

Перспективы использования субмикронных ферритовых магнитных частиц в онкологии

А. А. Лактионов^{1,*}, А. Ф. Алыкова^{1,2,3,4,†}, О. М. Алыкова¹, А. В. Рыбаков¹, В. В. Смирнов^{1,5}

¹Астраханский государственный университет,
Факультет физики математики и инженерных технологий
кафедра общей физики, кафедра материаловедения и технологии сварки
Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»
Инженерно-физический институт биомедицины,
кафедра полупроводниковой квантовой электроники и биофотоники
Россия, 115409, Москва, Каширское ш., 31

³Физический институт имени П. Н. Лебедева Российской академии наук
Россия, 119333, Москва, Ленинский проспект, д. 53

⁴Институт общей физики им. А. М. Прохорова Российской академии наук
Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 38

⁵Каспийский институт морского и речного транспорта
им. ген.-адм. Ф. М. Апраксина (филиал ФГБОУ ВО «ВГУВТ»)
Россия, 414014, Астрахань, ул. Костина, 2

(Поступила в редакцию 20.05.2022; подписана в печать 09.09.2022)

В последние годы большое внимание исследователей привлекают возможности использования магнитных наночастиц для обеспечения трансфера лекарственных средств к областям, затронутым злокачественными новообразованиями. Такое решение может быть организовано путем помещения нанодоз лекарства в полимерную или белковую оболочку с добавлением наночастиц ферритов с высокими значениями коэрцитивной силы. В этом случае становится возможным управление высвобождением лекарства за счет локального нагрева магнитным полем. В работе рассмотрена возможность получения наноразмерных частиц ферритов для включения их в состав таких наноконтейнеров и экспериментам по их разогреву переменным магнитным полем в составе различных биосовместимых суспензий. Размеры частиц до и после механической обработки в высокоэнергетической шаровой мельнице были измерены с использованием метода сканирующей электронной микроскопии. Полученные наночастицы смешивались с такими биологически совместимыми жидкостями, как реополиглюкин и глицерин с добавлением полиэтиленгликоля. Химический состав суспензии подтверждался методом КР-спектроскопии. В ходе экспериментов авторами измерялось время осаждения частиц ферритов в суспензиях. Полученные магнитные жидкости были помещены в переменное магнитное поле для определения возможности их разогрева. Результаты экспериментов позволяют говорить о перспективах использования данной технологии для создания наноконтейнеров.

PACS: 87.50.Mn УДК: 53.043

Ключевые слова: биофизика, наночастицы, медицинская физика, магнитное поле, наноконтейнеры.

ВВЕДЕНИЕ

В работе [1] был изучен гипертермический эффект наночастиц оксидов железа сферической и игольчатой формы, покрытых олеиновой и лимонной кислотами в переменном магнитном поле низкой частоты. Измерение магнитных свойств показало суперпарамагнитные свойства наномангнетита и наличие петли гистерезиса у маггемита. Измерение тепловыделения дисперсий проводилось в низкочастотном диапазоне (1.0–5.2 кГц) и магнитных полях (8–31 мТл).

Авторами работы [2] был исследован гипертермический эффект наночастиц железа, покрытых биосовместимым слоем оксида магния (частицы Fe/MgO). По-

лученные магнитные наночастицы (МНЧ) имели средний диаметр 75 нм и намагниченность насыщения 210 А·м²/кг с ненулевой коэрцитивной силой. Авторы обращают внимание на механизм перемангничивания по петле гистерезиса в магнитном поле. Измерения проводились при постоянной частоте в 765 кГц, в то время как напряженность изменялась в диапазоне 8–29 кА/м. В исследовании [3] рассматривается поведение наночастиц игольчатой формы γ -Fe₂O₃ в поле с частотой 430 Гц. В работе подробно изложена теоретическая база и изучено тепловыделение МНЧ в твердой и жидкой фазе. В работе [4] проведён опыт на мышах, привитых асцитной карциномой Эрлиха. В качестве стабилизатора суспензии игольчатого γ -Fe₂O₃ использовался биосовместимый полимер — поливинилпирролидон.

