



УДК 616-03

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАГРЕВА НАНОЧАСТИЦ  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  ДЛЯ МАГНИТНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ И МРТ****М.А. Брылева<sup>1</sup>, [marina-evsukova@mail.ru](mailto:marina-evsukova@mail.ru), О.Е. Положенцев<sup>2</sup>, [olegpolozhetsev@mail.ru](mailto:olegpolozhetsev@mail.ru)**

Донской государственный технический университет (ДГТУ), г. Ростов-на-Дону

Южный Федеральный университет (ЮФУ), г. Ростов на Дону

Магнитная гипертермия наночастиц потенциально является перспективным методом лечения онкологических заболеваний. Гибель опухолевых клеток осуществляется за счет нагрева магнитных наночастиц до температур 41–47°C, распределенных в опухоли, под действием внешнего переменного магнитного поля. Эффективность и применимость метода магнитной гипертермии можно повысить за счет улучшения магнитных характеристик наночастиц. В данной работе представлено исследование магнитных свойств и моделирование нагрева наночастиц на основе смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$ . Допирование наночастиц ферритов ионами  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  приводит к улучшению их магнитных свойств, понижению точки Кюри до терапевтических температур (45–50°C). Допированные ионами  $\text{Gd}^{3+}$  наночастицы феррита могут также использоваться как контрастное средство в МРТ.

**Ключевые слова:** Эффективность нагрева, магнитные наночастицы, магнитная гипертермия, эффект допирования, гадолиний, цинк.

**HEATING EFFICIENCY OF  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  NANOPARTICLES FOR MAGNETIC HYPERTHERMIA AND MRI****Bryleva M.A.<sup>1</sup>, Polozhentsev O.E.<sup>2</sup>**

Don State Technical University, Rostov-on-Don, Russia

Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Magnetic nanoparticle hyperthermia is potentially a promising cancer treatment technique. Hyperthermia destroys cancer cells by raising the tumor temperature to a 41–47°C range by the heating of magnetic nanoparticles distributed in a tumor by an alternating magnetic field. The effectiveness and applicability of the magnetic hyperthermia can be enhanced by improving the magnetic characteristics of the nanoparticles. This paper presents a study of the magnetic properties and modeling of the heating dissipation of mixed ferrite  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  nanoparticles. Doping with  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  ions of ferrite nanoparticles leads to an improvement in their magnetic properties, lowering the Curie point to therapeutic temperatures (45–50°C).  $\text{Gd}^{3+}$  doped ferrite nanoparticles can also be used as a contrast agent in MRI.

**Keywords:** Heating efficacy, magnetic nanoparticles, magnetic hyperthermia, doping effect, gadolinium, zinc.

Одним из перспективных способов терапии в онкологии является метод локальной магнитной гипертермии с использованием магнитных наночастиц и внешнего переменного магнитного поля. Метод локальной магнитной гипертермии заключается в адресной доставке магнитных наночастиц (далее МНЧ) в «ткань-мишень» (злокачественная опухоль) и их локальном нагреве в области распределения под действием внешнего переменного магнитного поля (далее ПМП) [1–5]. Ткань-мишень, подвергаясь воздействию высоких температур, либо непосредственно разрушается (термическая абляция с температурой выше 47°C), либо становится более восприимчивыми к другим методам лечения (термическая активация в температурных диапазонах 41–45°C).

Химический состав и структура материала во многом определяют магнитные свойства коллоидных наночастиц и их характеристики нагрева при действии ПМП. Например, намагниченность насыщения ( $M_s$ ) широко используемых для



биомедицинских применений наночастиц магнетита, маггемита и феррита марганца составляет  $\sim 92 \text{ emu/g}$ ,  $\sim 80 \text{ emu/g}$ ,  $\sim 110 \text{ emu/g}$ , соответственно. Варьируя химический состав и структуру наночастиц возможно получать магнитные наночастицы с более высокими характеристиками нагрева. Замещение ионов  $\text{Fe}^{2+}$  немагнитными ионами  $\text{Zn}^{2+}$  приводит к смешанной ферритовой фазе такой как  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})\text{Fe}_2\text{O}_4$ . При  $x \leq 0,4$  ионы  $\text{Zn}^{2+}$ , занимающие тетраэдрические позиции, снижают антиферромагнитные взаимодействия между ионами  $\text{Fe}^{3+}$ , что приводит к увеличению намагниченности для Zn-легированной системы [2]. При более высоких уровнях замещения  $\text{Zn}^{2+}$  антиферромагнитные взаимодействия между ионами  $\text{Fe}^{3+}$  становятся доминирующими, а результирующая намагниченность уменьшается. Легирование ионами  $\text{Zn}^{2+}$  также приводит к другому важному эффекту снижению температуры Кюри ( $45\text{--}100^\circ\text{C}$ ), температуры ферро-парамагнитного перехода и получению магнитных наночастиц с настраиваемой температурой Кюри (в районе температур  $45\text{--}50^\circ\text{C}$ ), что очень важно для гипертермических технологий на живых тканях.

