Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева

УДК 537.622.4 На правах рукописи

**НАЗАРОВА ӘСЕЛ ЖАҚСЫЛЫҚҚЫЗЫ**

**Исследование магнитных наночастиц типа “core-shell” применимых в ядерной медицине**

6D060500 – Ядерная физика

Диссертация на соискание степени

доктора философии (PhD)

Научный консультант

PhD, доцент

Козловский А.Л.

Зарубежный научный консультант

доктор PhD

Худоба Д.М.

Республика Казахстан

Астана, 2023

**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**…………………………………………..…… | 4 |
| **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**……………………………….…....... | 5 |
| **ВВЕДЕНИЕ**…………………………………………………………………..... | 6 |
| **1 ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНЫХ НАНОСТРУКТУР В БИОМЕДИЦИНЕ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ**……………………….…... | 14 |
| * 1. Наночастицы в медицине……………………………………………….….   2. Биосовместимость………………………………………………….……….   3. Цитотоксичность. МТТ-тест…...……………………………………….….   1.4 Использование магнитных наночастиц в гипертермии…………….……  1.5 Применение магнитных наночастиц в качестве основы для адресной доставки лекарственных препаратов……………………………………….…  1.6 Вариации методов синтеза магнитных наноструктур с различными свойствами…………………………………………………………….….….…. | 14  16  16  17  21  25 |
| 1.7 Магнитные наночастицы по типу “core-shell”, способы получения и модификации………………………………………………………………….... | 28 |
| 1.8 Постановка цели и задач диссертационного исследования…………..…. | 31 |
| **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**……………………………………………..... | 32 |
| 2.1 Химический синтез и модификация железосодержащих магнитных наночастиц………………………………………………………………….…... | 32 |
| 2.2 Методы структурного исследования образцов……………………..….… | 37 |
| 2.2.1 Структурная рентгенография ..….........……………………………….... | 37 |
| 2.2.2 Просвечивающая электронная микроскопия …............…………….…. | 37 |
| 2.2.3 Динамическое рассеяние света...........…………………………….….…. | 38 |
| 2.2.4. Спектроскопия Мессбауэра……………………………………….……. | 40 |
| 2.3 Гипертермические исследования…………………………………….….... | 41 |
| 2.4 Испытания на устойчивость к коррозии…………………………….….… | 42 |
| 2.5 Исследования цитотоксичности и токсичности наночастиц……….…... | 43 |
| **3 СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПО ТИПУ “Core-Shell”**………………………………………………………. | 44 |
| 3.1 Изучение структурных особенностей и фазового состава синтезированных наночастиц……………………………………..………….. | 44 |
| 3.2 Характеризация морфологических особенностей синтезированных наночастиц…………………………………………………….......…………… | 47 |
| 3.3 Исследование сверхтонких магнитных параметров синтезированных наночастиц……………………………………………………………………... | 52 |
| Выводы по третьему разделу ……………………………………………..….. | 58 |
| **4 ИСПЫТАНИЯ МАГНИТНЫХ “CORE-SHELL” НАНОЧАСТИЦ В ГИПЕРТЕРМИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ**……………………………………… | 60 |
| 4.1 Определение эффективности применения наночастиц в гипертермии... | 60 |
| 4.2 Определение механизмов коррозии и деградации наночастиц в водных растворах…………………………………………………………………...…... | 64 |
| 4.3 Определение цитотоксичности наночастиц……………………………... | 71 |
| 4.4 Дальнейшие перспективы использования магнитных “Core-Shell” наночастиц……………………………………………………………..……….. | 75 |
| Выводы по четвертому разделу ………………..……………………………... | 76 |
| **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**……………………………………………………………….. | 77 |
| **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**………………...……. | 81 |

**НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСО РК 5.04.034-2011. Государственный общеобязательный стандарт образования Республики Казахстан. Послевузовское образование. Докторантура. Основные положения (изменения от 23 августа 2012г. №1080). Правила присуждения ученых степеней от 31 марта 2011 года №127.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственные стандарты: (изменения от 2006г).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

**ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Сore-shell | – структуры по типу «ядро – оболочка» |
| Shell-core | – структуры по типу «оболочка – ядро» |
| Matrix | – структуры по типу «матрица» |
| Mosaic | – структуры по типу «мозаика» |
| Shell-Core-Shell | – структуры по типу «оболочка – ядро – оболочка» |
| ПЭМ | – просвечивающая электронная микроскопия |
| Mia PaCa 2 | – раковые клетки поджелудочной железы |
| ILP | – мощность собственных потерь |
| ОКР | – область когерентного рассеяния |
| SAR | – удельной скорости поглощения |
| DMC | – изменения массы образца |
| CD | – структурное упорядочения |
| MTT-тест | – колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток |
| ЗНЧ | – золотые наночастицы |
| МРТ | – Магнитно-резонансная томография |
| БИК | – ближняя инфракрасная область |
| Nano-Cancer | – метод лечения рака |
| In situ | – забор ткани/клеток в том виде, в каком оно присутствует в организме |
| pH | – шкала, используемая для определения кислотности или основности водного раствора |
| DLS | – динамическое рассеяния света |
| Magnetic nanoparticles | – магнитные наночастицы |
| Magnetic nanoparticles for biomedical application | – магнитные наночастицы для биомедицинского применения |
| EPR | – повышенная проницаемость и удержания |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность работы.**

В последние годы большое внимание среди многообразия известных наноматериалов уделено железосодержащим оксидным наночастицам, интерес к которым обусловлен большим спектром их практического применения, а также потенциала использования практически во всех областях науки и техники [1-6].

Так, большой потенциал у железосодержащих наночастиц имеется в катализе, где они могут быть использованы как основа для каталитического или фотокаталического разложения органических красителей, могут быть задействованы в качестве абсорбентов тяжелых металлов для извлечения их из водных сред и т.д. Немаловажную роль железосодержащие оксидные наночастицы играют при создании магнитных датчиков, а также в энергетическом секторе, где они используются в качестве основы для анодных материалов литий-ионных батарей [7-10]. В последние несколько лет активно развиваются направления применения наночастиц в медицине, где они могут быть использованы в качестве основы для адресной доставки лекарственных препаратов, в качестве контрастных маркеров для магнитно – резонансной томографии (МРТ), для гипертермического воздействия и т.д. При этом все больше тенденция применения наночастиц смещается в биомедицинское направление, которое накладывает на наноструктуры дополнительные требования, связанные не только с их структурными и магнитными свойствами, но и устойчивостью к внешним воздействиям, токсичностью и биологической активностью [11-17]. Все это, несмотря на достаточно большое количество экспериментальных работ и обзоров, требует все новых и новых научных изысканий в данном направлении.

Анализ публикационной активности по таким ключевым словам как “magnetic nanoparticles”, “magnetic nanoparticles for biomedical application”, “core-shell” в базе данных Web of Science Core Collection показал положительную динамику роста количества публикаций по данным направлениям. Общее количество публикаций за последние два года возросло более чем в 2 раза в сравнении с аналогичным количеством публикаций за период с 2012 по 2014 гг. При этом более 35% научных статей и обзоров из общего количества опубликованных работ, связана с биомедицинским применением наночастиц. Стоит также отметить, что ежегодный прирост научных статей и обзоров составляет более 10%, что свидетельствует об увеличении исследований в данном направлении (рисунок 1).

Отдельно также стоит отметить одно из наиболее перспективных направлений исследований, связанных с железосодержащими оксидными материалами, которым являются разработки в области создания наноструктур по типу “core-shell” или сложных композитов [18-23]. Интерес к данным типам наноматериалов, как видно из анализа публикационной активности ежегодно увеличивается, а общее количество ежегодно опубликованных статей и обзоров по данному направлению составляет более 30% от общего количества научных статей, связанных с магнитными наночастицами.



Рисунок 1 – Динамика изменения количества научных публикаций по тематике “magnetic nanoparticles” по данным Web of Science Core Collection

Примечание – Составлено по источнику [24]

Интерес к данным типам наноструктур обусловлен в первую очередь возможностями их применения, которое значительно расширяется за счет нанесения на магнитные наночастицы оболочки из благородных металлов, таких как Au, Ag или же каких – либо полимерных или кремнеорганических соединений. Нанесение покрытий на магнитные наночастицы позволяет не только повысить их устойчивость к внешним факторам воздействия, способным привести к коррозии и последующей деградации, но и увеличить возможности по привязке к поверхности наночастиц различных сложных комплексных соединений или лекарственных препаратов. Создание подобных структур позволяет создавать наноконтейнеры с магнитной сердцевиной, наличие которой позволяет управлять наночастицами с помощью внешних магнитных полей, а также снизить эффект агломерации магнитных наночастиц в более крупные комплексы за счет немагнитной оболочки. Все это, а также большое количество различных свойств и их вариации делает наночастицы по типу “core-shell” весьма перспективными объектами для исследований.

Как известно, активное изучение эффективности применения магнитных наночастиц в гипертермии ведется последние несколько лет, а интерес к данным исследованиям обусловлен уникальными свойствами наноструктур, позволяющим снизить время воздействия при этом нагревание происходит за счет магниторелаксационных потерь наночастиц. Интерес в данном направлении обусловлен также тем, что магнитные наночастицы способны преобразовать электромагнитную энергию в тепловую в достаточно локальной области, что можно использовать для уничтожения раковых клеток или различных патогенов. Как правило, в случае магнитной гипертермии нагрев в результате трансформации электромагнитной энергии в тепловую может протекать за счет эффектов индукции от приложенного переменного импульсного поля, в результате фрикционного нагрева, вызванного взаимодействием наночастиц с окружающей средой или же релаксационными потерями наночастиц при воздействии на них электромагнитным полем. В случае магнитных наночастиц, в силу их малых размеров, подобные эффекты весьма эффективны, а также имеют явно выраженную зависимость от структурных свойств наночастиц и их фазового состава, который варьируется при изменении условий получения или дальнейшей модификации наноструктур [25-39].

