепловой энергии. В зависимости от физико-химических характеристик магнитных материалов преобразование энергии в тепло осуществляется за счет четырех различных механизмов тепловых потерь: вихревые токи (в магнитной частице размером >1 мкм) (1), гистерезисные потери (в многодоменных магнитных частицах размером от $\sim 70-100$ нм до 1 мкм) (2), релаксационные потери (релаксации Нееля и Броуна в однодоменных и суперпарамагнитных наночастицах) (3, 4). Относительная доля каждого механизма в основном определяется размерами магнитных частиц, магнитной анизотропией, а также вязкостью жидкости.

Для безопасного воздействия ПМП на живые ткани организма накладываются медицинские ограничения на величины данных параметров: частота должна находиться в пределах от 50 кГц до 10 МГц, амплитуда с достаточной глубиной проникновения не должна превышать 18 кА/м [4].

Эффективность нагрева МНЧ в переменном магнитном поле определяется удельным коэффициентом поглощения SAR или удельной мощностью потерь (SLP – Specific Loss Power), которая определяется как отношение рассеиваемой тепловой мощности к массе МНЧ по формуле

$$SAR = \frac{P}{m_{MNP}} \quad (1)$$

Одним из ограничений представления SAR является его зависимость от частоты f и квадрата амплитуды H^2 ПМП, что затрудняет прямое сравнение приведенных в литературе значений из-за различных параметров применения ПМП. Чтобы решить эту проблему, используем параметр мощности собственных потерь ILP, в результате чего SAR нормализуется по напряженности и частоте переменного тока [1]:

$$ILP = \frac{SAR}{fH^2} \quad (2)$$

Однако представление ILP применимо только при низкой напряженности поля и низкочастотных возбуждениях переменного тока.

Методика расчета характеристик нагрева магнитных наночастиц. Калориметрический подход является наиболее часто применяемым методом

расчета характеристик нагрева и оценки свойств магнитной гипертермии МНЧ. В этом подходе повышение температуры в образце регистрируется в течение определенного периода времени, когда МНЧ подвергаются воздействию переменного магнитного поля определенной амплитуды и частоты. Для измерений температуры обычно используется волоконно-оптический или ИК-датчик в сочетании с магнитно-индукционной системой, состоящей из катушки с водяным охлаждением, подключенной к высокочастотному генератору ПМП. Образцы помещаются в теплоизолированный контейнер, чтобы избежать потерь тепла во время измерения, а SAR рассчитывается по производной температуры по времени в момент времени $t = 0$ по формуле

$$SAR = \frac{CV_s}{m_{MNP}} \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0}, \quad (3)$$

где C – удельная теплоемкость раствора МНЧ, V_s – объем образца, m – масса магнитных наночастиц, dT/dt – начальный наклон изменения кривой зависимости температуры от времени в начальный момент времени действия ПМП.

Удельная теплоемкость C раствора МНЧ рассчитывается по формуле

$$C = C_{p,d}m_d + C_{p,NP}m_{NP}, \quad (4)$$

где $C_{p,d}$ – удельная теплоемкость дисперсионной среды, $C_{p,NP}$ – удельная теплоемкость МНЧ, m_d – масса дисперсионной среды, m_{NP} – масса МНЧ.

Для расчета начального наклона dT/dt ($t = 0$) изменения кривой зависимости температуры от времени в начальный момент времени действия ПМП используется аналитическая аппроксимирующая функция $T(t)$:

$$T(t) = T_{нач} + \Delta T_{max} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right), \quad (5)$$

где $T_{нач}$ – начальная температура, ΔT_{max} – значение температуры в установившемся состоянии (при $t \rightarrow \infty$), τ – постоянная времени нагрева. Рассчитаем ΔT_{max} и постоянную времени τ , которая соответствует времени, когда мгновенное значение температуры достигает $\sim 63\%$ от конечной температуры нагрева магнитной жидкости. Через промежуток времени, равный 5τ , можно считать, что система достигла устойчивого состояния, близкого к ΔT_{max} .