Исследуется также влияние на магнитные свойства допирование редкоземельными элементами (Gd, Eu, Sm и др.) [3]. Ион гадолиния  $\text{Gd}^{3+}$  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 ( $T_1 \sim 10^{-9}\text{с}$ ), обычно используемого в медицинской МРТ. Сферические наночастицы магнетита, допированные Gd(10%) ( $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{:Gd}(10\%)$ ) имеет более высокую намагниченность и эффективность нагрева в два раза больше по сравнению с ее нелегированным аналогом наночастицами магнетита  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  со значениями 438,6 и 189,6 Вт/г, соответственно [4]. Эти результаты демонстрируют важность изменения химического состава магнитных материалов для усиления их намагниченности, что эффективно приводит к увеличению характеристик нагрева в магнитной гипертермии.

Целью данной работы является исследование влияния эффектов замещения железа немагнитными ионами  $\text{Zn}^{2+}$  и допирования редкоземельным элементом  $\text{Gd}^{3+}$  наночастиц магнетита на их магнитные и гипертермические характеристики. Объектами исследования являлись наночастицы смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$ , полученные сольвотермальным синтезом.

**Синтез наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$ .** Для получения магнитных наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  использовался сольвотермальный метод синтеза в химическом реакторе. Для получения  $\sim 170\text{--}200$  мг наночастиц требуется:

1) Растворить 2 г полиэтиленгликоля (ПЭГ-1000) в качестве поверхностно-активного вещества (стабилизатора) в 40 мл этиленгликоля (ЭГ) при постоянном перемешивании на магнитной мешалке (при температуре  $50^\circ\text{C}$ , количество оборотов 1000 rpm) до образования прозрачного раствора.

2) Затем к раствору в зависимости от выбранных концентраций добавить 4,0 ммоль хлорида железа(III) ( $\text{FeCl}_3$ ) ( $M_{(\text{FeCl}_3)} = 162,2060$  г/моль), хлорид гадолиния(III) ( $\text{GdCl}_3$ ) ( $M_{(\text{GdCl}_3)} = 263,6090$  г/моль) и хлорид цинка(II) ( $\text{ZnCl}_2$ ) ( $M_{(\text{ZnCl}_2)} = 136,2960$  г/моль). Наконец, к смеси для стабилизации электростатического заряда медленно добавить 10,0 ммоль тригидрата ацетата натрия ( $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ) ( $M = 136,08$  г/моль).



3) Затем смесь перемешивали на магнитной мешалке (при температуре 50°C, количество оборотов 1000 rpm) до образования гомогенного темно-коричневого раствора.

4) Далее получившийся раствор переливали в тефлоновый стаканчик (емкость 100 мл) химического реактора и герметизировали.

5) Кристаллизацию проводили в химическом реакторе Berghof BR-200 при температуре 200°C в течение 20 часов и непрерывном перемешивании на магнитной мешалке (количество оборотов 1000 rpm).

6) Затем реактору давали остыть, раствор охлаждался до комнатной температуры.

7) Получившийся черный осадок отделяли от раствора с помощью магнитной сепарации, промывали несколько раз дистиллированной водой и высушивали в течение нескольких часов в вакуумном сушильном шкафу при температуре 60°C.

Для удобства представления результатов, синтезированные образцы пронумерованы S1-S5, в таблице 1 представлены наименования образцов, их состав и концентрация элементов.

Таблица 1. – Наименования образцов, их химический состав и концентрации элементов в синтезированных наночастицах смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  ( $x = 0.0, 0.1, 0.5, 1.0$ ;  $y = 0.0, 0.02, 0.05$ ).

| Образец | Химический состав                                                                      | Концентрации        |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| S1      | $\text{Fe}_3\text{O}_4$                                                                | ( $x=0.0, y=0.0$ )  |
| S2      | $\text{Gd}_{0.1}\text{Fe}_{2.9}\text{O}_4$                                             | ( $x=0.0, y=0.05$ ) |
| S3      | $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$                                                              | ( $x=1.0, y=0.0$ )  |
| S4      | $(\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_{0.5})^{2+}(\text{Gd}_{0.1}\text{Fe}_{1.9})^{3+}\text{O}_4$ | ( $x=0.5, y=0.05$ ) |
| S5      | $(\text{Zn}_{0.1}\text{Fe}_{0.9})^{2+}(\text{Gd}_{0.1}\text{Fe}_{1.9})^{3+}\text{O}_4$ | ( $x=0.1, y=0.05$ ) |