Несмотря на достаточно большие перспективы применения наночастиц в области магнитной гипертермии, а также ее применения для лечения раковых опухолей или уничтожения патогенов, все еще остается ряд нерешенных вопросов и большое количество пробелов в данном направлении. Одним из таких важных вопросов является подбор оптимальных наноструктур, обладающих как высокой устойчивостью к внешним воздействиям, в том числе коррозии при нахождении в агрессивных или водных средах, так и обладать высокими показателями поглощающей способности и тепловыделения, которые являются весьма важными показателями в магнитной гипертермии. В данном направлении большими перспективами обладают железосодержащие наночастицы, модифицированные различными способами, интерес к которым заключается в возможности повышения эффективности применения в гипертермии.

**Целью данной диссертационной работы** является изучение способов получения железосодержащих магнитных наночастиц по типу “core-shell”, характеризация их свойств, а также оценка применимости в биомедицинском применении в ядерной медицине.

**Задачи исследования.**

На основании поставленной цели были сформулированы следующие задачи диссертационного исследования:

1. Отработка методики синтеза железосодержащих наночастиц с возможностью их модификации золотом, гадолинием и неодимом с целью создания структур по типу “core-shell”.
2. Оценка применения синтезированных “core-shell” наноструктур в гипертермии.
3. Определение устойчивости синтезированных “core-shell” наночастиц к процессам коррозии в условиях нахождения в водных средах.
4. Определение цитотоксичности синтезированных “core-shell” наночастиц.

**Объекты исследования**.

В качестве объектов исследования были выбраны железосодержащие магнитные наночастицы по типу “core-shell”, полученные методом химического осаждения, применимые в ядерной медицине, в адресной доставке лекарственных препаратов и т.д.

**Предмет исследования.**

Предметом диссертационного исследования является разработка технологии получения наноструктур по типу “core-shell”, а также наноструктурных композитов на основе железосодержащих наночастиц, применимых в биомедицине и ядерной медицине.

**Методы исследования.**

Морфологические исследования синтезированных наночастиц проводились с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), реализованной с помощью микроскопа Jeol JEM-1400Plus (Jeol, Tokyo, Japan). Характерные размеры наночастиц были определены с помощью метода лазерной дифракции с использованием прибора Analysette 22 (Fritsch, Germany) с полупроводниковым зеленым лазером (λ=532 нм) и ультразвуковой дисперсионной установкой в жидкой среде SVM (диапазон измерения ≥ 10 нм). Определение фазового состава исследуемых образцов наночастиц в зависимости от типа модификации было осуществлено методом рентгеновской дифракции, реализованной на порошковом дифрактометре D8 Advance Eco (Bruker, Germany). Мессбауэровские исследования, применимые для определения сверхтонких магнитных параметров, синтезированных наночастиц, были проведены при комнатной температуре с использованием мессбауэровского спектрометра MS1104m, где в качестве источника использовался Co57 в матрице Rh. Проведение экспериментов по гипертермическим исследованиям, а также определению цитотоксичности и токсичности синтезированных образцов было выполнено совместно с сотрудниками Лаборатории нейтронной физики им. Франка, Объединенный институт ядерных исследований (Дубна), Кафедры общей генетики, молекулярной биологии и биотехнологии, Университет Лодз (Польша), Лаборатории инженерного профиля Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (Астана). Мессбауэровские измерения сверхтонких магнитных параметров выполнены на базе Лаборатории физики твердого тела Астанинского филиала Института ядерной физики (Астана), расшифровка полученных спектров и их интерпретация выполнена совместно с профессором Русаковым В.С. (Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова).

**Основные положения, выносимые на защиту**:

1. Предложен метод получения наночастиц по типу “core-shell”, где в качестве магнитного ядра выступает однодоменная хорошо структурированная частица Fe2O3 (20-23 нм), покрытая оболочкой из золота толщиной 2-3 нм.
2. Установлено, что модификация железосодержащих наночастиц гадолинием и неодимом с формированием композитных структур по типу Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 приводит к увеличению устойчивости к деградации в 2.5-3 раза по сравнению с Fe3O4 наночастицами.
3. Установлено, что Fe3O4@Au наночастицы с характерной “core-shell”, структурой обладают высокой биосовместимостью (более 97%) и низкой токсичностью (менее 3%) при взаимодействии с живыми клетками, обеспеченной наличием оболочки из золота, снижающей цитотоксичный эффект при длительном взаимодействии с клетками Mia PaCa 2.

**Научная новизна диссертационного исследования**.

Определены структурные, морфологические особенности синтезированных железосодержащих наночастиц в зависимости от типа модификации. Предложена методика получения наночастиц по типу “core-shell” с магнитным ядром в виде однодоменной частицы гематита, а также композитных Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3, с доминирующей магнитноупорядоченной фазой.

Впервые получены результаты сравнительного анализа эффективности применения различных типов железосодержащих наночастиц при использовании их в магнитной гипертермии.

Полученные результаты коррозионных испытаний в водных средах позволяют спрогнозировать область и временные рамки применимости железосодержащих наночастиц при использовании их в биомедицинском направлении.

Определены механизмы деградации наночастиц в зависимости от типа модификации. Установлено, что в случае исходных Fe3O4 наночастиц процессы деградации сопровождаются частичной деструкцией частиц с последующей аморфизацией и разрушением, в то время как для композитных Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 наночастиц процессы деградации протекают существенно медленнее, за счет образования пассивирующей пленки на поверхности частиц, приводящей к замедлению процессов коррозии.

**Практическая значимость полученных результатов.**

Полученные результаты применимости наночастиц и наноструктурных композитов на основе железосодержащих наночастиц в магнитной гипертермии в дальнейшем могут быть использованы для практического применения основы для лекарственных препаратов, применяемых в лечении с использованием гипертермии.

Предложенные технологии модификации наночастиц, а также полученные структуры по типу “core-shell” в дальнейшем могут быть использованы в качестве носителей для адресной доставки лекарственных препаратов, а также борнейтронзахватной и ядерной медицине. Полученные наноструктуры модифицированные золотом, гадолинием и неодимом обладают повышенной устойчивостью к деструкции и деградации в водных растворах, что позволяет использовать более длительное время.

**Связь работы с научно-исследовательскими программами.**

Диссертационная работа выполнена в рамках следующих научных проектов и программ:

1. Совместный исследовательский грант ОИЯИ и ИЯФ МЭ РК в рамках гранта ППП РК 04-4-1142-2021/2025 «Модификация магнитных наночастиц полимерами для целевой доставки соединений бора и гадолиния и исследования их цитотоксичных свойств» (2021-2022).

2. Программно-целевое финансирование МОН РК BR05235921 «Создание радиационно-стойких наноструктурных материалов для современного материаловедения, альтернативной энергетики, нано и микроэлектроники» (2018-2020).

**Достоверность полученных результатов.**

Достоверность полученных в ходе экспериментов результатов подтверждается проведением всех экспериментальных работ в несколько параллелей с целью определения погрешности измерений и стандартных отклонений, а также выполнением всех работ на высокоточном сертифицированном оборудовании. Эффективность предлагаемых методов получения наночастиц была подтверждена воспроизводимостью результатов при характеризации полученных образцов в различных сериях. Также достоверность полученных результатов была подтверждена в ходе апробации экспериментальных данных и их анализа в виде ряда научных публикаций в высокорейтинговых научных изданиях, имеющих зарубежное рецензирование.

**Личный вклад автора.**

Постановка цели и задач диссертационного исследования, планирование экспериментальных работ, а также анализ и общая интерпретация полученных данных проводилась соискателем совместно с научными консультантами PhD Козловским А.Л. и PhD Худоба Д. Личный вклад докторанта в данном диссертационном исследовании заключается в проведении экспериментов по синтезу и последующей модификации железосодержащих наночастиц, характеризации их структурных и морфологических особенностей с применением методов, интерпретации данных и их сравнение с известными литературными данными.

**Апробация работы.**

Результаты проведенных исследований были представлены в виде научных докладов на следующих международных научных конференциях:

* 23-й международной научной конференции молодых ученых и специалистов ОИЯИ, (Дубна, 2019 – 15-19 апреля);
* 14-й международной научной конференции Advanced Carbon Nano-Structures. (Санкт-Петербург, 2019 – 1-5 июль);
* 51-й сессии Программно-Консультативного Комитета по физике конденсированных сред ОИЯИ (Дубна, 2020 – 20-21 января);
* 24-й МЕждународной научной конференции молодых ученых и специалистов ОИЯИ, (Дубна, 2020 – 9-13 апреля);
* международной конференции «YOUNG MULTI - Multiscale Phenomena in Condensed Matter», (Краков, 2021 – 5-7 июль).

**Публикации.**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 9 работ, из которых 7 статей опубликованы в изданиях c ненулевым импакт-фактором, входящих в базу данных Scopus и Web of Science; 2 статьи – в сборниках материалов международных конференций.