Скорость нагрева МНЧ в начальный момент времени определяется по формуле

$$v = \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0} = \frac{\Delta T_{max}}{\tau} \quad (6)$$

Эта величина также определяет угол линейного нагрева МНЧ при адиабатическом процессе.

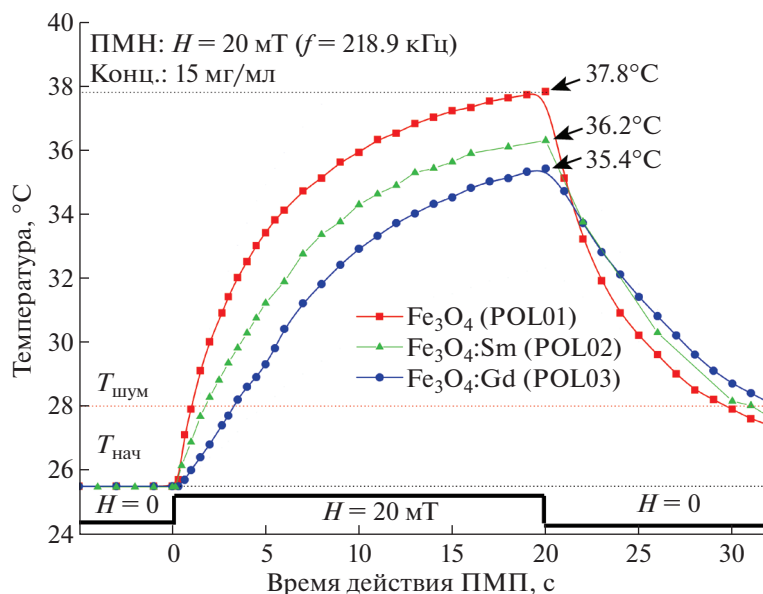


Рис. 6. Зависимость температуры нагрева водных растворов синтезированных наночастиц (в концентрации 15 мг/мл) от времени приложения переменного магнитного поля (218.9 кГц, 20 мТл).

Выражение для линейного повышения температуры $T(t)$, справедливое только в адиабатической системе, будет выглядеть следующим образом:

$$T(t) = T_{\text{нач}} + vt. \quad (7)$$

Для расчета характеристик нагрева (SAR, ILP) использовали калориметрический подход. Характеристики нагрева (гипертермические характеристики) синтезированных наночастиц под действием ПМП измеряли с использованием

Таблица 1. Физико-химические и гипертермические характеристики некоторых чистых и допированных наночастиц магнетита

Химический состав	Описание	Размеры магнитного ядра, нм	Параметры ПМП	M_S , э.м.е./г	SAR, Вт/г	ILP, нГн м ² /кг	Литература
Fe_3O_4	Соосаждение, покрытые ПЭГ	10	25 мТл, 112 кГц	60	8.4	0.2	[12]
$\text{Mn}_{0.4}\text{Fe}_{2.6}\text{O}_4$	Соосаждение, покрытые ПЭГ	15	25 мТл, 112 кГц	72	46	1.0	[12]
$\text{Zn}_{0.4}\text{Fe}_{2.6}\text{O}_4$	Соосаждение, покрытые ПЭГ	11	25 мТл, 112 кГц	66	25.1	0.6	[12]
$\text{Mn}_{0.2}\text{Zn}_{0.2}\text{Fe}_{2.6}\text{O}_4$	Соосаждение, покрытые ПЭГ	12	25 мТл, 112 кГц	81	4.2	0.1	[12]
$\text{Co}_{0.6}\text{Fe}_{2.4}\text{O}_4$	Гидротермальный синтез, без покрытия	8	6 кА/м, 330 кГц	58.44	117.12	9.86	[13]
$\text{Co}_{0.6}\text{Fe}_{2.4}\text{O}_4$	Гидротермальный синтез, покрытые ПЭГ	9	6 кА/м, 330 кГц	31.76	58.56	4.93	[14]
$\text{Y}_{0.01}\text{Fe}_{2.99}\text{O}_4$	Без покрытия	13	16 кА/м, 413 кГц	69	194	1.85	[14]
$\text{Gd}_{0.02}\text{Fe}_{2.98}\text{O}_4$	Синтезировались в присутствии декстрана	13	246 Э (~20 кА/м), 52 кГц	65.67	36	1.73	[15]
Fe_3O_4	Сольвотермальный синтез, покрытые ПЭГ	44.1	20 мТл, 218.9 кГц	74	11.5	0.23	Настоящая работа
$\text{Sm}_{0.033}\text{Fe}_{2.967}\text{O}_4$	Сольвотермальный синтез, покрытые ПЭГ	14.4	20 мТл, 218.9 кГц	122	8.2	0.15	Настоящая работа
$\text{Gd}_{0.058}\text{Fe}_{2.942}\text{O}_4$	Сольвотермальный синтез, покрытые ПЭГ	17.7	20 мТл, 218.9 кГц	46	5.7	0.1	Настоящая работа

