



Пьянков Владимир Федорович

**РАЗРАБОТКА ТАРГЕТНОЙ КОМПОЗИЦИИ НА БАЗЕ
НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА ДЛЯ МАГНИТОРЕЗОНАНСНОЙ
ГИПЕРТЕРМИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК**

2.6.5 – Порошковая металлургия и композиционные материалы
1.3.12 – Физика магнитных явлений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», и в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский федеральный университет».

Научный руководитель: доктор физико-математических наук, доцент

Столяр Сергей Викторович

Научный консультант: кандидат технических наук

Ли Оксана Анатольевна

Официальные оппоненты:

Семиров Александр Владимирович – доктор физико-математических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный университет», кафедра физики, заведующий кафедрой;

Харин Евгений Васильевич – кандидат технических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук, лаборатория конструкционных сталей и сплавов им. Академика Н.Т. Гудцова (№7), старший научный сотрудник.

Ведущая организация:

«Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук ("ИМСС УрО РАН"), г. Пермь

Защита состоится «28» февраля 2024 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.404.02, созданного на базе Сибирского федерального университета, по адресу: 660074, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, 26, УЛК 112.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского федерального университета и на сайте <http://www.sfu-kras.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Карпов Игорь Васильевич

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В настоящее время активно разрабатываются новые подходы для синтеза магнитных оксидов в виде порошковых наноматериалов с целью модификации их структуры и свойств. Интерес к данному направлению исследований обусловлен уникальными магнитными характеристиками наночастиц порошков и широким спектром их применения в катализе [1], электронике [2], биомедицине.

Одним из приоритетных направлений биомедицины является лечение онкологических заболеваний, занимающих второе место (порядка 16,1%) по процентному соотношению среди ненасильственных смертей [3]. Современные методы лечения – лучевая и химиотерапия – имеют ограниченную эффективность и серьезные побочные эффекты, связанные с высоким уровнем воздействия, используемым при лечении онкозаболеваний. Для снижения дозы воздействия и увеличения эффективности терапии ведутся исследования по применению гипертермии (повышения локальной температуры выше 41°C) в качестве вспомогательной терапии, усиливающей действие основного способа лечения [4]. Используются следующие способы гипертермии: ультразвуковая, электромагнитная (СВЧ-диапазон, УВЧ-диапазон), лазерная и магнитная. Общий недостаток используемых подходов – это недостаточная локализация области нагрева, а также высокая мощность, необходимая для нагрева биологических тканей. Использование наноструктур в роли медиаторов нагрева частично решает эти проблемы [5,6], позволяя снижать необходимую для нагрева мощность и локализовать область воздействия.

При магнитной гипертермии, основанной на тепловыделении в результате перемагничивания магнитных порошков, используют переменные магнитные поля частотой ~ 100 кГц и амплитудой ~ 100 Э. Механизмы перемагничивания магнитных наночастиц (гистерезисные потери, неелевское вращение, броуновское вращение), приводящие к их нагреву, определяются прежде всего их размерами [5,7–9]. Скорости нагрева при перемагничивании зависят от амплитуды и частоты используемого магнитного поля и составляют ~ 1 К/с[7].

Расширяя частотный диапазон магнитной гипертермии, можно указать на еще один возможный способ нагрева – с помощью ферромагнитного резонанса (ФМР)[10]. Явление ФМР заключается в способности ферромагнетика поглощать энергию СВЧ-поля при совпадении частоты прецессии вектора намагниченности M вокруг внешнего магнитного поля H с частотой СВЧ-поля ω . Необходимо отметить крайне малое число экспериментальных работ, посвященных изучению нагрева при ФМР и поиску приложений этого эффекта. Предлагается использовать ФМР для размагничивания магнитных фаз в минералах в результате их нагрева [7,11], использовать для термообработки металлических покрытий и прессованных магнитных порошков [12]. В работах [8,13,14] высказывалась идея использовать явление ФМР в биомедицине для лечения онкологических заболеваний.

Получение порошковых систем, способных к нагреву в режиме ФМР, исследование структуры и магнитных свойств частиц в этих системах представляется новой и интересной задачей для биомедицинских исследований. Для снижения токсичности магнитных порошков и в качестве защиты от деградации наночастиц могут

быть использованы такие биосовместимые покрытия как хитозан, полиэтиленгликоль, тетраэтилортосиликат (TEOS) и 3-аминопропилтриэтоксисилан (APTES) и др. [9,15–18]. Одним из требований к медиаторам нагрева является возможность их доставки к целевым клеткам. Решить это можно функционализацией поверхности магнитных наночастиц аптамерами - одноцепочечными последовательностями олигонуклеотидов [19,20]. Подобная функционализация позволит придать наночастицам необходимые свойства, такие как способность к высокоспецифическому взаимодействию с «мишенями», в качестве которых выступают опухолевые клетки [21].

Задача создания порошков, способных нагреваться в режиме ферромагнитного резонанса и эффективно связываться с целевыми клетками, является комплексной: состоит из получения, изучения структуры и магнитных свойств наночастиц, их поведения в условиях ферромагнитного резонанса, выбора метода модификации поверхности наночастиц, способа таргетизации, обеспечивающего высокоспецифичную связываемость с целевыми клетками.

Цель работы: Разработка состава и технологии получения таргетной композиции в виде основы из наночастиц оксида железа с композиционным инертным покрытием с возможностью адресной доставки для магниторезонансной гипертермии опухолевых клеток.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Получение, изучение структуры и магнитных свойства порошковых систем на основе оксидов железа и их нагрева в режиме ферромагнитного резонанса.
2. Исследование влияния частотно-полевых характеристик порошковых систем на основе оксидов железа на механизм поглощения СВЧ-энергии в режиме ФМР.
3. Разработка таргетной композиции на базе наночастиц оксида железа и ее исследование методом ФМР.
4. Проведение биологических испытаний таргетной композиции на клетках модельной опухоли в условиях ФМР-гипертермии.

Объектом исследования являются магнитные порошки ферригидрата, гематита, маггемита, и феррита никеля и феррита кобальта до и после отжига.

Предмет исследования — изучение эффективности нагрева магнитных порошков в условиях ферромагнитного резонанса и возможность создания на их базе таргетной композиции.

Методы исследования

Решение поставленных задач осуществлялось с использованием современных сертифицированных методов исследования и оборудования с применением аналитических и численных методов, отвечающих требованиям современной экспериментальной физики и биологии.

Исследование свойств образцов проводилось на просвечивающем электронном микроскопе (Hitachi HT7700), вакуумном Фурье-спектрометре (VERTEX 80V), спектрометре (МС-1104Em), вибрационном магнитометре [22], спектрометре (ELEXSYS 560), жизнеспособность клеток опухоли измеряли на проточном цитометре (CytoFlex). В работе использовали аптамеры FAS9, меченные флуоресцеином,

комплементарные к клеткам асцитной карциномы Эрлиха, предоставленные Лабораторией цифровых управляемых лекарств и тераностики, ФИЦ КНЦ СО РАН.

Положения, выносимые на защиту

1. В режиме ферромагнитного резонанса величина и скорость нагрева частиц на основе оксидов железа определяется величиной намагниченности насыщения (M_s). Приращение температуры линейно зависит от квадрата напряженности магнитной составляющей (h^2) СВЧ поля.

2. На примере феррита кобальта (CoFe_2O_4) экспериментально реализован нагрев магнитных нанопорошков за счет естественного ферромагнитного резонанса. Показана возможность оптимизировать генерацию тепла путем только СВЧ-накачки в поле анизотропии частиц.

3. Для феррита никеля NiFe_2O_4 с размером частиц 4 нм, находящегося в суперпарамагнитном состоянии, определена релаксационная частота f_{rel} , при которой осуществляется смена режима поглощения энергии СВЧ поля. При $f > f_{rel}$ реализуется резонансный режим поглощения энергии. В случае $f < f_{rel}$ – релаксационный. При $f = f_{rel}$ ширина линии Δf характеризуется минимальными значениями.

4. Изготовленная таргетная композиция $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$ способна эффективно связываться с целевыми клетками. В сравнительных экспериментах на образцах *in vitro* доказано, что использование указанной композиции в ФМР-гипертермии является перспективным методом снижения жизнеспособности опухолевых клеток определённых типов.

Достоверность научных результатов

Представленные в работе экспериментальные исследования были проведены с использованием современных и апробированных методик. Результаты, представленных в диссертации, не противоречат экспериментальным и теоретическим данным других исследователей, опубликованным в открытой печати.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в следующем:

1. На примере изготовленных методом химического осаждения порошков феррита кобальта (CoFe_2O_4) показано, что, нагрев порошков может происходить за счет естественного ферромагнитного резонанса, в отсутствие постоянного магнитного поля. Данный эффект продемонстрирован на свежеприготовленных порошках с размером частиц 4 нм, а также на порошках после термообработки с размером частиц 20 нм.

2. Для изготовленного методом химического осаждения порошка феррита никеля (NiFe_2O_4) с размером частиц 4 нм, находящегося в суперпарамагнитном состоянии, определена релаксационная частота f_{rel} , при которой осуществляется смена режима поглощения энергии СВЧ поля. При $f > f_{rel}$ реализуется резонансный режим поглощения энергии. В случае $f < f_{rel}$ – релаксационный.

3. Изготовленная таргетная композиция $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$ способна эффективно связываться с целевыми клетками. ФМР-гипертермия с использованием данной композиции снижает жизнеспособность опухолевых клеток.