**Статьи в журналах, индексируемых наукометрическими базами данных SCOPUS и Web of Science:**

1. Study of phase transformations, structural, corrosion properties and cytotoxicity of magnetite-based nanoparticles // Vacuum. – 2019. – Vol. 163. – P. 236-247. (Q1, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)=90%).
2. Stability and cytotoxicity study of NiFe2O4 nanocomposites synthesized by co-precipitation and subsequent thermal annealing // Ceramics International. – 2020. – Vol. 46, №10. – P. 16548-16555.(Q1, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)=88%).
3. Carboranes immobilization on Fe3O4 nanocomposites for targeted delivery // Materials Today Communications. – 2020. – Vol. 24. – Р. 101247 (Q2, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)= [58%](https://www.scopus.com/sourceid/21100316020)).
4. Iron oxide @ gold nanoparticles: Synthesis, properties and potential use as anode materials for lithium-ion batteries // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2020. – Vol. 603. – Р. 125178. (Q2, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)= [84%](https://www.scopus.com/sourceid/21100316020)).
5. Application of Fe2O3/CeO2 nanocomposites for the purification of aqueous media // Applied Physics A. – Vol. 126. – Р. 477(Q2, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)= [62%](https://www.scopus.com/sourceid/21100316020)).
6. Study of Phase Transformations and Hyperfine Interactions inFe3O4 and Fe3O4@Au Nanoparticles // Nanomaterials. – 2022. – Vol. 12, №23. – P. 4121(Q1, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)=80%).
7. Study of the applicability of magnetic iron-containing nanoparticles   
   in hyperthermia and determination of their resistance to degradation processes // Crystals. – 2023. – Vol. 12. – Р. 1816.(Q2, [процентиль](https://www.scopus.com/sources.uri)=[52%](https://www.scopus.com/sourceid/21100316020)).

**Статьи в сборниках материалов международных конференций:**

1. Carbon nanostructures for drug delivery systems // Book of abstracts 14-th International Conference «Advanced Carbon Nanostructures» (St. Petersburg, 2019. – P. 272).
2. The core-shell type magnetic nanoparticles in biomedicine: preparation, physical properties and applications// Book of abstracts YOUNG MULTI – Multiscale Phenomena in Condensed Matter. (Krakow, 2021. – P. 102).

**Структура и объем диссертационной работы.**

Диссертация состоит из введения, четырех разделов, заключения, списка использованных источников. Объем диссертации составляет 90 страниц, содержит 39 рисунков и 3 таблицы. Количество использованных источников – 143.

**Во введении** сформулирована актуальность, новизна, цель и задачи диссертационного исследования, приведены основные положения, выносимые на защиту, данные об апробации и научных публикациях по теме исследования.

**В первом разделе** представлен краткий литературный обзор по теме исследования, включающий в себя описание методов получения железосодержащих наночастиц, а также их применению в биомедицине и ядерной медицине.

**Во втором разделе** представлено краткое описание применяемых методов для получения и характеризации выбранных объектов исследования, описаны методические основы для получения наночастиц и способах их модификации.

**Третий раздел** посвящен детальному описанию характеризации морфологических, структурных и магнитных свойств железосодержащих наночастиц в зависимости от способа их модификации. Показаны результаты технологических решений, направленных на получение наноструктур по типу “core-shell”. Представлены данные взаимосвязи способов модификации и морфологических и структурных параметров.

**Четвертый раздел** отражает результаты исследований биосовместимости синтезированных наночастиц, а также определению механизмов деструкции и коррозии в водных растворах при различной температуре, а также перспектив применения в магнитной гипертермии.

**В Заключении** подведены основные итоги проведенных исследований, а также сформулированы краткие выводы на основе интерпретации полученных результатов.

**1 ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНЫХ НАНОСТРУКТУР В БИОМЕДИЦИНЕ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ**

* 1. **Наночастицы в медицине**

Использование магнитных наночастиц находит широкое применение в решении медицинских задач из-за своей совместимости с биологическими объектами, уникальными физико-химическими свойствами и малыми размерами, сравнимыми с размерами вирусов, белков и других биологических объектов (рисунок 1.1). Стоит отметить, что наночастицы представляют собой твёрдофазный объект, имеющий отчётливо выраженную границу с окружающей средой и размер в диапазоне 1-100 нм [40]. Другие отличительные размеры:

|  |  |
| --- | --- |
| 1,63 Å | * расстояние между атомами водорода в молекуле воды |
| 2,6 нм | * длина цепи олеиновой кислоты |
| 4 нм | * толщина клеточной мембраны [41] |
| 2 нм × 10-100 нм | * ширина и длина гена [42] |
| 20-300 нм | * вирусы [43, 44] |
| > 2 мкм | - бактерии |
| 6-8 мкм | * клетки эритроцитов [45] |

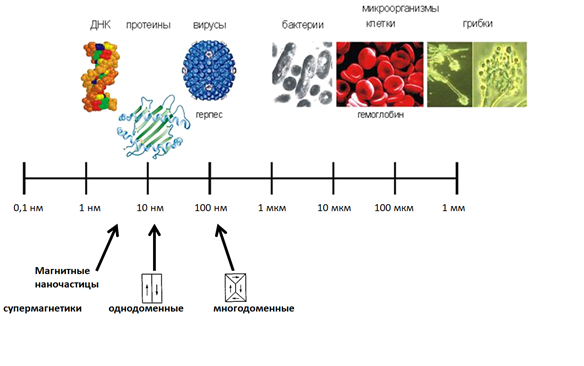


Рисунок 1.1 – Сравнение размеров биологических объектов и магнитных наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [40, р. 300]

Наночастицы имеют размеры, которые меньше или сопоставимы с основными биологическими единицами (белок, клетка), поэтому они могут эффективно взаимодействовать с ними (переносить их или проникать внутрь). Они также могут беспрепятственно проходить через мельчайшие кровеносные сосуды [46]. В этом вопросе также важны эндотелиальные перфорации в различных типах кровеносных сосудов – от них также зависит, куда наночастицы заданного диаметра попадут в организм (рисунок 1.2). В области нервной системы эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу. В области мышц, легких и кожи расстояние между этими клетками составляет около 6 нм. Большие перфорации (50-60 Нм) возникают в области почек, кишечника. Наибольшие разрывы в эндотелиальных тканях происходят в области костного мозга, печени и селезенки, которые являются частями тела богатыми макрофагами и липосомами, отвечающие за очищение организма [47]. Поэтому, наночастицы в конечном итоге попадают в печень и селезенку, где они собираются (а в случае некоторых наночастиц оксидов железа они дополнительно разлагаются на свободное железо и выводятся из организма) [48].

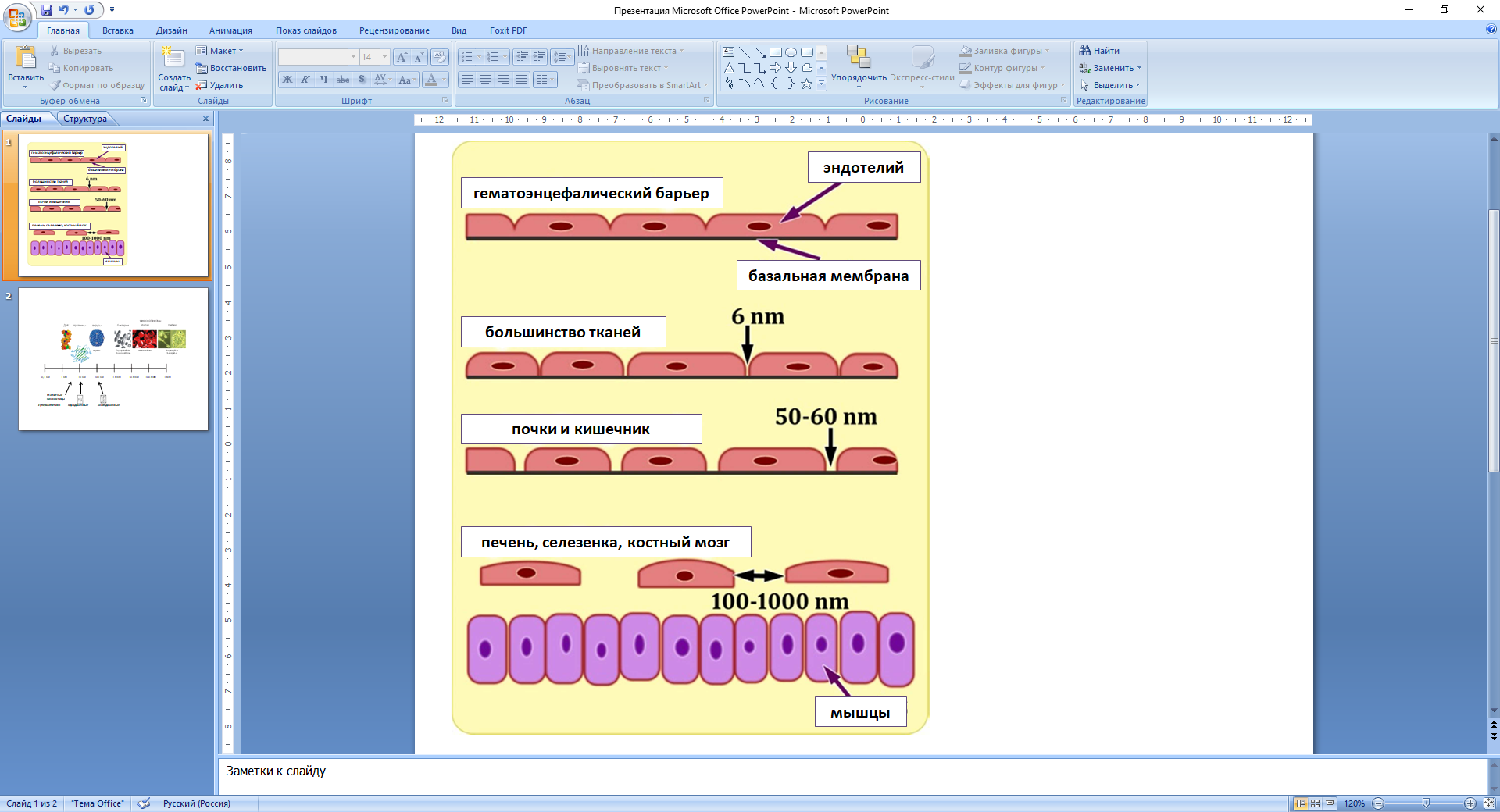








Рисунок 1.2 – Схематическое изображение перфорации эндотелия, выстилающего кровеносные сосуды в различных областях тела

Примечание – Составлено по источнику [47, р. 128]

Вторым важным вопросом, определяющим применение наночастиц в медицинской диагностике и терапии, является их поведение в организме. Существует множество требований к наночастицам, таких как: химическая стабильность в физиологических условиях, биосовместимость (или иначе: биологическая совместимость), достаточно длительное время циркуляции крови и, в конечном итоге, биоразлагаемость или возможность удаления из организма. Эти свойства определяются как материалом, из которого изготовлены наночастицы, так и сурфактантом, который окружает наночастицы [49, 50].