Таблица 2. Гипертермические характеристики синтезированных наночастиц

Образец	Состав	ΔT_{\max} , °C	τ , мин	$v = \Delta T_{\max}/\tau = (dT/dt)t = 0$, °C/мин	SAR, Вт/г	ILP, нГ нм ² кг ⁻¹
POL01	Fe ₃ O ₄	12.01	4.82	2.492	689.1	7.87
POL02	Fe ₃ O ₄ :Sm	12.73	7.16	1.778	491.96	5.62
POL03	Fe ₃ O ₄ :Gd	12.77	10.27	1.243	343.7	3.92

установки для исследования характеристик магнитной локальной гипертермии LocalHyperThermLabUnit TOR 04/16 (ООО “Наноматериалы”, Россия).

На рис. 6 представлены зависимости температуры нагрева водного раствора чистых и допированных редкоземельными элементами (Sm, Gd) магнитных наночастиц в течение 20 мин приложения ПМП (218.9 кГц, 20 мТл). Измеренные экспериментальные данные $T(t)$ аппроксимированы формулой (4), из которой были рассчитаны характеристики магнитной гипертермии (максимальная температура нагрева, скорость нагрева, SAR, ILP). Рассчитанные характеристики представлены в табл. 2. В течение 20 мин воздействия ПМП водный раствор наночастиц Fe₃O₄ (POL01) показывает нагрев до 37.8°C, в то время как водные растворы легированных МНЧ разогреваются до температуры 36.2°C (POL02) и 35.4°C (POL03) слабее. Самые высокие значения SAR и ILP составляют 11.5 Вт/г и 0.23 нГнм²/кг для МНЧ Fe₃O₄ (44.1 нм), покрытых ПЭГ, для легированных (Sm, Gd) наночастиц значения SAR и ILP ниже и составляют 8.2 Вт/г и 0.15 нГнм²/кг для (POL02) и 5.7 Вт/г и 0.1 нГнм²/кг для (POL03) соответственно. Значения ILP наночастиц магнетита (POL01) сопоставимы с результатами других исследований наночастиц магнетита, а легированные (Sm, Gd) МНЧ показали меньшие значения (табл. 1, 2) [12–15]. В табл. 3 представлены значения пара-

метров, использованных для вычисления гипертермических характеристик.