Гипертермия является защитной реакцией при инфекциях или других поражениях, угрожающих здоровью человека. Норма температуры тела человека около

* artemchiklak@mail.ru

† afalykova@mephi.ru

36°C. Гипертермия у человека возникает при нарушении баланса тепла в организме в результате внутренних реакций, таких, как потоотделение, увеличенное кровообращение. Гипертермию можно вызвать искусственно путем увеличения поступления тепла и затрудняя теплоотдачу для тела человека. Одним из наиболее перспективных является сочетание доставки лекарств с помощью липосом в комбинации с наночастицами ферритов, образуя наноконтейнеры. Высвобождение лекарств возможно проводить нагревом частиц переменным магнитным полем. Локальную температуру для получения необходимой температуры Кюри можно задавать наиболее точно подобрав химический состав, структуру феррита. Ключевым параметром, определяющим поглощенную наночастицами мощность, является удельный коэффициент поглощения энергии наночастиц — *specific absorption rate (SAR)*.

Для магнитной гипертермии, частицы должны обладать высоким коэффициентом SAR, позволяющим им быстро нагреваться в переменном магнитном поле. Исследование скорости поглощения электромагнитной энергии наночастицами магнитной жидкости SAR — является важным для паспортизации препаратов. Важной составляющей терапии, является реакция организма на введение магнитных наночастиц. Это определяется их размером, химическим составом и наличием поверхностных модификаций. Для увеличения времени циркуляции наночастиц в крови пациента их покрывают различными полимерами (ПЕГ, ПММА) или биологическими агентами.

Согласно проанализированным источникам информации, можно сказать, что в данной области исследований были достигнуты большие успехи в области установления состава магнитных жидкостей. Были проведены работы по достижению необходимых физических и качественных характеристик для их использования в массовой медицине, в работах внимание уделяется не только характеристикам нагрева жидкостей, но и безопасности их использования, простоте получения и исключения возможных осложнений после применения в лечебных целях.

В работах [5–8] были установлены оптимальные размеры частиц, дающие максимум существующего нагрева, оптимальное SPL (переменное избыточное давление), были проведены систематические исследования нагрева магнитной жидкостью наночастиц CFO (наноразмерных частиц кобальтовых ферритов-шпинелей и суспензий гетеродимеров), получены результаты исследований по приготовлению магнитной жидкости на основе (Fe_2O_3).

Большинство проведенных исследований и испытаний в течении последних десяти лет, показывают возможность использования подобных методов лечения в качестве добавления к химиотерапии и другим уже применяемым методам лечения онкологических заболеваний с целью повышения их эффективности.

1. ЖЕЛЕЗНЫЕ ЧАСТИЦЫ

Магнитные наночастицы обладают рядом отличительных свойств, среди которых особое внимание привлекают: магнитная проницаемость ферромагнетиков, сохранение их намагниченности после снятия внешнего поля, причем зависимость имеет характерный вид, называемый петлей гистерезиса. Мелкий размер частиц позволяет им проникнуть в разросшиеся вблизи образований сосуда, межклеточные расстояния в которых равняются приблизительно 200 нм, что достаточно для проникновения материала, при этом их размер достаточно крупный, исключающий диффундирование в стенки здоровых сосудов и тканей. Характеристики нагрева под действием внешнего переменного магнитного поля зависят от физико-химических характеристик магнитных наночастиц, которые, в свою очередь, влияют на магнитные свойства, процессы релаксации и гистерезисные потери. На характеристики магнитной гипертермии наночастиц влияют такие физико-химические характеристики как: химический состав, их структура, размеры магнитных ядер, разница размера частиц и типы среды, в которой растворены частицы, а так же частота и амплитуда создаваемого магнитного поля.

Во время проведения исследования изначально использовались частицы ферритов ГОСТ 9849–86, произведённые распылением. Порошки из расплавов металлов и сплавов производятся различными способами. Оптимальным с точки массовости производства, является распыление сжатым воздухом, применимость этого метода ограничивается только температурой плавления распыляемого материала и возможностью получения достаточно чистого порошка из склонных к окислению материалов. Распыляя синтетический чугунок сжатым воздухом, получают частицы размером 300 нм–1 мм покрытые оксидной плёнкой, после чего, гранулы обезвоживаются, окисковываются и усредняются в размере. В производстве железного порошка так же применяются раскислители (кремний, марганец) для снижения содержания кислорода в полученном материале [9]. Для синтеза магнитных НЧ используются: газофазное осаждение и электронно-лучевая литография, химические методы, совместное осаждение, гидротермальное, сольвотермическое, электрохимическое, сонохимическое и термическое разложение. Так же важен размер имеющихся наночастиц и для нагрева, частицы порядка 40 нм и менее являются однодоменными, а частицы размерами от 100 до 200 нм и более содержат несколько магнитных доменов. В работах [10–16] встречаются следующие утверждения.