Поверхностно-активные вещества (сурфактант) представляют собой химические соединения, состоящие из гидрофобной группы и ионной или неионной гидрофильной группы [51]. Сурфактант окружает магнитное ядро наночастиц, противодействует их агломерации и определяет стабильность в полярных или неполярных растворителях. Это также позволяет получить стабильную суспензию при различных условиях pH.

Агрегация наночастиц, которой противодействует сурфактант, зависит от толщины оболочки сурфактанта (стерическое отталкивание наночастиц) и заряда частицы сурфактанта (электростатическое отталкивание), которые противодействуют силам притяжения наночастиц: магнитным взаимодействиям диполь-дипольного типа и силам ван-дер-Ваальса [52]. Сумма вышеуказанных взаимодействий определяет агрегацию или стабильность наночастиц.

* 1. **Биосовместимость**

Для каждого материала биосовместимость может быть определена по-разному. Поскольку любое инородное тело вызывает разную реакцию в организме пациента, определение биосовместимости является произвольным и описательным понятием. По определению Падуч и Воскресский, биосовместимость – это свойство биоматериала, вызывающее такое его действие в организме, которое, наряду с лечением основного заболевания, не ухудшает состояние пациента или не вызывает новых осложнений [53].

Для магнитных жидкостей Hilger et al. [54] перечисляют следующие условия биосовместимости: это – нетоксичность, химическая стабильность в биологической среде, длительное время пребывания в кровотоке и биоразлагаемость.

В связи с вышеуказанными условиями исследования магнитных материалов, которые будут использоваться в диагностике и терапии, сосредоточены на оксидах железа: магнетите (Fe3O4) и маггемите (α-Fe2O3). Они лучше всего переносятся организмом. В настоящее время наночастицы оксида железа являются единственными магнитными материалами, принятыми для использования в медицинской диагностике и терапии [55].

Если материал не полностью биосовместим, используются определенные методы, которые предотвращают возможность прямого контакта вредного материала и тканей. Можно покрыть наночастицу дополнительным слоем поверхностно-активного вещества или синтезировать наночастицы типа «core-shell» (ядро из исходного материала, а оболочка, например, из SiO2, Ag и т.д.). Оболочка, наряду с увеличением биосовместимости, также может стабилизировать различные физические свойства (например, свойства фотоэмиссии), изменить поверхность с гидрофобной на гидрофильную или защитить ядро от неблагоприятных условий окружающей среды [56].

* 1. **Цитотоксичность. МТТ-тест**

Изучение токсичности и безопасности новых биологически активных молекул является одним из необходимых этапов их доклинического изучения. Применение клеточных культур и методик определения цитотоксичности при оценке безопасности новых веществ позволяет уменьшить эксперименты на животных при поиске и разработке новых эффективных препаратов, делает полученные данные прогностически более надежными при их экстраполяции на организм человека. Классическим тестом для производительного скрининга на наличие цитотоксичности у новых соединений является МТТ-тест [57].

Применение данной методики на раннем этапе оценки безопасности отличается быстротой получения результатов, относительной дешевизной, высокой воспроизводимостью. В зависимости от целей исследования, вариабельные параметры в протоколе проведения МТТ-теста подвергаются модификациям. При воспроизведении методики изучения цитотоксичности соединений необходимо учитывать основные критические параметры: особенности культивирования используемой клеточной линии, количество высеваемых клеток, время адаптации до внесения субстанций, объем добавляемых веществ, время инкубации.

Диапазон допустимой раститровки клеток для проведения МТТ-теста достаточно широк, в то же время точность и воспроизводимость результатов зависит от числа жизнеспособных клеток, конверсирующих МТТ-реагент (бромид3-(4,5- диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия).

**1.4 Использование магнитных наночастиц в гипертермии**

Наночастицы на основе оксида железа с превосходными магнитными свойствами и должным образом функционализированной поверхностью интенсивно исследуются для достижения высокоэффективного уничтожения канцерогенных клеток с помощью лечения гипертермией. В частности, трудно найти определение гипертермии, не связанной с терапией рака. Большинство доступных определений терапии гипертермией исходят от организаций или учреждений здравоохранения. Здесь мы хотели бы процитировать одно из исследований Национального института рака Соединенных Штатов Америки, в котором терапевтически гипертермия определяется как: Тип лечения, при котором ткани организма подвергаются воздействию высоких температур, чтобы повредить и убить раковые клетки или сделать раковые клетки более чувствительными к воздействию радиации и определенных противоопухолевых препаратов. Это определение не ново. Фактически, для применения гипертермии в опухолевых областях использовались различные подходы, но с вредными вторичными эффектами в здоровых тканях. Это относится ко многим методам, включающим лазер, ионизирующее излучение и микроволны в качестве инструментов для нагрева злокачественных тканей организма. Хотя эти методы способны повышать внутриклеточную температуру вплоть до гибели клеток, также они могут провоцировать вредные побочные эффекты, такие как ионизация генетического материала или недостаточная избирательность в радиационной и микроволновой терапии соответственно, которые влияют на окружающие здоровые ткани. Это стало вызовом для поиск новых механизмов, способных повысить температуру поврежденных участков при том что здоровые клетки остаются не поврежденными. Нанотехнология только что предоставила новое и оригинальное решение этой проблемы с помощью магнитной гипертермии.

Магнитная гипертермия позволяет дистанционно индуцировать локальное нагревание за счет потерь магнитной энергии наночастиц в колеблющемся магнитном поле. Принципиальная схема лабораторной экспериментальной установки для применения в магнитной гипертермии показано на рисунке 1.3. Экспериментально наноферрожидкости могут быть помещены в микроцентрифужную трубку в центре круглой катушки (определенного диаметра), которая подвергается воздействию магнитного поля. Изменения температуры во времени на протяжении всего процесса измеряются термопарой, подключенной к системе обработки данных для регистрации температуры. По прошествии определенного времени температура выравнивается; этот результат указывает на то, что с увеличением времени никаких изменений не происходит при температуре насыщения. Другими словами, процедура заключается в фокусировке магнитных наночастиц в области опухолевой ткани, и затем наложении переменного магнитного поля достаточной силы и частоты, чтобы вызвать нагрев наночастиц. Высокая температура, вызванная нагревом наночастиц, приводит к разрушению опухоли, если возможно поддерживать температуру выше терапевтического порога 42°C в течение 30 минут или более. Способность некоторых магнитных наночастиц преобразовывать электромагнитную энергию в тепло позволяет повысить температуру в четко определенных областях человеческого тела, где расположены опухолевые клетки. Следовательно, активацией этих наночастиц в качестве нанонагревателей можно управлять извне, применяя или удаляя колеблющееся магнитное поле. Электромагнитное излучение, используемое при магнитной гипертермии, находится в диапазоне радиочастот (от нескольких кГц до 1 МГц). Это излучение абсолютно здоровое и показывает достаточную глубину проникновения, чтобы получить доступ к внутренним органам или тканям в теле человека. Специфика этой техники достигается из-за более высокой чувствительности опухолевых клеток к повышению температуры (выше 42°C), при которой разрушаются естественные ферментативные процессы, поддерживающие жизнь клеток, что позволяет их избирательно убивать. Однако кажущаяся простота метода требует выполнения нескольких требований для получения желаемого терапевтического эффекта.

Для биомедицинских применений магнитные наночастицы предпочтительнее демонстрировать суперпарамагнитное поведение, что означает, что намагниченность падает до нуля при снятии приложенного магнитного поля. Этот факт подразумевает, что не существует коэрцитивных сил или остаточного состояния, предотвращающих магнитные дипольные взаимодействия между частицами и, в конечном счете, их агрегацию, которая может привести к серьезным неблагоприятным проблемам, связанным с образованием сгустков в системе кровообращения. Как указывалось, ранее, намагниченность насыщения также должна быть как можно выше, чтобы гарантировать эффективный нагрев наночастиц в колеблющемся магнитном поле. И этот факт очень тесно связан с размером частиц и распределением наночастицы. Суперпарамагнитные свойства магнитных наночастиц зависят от размера. Увеличение размера частиц приведет к более высоким значениям намагниченности насыщения и лучшей производительности при применении магнитной гипертермии. Однако это верно, когда размер частиц ниже критического размера, выше которого магнитные наночастицы становятся ферромагнитными (суперпарамагнитный предел), что в принципе является нежелательным магнитным поведением для биомедицинских применений из-за потенциальных явлений агрегации частиц. С другой стороны, размер частиц представляет решающий интерес во многих биомедицинских приложениях, в которых крайне желательно использовать очень маленькие частицы в качестве наноисточников тепла в опухолевых областях с ограниченным доступом по размеру. Наиболее распространенным барьером, встречающимся в большинстве тканей, является непрерывный тип кровеносных капилляров, поэтому разделение между эндотелиальными клетками вдоль базальной мембраны будет определять эффективность гипертермической терапии.