Далее высушенные порошки черного цвета использовались для анализа кристаллической структуры и размеров наночастиц (XRD на дифрактометре D2 PHASER (Bruker Corp., Germany)), магнитных свойств (VSM на магнитометре VSM модель 7404 (LakeShore Cryotronics, USA)). Коллоидный водный раствор наночастиц в концентрации 1 мг/мл использовался для определения гидродинамического радиуса наночастиц и диапазона распределения по размерам (DLS на анализаторе размера частиц NANO-Flex (MicroTrac GmbH, Germany)). Для измерения гипертермических характеристик полученных наночастиц использовался коллоидный водный раствор наночастиц в концентрации 2 мг/мл.

Характеристики нагрева (гипертермические характеристики) МНЧ под действием ПМП измерялись с использованием установки для исследования характеристик магнитной локальной гипертермии LocalHyperThermLabUnit TOR 04/16 (ООО «Наноматериалы», Россия). Принцип работы установки основан на получении магнитного поля внутри соленоида, по виткам которого протекает электрический ток заданной частоты. Генератор обеспечивает термостабилизацию отсека, в который помещаются образцы. Кюветы с образцами коллоидных растворов магнитных наночастиц размещаются в отсеке внутри соленоида. Установка позволяет получать магнитное поле с амплитудой от 2 до 20 мТл (~16 кА/м) с частотой 218-220 кГц. Для детектирования температуры раствора в кювете используется чувствительные ИК датчики.



**Механизмы нагрева магнитных наночастиц при приложении переменного магнитного поля.** Приложение переменного магнитного поля 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 различных механизмов тепловых потерь: гистерезисные потери (в многодоменных МЧ размеров от ~ 70-100 нм до 1 мкм), релаксационные потери (релаксации Нееля и Броуна в однодоменных и суперпарамагнитных НЧ). Относительная доля каждого механизма в основном определяется размерами магнитных частиц, магнитной анизотропией, а также вязкостью жидкости [5].

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 наночастицы подвергаются воздействию ПМП определенной амплитуды и частоты. Образцы помещаются в теплоизолированный контейнер, чтобы избежать потерь тепла в окружающую среду во время измерения, а SAR рассчитывается по производной температуры по времени в момент времени  $t = 0$ , как в формуле (1),

$$SAR = \frac{CV_s}{m_{MNP}} \left. \frac{dT}{dt} \right|_{t=0}, \quad (1)$$

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:

$$C = C_{p,d} m_d + C_{p,NP} m_{NP}, \quad (2)$$

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  $T(t)$ :

$$T(t) = T_{нач} + \Delta T_{макс} (1 - e^{-\frac{t}{\tau}}), \quad (3)$$

где  $T_{нач}$  - начальная температура,  $\Delta T_{макс}$  - значение температуры в установившемся состоянии (при  $t \rightarrow \infty$ ),  $\tau$  - постоянная времени нагрева. Будет рассчитываться  $\Delta T_{max}$  и постоянная времени  $\tau$ , которая соответствует времени, когда мгновенное значение температуры достигает ~63% от конечной температуры нагрева магнитной жидкости. Через промежуток времени равный  $5\tau$  можно считать, что система достигла устойчивого состояния близкой к  $\Delta T_{max}$ .

**Результаты и обсуждение.** С помощью рентгеновской дифракции (XRD) была определена структура и размеры кристаллитов синтезированных наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(Zn_xFe_{1-x})(Gd_yFe_{1-y})_2O_4$ . На рисунке 1 представлены рентгенограммы синтезированных образцов. По данным рентгеновской дифракции наночастицы имеют структуру шпинели, характерную для магнетита ( $Fe_3O_4$ ) и ферритов состава  $MeFe_2O_4$  (где  $Me$  - двухвалентный ион переходного металла,



например  $\text{Zn}^{2+}$ ). В таблице 2 представлены средние размеры кристаллитов, составляющие полученные наночастицы, рассчитанные по формуле Дебая-Шеррера. На рисунке 2 представлены петли магнитного гистерезиса синтезированных наночастиц, по которым были определены магнитных характеристики наночастиц (намагниченность насыщения  $M_s$ , коэрцитивная сила  $H_C$ ), данные значения представлены в таблице 2. Максимальная намагниченность насыщения для образцов составляет 82.3  $\text{emu/g}$  для образца S2 допированных гадолинием (10%) наночастиц магнетита ( $\text{Gd}_{0.1}\text{Fe}_{2.9}\text{O}_4$ ), а наименьшая составляет 63.5  $\text{emu/g}$  для образца S3 феррита цинка ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ ).