Таким образом, можно сделать вывод, что синтезированные чистые и допированные редкоземельными элементами (Sm, Gd) наночастицы магнетита имеют высокие гипертермические характеристики и могут найти свое применение в методе локальной магнитной гипертермии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом сольвотермального синтеза получены суперпарамагнитные наночастицы на основе оксида железа (Fe₃O₄). Для сравнения их важных для локальной гипертермии характеристик были изучены как чистые наночастицы Fe₃O₄, так и допированные ионами самария и гадолиния. Полученные материалы были исследованы методами рентгеновской дифракции, рентгенофлуоресцентного анализа, вибрационной магнитометрии, электронной микроскопии, электронной дифракции. Показано, что наночастицы имеют кристаллическую структуру магнетита и их средний размер составляет порядка 22 нм, а также при комнатной температуре они обладают суперпарамагнитными характеристиками. Полученные гипертермические характеристики наночастиц в переменном магнитном поле показали перспективность их использования для локальной гипертермии в онкологии.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-10069).

Таблица 3. Значения параметров, использованных для вычисления SAR

	Fe ₃ O ₄ , в том числе допированные НЧ	Вода
C_M , Дж/(моль К)	153.2	75.27
M , г/моль	231.54	18
$C_{\text{масс}}$, Дж/(г К)	0.66	4.18
m , мг	0.005	0.33

Примечание. $C = C_{\text{раствор}} \cdot m_{\text{раствор}} + C_{\text{НЧ}} \cdot m_{\text{НЧ}} = 4.18 \cdot 0.33 + 0.66 \cdot 0.005 = 1.3827$ Дж/К; $C/m_{\text{НЧ}} = 276.54$ Дж/(г К); SAR = $= 276.54 \cdot v$; ILP = SAR/ f/H^2 (где $f = 218\,900$ Гц, $H = 0.02$ Тл; $fH^2 = 87.56$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pradip Das, Miriam Colombo, Davide Prosperi // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2019. V. 174. P. 42.
2. Daniel Ortega, Quentin A. Pankhurst // Nanoscience. 2013. V. 1. P. 60.
3. Périgo E.A., Hemery G., Sandre O. et al. // Appl. Phys. Rev 2015. V. 2. P. 41302.
4. Seung-hyun Noh, Seung Ho Moona, Tae-Hyun Shina et al. // Nano Today 2017. V. 13. P. 61.
5. Alison E. Deatsch, Benjamin A. Evans // J. Magn. Mater. 2014. V. 354. P. 163.
6. Zhila Shaterabadi, Gholamreza Nabiyouni, Meysam Soleymani // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2018. V. 133. P. 9.

7. *Kumar C.S.S.R., Faruq Mohammad* // J. Adv. Drug Delivery Rev 2011. V. 63. P. 789.
8. *Ziba Hedayatnasab, Faisal Abnisa, Wan Mohd Ashri Wan Daud* // J. Mater. Design. 2017. V. 123. P. 174.
9. *Eric C. Abenojar, Sameera Wickramasinghe, Jesbaniris Bas-Concepcion, Anna Cristina S. Samia*, // J. Mater. Int. 2016. V. 26. P. 440.
10. *Sophie Laurent, Silvio Dutz, Urs O. Häfeli, Morteza Mahmoudi* // Adv. Colloid Interface Sci. 2011. V. 166. P. 8.
11. *Ibrahim Sharifi, Shokrollahi H., Amiri S.* // J. Magn. Mater. 2012. V. 324. P. 903.
12. *Bissoli de Mello L., Varanda L.C., Sigoli F.A., Mazali I.O.* // J. Alloys Compd. 2018. V. 779. P. 698.
13. *Gahrouei Z.E., Labbaf S., Kermanpur A.* // Physica. E. Low Dimens. Syst. Nanostruct. 2019. V. 116. P. 113759.
14. *Kowalik P., Mikulski J., Borodziuk A. et al.* // J. Phys. Chem. C. 2020. V. 124. P. 6871.
15. *Drake P., Cho H.-J., Shih P.-S. et al.* // J. Mater. Chem. 2007. V. 17. P. 4914.
16. *Shi H., Zhang P., Li S.-S., Xia J.-B.* // J. Appl. Phys. 2009. V. 106. P. 023910.