Необходимо найти подходящий баланс между распределением наночастиц по размерам и их магнитными свойствами, потому что слишком маленькие наночастицы не могли проявлять гипертермический эффект, в то время как слишком большие наночастицы не могли преодолевать эндотелиальный барьер через непрерывные капилляры. Таким образом, локальное нагревание воздействовало бы только на внешние опухолевые клетки, в то время как внутренние испытывали бы лишь мягкий тепловой эффект, недостаточный для того, чтобы вызвать гибель клеток. Наоборот, если магнитные наночастицы достаточно малы, чтобы пересечь гематоэнцефалический барьер, они могли бы проникать и распределяться более однородно внутри опухоли, провоцируя тепловую диффузию, которая убила бы большее количество соседних опухолевых клеток. Другое важное требование связано с функционализацией поверхности наночастиц. Все наночастицы, используемые в биомедицинских приложениях, функционализированы на поверхности по нескольким причинам: их физико-химические свойства не должны ухудшаться в среде (проявляя устойчивость к биологическим изменениям рН, гидрофобность или гидрофильность и т.д.). Они должны быть надлежащим образом присоединены к лигандам для специфического распознавания желаемых видов (молекул, клеток, тканей, органов), для перевозки лекарств, которые будут вводиться локально в интересующей области при определенных внутренних или внешних раздражителях. Таким образом, успех использования магнитных наночастиц в биомедицине во многом зависит от нашей способности направлять их к интересующей цели [58-63].

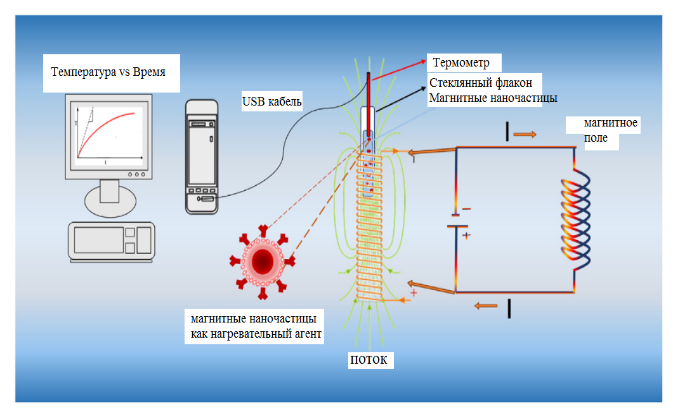


Рисунок 1.3 – Прициапиальная схема экспериментальной установки для применения в магнитной гипертермии

Примечание – Составлено по источнику [64]

Для применения в терапии гипертермии очень удобно, чтобы наночастицы достигали своей цели и оставались на месте достаточно долго, чтобы при необходимости можно было продолжить лечение. Несколько многофункциональных наноструктур широко исследуются для биомедицинских целей приложения. Среди них мы можем выделить наноструктуры «core-shell», в которых оболочка не только может сохранять химические и физические свойства ядра, но и обеспечивать наночастице более подходящую поверхность для дальнейшей функционализации органическими и неорганическими функциональными молекулами, и соединениями. Димеры (два связанных компонента) или меченые объекты (например, вирус с прикрепленными вокруг него наночастицами) – это другие сложные структуры, обычно исследуемые для биомедицинских применений. Важно отметить, что модификация поверхности частиц является важным параметром, который следует тщательно учитывать при исследовании нагревательных свойств магнитных наночастиц для биомедицинских применений. Среди других экспериментальных параметров, таких как частота и амплитуда электромагнитного колебательного поля, магнитные свойства, зависящие от размера, или вязкость растворителя, агент для нанесения покрытия играет ключевую роль в определении удельной скорости поглощения (*SAR*) наночастиц при применении в условиях гипертермии. Опять же, функционализация частиц играет решающую роль в эффективности гипертермии, поскольку адекватный нанопар модификация поверхности клеток в значительной степени улучшает их специфичность, и поэтому, чем выше специфичность нацеливания, тем более избирательное уничтожение раковых клеток-мишеней будет достигнуто. В приложениях для лечения рака, связанных с гипертермией, исследования в основном сосредоточены на разработке более эффективных нанонагревателей. Также реакция на гипертермию должна быть как можно более высокой, поскольку высокие *SAR* подразумевают меньшее время пребывания наночастиц в организме человека, а также меньшие дозы, которые необходимо вводить пациенту. Уничтожение опухолевых клеток за счет тепла, излучаемого прикрепленными к ним магнитными наночастицами, является прямым следствием нагревательных свойств этих магнитных наночастиц под действием приложенного переменного магнитного поля. Однако магнитная гипертермия может обеспечить другие синергические действия в дополнение к прямому уничтожению раковых клеток. Одним из примеров является магнитно-индуцированная доставка лекарств.

**1.5 Применение магнитных наночастиц в качестве основы для адресной доставки лекарственных препаратов**

Начиная с 1980-х годов, активно разрабатывается доставка противоопухолевых антибиотиков с помощью наночастиц. Наночастицы проникают в опухоль благодаря так называемому эффекту «повышенной проницаемости и удержания» (EPR). EPR-эффект возникает из-за чрезмерного разрастания сосудов (ангиогенеза), вызванного потребностью опухоли в кислороде и питании. При патологическом ангиогенезе в стенках сосудов появляются поры до 200 нм в диаметре. Также разрастание опухоли вызывает сдавливание лимфатических сосудов и препятствует нормальному оттоку межклеточной жидкости. Наночастицы проникают в опухоль сквозь поры и не могут покинуть ее из-за нарушенного дренажа. Путь попадания в сами раковые клетки определяется материалом наночастицы.

Биологические действия лекарства на пациента зависит от его фармакологических свойств. Эти свойства обусловлены взаимодействием между лекарством и рецепторами в месте действия медикамента. Однако эффективность взаимодействия лекарства и мишени остается неопределенной до тех пор, пока лекарство не будет доставлено в место действия в той концентрации и с той скоростью, которая вызовет минимальные побочные и максимальный терапевтический эффекты. Адресная система доставки позволяет достичь обеих целей [65]. Она представляет собой технологию лечения, которая подразумевает увеличение концентрации медикамента в одной или нескольких областях организма по сравнению с другими (рисунок 1.4). Таким образом, лекарство доставляется только в определенную область. Это позволяет повысить эффективность лечения и уменьшить побочные эффекты.



Рисунок 1.4 – Преимущества адресной доставки лекарств

Примечание – Составлено по источнику [65, р. 3]

Классические лекарственные формы введения, такие как парентеральные, пероральные лекарственные формы, включающие растворы и суспензии, таблетки, капсулы, спреи и мази обладают определенными присущими им недостатками. Парентеральная доставка лекарств является сильно инвазивной и характеризуется недолговременным действием. Пероральное введение лекарств, несмотря на его высокую популярность, не может использоваться для определенных лекарственных препаратов, в частности на основе пептидов, вследствие их низкой абсорбции при таком способе введения и вероятного разрушения в желудочно-кишечном тракте. Действие лечебных кремов и мазей ограничивается, в основном, локальным эффектами и отсутствием системного действия. В настоящее время технологии доставки лекарств совершенствуются. При их разработке принимаются во внимание такие факторы, как биодоступность, процессы абсорбции лекарства, фармакокинетические процессы, временные интервалы для оптимальной доставки лекарства и другие.

Эффективная система адресной доставки лекарства должна удовлетворять нескольким принципам:

* обеспечить подходящую загрузку лекарства в соответствующее «устройство» для его доставки;
* обладать способностью «избегать» механизмов секреции, которые могут ее разрушить, чтобы обеспечивалось длительное время ее циркуляции в организме, достаточное для доставки к желаемому месту действия;
* лекарство должно высвобождаться в специфической области организма в течение времени, необходимого для эффективного действия лекарства.

*Стратегии адресной доставки.*«Нацеливание» лекарства в заданную область организма с одной стороны увеличивает его терапевтическую эффективность, а с другой – уменьшает его возможную токсичность. Для адресной доставки лекарства в желаемый орган/ткань используются две стратегии: пассивная и активная [65, р. 2], что представлено схематический на рисунке 1.5.