1. Для суперпарамагнитных наночастиц размером порядка 10–25 нм характерна генерация тепла посредством релаксационных потерь вещества.
2. Гистерезисные потери, приводящие к выделению тепла, характерны для наночастиц большого размера (порядка 100–200 нм).

3. Индукционный нагрев частиц, возникает при протекании вихревых токов в их объёме, характерен для частиц наиболее крупного размера (около 1 мкм).

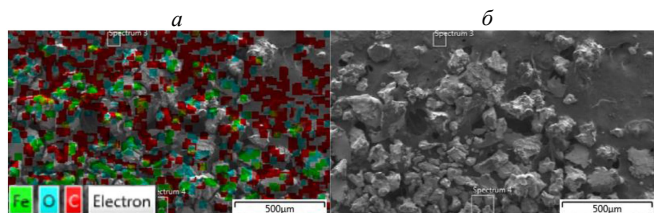


Рис. 1. Сканирующая электронная микрофотография: *a* — распределение химического состава в частицах; *б* — размер частиц до помола (изображение СЭМ)

В ходе проведенных нами исследований, была выполнена оценка размера и состава исходных частиц на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) (рис. 1). Металлические частицы помещались на двухсторонний электропроводящий углеродный скотч для предотвращения примагничивания материала к СЭМ «TESCAN SEM Solutions», при проведении измерений.

Полученные результаты говорят о размерах исходных частиц 100 нм–1 мм, с сильным перевесом в сторону частиц большего размера. Распределение размера частиц имеет следующий вид, приведенный на рис. 2.

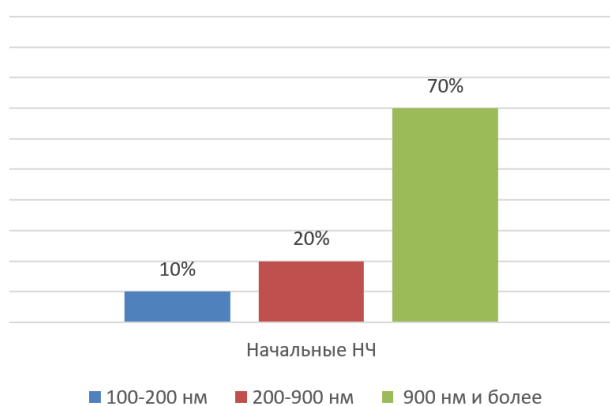


Рис. 2. Распределение размеров частиц до измельчения

2. ОСНОВА ДЛЯ МАГНИТНОЙ ЖИДКОСТИ

В качестве основы для магнитной жидкости изначально предполагалось выбрать реополиглиюкин (декстран с молекулярной массой от 30000 до 40000 г, натрия хлорид — 0.9 г, и воду для инъекций — до 100 мл.). Однако, в результате эксперимента с микро размерами в реополиглиюкине, среднее время их осаждения при температуре 45°C составило прибли-

тельно 15 с, что недостаточно для обеспечения необходимого нагрева магнитной жидкости.

Позже в качестве основы магнитной жидкости использовался глицерин, решение было обусловлено желанием повысить вязкость получаемого для эксперимента раствора, и увеличить время на осаждение частиц в нём. Сравнение результатов экспериментов при разных значениях температуры магнитной жидкости на основе глицерина по замеру времени осаждения частиц представлены ниже, уровень магнитной жидкости 4.5 см (рис. 3). Нагрев производился путем помещения пробирки с магнитной жидкостью в предварительно нагретую воду.