Личный вклад автора

Автором в представленной работе проведен анализ литературных данных по тематике исследования. Получены методом химического осаждения порошки маггемита, феррита никеля и феррита кобальта. Проведен отжиг порошков феррита

никеля и феррита кобальта. Измерены кривые ФМР изучаемых порошков. Была проведена модификация частиц магнетит-маггемитового ряда оболочкой из оксида кремния. Модифицированные частицы были функционализированы аптамерами. Проведено исследование жизнеспособности опухолевых клеток методами цитометрического анализа с использованием флуоресцентных красителей. Задачи экспериментальных исследований по диссертационной работе сформулированы научным руководителем. Обсуждение и интерпретация полного набора экспериментальных данных проводились совместно с научным руководителем и соавторами публикаций.

Научно-практическая значимость работы

1. Полученные в работе результаты позволяют расширить представления о возможном использовании ферромагнитного резонанса магнитных порошковых систем. Применение они могут найти в области биомедицины, экспериментальной онкологии.

2. Создана таргетная композиция (γ -Fe₂O₃/SiO₂/NH₂/FAS9) для нагрева в режиме ФМР, способная эффективно связываться с опухолевыми клетками.

3. В Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» проведены биологические испытания таргетной композиции на базе оксида железа, которые продемонстрировали снижение жизнеспособности клеток модельной опухоли, что позволяет рекомендовать ее в качестве перспективного материала в области экспериментальной онкологии.

Диссертация соответствует паспорту специальности 2.6.5 – Порошковая металлургия и композиционные материалы, входящей в номенклатуру диссертационного совета Д 24.2.404.02, и указанным в нем областям исследований: изучение структуры и свойств порошковых, композиционных материалов, покрытий и модифицированных слоев на полуфабрикатах и изделиях, исследование процессов направленной кристаллизации изделий из порошковых и композиционных материалов, разработка технологий и оборудования, а также паспорту специальности 1.3.12 – Физика магнитных явлений и указанным в нем областям исследований: использование явлений, связанных с взаимодействием различного рода электромагнитных излучений и потоков элементарных частиц с магнитными моментами вещества или его структурных составляющих: атомов, атомных ядер, электронов (парамагнитный, ферромагнитный, ядерный магнитный, ядерный гамма резонансы и др.) в технике, медицине, биологии и др.

Апробация работы и публикации

Результаты работы докладывались на следующих конференциях:

Magnetic Resonance and its Applications. Proceedings 17th International School-Conference. (2020); 8 Euro-Asian Symposium “Trends in MAGnetism”. (2022); International Conference APRICOT. (2023); Труды 17 Международного симпозиума Нанозифика и наноэлектроника. (2023); Междисциплинарная конференция молодых ученых ФИЦ КНЦ СО РАН (КМУ-26). (2023).

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ: 4 статьи в периодических изданиях по списку ВАК (Материаловедение, Физика металлов и

металловедение, ФТТ), 1 статья в зарубежном журнале (AIP Advances) и 7 работ в сборниках тезисов (трудов) международных и всероссийских научных конференций и симпозиумов. Принята в печать в журнал Физика металлов и металловедение 1 статья. Подана заявка на патент.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения и списка цитируемой литературы; включает 124 страницы текста, 49 рисунков, 8 таблиц. Библиографический список содержит 174 наименования.

Основное содержание диссертации

Во введении кратко обоснована актуальность выбранной тематики, сформулированы цели исследования и указаны задачи, решение которых необходимо для выполнения работы, показаны научная новизна и практическая значимость проведенных исследований, а также приведены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы по исследованию гипертермии. Рассмотрены основные виды гипертермии: магнитная, ультразвуковая, электромагнитная (СВЧ-диапазон, УВЧ-диапазон), лазерная. Показано сочетание нескольких способов гипертермии, а также описано применение магнитного резонанса для нагрева порошковых систем. Описаны порошки, используемые для гипертермии, и показано, что они критически влияют на эффективность нагрева в зависимости от используемого материала и его свойств. Приведен обзор модельной опухоли - асцитной карциномы Эрлиха, используемой в области экспериментальной онкологии.

Во второй главе описаны применяемые способы синтеза магнитных наночастиц: ферригидрата биогенного происхождения [23], гематита, маггемита, феррита никеля и феррита кобальта. Порошки ферритов изготавливались методом химического осаждения. Феррит кобальта и феррит никеля подвергались термоотжигу при 700°C в течение 5 часов.

Далее рассмотрены используемые в работе экспериментальные методы измерений физико-химических и магнитных параметров наночастиц. В параграфе 2.2.1 рассматриваются принципы электронной просвечивающей микроскопии для анализа формы и размера исследуемых магнитных наночастиц. В параграфе 2.2.2 описан метод мессбауэровской спектроскопии, применяемый для аттестации изготовленных порошков. Вибрационная магнитометрия описывается в параграфе 2.2.3. Параграф 2.2.4 посвящен явлению ФМР.

Мгновенное значение вектора намагниченности M в магнитном поле H_{eff} описывается уравнением Ландау-Лифшица-Гильберта:

$$\dot{M} = -\gamma M \times H_{eff} - \frac{\gamma\alpha}{M} M \times (M \times H_{eff}) \quad (1)$$

где γ – гиромагнитное соотношение, α – параметр затухания, связанный с временем релаксации (τ), необходимым для затухания прецессии вектора намагниченности:

$$\tau^{-1} = 2\pi f_{rel} = \alpha\gamma H_{eff} \quad (2)$$

где f_{rel} – частота релаксации. В случае, когда на намагниченность M кроме постоянного поля H действует СВЧ-поле с частотой f и амплитудой h , ортогонально полю H , возможно резонансное поглощение энергии СВЧ-поля ферромагнетиком. Магнитная восприимчивость $\chi = m/h$ является комплексной величиной $\chi = \chi' + i\chi''$. Мнимая компонента магнитной восприимчивости χ'' вблизи частоты f , при которой происходит поглощение СВЧ энергии ферромагнетиком, будет иметь максимальное значение. При частотах $f > f_{rel}$ осуществляется резонансное поглощение СВЧ энергии ($\alpha \sim 0.1 \ll 1$). При $f < f_{rel}$ действуют релаксационные механизмы поглощения ($\alpha > 1$). В режиме ФМР для случая сферического ферромагнетика $\chi''_{res} \approx \frac{1}{2} \frac{\gamma' M_s}{\alpha f}$, где $\gamma' = \gamma/2\pi \approx 2,8$ МГц/Э. Поглощение энергии сферической частицей объемом V в единицу времени определяется выражением $Q = 2\pi f \frac{V}{2} \chi'' h^2$. Предполагая, что вся поглощаемая СВЧ энергия наночастиц идет на нагрев, можно записать уравнение теплового баланса: $Cm\Delta T = Q\Delta t$, которое позволяет установить связь между скоростью возрастания температуры и характеристиками частицы:

$$dT/dt = h^2 \gamma' M_s / 4C\rho a, \quad (3)$$

где ρ – плотность, C – удельная теплоемкость.

В параграфе 2.3 рассматривается способ измерения нагрева наночастиц в режиме ФМР, для чего использовали термопару Т-типа: материал положительного электрода – медь (Cu), отрицательного электрода – сплав константан (55% Cu + 45% Ni, Mn, Fe). Для снижения влияния термопары на результат измерения температуры использовали термопарные проводники малого диаметра 60...70 мкм. С целью усиления электродвижущей силы для термопары (Т-тип), чувствительность которой при комнатной температуре составляла порядка 40 мкВ/°С, был изготовлен электрический модуль на базе монолитного усилителя сигнала термопары с компенсацией холодного спая типа AD595CQ. Уровень выходного сигнала составлял порядка 10 мВ/°С.

Параграф 2.4 описывает метод проточного цитометрического анализа для изучения жизнеспособности клеток. Оценку количественного соотношения клеток на стадии апоптоза и некроза предложено проводить, используя комбинацию флуоресцентных красителей, позволяющих разделить клетки по степени повреждения.

В третьей главе содержатся результаты исследования магнитных свойств и способности к нагреву в режиме ферромагнитного резонанса наночастиц биогенного ферригидрита, гематита, маггемита, феррита никеля и феррита кобальта.

В параграфе 3.1 приведены результаты изучения магнитных свойства и температуры нагрева в режиме ФМР порошков ферригидрита, гематита, и маггемита. На рисунке 1 приведены кривые ФМР наночастиц гематита (а), ферригидрита (б) и маггемита (в), записанные при комнатной температуре. Параметры кривых резонансного поглощения: резонансное поле H_R и ширина линии ΔH – приведены в таблице.

Изучение магнитных свойств порошков проводили методом вибрационной магнитометрии при комнатной температуре. Магнитные параметры порошков приведены в таблице 1 (H_c – коэрцитивное поле, M_r – остаточная намагниченность, M_s – намагниченность насыщения).

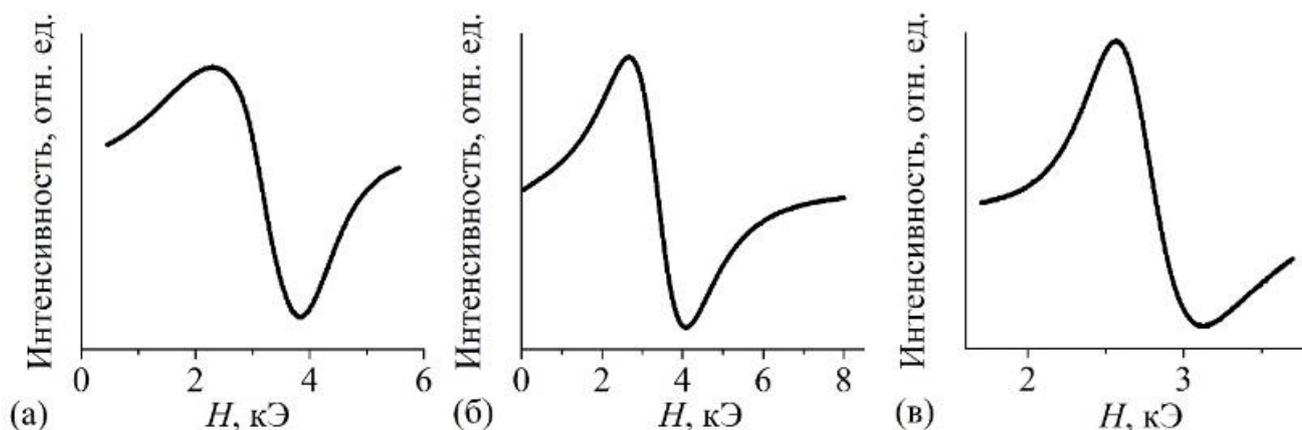


Рисунок. 1 Спектры ферромагнитного резонанса гематита (а), ферригидрита (б) и маггемита (в), записанные при комнатной температуре.