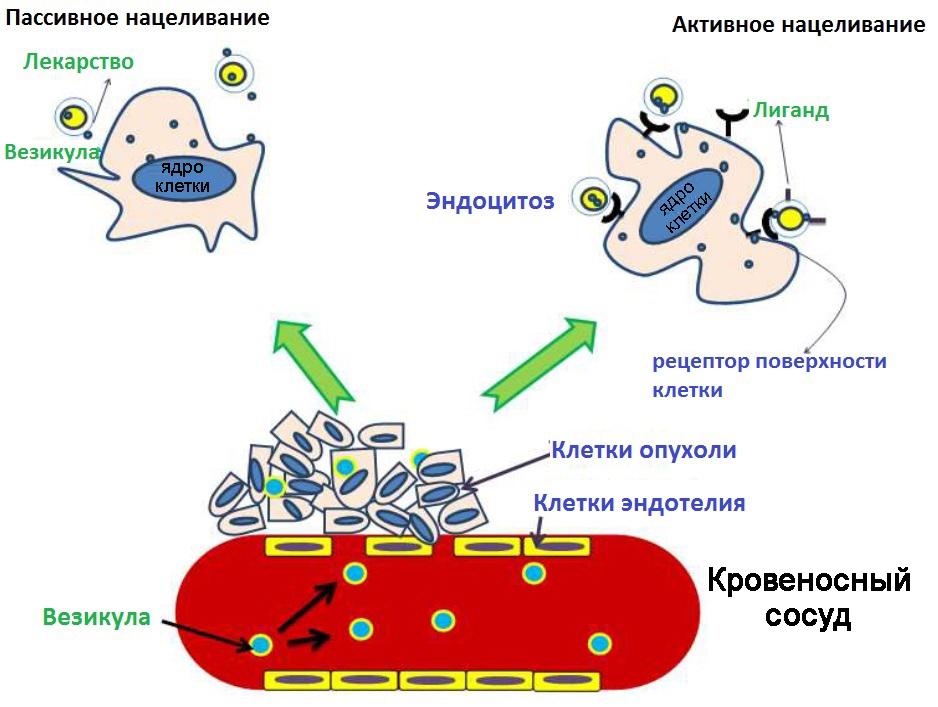


Рисунок 1.5 – Активное и пассивное нацеливание

Примечание – Составлено по источнику [65, р. 5]

Пассивное нацеливание. Метод пассивного нацеливания подразумевает накопление лекарства в области вокруг интересующей мишени и, как правило, это касается опухолевых тканей. Он основан на эффекте EPR. Такой тип нацеливания присущ практически всем видам ранспортеров лекарств. Пассивное нацеливание – не совсем верное название, поскольку его нельзя отнести к форме селективного нацеливания.

*Активное нацеливание*. Этот метод основано на использовании взаимодействий, направляющих лекарственное вещество по принципу «лиганд-рецептор». Нацеливание первого порядка представляет собой распределение лекарства по сети капилляров целевых областей – органов или тканей, например, лимфатической ткани, брюшной полости, плевральной полости, церебральных желудочков, глаз, суставов и др. Нацеливание второго порядка – это направление лекарств непосредственно к специфическим областям, таким как клетки опухолей, например, купферовские клетки в печени. Нацеливание третьего порядка представляет собой способ доставки, когда лекарство доставляется внутрь клеток-мишеней путем эндоцитоза или рецептор-опосредованного управляемого лигандами ввода.

Идея использовать магнитные наночастицы для доставки биоактивных молекул возродилась в 1970-х годах. С помощью магнитного поля частицы собираются в нужной точке в организме. Для этого разработали модифицированные аппараты МРТ. В качестве магнитного материала могут использоваться магнетит (Fe3O4), *маггемит (Fe2O3),* смешанные оксиды железа и других переходных металлов. Магнитные наночастицы применяли в клинике много лет в основном как контрастирующие агенты для МРТ. Чтобы использовать их в качестве носителя для нуклеиновых кислот и лекарств, требуется создание подходящей защитной оболочки.

Перспектива уничтожения опухолевых клеток путем локальной гипертермии привела к разработке и созданию различных устройств, предназначенных для нагрева онкологических клеток при условии сохранения окружающей здоровой ткани. В настоящее время проведено много клинических испытаний с применением магнитных наночастиц [66]. В работе *Richua et al*. наночастицы были стабилизированы оболочкой из полимера глюкозы, на который сорбировался эпирубицин. Коллоидный раствор наночастиц представлял собой ферромагнитную жидкость, которая вводилась мышам в виде инъекций и направлялась в опухоль под действием магнитного поля. На рисунке 1.6 представлена схематическое изображение наночастицы под действием магнитного поля, где опухолевые ткани подвергаются магнитной обработки в переменном магнитном поле с частотой примерно в 1 MГц, совместно с модифицированными с полиэтиленгликолем и с внедренными в нее с доксорубицином, который является противоопухолевым препаратом.

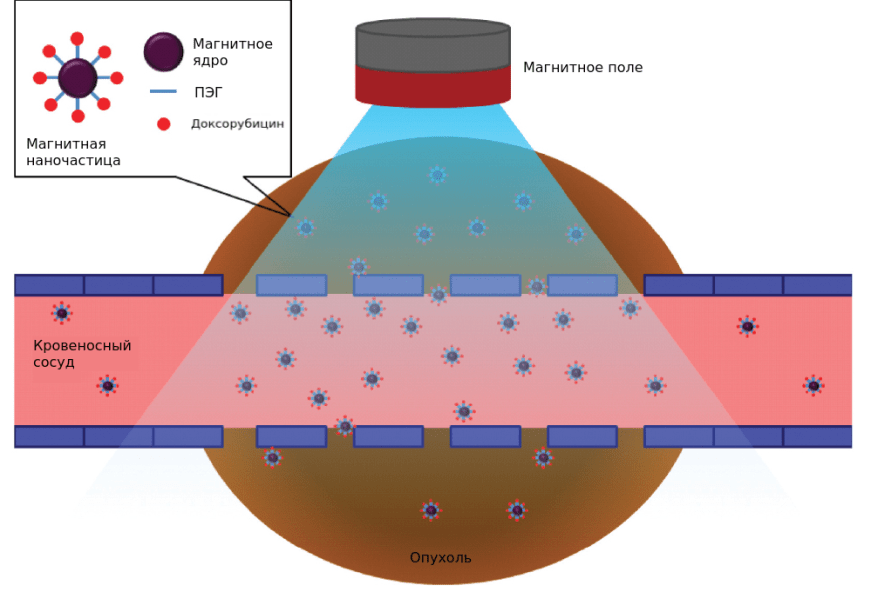


Рисунок 1.6 – Наночастицы под действием магнитного поля

Примечание – Составлено по источнику [66, р. 176]

А в работе [67] показаны, что магнитные наночастицы способны генерировать тепло в изменяющемся магнитным поле. Терапия Nano-Cancer заключается во введении в опухоль 12-нанометровых наночастиц Fe3O4 с защитной оболочкой из полимера аминосилана. Установлено, что комбинированное воздействие магнитного поля и БИК создает исключительно высокое нагревание и эффективно подавляет рост опухоли.

**1.6 Вариации методов синтеза магнитных наноструктур с различными свойствами**

В данном разделе представлено описание предлагаемых и используемых методов синтеза наночастиц, а также способов их модификации. Очевидно, что метод синтеза железосодержащих оксидных систем оказывает непосредственное влияние на конечные физические и химические свойства синтезируемых материалов. Так, магнитные частицы, полученные при разных условиях, могут проявлять различные магнитные свойства, связанные со структурной разупорядоченностью, а также образованием немагнитного слоя на поверхности частиц. Для того, чтобы синтезировать гомогенные наночастицы оксидов железа, прибегают к использованию различных синтетических подходов, главным образом, таких как реакции соосаждения, проводимые в растворах солей Fe2+ и Fe3+, термическое разложение органических прекурсоров, гидротермальные и сольвотермальные реакции, микроэмульсионные методы и другие.

*Осаждение из водных растворов*. Наиболее распространенным методом синтеза как Fe3O4, так и γ-Fe2O3 остается соосаждение из водных растворов солей Fe2+ и Fe3+ (Fe3+–для α-Fe2O3) с использованием гидроксидов натрия, калия и аммония [68]. В общем виде данный процесс представляет собой осаждение вышеуказанных катионов железа при молярном отношении Fe2+ и Fe3+ 1:2, который можно описать следующим уравнением:

|  |  |
| --- | --- |
| Fe2+ + 2Fe3+ + 8OH- = Fe3O4 + 4H2O | (1.1) |

Размер, форма и фазовый состав наночастиц оксидов железа зависит от используемых в процессе их синтеза исходных железосодержащих соединений (хлоридов, сульфатов, нитратов и т.д.), молярного отношения катионов Fe2+:Fe3+, температуры, кислотности, а также ионной силы реакционной среды и прочих параметров.

Опираясь на термодинамические расчеты данной реакции, можно предполагать, что полное осаждение Fe3O4 происходит при pH в пределах от 8 до 14 при проведении реакции в бескислородной атмосфере с молярным отношением Fe2+:Fe3+, равным 1:2. С увеличением pH и ионной силы раствора наблюдается уменьшение размера частиц оксида железа. Было показано, что мольное отношение Fe2+:Fe3+ оказывает колоссальное влияние наконечный фазовый состав оксида, размер частиц и, следовательно, на его магнитные свойства [69-71]. Необходимо отметить, что Fe3O4 чрезвычайно сильно чувствителен к кислороду, в результате чего может протекать окисление оксида до α-фазы, как показано в уравнении:

|  |  |
| --- | --- |
| 2Fe3O4+ 0,5O2 = 3α- Fe2O3 | (1.2) |

Проведение реакции в бескислородной атмосфере (N2, Ar), однако, не всегда предотвращает окисление магнетита, поскольку не только кислород, но и реакции с переносом электронов оказывают влияние на ионизацию катиона железа в зависимости от pH реакционной смеси [72]:

|  |  |
| --- | --- |
| Fe3O4 + 2H+ = γ-Fe2O3 + Fe2++ H2O | (1.3) |

В кислой среде поверхностные ионы Fe2+ выщелачиваются в виде гексааквакомплексов, в то время как в щелочных условиях окисление поверхности магнетита представляет собой окислительно-восстановительный процесс. Окисление ионов Fe2+ всегда связано с миграцией катионов через кристаллическую решетку, которая создает катионные вакансии для сохранения баланса заряда, что объясняет структуру маггемита [73]. В магнетите катионы железа распределены в октаэдрических (окт.) и тетраэдрических (тетр.) положениях шпинельной структуры,

|  |  |
| --- | --- |
| [Fe3+]тетр.[Fe3+ Fe2+]окт.O4 , | (1.4) |

в то время как маггемит характеризуется присутствием катионных вакансий (V) в октаэдрических положениях:

|  |  |
| --- | --- |
| 0,75[Fe3+ ] тетр. [Fe3+5/3 V1/3]окт.O4 | (1.5) |

На чистоту фазового состава также оказывает большое влияние температура проведения процесса. Было показано, что во время синтеза Fe3O4 при температуре ниже 60ºC образуются аморфные гидратированные (окси)гидроксиды, которые при увеличении температуры переходят в Fe2O3, а уже при температуре выше 80ºC происходит образование фазы магнетита [74]. Скорость добавления основания в раствор солей приводит к образованию оксидов, и как следствие – на чистоту фазового состава [75].