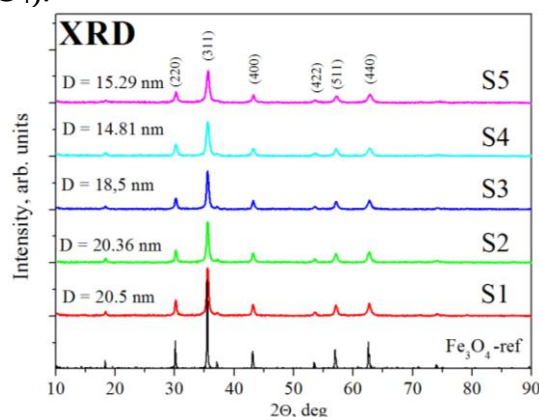


Рис.1. – Рентгенограммы синтезированных наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  (образцы S1-S5)

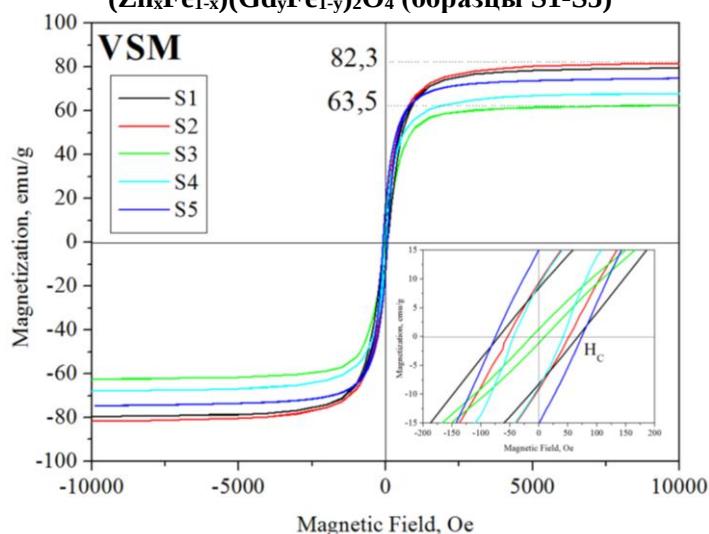


Рис. 2. – Петли магнитного гистерезиса для наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  (образцы S1-S5)

С помощью динамического рассеяния света (DLS) были измерены гистограммы распределения по размерам (гидродинамический радиус) синтезированных коллоидных наночастиц, покрытых полиэтиленгликолем (ПЭГ-1000). На рисунке 3 представлены гистограммы распределения по размерам. В таблице 2 представлены средние гидродинамические радиусы и разброс размеров.

На рисунке 4 представлены зависимости температуры нагрева водного раствора наночастиц в концентрации 2  $\text{мг/мл}$  от времени приложения переменного магнитного поля (218  $\text{кГц}$ , 20  $\text{мТл}$ , 60  $\text{мин}$ ). Из этих данных рассчитаны гипертермические характеристики, которые представлены в таблице 2.

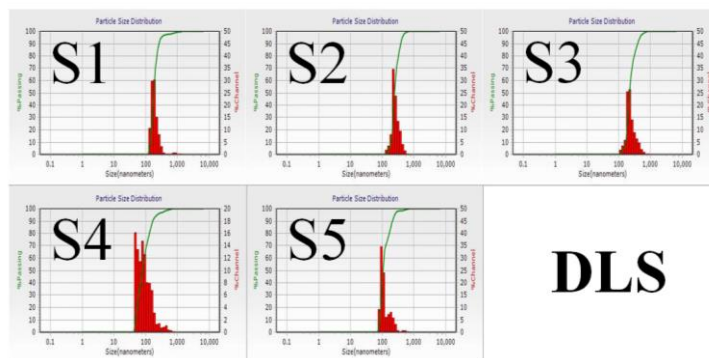


Рис. 3. – Гидродинамические размеры наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  (образцы S1-S5)