Таблица 1. Магнитные свойства порошков ферригидрита, гематита, маггемита.

	ρ , г/см ³	d, нм	H_c , Э	M_r , эме/г	M_s , Гс	H_R , кЭ	ΔH , кЭ	ΔT_{\max} , К	$(dT/dt)_{\max}$, К/с
α -Fe ₂ O ₃	5,3	40	575	0,21	4,3	3,1	1,5	0,8	0,016
5Fe ₂ O ₃ ·9H ₂ O	3,8	3	0	0	6,7	3,3	1,4	4,5	0,19
γ -Fe ₂ O ₃	4,9	16	14	1,3	225	2,8	0,56	10	1,07

Изменения температуры ΔT используемых порошковых систем от времени при различных значениях постоянного магнитного поля в поле СВЧ ($f=8,9$ ГГц) ЭПР спектрометра приведены на рисунке 2. Во всех случаях мы наблюдаем резкий рост температуры в начальный момент времени с последующим снижением скорости роста температуры с выходом на насыщение ΔT_{\max} . Величина нагрева частиц, как видно из кривых рисунка 2, зависит от напряженности приложенного постоянного поля. На рисунке 3 представлены зависимости скорости нагрева порошковых систем от времени при различных значениях напряженности магнитного поля. В резонансном поле наблюдается наибольшее увеличение температуры порошков и наибольшая скорость нагрева. Максимальные значения увеличения температуры ΔT_{\max} и скорости нагрева $(dT/dt)_{\max}$ приведены в таблице 1. Наибольший нагрев порошков в режиме ферромагнитного резонанса ~ 10 К при скорости нагрева 1 К/с наблюдается на порошках маггемита γ -Fe₂O₃. Данная порошковая система γ -Fe₂O₃ также характеризуется максимальным значением намагниченности насыщения при комнатной температуре (225 Гс) среди используемых порошковых систем. Если сравнивать эффект нагрева на антиферромагнитных порошках ферригидрита 5Fe₂O₃·9H₂O и гематита α -Fe₂O₃, то можно заключить, что величина эффекта ΔT_{\max} определяется намагниченностью M : чем выше M , тем выше температура нагрева порошка.

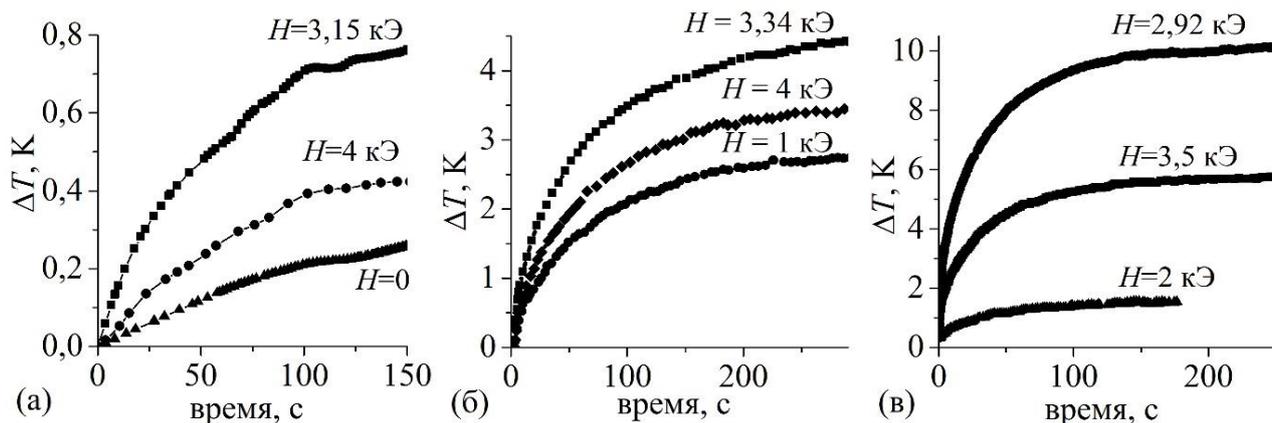


Рисунок 2. Нагрев в режиме ФМР порошков гематита (а), ферригидрита (б), маггемита (в), частота источника СВЧ 8,9 ГГц, в различных магнитных полях.

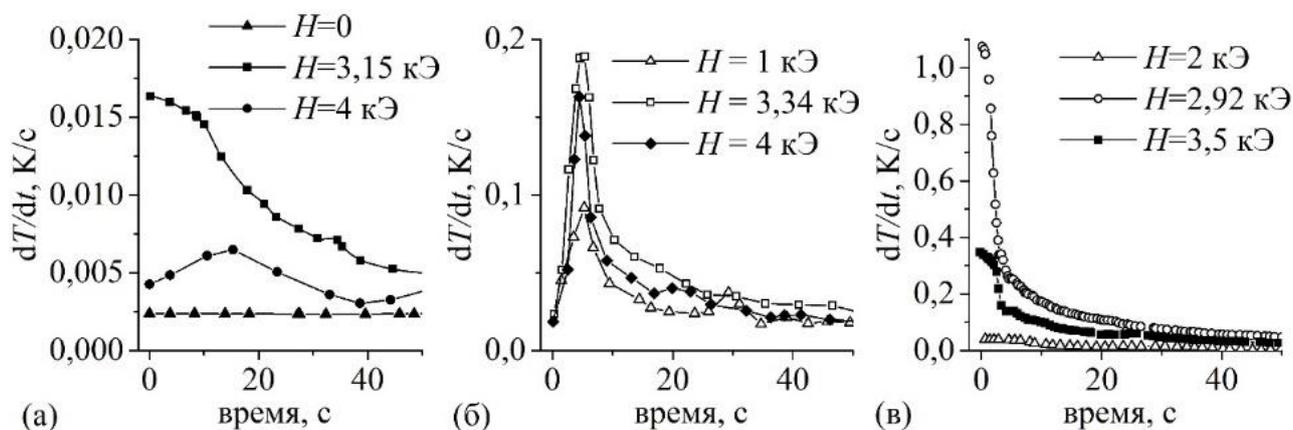


Рисунок 3 Скорость нагрева порошков гематита (а), ферригидрита (б) и маггемита (в) в различных магнитных полях при СВЧ накачке.

На рисунке 4 представлен нагрев порошков ферригидрита (рисунок 4, а) и маггемита (рисунок 4, б), в зависимости от квадрата амплитуды СВЧ поля в различных магнитных полях. Полученная экспериментальная зависимость $\Delta T((h/h_0)^2)$ согласуется с выражением (3).

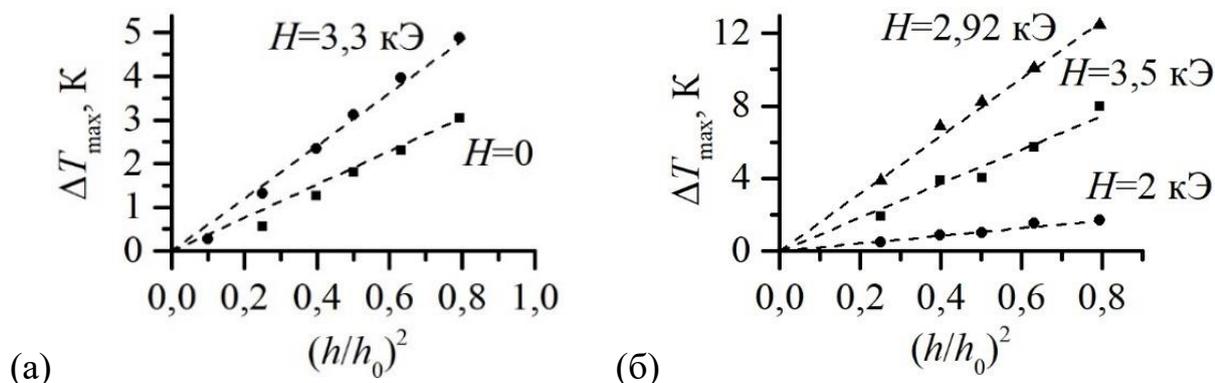


Рисунок 4. Нагрев в режиме ФМР на частоте 8,9 ГГц, в зависимости от относительной мощности источника СВЧ, при различных магнитных полях для ферригидрита (а) и маггемита (б).

В параграфах 3.2 и 3.3 описаны результаты исследования структуры и магнитных свойств порошков феррита никеля и феррита кобальта в свежеприготовленном состоянии и после термообработки при 700°C в течение 5 часов. На рисунке 5 показана картина микродифракции и распределение по размерам частиц изготовленных порошков. Средний размер частиц до отжига феррита кобальта ~ 4-6 нм, феррита никеля ~ 4-5 нм, после отжига: 20-25 нм и 60 нм соответственно.