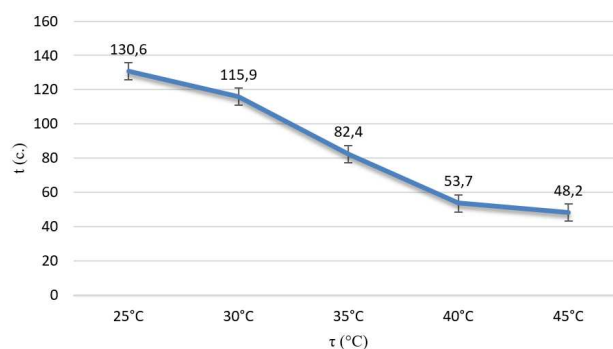


Рис. 3. Усредненное время осаждения исходных частиц в глицерине

3. СИСТЕМА ДЛЯ НАГРЕВА ОБРАЗЦОВ

Система состоит из пробирки, с помещенными в нее магнитными частицами (магнитной жидкостью на основе декстрана или глицерина), блока измерения температуры в виде термопары, подключенной к мультиметру, блока генерации и контроля магнитного поля. Используемые для эксперимента катушки имели следующие параметры ($I = 2\text{ А}$, 9 мГн , 2.5 Ом). Схемы экспериментов представлены на рис. 4.

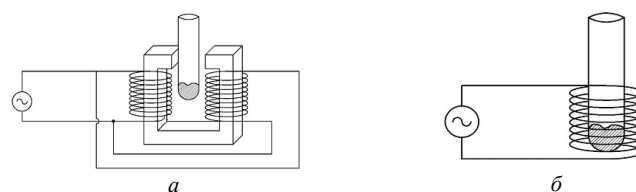


Рис. 4. Рис. 4. Схемы первого (*a*) и второго (*б*) экспериментов

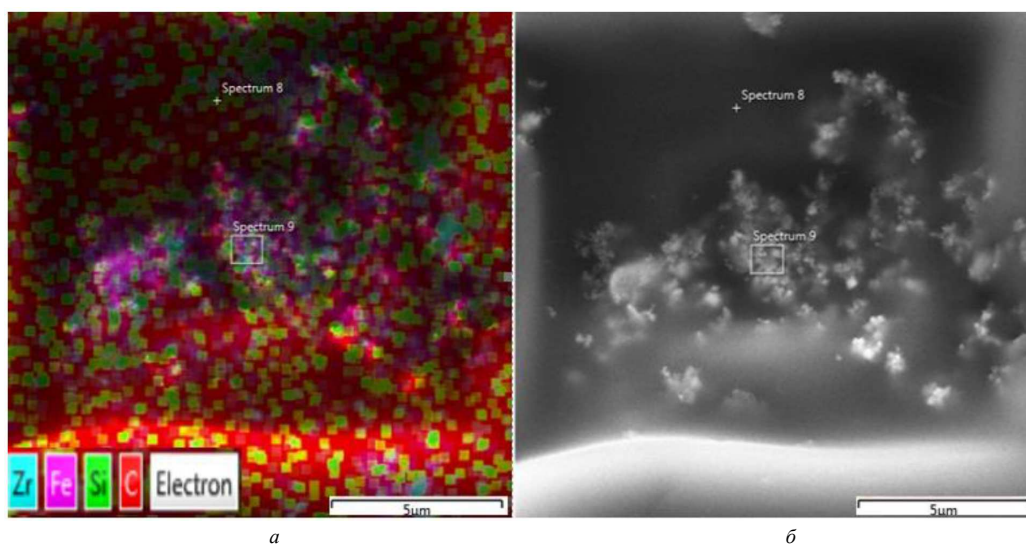


Рис. 5. *а* — Распределение химического состава в измельченных НЧ, *б* — НЧ в СЭМ

4. ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ

Приготовление магнитных НЧ для суспензии заключалось в измельчении материала до нужных размеров и его связывания с жидкой основой, при этом, в идеальных условиях, полученная суспензия должна обладать достаточно высокой степенью равномерности размеров НЧ.

Для получения частиц нужного размера, изначально исходный порошок был взвешен на аналитических весах, для получения суспензии было взято 133 мг железного порошка. Для составления суспензии использовалась вода (9 мл) и поверхностно активные вещества — полиэтиленгликоль (ПАВ–ПЭГ) — для повышения вязкости. В дальнейшем суспензия для измельчения помещалась в планетарную шаровую мельницу «PULVERISETTE-7» с циркониевыми измельчительными элементами, использовался режим работы 900 об/мин в течение 300 с, данная процедура повторялась два раза.