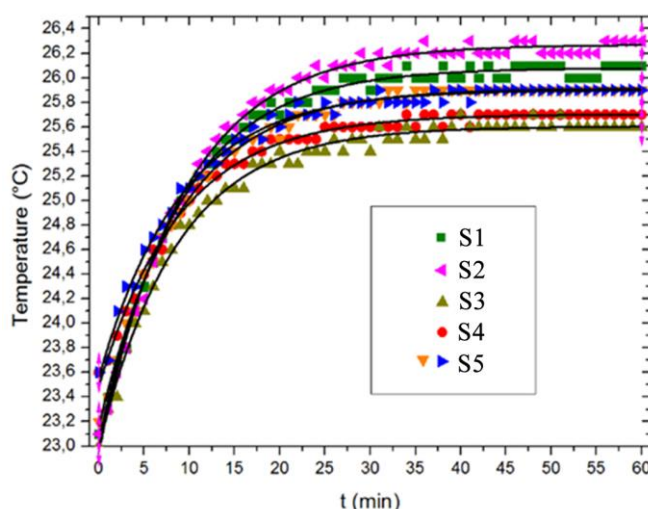


Рис. 4. – Зависимость температуры нагрева водного раствора магнитных наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  (образцы S1-S5) в концентрации 2 мг/мл от времени приложения переменного магнитного поля (218 кГц, 20 мТл).

Таблица 2. – Наименования, состав и средние размеры кристаллитов синтезированных наночастиц смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$  ( $x = 0.0, 0.1, 0.5, 1.0$ ;  $y = 0.0, 0.02, 0.05$ ).

| Образец | Размер наночастиц по XRD, нм | Гидродинамический размер, нм | $M_s$ , emu/g | $H_c$ , Oe | SAR, W/g | ILP, $\text{nHm}^2/\text{kg}$ |
|---------|------------------------------|------------------------------|---------------|------------|----------|-------------------------------|
| S1      | 20.5                         | $160 \pm 50$                 | 79.4          | 66         | 5.1      | 0.58                          |
| S2      | 20.36                        | $240 \pm 130$                | 82.3          | 50         | 6.25     | 0.73                          |
| S3      | 18.5                         | $220 \pm 150$                | 63.5          | 10         | 3.4      | 0.39                          |
| S4      | 14.81                        | $100 \pm 80$                 | 67.8          | 41         | 3.8      | 0.44                          |
| S5      | 15.29                        | $100 \pm 30$                 | 74.9          | 74         | 4.9      | 0.56                          |

Из полученных данных видно, что величина удельного коэффициента поглощения SAR, рассчитанного по формуле (1), для коллоидного раствора наночастиц магнетита (образец S1) составляет 5.1 W/g (при 218 кГц, 20 мТл), для допированных гадолинием (10%) наночастиц магнетита ( $\text{Gd}_{0.1}\text{Fe}_{2.9}\text{O}_4$ ) - 6.25 W/g, наименьший SAR составляет 3.4 W/g, соответствует образцу феррита цинка



( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ ) (образец S3). В таблице 2 представлены значения удельного коэффициента поглощения SAR и собственной мощности потерь ILP для всех синтезированных образцов.

**Заключение.** В настоящей работе были синтезированы методом сольвотермального синтеза в реакторе магнитные наночастицы смешанной ферритовой фазы  $(\text{Zn}_x\text{Fe}_{1-x})(\text{Gd}_y\text{Fe}_{1-y})_2\text{O}_4$ . Были определены физико-химические характеристики магнитных наночастиц (структура, размеры магнитного ядра, гидродинамические размеры, магнитные характеристики). Также были определены гипертермические характеристики (SAR, ILP) синтезированных магнитных наночастиц. Допирование наночастиц магнетита гадолинием в концентрации (10%) увеличивает намагниченность насыщения и гипертермические характеристики (SAR, ILP). Замещение двухвалентного железа двухвалентным ионом цинка наоборот привело к уменьшению намагниченности насыщения и гипертермических характеристик.

*Исследование выполнялось при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-32-01029.*

#### Список цитируемой литературы

1. Ortega D. and Pankhurst Q.A. // Nanoscience, 2013, 1, 60–88.
2. Hedayatnasab Z., Abnisa F., Daud W. // Materials and Design 123 (2017) 174–196.
3. Beik J., Abed Z., Ghoreishi F.S., et al // Journal of Controlled Release 235 (2016) 205–221.
4. Périgo E.A., Hemery G., Ortega O.D., et al // Applied Physics Reviews 2, 041302 (2015).
5. Ortega D. and Pankhurst Q.A., ed. P. O'Brien (Cambridge) 2013, p. 60–88.

© М.А. Брылева, О.Е. Положенцев, 2019