Главными преимуществами процесса соосаждения можно считать простоту и дешевизну осуществления синтеза в достаточно больших количествах. Однако, частицы, полученные данным методом, отличаются относительно большим размером и широким распределением, что объясняется сложностью разделения процессов нуклеации и роста частиц. Для получения монодисперсных наночастиц оксидов железа необходимо предотвращение процесса нуклеации во время роста зародышей кристаллов [76]. Таким образом, при помощи данного синтетического подхода можно получить наночастицы в широком размерном диапазоне от двух до нескольких сотен нанометров в зависимости от условий реакции.

*Микроэмульсионный метод.* Данный подход используется из-за возможности более тонкой регулировки размера наночастиц в сравнении с классическим методом соосаждения из водных растворов. Микроэмульсию можно описать как стабилизированную изотропную дисперсию двух насыщенных несмешивающихся жидкостей (часто воду и масло), образующих микрокапли за счет образования межфазной пленки [77]. Суть метода заключается в следующем: предварительно изготавливаются два водных раствора – раствор соли и раствор щелочи, после чего первый смешивают с гидрофобной жидкостью. Затем тщательно перемешивают с образованием эмульсии (часто с использованием ультразвуковых устройств), представляющую собой капли воды размером 1-50 нм, ограниченные монослоем стабилизатора. После этого в полученную эмульсию добавляют раствор щелочи, в результате чего происходит реакция осаждения наночастиц оксидов железа [78]. Данный подход позволяет использовать добавки, стабилизирующие поверхность наночастиц, что дает возможность более тонко регулировать размер и форму наночастиц *in situ.* Например, было показано, что использование в качестве стабилизатора бромида цетилтриметиламмония приводит к изменению формы и размера, получаемых наночастиц магнетита.

Можно предположить, что наряду с относительно узким распределением частиц по размеру данная методика обладает заметным недостатком – большие временные затраты: часто синтез таких наночастиц, включая очистку продукта, занимает несколько дней. Другим существенным недостатком является использование большого количества органического растворителя [79, 80].

*Золь-гель метод.* В настоящее время золь-гель процесс широко используется для синтеза оксидных наноматериалов [81]. Данный метод представляет собой двухстадийный процесс: на первой стадии протекает реакция гидроксилирования и конденсации молекулярных прекурсоров в растворе, в результате чего образуется золь наноразмерных частиц. Дополнительная конденсация и полимеризация приводят к образованию трехмерной структуры, называемой гелем. Стадия получения геля проводится при комнатной температуре, тогда как для синтеза конечной кристаллической оксидной фазы требуется высокая температура (вплоть до 1000 ºC в зависимости от типа оксида) [82].

При осуществлении данного синтеза следует учитывать следующие факторы: тип растворителя, температуру, природу прекурсора, pH, а также присутствие и концентрацию различного рода добавок. Эти факторы оказывают влияние на скорость реакций гидроксилирования и конденсации [83]. Золь-гель процесс позволяет получить с возможностью контроля размера частиц чистые аморфные фазы, отличающиеся хорошей монодисперсностью, а также синтезировать заранее определенные структуры в зависимости от условий синтеза. Более того, данный подход позволяет контролировать микроструктуру и гомогенность продуктов реакции. Однако, данный синтетический подход требует дополнительной очистки от побочных продуктов реакции [84].

*Сонохимический метод.* Сонохимический подход выступает как одна из высокоэффективных альтернатив низкоэффективным препаративным методам синтеза неорганических материалов с нехарактерными физическими свойствами, в том числе и железосодержащих оксидов [85]. Физико-химические эффекты ультразвука происходят в результате акустической кавитации, представляющей собой ни что иное как образование, рост и последующее имплозивное сжатие (схлопывание) пузырьков жидкости. Такое сжатие приводит к образованию точечных горячих точек за счет образования взрывной волны внутри газовой фазы пузырька. В результате такого сжатия нестационарная температура и давление достигают 5000 К и 1800 атм, соответственно, а интенсивность охлаждения превышает 1010 К/сек. Такие экстремальные условия позволяют получить материалы с необычными физическими свойствами. Было показано [86], что использование ультразвуковой обработки повышает кристалличность и намагниченность насыщения образца оксида железа в сравнении с образцом, полученным традиционным методом нагрева.

*Микроволновый метод.* Микроволновый нагрев – более распространенная альтернатива термическому нагреву реакционной смеси, чем сонохимический подход [87]. Это, в первую очередь, связано с возможностью использовать недорогие бытовые микроволновые печи в лабораторной практике. Метод микроволнового нагрева конденсированных систем основан на возможности материалов поглощать и преобразовывать электромагнитную энергию в тепло. Современные разработки в области микроволновой химии позволяют селективно получать каталитически активные материалы или наноматериалы и органические молекулы с практически 100%-ным выходом и высокой воспроизводимостью. Контроль специфических параметров микроволнового синтеза (температуры и скорости ее изменения, а также давления) и выбор подходящего растворителя открывают новые горизонты в разработке и получении новых материалов.

* 1. **Магнитные наночастицы по типу “core-shell”, способы получения и модификации**

Как было отмечено ранее, использование магнитных наночастиц в той или иной области науки и технологии накладывает на их физические свойства ряд ограничений в виде коллоидной и химической устойчивости, а также магнитных свойств. В большинстве областей применения магнитные наночастицы должны быть покрыты стабилизирующим и/или функционализирующим агентом. Главным образом, к использованию стабилизаторов прибегают для достижения следующих целей: 1) изменение дисперсности наночастиц; 2) увеличение поверхностной активности наночастиц; 3) улучшение физико-химических и механических свойств; 4) увеличение биосовместимости наночастиц [88]. На рисунке 1.7 показаны основные виды стабилизаторов для модификации наночастиц.



Рисунок 1.7 – Варианты стабилизаторов для модификации наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [64, р. 188]

Наиболее распространенными стабилизаторами поверхности магнитных наночастиц можно считать благородные металлы, оксид кремния, полимеры, которые используется для улучшения стабильности наночастиц в растворе, значительно снижая их агрегацию, и для уменьшения цитотоксичности. Следовательно, такие композиты характеризуются высокой биосовместимостью, гидрофильностью и стабильностью [89, 90]. Не менее распространенным стабилизатором является углерод, благодаря использованию которого можно также увеличить стабильность и дисперсность магнитных наночастиц. В основном, такие композиты применяются в области катализа, электроники (электроды для литий-ионных батарей и суперконденсаторов, а также микроволновых приемников) [91-93].

В области медицины также широко используются разного рода полимеры, наиболее распространенными являются декстран, хитозан, альгинат, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полидопамин, полиэтиленимин, поливинилпирролидон и прочее. Все вышеперечисленные материалы обладают высокой биосовместимостью и хорошей растворимостью в воде, а тот факт, что большинство из них можно с легкостью функционализировать биомолекулами, делает их особенно перспективными материалами для применения в биотехнологии [94-97]. Использование частиц благородных металлов в качестве стабилизатора увеличивает стабильность и биосовместимость. Например, золото – один из наиболее изученных благородных металлов, используемых для функционализации поверхности в биомедицине из-за его инертности и возможности дальнейшей функционализации биомолекулами [98-101].

Эти типы покрытий способны сохранять магнитные свойства и также сохраненяя свойства органических материалов, что приводит к трем основным предполагаемым структурам: core-shell (различные формы сердцевины, такие как сферическая, гексагональная, множественная и подвижная внутри полой оболочки) [102], матрица (мозаика, shell-core) и shell-core-shellly [103]. На рисунке 1.8 показаны различные типы покрытых структуры магнитных наночастиц в двух разных измерениях. Структура core-shell привлекла больше внимания за счет сохранения физических и химических свойства ядра и оболочки, по простате синтеза и по экономическим соображениям.