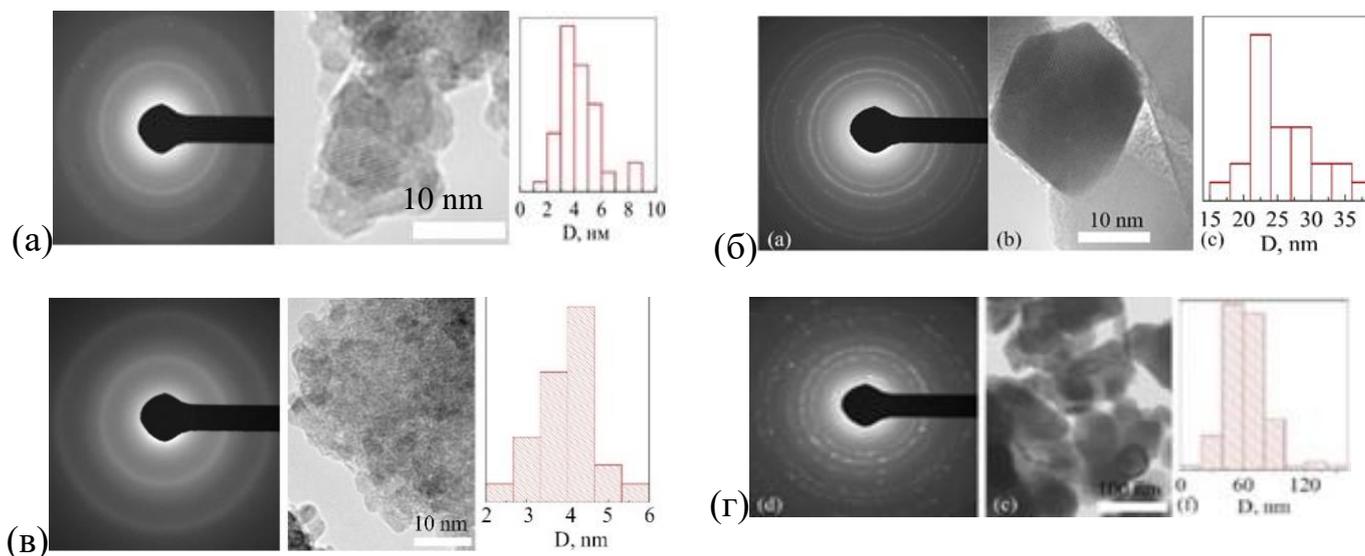


Рисунок 5. Микрофотография, дифракция, распределение по размерам частиц феррита кобальта (а, б) и феррита никеля (в, г) до (а, в) и после (б, г) отжига.

Порошки были также исследованы методом ядерного гамма-резонанса (эффект Мессбауэра) при комнатной температуре и при температуре 4 К. Спектры свежеприготовленных порошков при комнатной температуре представляют собой квадрупольные дублеты. Мессбауэровский спектр свежеприготовленного порошка CoFe_2O_4 при комнатной температуре характеризовался дополнительным очень широким секстетом со следующими параметрами: изомерный химический сдвиг относительно $\alpha\text{-Fe}$ $IS=0,46$ мм/с, сверхтонкое поле $H_{\text{hf}}=385$ кЭ, квадрупольное расщепление $QS=0,69$ мм/с, ширина линии $W=1,87\text{-}5,22$ мм/с, долевая заселенность позиции А = 0,34. Температура блокировки данного состояния близка к 300К. Несмотря на наличие секстета с заселенностью в 34% можно заключить о суперпарамагнитном состоянии свежеприготовленных порошков. При температуре 4 К спектры представляют собой смесь дублетов и секстетов. Для термообработанных порошков с помощью мессбауэровской спектроскопии определены заселенности неэквивалентных позиций железа и получены формулы ферритов: $(\text{Co}_{0,36}\text{Fe}_{0,64})[\text{Co}_{0,64}\text{Fe}_{1,36}]\text{O}_4$ и $(\text{Fe})[\text{Ni}_{0,94}\text{Fe}_{1,06}]\text{O}_4$, свидетельствующие о высокой концентрационной неоднородности распределения катионов кобальта и железа в феррите.

На рисунке 6 приведены петли гистерезиса термообработанных порошков, измеренных при различных температурах. По характеру петли, можно заключить что феррит кобальта (рисунок 6, а) после отжига представляет собой магнито жесткий

материал, в то время как отожженный феррит никеля (рисунок 6, б) – магнитомягкий. Магнитные свойства порошков приведены в таблице 2.

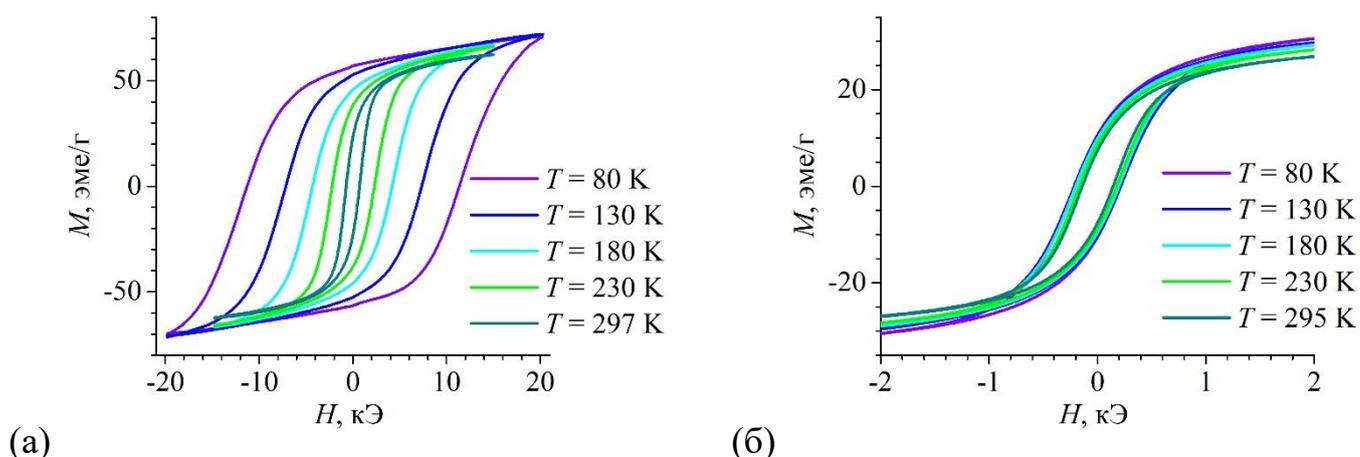


Рисунок 6. Петли гистерезиса при различной температуре отожженного порошка феррита кобальта (а) и феррита никеля (б).

Таблица 2. Магнитные свойства отожженных порошков NiFe_2O_4 и CoFe_2O_4 .

Образец	D , нм	ρ , г/см ³	H_C , Э	M_S , эме/г	H_R , кЭ	ΔT_{\max} , К
NiFe_2O_4	60	5,3	141	34	2,29	8,2
CoFe_2O_4	23	5,2	720	64	0	10

На рисунке 7 представлены кривые ФМР термообработанных порошков, измеренные при различных температурах. На вставках представлены кривые ФМР образцов до отжига. Ширина линии ферромагнитного резонанса ΔH при комнатной температуре составляет $\Delta H \approx 1$ кЭ. Измерения для феррита кобальта (рисунок 7, а) свидетельствуют о том, что поглощение СВЧ энергии порошков в режиме ФМР отсутствует практически до комнатных температур, что связано с магнитожесткостью данного феррита и коррелирует с петлями гистерезиса: коэрцитивная сила и поле анизотропии принимают высокие значения. Половина ширины линии резонансного поглощения при $T=344$ К (при данной температуре произошло оформление половины кривой ФМР) составляет $\Delta H/2 \approx 3$ кЭ. Для свежеприготовленного порошка CoFe_2O_4 оформление половины кривой ФМР также происходит при комнатной температуре (смотри вставку к рисунку 7, а). Половина ширины линии резонансного поглощения при $T=300$ К составляет $\Delta H/2 \approx 6$ кЭ. Высокие значения ширины линии ФМР для кобальтового феррита, на наш взгляд, определяются концентрационной неоднородностью распределения катионов кобальта и железа, о чем свидетельствуют мессбауэровские исследования. Отсутствие резонансного поглощения указывает на наличие щели в частотно-полевой зависимости $f(H)$ на порошках кобальтового феррита, которая зависит от температуры. Появление ФМР при комнатных температурах позволяет оценить величину этой щели. Используемая нами частота СВЧ поля составляет 8,9 ГГц, гиромангнитное отношение $\gamma = 2,9$ ГГц/кЭ, поэтому величина щели H_0 в полевым выражении составляет $H_0 = f/\gamma \approx 3$ кЭ при комнатной температуре.

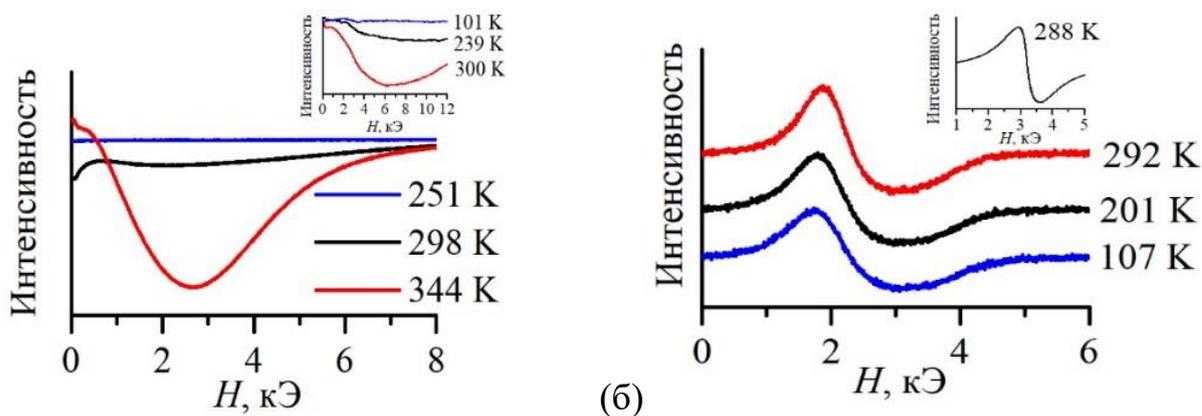


Рисунок 7. Кривые ФМР, измеренные при различной температуре, при частоте 8,9 ГГц для отожженного порошка феррита кобальта (а) и феррита никеля (б), на вставках представлены спектры ФМР порошков до отжига.