Для повторного исследования частиц на СЭМ на металлическую подложку с помощью пипетки высаживали одну каплю суспензии и дожидались полного высыхания. Далее образец вновь устанавливали в вакуумную камеру СЭМ и проводили исследование. Результаты исследования приведены на рис. 5.

Повторные эксперименты по времени осаждения показали, что, большая часть измельченных НЧ в суспензии, имеет время осаждения более суток, что является хорошим результатом, для работ по нагреву (рис. 6).

Минимальный размер полученных НЧ составил 45 нм, что, в целом удовлетворяет требованиям. Наличие небольшого количества циркония обусловлено биениями измельчительных элементов друг об друга, кремневый остаток обусловлен использованием крем-

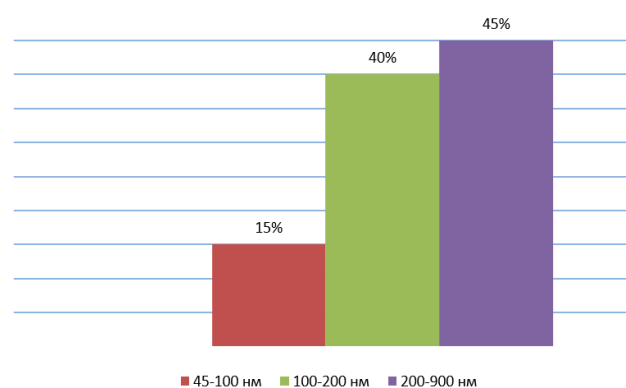


Рис. 6. Распределение размеров НЧ после измельчения

ния для распыления железа промышленного производства. Для получения подтверждающей информации о НЧ (рис. 7) провели измерения на микрорамановском спектрометре «Micro Raman Confotec MR350» («SOL instruments», Беларусь) с возбуждением на длине волны 633 нм при времени накопления 200 с.

Исходный феррит представляет собой смесь оксидов, в которой за магнитные свойства отвечает γ - Fe_2O_3 . Полученный рамановский спектр, свидетельствует о наличии в суспензии γ - Fe_2O_3 , что делает возможным ее применение для создания магнитных наноконтейнеров. Подобные результаты спектроскопии наблюдались в других работах посвященных определению состава и вида железа. Пик при 622 см^{-1} соответствует кремнию, пики при 670 и 700 см^{-1} — магнетиту и маггемиту [17].

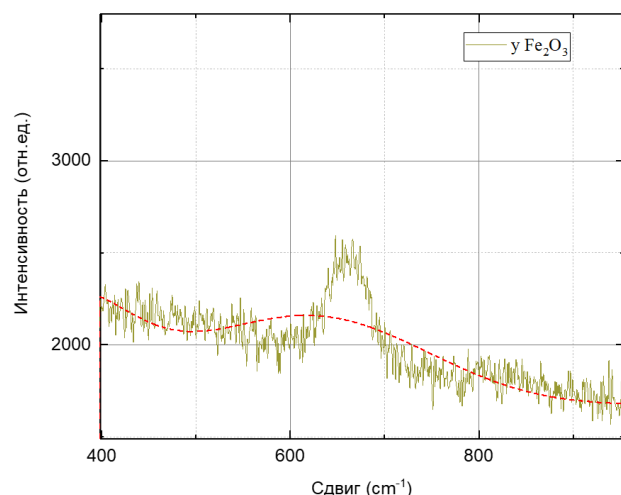


Рис. 7. Спектр КРС для образца Fe_2O_3 при возбуждении с $\lambda_{ex} = 633 \text{ нм}$

5. НАГРЕВ НАНОЧАСТИЦ

В эксперименте по нагреву использовались неизмельченные частицы, на катушки подавалось синусоидальное напряжение амплитудой от 2 до 15 В при 5 А от генератора переменного источника питания. Частота переменного тока — 50 Гц. Измерения температуры проводились с использованием термодатчика ЕТР-02А, предназначенной для работы в диапазоне $-50 \dots + 400^\circ\text{C}$ подключённой к мультиметру с точностью до десятых градуса.