На рисунке 8 приведены зависимости изменения температуры ΔT порошков от времени в СВЧ поле частотой 8,9 ГГц при различных магнитных полях. Во всех случаях мы наблюдаем резкий рост температуры в начальный момент времени с последующим снижением скорости роста температуры с выходом на насыщение ΔT_{max} . Для никелевого феррита с ростом напряженности приложенного постоянного поля увеличивается нагрев частиц до максимального значения $\Delta T_{max} = 8,2$ К при напряженности поля $H = 2,3$ кЭ, при дальнейшем увеличении напряженности нагрев частиц уменьшается. Максимум роста температуры в поле 2,3 кЭ можно объяснить тем, что при этом значении напряженности наблюдается резонансное поглощение электромагнитного поля при частоте 8,9 ГГц, как это видно из результатов измерения спектров ферромагнитного резонанса (рисунок 7, б).

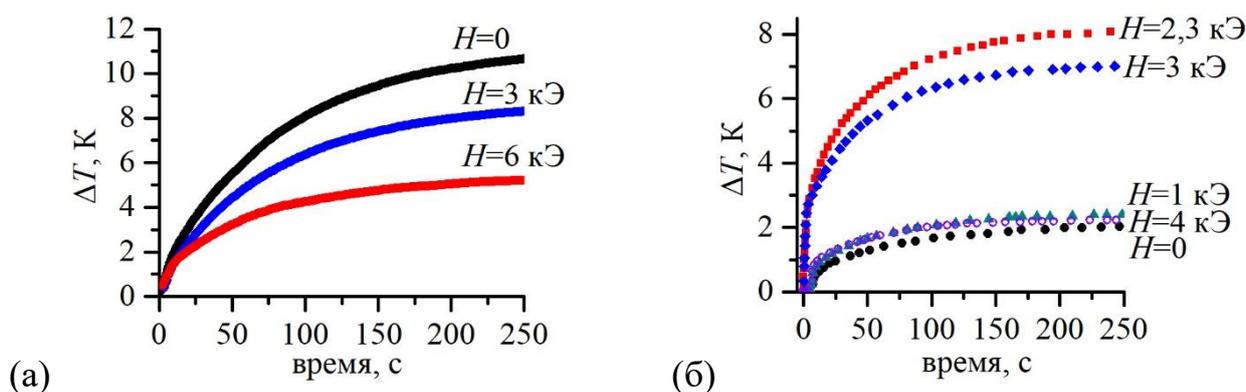


Рисунок 8. Нагрев в режиме ФМР отожженных порошков феррит кобальта (а), феррит никеля (б), частота 8,9 ГГц, в различных магнитных полях.

Для более магнитожесткого кобальтового феррита наибольшее значение нагрева $\Delta T_{max} = 10$ К получено в отсутствие постоянного магнитного поля ($H=0$), и величина нагрева с ростом напряженности постоянного магнитного поля уменьшается (для свежеприготовленных порошков CoFe_2O_4 зависимости $\Delta T(t)$ имеют аналогичный характер). Наибольший рост температуры в отсутствие внешнего поля можно объяснить резонансным поглощением СВЧ энергии во внутреннем поле наночастиц,

равном полю $H_0=f/\gamma \approx 3\text{кЭ}$ при комнатной температуре, или естественным ферромагнитным резонансом. Данный экспериментальный результат, на наш взгляд, имеет важное значение для практических приложений магнитной гипертермии, поскольку демонстрирует возможность нагрева магнитных наночастиц в режиме ФМР в отсутствие внешнего магнитного поля. Выбирая порошки с разной частотой естественного ФМР, можно управлять глубиной проникновения СВЧ-излучения в ткани. Для подбора порошков, однако, возникает необходимость в изучении их частотно-полевых зависимостей.

В параграфе 3.4 приводятся результаты исследования частотно-полевых зависимостей $f(H)$ свежеприготовленного и термобработанного порошка NiFe_2O_4 . На рисунке 9 представлены зависимости резонансной частоты от внешнего поля H , определяемой по действительной составляющей магнитной проницаемости μ' .

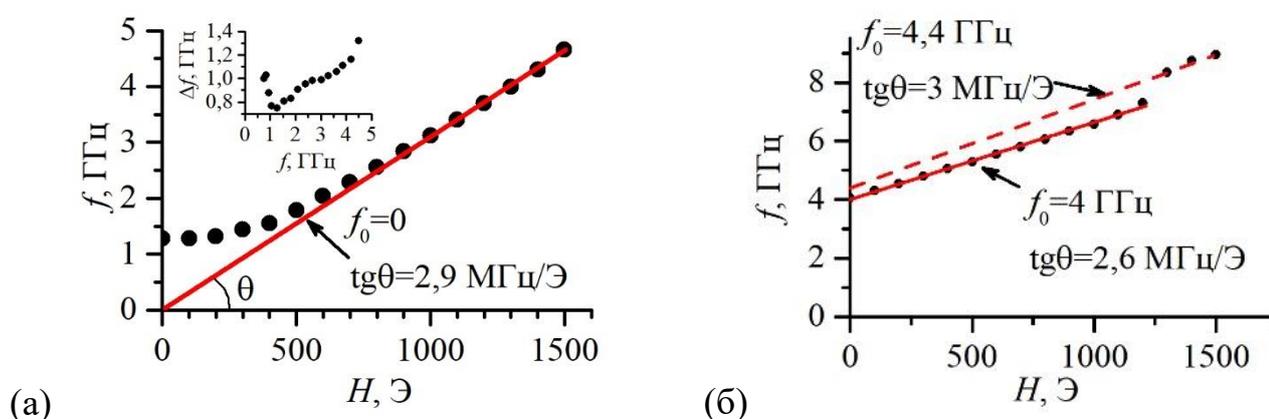


Рисунок 9. Зависимость резонансной частоты от внешнего поля для исходного феррита никеля (а) и отожженного (б).

Аппроксимация зависимости линейной функцией $f(H)=f_0+(\gamma H)/2\pi$ позволяет оценить величину щели на частотно-полевой зависимости f_0 , а также величину гиромагнитного отношения γ . Для свежеприготовленных порошков $f_0=0$ (суперпарамагнитное состояние), $\gamma=1,8 \cdot 10^7 \text{ Гц/Э}$. На вставке рисунка 9, а приведена зависимость ширины кривой поглощения Δf от резонансной частоты. На кривой наблюдается минимум при частоте $1,3 \text{ ГГц}$. После отжига феррита никеля $f_0 \approx 4 \text{ ГГц}$, $\gamma=1,6 \cdot 10^7 \text{ Гц/Э}$. Частотно-полевые зависимости суперпарамагнитных свежеприготовленных порошков хорошо аппроксимируется прямой, проходящей через начало координат $2\pi f = \gamma H_{eff} = \gamma H$, H – внешнее поле (рисунок 9, а). При малых частотах происходит отклонение от линейной зависимости $2\pi f_r = \gamma H$, которая может быть связана с увеличением параметра затухания α . Резонансная частота ФМР с учетом затухания определяется выражением $f^2 = f_r^2(1 + \alpha^2)$, где α – параметр затухания. Экспериментально обнаруженное отклонение резонансной частоты от f_r позволило определить коэффициент затухания α для свежеприготовленного суперпарамагнитного порошка. Результаты представлены ниже, на рисунке 10.

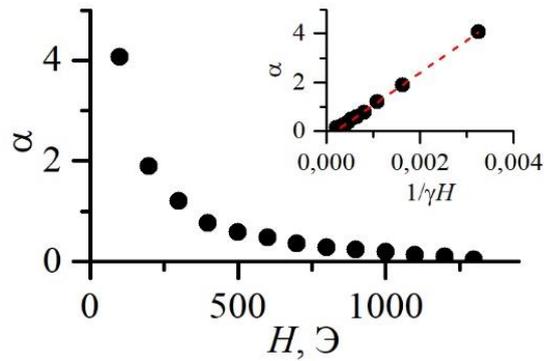


Рисунок 10. Зависимость коэффициента затухания α от величины постоянного внешнего поля для исходного феррита никеля. На вставке - зависимость $\alpha(1/\gamma H)$ и её аппроксимация прямой.

Так как частота релаксации f_{rel} пропорциональна параметру затухания и напряженности поля, как это показано в выражении (2), то аппроксимация линейной функцией зависимости $\alpha(1/\gamma H)$ позволяет найти f_{rel} . Нами получено значение $f_{rel} = 1,3$ ГГц (рисунок 10, вставка). На наш взгляд при f_{rel} происходит смена режима поглощения СВЧ энергии. При $f > f_{rel}$ осуществляется резонансное поглощение $\alpha \sim 0,1 \ll 1$. При $f < f_{rel}$ действуют релаксационные механизмы поглощения $\alpha > 1$. Таким образом, смена режима поглощения СВЧ энергии при $f_{rel} = 1,3$ ГГц проявилась как на частотно-полевой зависимости $f(H)$, так и на релаксационной зависимости $\Delta f(f)$. Для частотно-полевой зависимости отожженного порошка феррита никеля наблюдается линейная зависимость (рисунок 9, б), свидетельствующая о резонансном режиме поглощения СВЧ энергии порошка при $\alpha \sim 0,1 \ll 1$.

В четвертой главе проводятся результаты разработки и оценка эффективности действия целевой композиции для ФМР-гипертермии с клетками модельной опухоли – асцитной карциномы Эрлиха.

В параграфе 4.1 описан процесс создания капсулированных порошков $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$. Магнитные наночастицы были получены методом химического соосаждения солей железа FeCl_3 и FeCl_2 в молярном соотношении 2:1 в водном растворе. Для этого 500 мг смеси солей растворяли в 92 мл дистиллированной воды и перемешивали на механической мешалке в течение 10 минут. Затем в раствор впрыскивали 8 мл 25% раствора водного аммиака и инкубировали при постоянном перемешивании еще 30 минут. Значение pH после внесения водного аммиака составляло 10-11. Магнитный осадок собирали при помощи неодимового магнита и отмывали дистиллированной водой до нейтрального pH (4 раза по 100 мл).

Для капсулирования частиц использовали покрытие в два слоя – тетраэтоксисиланом (TEOS) и 3-аминопропилтриэтоксисиланом (APTES) – для формирования силикатной оболочки, содержащей на поверхности свободные аминогруппы. Для покрытия оксидом кремния 20 мг наночастиц приводили во взвешенное состояние (суспендировали) в смеси этанол : вода (9:1) и подвергали ультразвуковой дезагрегации в течение 3 минут. Затем при непрерывном механическом перемешивании в суспензию по каплям вносили 500 мкл TEOS. Инкубировали при комнатной температуре, не прекращая перемешивание, 3 часа. Полученные частицы трижды отмывали дистиллированной водой. Осадок наночастиц $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ собирали

с применением магнита, супернатант удаляли. Далее частицы повторно ресуспендировали в смеси этанол : вода (соотношение 19 : 1) и при постоянном перемешивании при комнатной температуре по каплям вводили в смесь 80 мкл АРТЕS и инкубировали еще 20 ч. при перемешивании для завершения протекания реакции.

Средний размер частиц оксида железа (рисунок 11, а), оцененный из микрофотографий, составлял 8 нм. После обработки наночастиц ТЕОS (рисунок 11, б) формировался композит $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ типа “булка с изюмом”. Диаметр образующегося агломерата (“булка”) составлял около 50 нм. Размеры вкрапленных частиц $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (“изюм”) в композите $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ составил 6 нм.

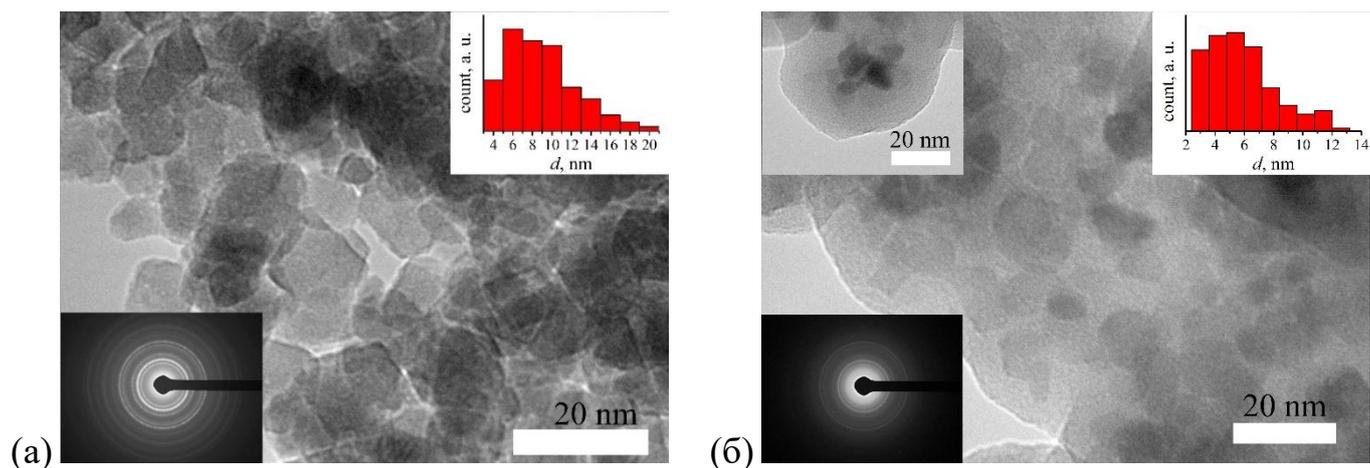


Рисунок 11. ТЕМ изображение порошков маггемита без покрытия (а) и покрытых ТЕОS (б) и их распределение по размеру, на вставке в левом верхнем углу показаны частицы после обработки ТЕОS и АРТЕS.

В параграфе 4.2 описаны результаты магнитных исследований порошков $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$. Согласно результатам мессбауэровской спектроскопии ионы железа в изготовленных порошках находится в зарядовом состоянии $3+$, что подтверждает данные электронной микроскопии и указывает на формирование фазы маггемита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

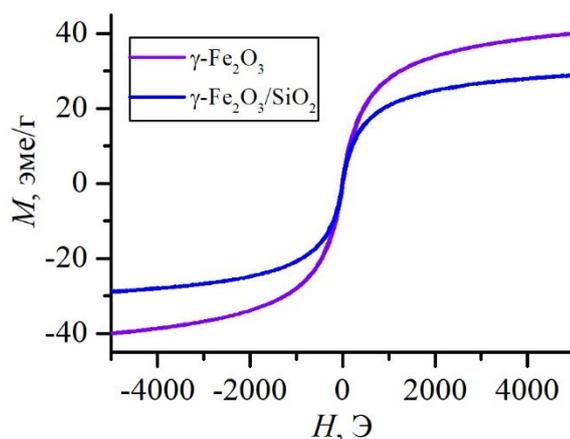


Рисунок 12. Петли гистерезиса порошков, записанные при комнатной температуре.

На рис. 12 представлены петли гистерезиса. Величина коэрцитивного поля порошков с покрытием $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ уменьшилась более чем в четыре раза и оказалась

равна 3 Э. Уменьшение H_C обусловлено как уменьшением размера магнитных наночастиц, так и ослаблением межчастичного взаимодействия.

Таблица 3. Магнитные свойства порошков.

Образец	H_C , Э	M_r , эме/Г	M_S , эме/Г	H_R , кЭ	ΔH , кЭ	ΔT_{\max} , К
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$	14	1,3	47	2,8	0,56	10
$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$	3	0,6	34	3,15	1,1	16

В параграфе 4.3 проводится анализ кривых ФМР и нагрева порошков в режиме ФМР в зависимости от напряженности магнитного поля и относительной мощности источника СВЧ.

На рисунке 13 приведены зависимости изменения температуры ΔT порошков исходного $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (а) и модифицированного $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ (б) порошка от времени в СВЧ поле частотой 8,9 ГГц при различных значениях магнитного поля H . На вставке показана кривая поглощения ФМР, параметры ФМР (H_R – резонансное поле и ΔH – ширина линии) приведены в таблице 3.

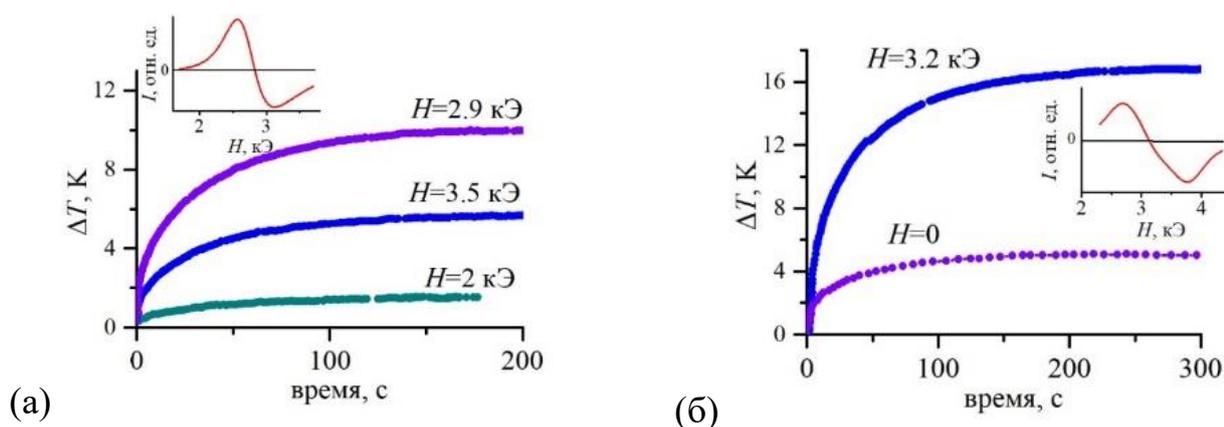


Рисунок 13. Изменение температуры порошков исходного (а) и модифицированного (б) магнетита в различных магнитных полях при СВЧ накачке, на вставке – линия ФМР при комнатной температуре.

Покрывание частиц магнетита оболочкой из SiO_2 приводит к уширению линии ФМР с 0,56 до 1,1 кЭ, резонансное поле сдвигается с 2,8 до 3,15 кЭ (вставка на рисунке 13, б, таблица 3). Наблюдаемые изменения H_R (приближение к значению $\omega/\gamma=3,15$ кЭ) могут быть связаны с увеличением объемной доли суперпарамагнитных (разблокированных) наночастиц с покрытием, что согласуется с результатами мессбауэровской спектроскопии. Увеличение ширины линии ФМР ΔH после нанесения покрытия SiO_2 возможно связано с изменением величины поверхностной анизотропии наночастиц. Увеличение температуры нагрева модифицированных частиц (рисунок 13), может быть связано со взаимодействием электрической составляющей СВЧ излучения с покрытием SiO_2 .

На рисунке 14, а представлен нагрев порошков магнетита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (рисунок 14, а) и композита $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$ после модификации АPTES (рисунок 14, б) в зависимости от квадрата амплитуды СВЧ поля в различных магнитных полях. Полученная

экспериментальная зависимость хорошо аппроксимируется прямой, что согласуется с соотношением $\Delta T \sim h^2$.