Образцы магнитных жидкостей были помещены в переменное магнитное поле. Опыты проводились в комнате с низкой влажностью при температуре 25°C , что исключало побочное действие окружающей среды на нагрев. Действие переменного магнитного поля оказывалось на протяжении 20 мин, при каждом отдельном измерении, с разными показателями напряжения. Согласно проведенным ранее исследованиям и проведенному анализу работ на данную тематику, максимальная эффективность нагрева переменным магнитным полем достигается, при значениях 4–5 А/м при условии соблюдения критерия Брезовича, согласно которому допустимый параметр магнитного поля и установления максимального его предела, прикладываемого к человеческому телу равен $4.5 \times 10^9 \text{ А/мс}$ [18]. Второй проводимый эксперимент (рис. 8) отличался помещением магнитной жидкости внутрь катушки, это позволило увеличить эффективность магнитного поля при тех же значениях силы тока, и получить нагрев жидкости на 1.5°C .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования на основе синтезированных порошков ферритов были получены магнитные жидко-

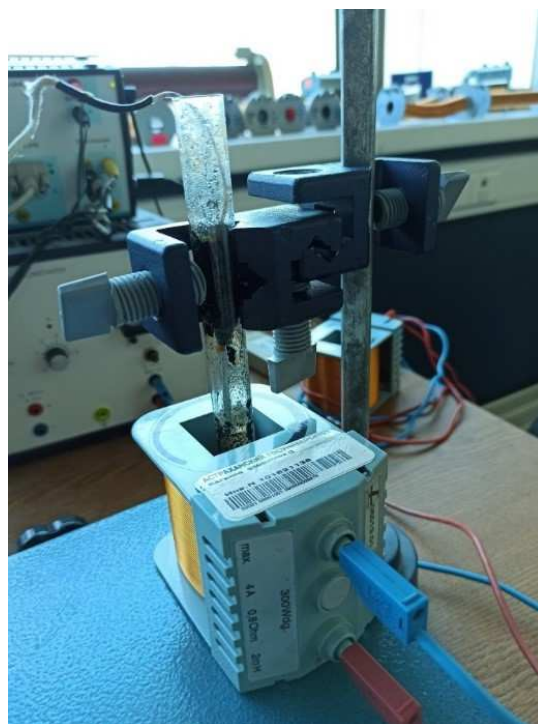


Рис. 8. Внешний вид экспериментальной установки

сти и подобрана подходящая для связки в контейнере основа. Для улучшения характеристик магнитной жидкости было проведено дополнительное измельчение магнитных частиц, входящих в ее состав. Это позволило увеличить содержание частиц размерами 45–200 нм на 45%, что было подтверждено данными сканирующей электронной микроскопии. Уменьшение размеров частиц и замена основы с реополиглиюкина на глицерин позволили увеличить время осаждения магнитной жидкости. Наличие в магнитной жидкости достаточного количества частиц $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, необходимых для обеспечения нагрева за счет магнитного поля, было подтверждено результатами КР-спектроскопии. В работе была предложена схема проведения эксперимента по нагреву, включающая систему катушек, датчиков температуры и магнитного поля.

Авторы выражают благодарность науч. сотруднику учебно-научной лаборатории «Нанотераностика» инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ, PhD Харину А. Ю. за качественные измерения, выполненные на сканирующем электронном микроскопе TESCAN SEM Solutions.

- [1] Хабибуллин В.Р., Степанов Г.В. // ЖФХ. 2019, **93**. С. 1048.
- [2] Chalkidou A., Simeonidis K., Angelakeris M. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 2011. **323**. P. 775.
- [3] Kashevsky B.E., Prokhorov I.V., Kashevsky S.B. // China Particuology. 2007. **5**. P. 84.
- [4] Kashevsky B.E., Kashevsky S.B., Korenkov V.S. et al. // J. Magn. Magn. Mater. 2015. **380**. P. 335.
- [5] Rosensweig R. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2002. **252**(1–3). P. 370.
- [6] Bekovic M., Hamler A. // IEEE Transactions on Magnetics. 2010. **46**, N 2. P. 552.
- [7] Tasci TO., Vargel I., Arat A., Guzel E., Korkusuz P., Atalar E. // Med Phys. 2009. **36**(5). P. 1906.
- [8] Skumiel A., JyzeŹczak A., Timko M. //Int J Thermophys. 2007. **28**. P. 1461.
- [9] <https://uralatom.com>
- [10] Das P., Colombo M., Prospero D. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019. **174**. P. 42.
- [11] Abenojar E., Wickramasinghe S., Bas-Concepcion J., Samia A. // Progress in Natural Science: Materials International. 2016. **26**, Iss. 5. P. 440.
- [12] Shaterabadi Z., Nabiyouni G., Soleymani M. // Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2018. **133**. P. 9.
- [13] Hedayatnasab Z., Abnisa F., Wan Mohd Ashri Wan Daud. // Materials and Design. 2017. **123**. P. 174.
- [14] Deatsch A.L.E., Evans B.A. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. 2014. **354**. P. 163.
- [15] Beik J., Abed Z., Ghoreishi F., Hosseini-Nami S., Mehrzadi S., Shakeri-Zadeh A., Kamran Kamrava S. // Journal of Controlled Release. 2016. **235**. P. 205.
- [16] Laurent S., Dutz S., Urs O. Høfjeli M.M. // Advances in Colloid and Interface Science. 2011. **166**. P. 8.
- [17] Маркин. А. В. Автореферат дис. ... канд. хим. наук. Саратов, 2013, С. 19.
- [18] Brezovich I.A. // Med. Phys. Monogr. 1988. **16**, P. 82.