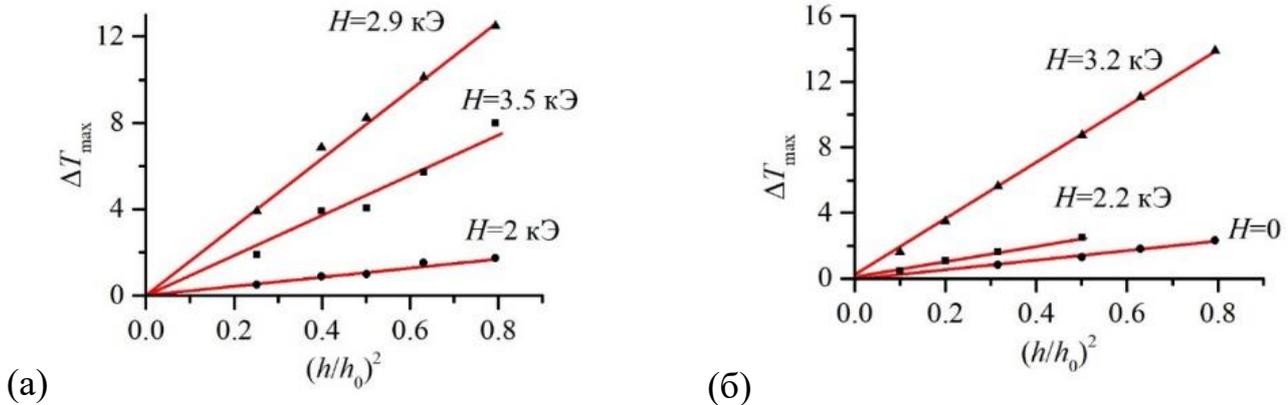


Рисунок 14. Нагрев частиц порошка $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (а) и модифицированного (б) маггемита в режиме ФМР на частоте 8,9 ГГц в зависимости от относительной мощности источника СВЧ при различных магнитных полях

В параграфе 4.4 описан последний этап создания целевой композиции, а именно связывание модифицированного маггемита с аптамерами, служащими для доставки частиц к целевым клеткам.

Использовали аптамер (олигонуклеотид) FAS9, комплементарный асцитной карциноме Эрлиха. Аптамеры хранились при температуре -20°C и для разморозки подвергались быстрому оттаиванию при температуре 95°C в течение 10 минут, после чего охлаждались на льду для восстановления функциональной конформации. После стабилизации температуры аптамеры добавляли в суспензию наночастиц, инкубировали 30 минут на мешалке. Полученные наночастицы осаждали магнитом, супернатант удаляли. Для работы использовали суспензию наночастиц в фосфатном буфере с добавлением Ca^{2+} и Mg^{2+} (pH 7,4).

Связываемость аптамеров FAS9 с модифицированным маггемитом оценивали методом проточной цитометрии. Связываемость достигала 65%. После добавления модифицированных частиц в суспензию клеток асцитной карциномы Эрлиха, 95% клеток оказалось связано с целевой композицией при концентрации порошка около 4 мг/мл и времени экспозиции 30 минут.

Для исследования жизнеспособности клеток опухоли *in vitro* в режиме ФМР-гипертермии проводили отбор суспензии опухолевых клеток и разбивали на 4 группы, 3 контрольных – группу с клетками опухоли, группу с клетками опухоли и порошком, и группу клеток опухоли в условиях ФМР. В четвертой группе было все вышеперечисленное.

Режим ФМР реализовали следующим образом: использовали частоту $f_{\text{res}} = 8,9$ ГГц, значение напряженности магнитного поля $H_{\text{res}} = 2,9$ кЭ, и время экспозиции 10 минут. Жизнеспособность клеток опухоли оценивали, окрашивая их флуоресцентными красителями, для выявления клеток в состоянии апоптоза использовали краситель YO-PRO-1, а для клеток в состоянии некроза Propidium Iodide. Результаты представлены на рисунке 15. Показано, что инкубация клеток асцитной карциномы Эрлиха с целевой

композицией (рисунок 15, б) и пребывание в режиме ФМР (рисунок 15, в) не оказывали значимого влияния на жизнеспособность клеток опухоли в сравнении с контролем (рисунок 15, а). Тогда как ФМР-гипертермия в присутствии таргетной композиции (рисунок 15, г) приводила к уменьшению процента живых клеток с 92% в контроле до 80% в опытной группе. Также наблюдали рост количества клеток в состоянии апоптоза с 4,5% в контроле до 11,7%, и увеличение числа клеток опухоли в состоянии некроза с 3,3% до 8,3%.

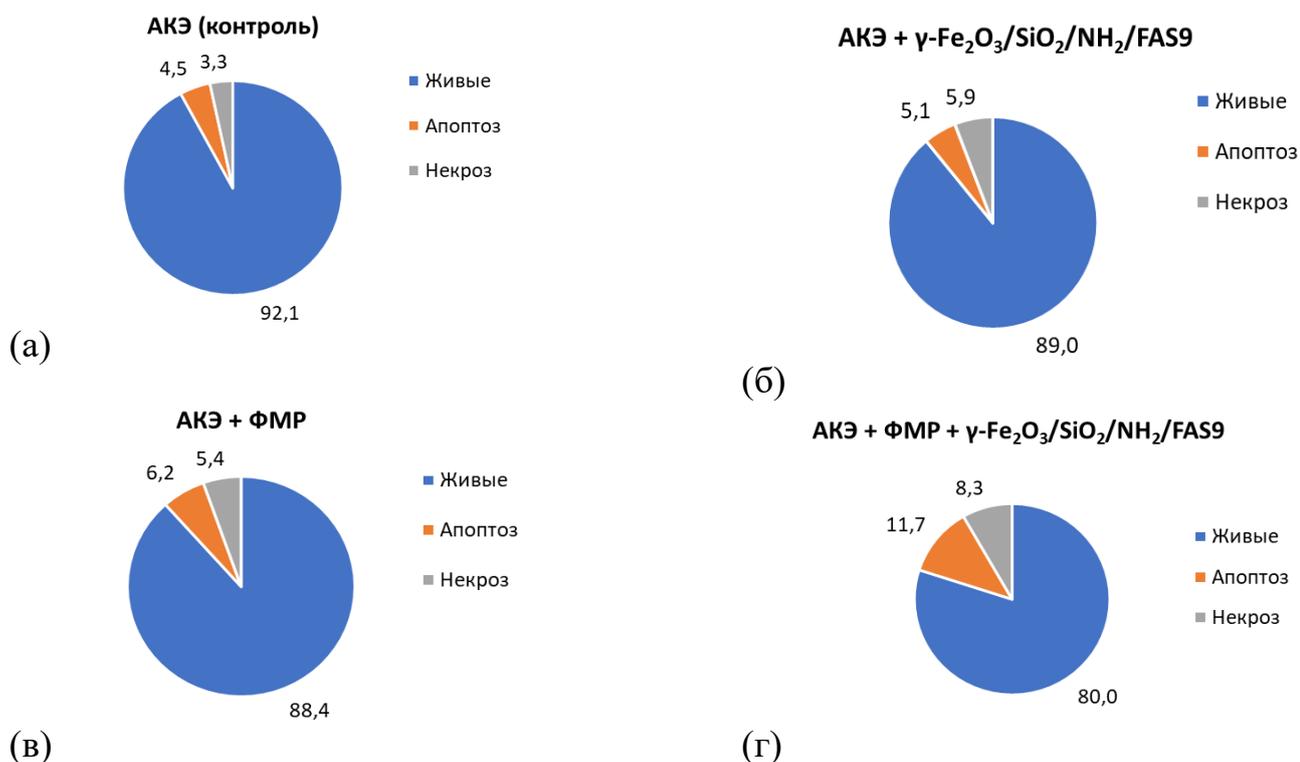


Рисунок 15. Оценка жизнеспособности клеток асцитной карциномы Эрлиха в контроле (а), при инкубировании с таргетной композицией (б), при пребывании в условиях ФМР (в), при ФМР-гипертермии с таргетной композицией (г).

Заключение

В настоящем диссертационном исследовании изложены выявленные закономерности и технологические решения, способствующие получению таргетной композиции ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2/\text{NH}_2/\text{FAS9}$) на основе наночастиц оксида железа с инертной оболочкой из оксида кремния (SiO_2) с функциональными группами (NH_2) на ее поверхности, к которым прикреплены аптамеры, комплементарные модельной опухоли, пригодной для использования в качестве медиатора нагрева для магниторезонансной гипертермии. Выполненные теоретические и практические исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Впервые исследован нагрев в режиме ФМР порошков ферригидрита, гематита, феррита кобальта. Показано, что приращение температуры определяется намагниченностью насыщения (M_s). Экспериментально показано на примере

ферригидрита и гематита, что приращение температуры линейно зависит от квадрата напряженности магнитной составляющей (h^2) СВЧ поля.

2. На примере феррита кобальта CoFe_2O_4 показано, что нагрев магнитных порошков в режиме ФМР может происходить за счет естественного ферромагнитного резонанса. Продемонстрирована возможность оптимизировать генерацию тепла путем только СВЧ-накачки в поле анизотропии частиц.

3. Для суперпарамагнитного феррита никеля NiFe_2O_4 с размером частиц 4 нм определена релаксационная частота f_{rel} , при которой осуществляется смена механизма поглощения энергии СВЧ поля. При $f > f_{rel}$ реализуется резонансный механизм поглощения энергии. В случае $f < f_{rel}$ – релаксационный. Релаксационная частота проявилась на зависимости $\Delta f(f)$: при f_{rel} ширина линии Δf имеет наименьшее значение.

4. Биологические испытания, проведенные в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», показали, что таргетная композиция на базе наночастиц оксида железа способна эффективно связываться с целевыми клетками. Реализация способа ФМР-гипертермии приводит к снижению жизнеспособности опухолевых клеток, при этом отмечен двухкратный рост числа клеток в состоянии апоптоза и некроза после 10 минут экспозиции.

Публикации автора по теме диссертации

1. Stolyar S.V., Kryukova O.V., Yaroslavtsev R.N., **Pyankov V.F.**, Latyshev N.V., Bayukov O.A., Knyazev Yu.V., Gerasimova Yu.V., Shestakov N.P. Influence of magnetic nanoparticles on cells of Ehrlich ascites carcinoma // AIP Advances. 2021. Т. 11, № 1. С. 015019.

2. Столяр С. В., Ли О. А., Николаева Е. Д., **Пьянков В. Ф.**, Воротынов А. М., Великанов Д. А., Князев Ю. В., Баюков О. А., Исхаков Р. С., Волочаев М. Н. Эффективный способ магнитной гипертермии, основанный на явлении ферромагнитного резонанса // Физика металлов и металловедение. 2023. Т. 124, №2. С 1-8.

3. Столяр С.В., Ли О.А., Николаева Е.Д., Боев Н.М., Воротынов А.М., Великанов Д.А., Исхаков Р.С., **Пьянков В.Ф.**, Князев Ю.В., Баюков О.А., Шохрина А.О., Молокеев М.С., Васильев А.Д. Нагрев магнитных порошков в режиме ферромагнитного резонанса на частоте 8.9 ГГц // Физика твердого тела. 2023. Т. 65, №6. С. 1006-1013.

4. Столяр С. В., Николаева Е.Д., Ли О.А., Великанов Д.А., Воротынов А.М., **Пьянков В.Ф.**, Ладыгина В.П., Сухачев А.Л., Балаев Д.А., Исхаков Р.С. Микроволновый нагрев порошков окисленного железа в режиме ферромагнитного резонанса // Материаловедение 2023. №9. С.10.

5. Важенина И.Г., Столяр С.В., Тюменцева А.В., Волочаев М.Н., Исхаков Р.С., Комогорцев С.В., **Пьянков В.Ф.**, Николаева Е.Д. Исследование магнитных наночастиц оксида железа, покрытых оксидом кремния, методом ферромагнитного резонанса // Физика твердого тела. 2023 Т. 65, № 6. С. 923-927.

6. Latvshv N.V., Kryukova O.V., Yaroslavtsev R.N., **Pyankov V.F.**, Stolyar S.V. Electronic paramagnetic resonance of Ehrlich ascites carcinoma cells cultured with magnetic nanoparticles // Magnetic Resonance and its Applications. Proceedings 17th International School-Conference. 2020.
7. Stolyar S.V., Li O.A., Velikanov D.A., Nikolaeva E.D., Vorotynov A.M., **Pyankov V.F.**, Iskhakov R.S. Investigation of magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia // 8 Euro-Asian Symposium “Trends in MAGnetism”. 2022.
8. Stolyar S.V., Li O.A., Ladygina V.P., Nikolaeva E.D., Vorotynov A.M., **Pyankov V.F.**, Iskhakov R.S. Heat release by ferrihydrite nanoparticles at ferromagnetic resonance // 8 Euro-Asian Symposium “Trends in MAGnetism”. 2022.
9. **Pyankov V.F.**, Stolyar S.V., Nikolaeva E.D., Kryukova O.V. Ehrlich Ascitic Carcinoma cells Viability under Influence of FMR Hyperthermia // International Conference APRICOT. 2023.
10. Столяр С.В., Ли О.А., Николаева Е.Д., Боев Н.М., Воротынов А.М., Великанов Д.А., Исхаков Р.С., **Пьянков В.Ф.**, Князев Ю.В., Баюков О.А. Нагрев магнитных порошков в режиме ферромагнитного резонанса на частоте 8,9 ГГц // Труды 17 Международного симпозиума Нанозифика и нанозлектроника. 2023
11. **Пьянков В.Ф.** Магниторезонансная гипертермия // Междисциплинарная конференция молодых ученых ФИЦ КИЦ СО РАН (КМУ-26). 2023
12. **Пьянков В.Ф.**, Столяр С.В., Крюкова О.В., Ли О.А., Николаева Е.Д. Разработка таргетной фармацевтической композиции для магниторезонансной гипертермии опухолевых клеток // 9-ая Байкальская международная конференция «Магнитные материалы. Новые технологии» (BICMM-2023).
13. Столяр С. В., Ли О. А., Николаева Е. Д., Воротынов А. М., Великанов Д. А., Князев Ю. В., Баюков О. А., Исхаков Р. С., Крюкова О.В., **Пьянков В. Ф.**, Волочаев М. Н., Мохов А. А. Получение и свойства магнитных композитов γ -Fe₂O₃/SiO₂/аптамер(FAS9) для магниторезонансной гипертермии // Физика металлов и металловедение (2023), принята в печать.
14. Способ угнетения роста опухолевых клеток с помощью ферромагниторезонансной гипертермии и таргетированных аптамерами магнитных наночастиц (дата регистрации заявки на патент 11.07. 2023, регистрационный номер: 2023118240)

Список цитируемой литературы

1. Rossi L.M., Costa N.J.S., Silva F.P., Gonçaves R. V. Magnetic nanocatalysts: supported metal nanoparticles for catalytic applications // Nanotechnol Rev. 2013. Vol. 2, № 5. P. 597–614.
2. Dongale T.D., Khot S.S., Patil A.A. et al. Bifunctional nanoparticulated nickel ferrite thin films: Resistive memory and aqueous battery applications // Mater Des. 2021. Vol. 201. P. 109493.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. Москва:

- МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019. 250 с.
4. Дрокина, Т.В. Методы физики в медицине / под ред. Печуркина Н.С. Красноярск: Издательский центр Красноярского госуниверситета, 2005. 262 с.
 5. Bass H., Moore J.L., Coakley W.T. Lethality in Mammalian Cells Due to Hyperthermia under Oxic and Hypoxic Conditions // *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 1978. Vol. 33, № 1. P. 57–67.
 6. Rotundo S., Brizi D., Flori A. et al. Shaping and focusing magnetic field in the human body: state-of-the art and promising technologies // *Sensors*. 2022. Vol. 22, № 14. P. 5132.
 7. Walton D., Snape S., Rolph T.C. et al. Application of ferrimagnetic resonance heating to palaeointensity determinations // *Physics of the Earth and Planetary Interiors*. 1996. Vol. 94, № 3–4. P. 183–186.
 8. Lee J.-H., Kim Y., Kim S.-K. Highly efficient heat-dissipation power driven by ferromagnetic resonance in MFe_2O_4 ($M = Fe, Mn, Ni$) ferrite // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 5232.
 9. Peiravi M., Eslami H., Ansari M., Zare-Zardini H. Magnetic hyperthermia: Potentials and limitations // *Journal of the Indian Chemical Society*. 2022. Vol. 99, № 1. P. 100269.
 10. Крупичка С. Физика ферритов и родственных им магнитных окислов. Москва: Мир, 1976. Т. 2. 504 с.
 11. Suttie N., Shaw J., Hill M.J. Direct demonstration of microwave demagnetization of a whole rock sample with minimal heating // *Earth Planet Sci Lett*. 2010. Vol. 292, № 3–4. P. 357–362.
 12. Yoshikawa N., Kato T. Ferromagnetic resonance heating of Fe and Fe_3O_4 by 5.8 GHz microwave irradiation // *J Phys D Appl Phys*. 2010. Vol. 43, № 42. P. 425403.
 13. Lee J.-H., Kim B., Kim Y., Kim S.-K. Ultra-high rate of temperature increment from superparamagnetic nanoparticles for highly efficient hyperthermia // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 4969.
 14. Khmelinskii I., Makarov V.I. EPR hyperthermia of *S. cerevisiae* using superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles // *J Therm Biol*. 2018. Vol. 77. P. 55–61.
 15. Bae S., Lee S.W., Takemura Y. Applications of $NiFe_2O_4$ nanoparticles for a hyperthermia agent in biomedicine // *Appl Phys Lett*. 2006. Vol. 89, № 25. P. 252503.
 16. Ohara K., Moriwaki T., Nakazawa K. et al. Development of biocompatible Ni-ferrite nanoparticles with PEG-coated for magnetic hyperthermia // *AIP Adv*. 2023. Vol. 13, № 2. P. 025238.
 17. Wu W., Wu Z., Yu T., Jiang C., Kim W.-S. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications // *Sci Technol Adv Mater*. 2015. Vol. 16, № 2. P. 023501.
 18. Shen M., Cai H., Wang X. et al. Facile one-pot preparation, surface functionalization, and toxicity assay of APTS-coated iron oxide nanoparticles // *Nanotechnology*. 2012. Vol. 23, № 10. P. 105601.
 19. Ellington A.D., Szostak J.W. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands // *Nature*. 1990. Vol. 346, № 6287. P. 818–822.

20. Tuerk C., Gold L. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase // *Science*. 1990. Vol. 249, № 4968. P. 505–510.
21. Ким П.Д., Замай С.С., Замай Т.Н. и др. Противоопухолевый эффект конъюгатов магнитных нанодисков с ДНК-аптамерами // *Доклады Академии наук*. 2016. Т. 466, № 5. С. 616–619.
22. Балаев А.Д., Бояршинов Ю.В., Карпенко М.М., Хрусталеv Б.П. Автоматизированный магнетометр со сверхпроводящим соленоидом // *Приборы и Техника Эксперимента*. 1985. Т. 3. С. 167–168.
23. Ладыгина В.П., Пуртов К.В., Столяр С.В., Исхаков Р.С., Баюков О.А., Гуревич Ю.Л., Добрецов К.Г., Ищенко Л.А. Способ получения наночастиц ферригидрата: патент RU2457074C1 USA. Россия: Федеральное Государственное Автономное Образовательное Учреждение Высшего Профессионального Образования “Сибирский Федеральный Университет,” 2011.