Prospects for the use of submicron ferrite magnetic particles in oncology

A. A. Laktionov^{1,a}, A. F. Alykova^{1,2,3,4,b}, O. M. Alykova¹, A. V. Rybakov¹, V. V. Smirnov^{1,5}

¹Astrakhan State University, Faculty of Physics, Mathematics and Engineering Technologies, Department of General Physics, Department of Materials Science and Welding Technology
Astrakhan, 414056, Russia

²National Research Nuclear University MEPhI, Engineering Physics Institute of Biomedicine
Department of Semiconductor Quantum Electronics and Biophotonics. Moscow, 115409, Russia

³P. N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119333 Russia

⁴A. M. Prokhorov Institute of General Physics, Russian Academy of Sciences. Moscow, 119991, Russia

⁵Caspian Institute of Sea and River Transport named after general-adm. F.M. Apraksina (branch of FGBOU VO "VGUVT")
Astrakhan, 414014, Russia

E-mail: ^aartemchiklak@mail.ru, ^bafalykova@mephi.ru, ^colga – alykova@mail.ru, ^drybakov_alex@mail.ru, ^esmirnov.v.aspu@mail.ru

In recent years, the possibility of using magnetic nanoparticles to ensure the transfer of medicines to areas affected by malignant neoplasms has attracted much attention of researchers. Such a solution can be organized by placing the nanodose of the drug in a polymer or protein shell with the addition of ferrite nanoparticles with high values of coercive force. In this case, it becomes possible to control the release of the drug due to local heating by a magnetic field. The paper considers the possibility of obtaining nanoscale ferrite particles for inclusion in such nanocontainers and experiments on their heating by an alternating magnetic field as part of various biocompatible suspensions. Particle sizes before and after machining in a high-energy ball mill were measured using scanning electron microscopy. The resulting nanoparticles were mixed with biologically compatible liquids such as rheopolyglucine and glycerin with the addition of polyethylene glycol. The chemical composition of the suspension was confirmed by Raman spectroscopy. During the experiments, the authors measured the deposition time of ferrite particles in suspensions. The resulting magnetic fluids were placed in an alternating magnetic field to determine the possibility of their heating. The results of the experiments allow us to talk about the prospects of using this technology to create nanocontainers.

PACS: 87.50.Mn.

Keywords: biophysics, nanoparticles, medical physics, magnetic field, nanocontainers.

Received 20 May 2022.

Сведения об авторах

1. Лактионов Артем Алексеевич — студент бакалавриата 3-го курса обучения, инженер; e-mail: artemchiklak@mail.ru.
2. Алыкova Алида Файзрахмановна — канд. физ.-мат. наук, ассистент; e-mail: afalykova@mephi.ru.
3. Алыкova Ольга Михайловна — канд. пед. наук, доцент, доцент кафедры общей физики, e-mail: olga-alykova@mail.ru.
4. Рыбаков Алексей Владимирович — канд. физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник, и.о. директора физико-математического института, доцент; e-mail: rybakov_alex@mail.ru.
5. Смирнов Владимир Вячеславович — доктор пед. наук, доцент, зав. кафедрой; e-mail: smirnov.v.aspu@mail.ru.