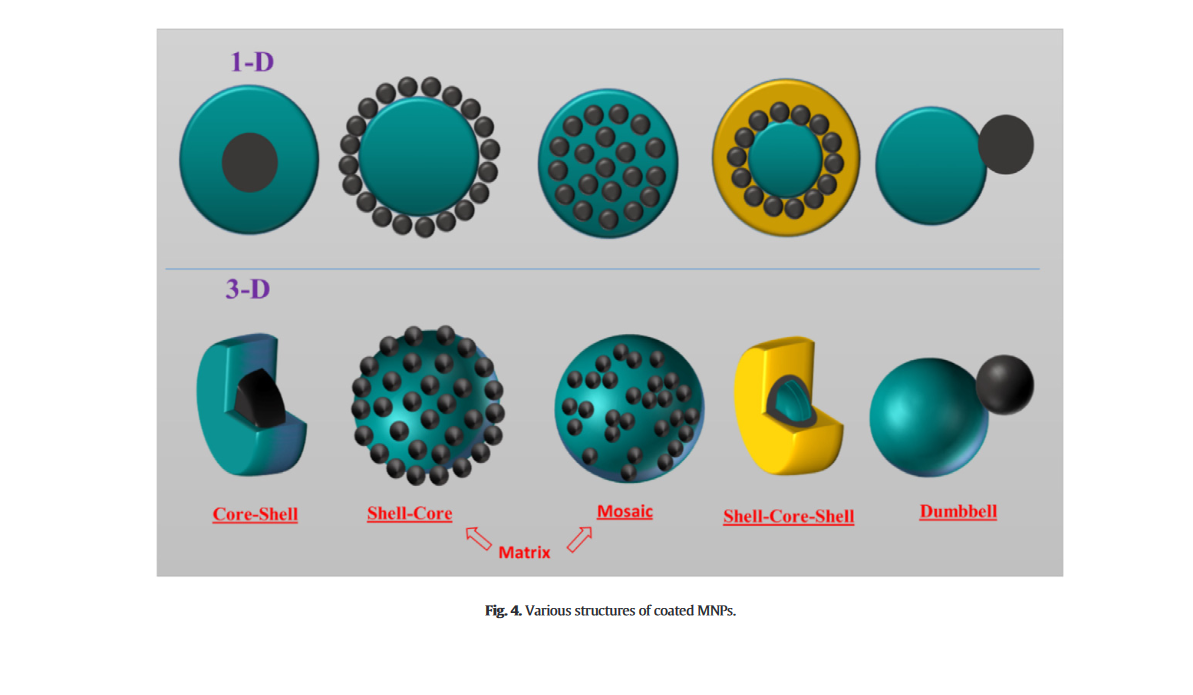


Рисунок 1.8 – Различные структуры модифицированных наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [64, р. 189]

Различные органические и неорганические покрытия, в том числе природные и синтетические полимеры были исследованы многочисленными авторами [104-106], поверхностно-активные вещества [107], кремний [108]. В результате этих исследований было установлено, что форма, пространственная конфигурация и природа покрытия играет важную роль в возможных токсических эффектах наночастиц.

Свойства наночастиц – форма, размер, поверхностное покрытие и другие играют важную роль в поведении наночастиц в организме: циркуляции в кровотоке [109], биораспределении [110], транслокации [111], участие в метаболизме, выведении [112], и развитии воспаления [113]. Изучение долгосрочных и краткосрочных биологических эффектов наночастиц способствует пониманию биологического поведения и прогнозированию нанотоксичности.

В исследовании [114] изучались эффекты внутривенного введения золотых нанооболочек у самок белых мышей. Было установлено, что нанооболочки в основном накапливались в печени и в селезенке, через 28 суток после введения признаков токсического действия у мышей не было обнаружено.

*Способы получения нанокомпозитов типа «core-shell».*Чаще наночастицы типа «core-shell» синтезируют с использованием двухстадийного процесса, в котором сначала происходит синтеза ядра, а затемсинтез оболочки. Методы синтеза нанокомпозитов типа «ядро – оболочка» могут быть разделены на два типа в зависимости от алгоритма получения структуры:

1. Ядра частиц синтезируются отдельно и затем, в пределах новой реакции, покрываются материалом оболочки [115-119]. В этом процессе наиболее важными шагами являются равномерное покрытие ядра и тщательное регулирование толщины оболочки. С этой целью заряд и селективность ядра могут быть модифицированы полимерами и поверхностно-активными веществами, обеспечивая тем самым однородную оболочку и полное покрытие ядра [120].

2. Ядра частиц синтезируются in situ и покрываются материалом оболочки в пределах одной реакции [121-123].

В первом способе после того, как частицы ядра синтезируются отдельно, они очищаются путем последовательных промывок и высушивания, а затем подвергаются надлежащей модификации поверхности для покрытия материалом оболочки в реакционной смеси. Во втором способе частицы ядра сначала синтезируют с использованием подходящих реагентов поверхностного модификатора; а после завершения образования сердцевины добавляется больше реагентов для образования частиц оболочки in situ. Следовательно, материал оболочки избирательно осаждается на модифицированную поверхность ядра и образуются нанокомпозиты типа ««core-shell»». В группу методов, в котором ядро и оболочка синтезируются в пределах одной реакции, можно также отнести синтез наночастиц типа ««core-shell»» в условиях высоких давлений и температур (например, при разложении кристаллического ферроцена) [124, 125]. Основным преимуществом первого метода является то, что частицы ядра доступны в чистом виде и, следовательно, на поверхности ядра меньше примесей. В то время как в синтезе *in situ* основная проблема заключается в том, что некоторая примесь из реакционной среды может быть захвачена в промежуточном слое между ядром и оболочкой.

* 1. **Постановка цели и задач диссертационного исследования**

На основании проведенного анализа последних достижений в области синтеза и практического применения магнитных наночастиц в биомедицине, в качестве адресной доставки лекарственных препаратов, магнитной гипертермии, магнитно-резонансной томографии и ядерной медицине была сформулирована цель и задачи диссертационного исследования.

Основной целью данной диссертационной работы является изучение эффективности различных вариаций модификации железосодержащих наночастиц при использовании их в магнитной гипертермии, а также определению их характеристик, позволяющих применять их в биомедицине и ядерной медицине. Выбор вариантов модификации, в том числе создания структур по типу ««core-shell»», или допированных Gd, Nd, с возможностью получения структур сложных оксидов, обусловлен изменением их структурных и магнитных свойств, которые могут оказать существенное влияние на устойчивость материалов при длительном воздействии или нахождении в водных растворах, а также эффективность нагрева и теплопередачи.

На основании поставленной цели были сформулированы следующие *задачи исследования:*

1. Отработка методики синтеза железосодержащих наночастиц с возможностью их модификации золотом, гадолинием и неодимом с целью создания структур по типу “core-shell”.
2. Оценка применения синтезированных “core-shell” наноструктур в гипертермии.
3. Определение устойчивости синтезированных “core-shell” наночастиц к процессам коррозии в условиях нахождения в водных средах.
4. Определение цитотоксичности синтезированных “core-shell” наночастиц.

Полученные в ходе проведенных исследований результаты позволят определить перспективы применения модифицированных железосодержащих наночастиц в биомедицинском применении, а также получить ряд новых данных о свойствах наноматериалов и способах их модификации.

**2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В данном разделе представлено описание предлагаемых и используемых методов синтеза наночастиц, а также способов их модификации. Приведена краткая информация об используемом оборудовании для характеризации свойств, синтезированных наноструктур, а также используемых методик для проведения исследований по определению их устойчивости к коррозии, цитотоксичности и токсичности, а также оценке эффективности применения в качестве основы для гипертермии.

**2.1 Химический синтез и модификация железосодержащих магнитных наночастиц**

В качестве основного метода синтеза железосодержащих наночастиц (Fe3O4) был использован метод химического осаждения (смотрите раздел 1.5) [126]. Химический синтез Fe3O4 наночастиц проводился путем растворения в 100 мл воды 3.25 г FeCl3·6H2O с добавлением 5 мл Na2SO3 (5%). Полученная смесь была смешина с 20 мл аммиака в аргоновой среде и последующим нагреве при 70°C в течение 30 минут. После этого полученная смесь была нагрета до 90°C с добавлением лимонной кислоты в течение 90 минут. Полученный осадок после остывания в течение 24 часов, была промыта с целью очистки от хлоридов и других примесей. Ниже приведена химическая реакция получения Fe3O4 наночастиц с использованием химического метода осаждения (2.1):

|  |  |
| --- | --- |
| FeCl2 + 2FeCl3 + 8NH3·H2O → Fe3O4 + 8NH4Cl + 4H2O | (2.1) |

После промывки полученный осадок железосодержащих наночастиц помещался в герметичные контейнеры с целью избегания процессов окисления на воздухе и инициализации процессов коррозии.

Для анализа нанообразцов в исходном состоянии были использованы ПЭМ а также порошковая рентгеновская дифракция. На рисунке 2.1 приведены результаты ПЭМ и рентгеновской дифракции синтезированных наночастиц в исходном состоянии.

Согласно данным ПЭМ в исходном состоянии синтезированные наночастицы представляют собой сферические или ромбовидные структуры, размер которых не превышает 18-20 нм. Анализ рентгеновской дифракции показал, что синтезированные частицы представляют собой сильно искаженные структуры магнетита (Fe3O4) с кубического типа кристаллической решетки.

Для получения железосодержащих наночастиц гематита (Fe2O3) исходные Fe3O4 наночастицы подвергали высокотемпературному отжигу при температуре 600°С в течение 5 часов с последующим остыванием. Термический отжиг проводился в муфельной печи SNOL в воздушной атмосфере.

После отжига отожженные образцы остывали вместе с печью до комнатной температуры в течение 24 часов и затем вынимались, и помещались в герметичные контейнеры. Выбор условий термического отжига для инициализации процессов фазовых превращений типа Fe3O4 магнетит → Fe2O3 гематит был основан на априорной информации о структурных и фазовых превращениях в железосодержащих оксидных структурах, а также работе [126, p. 239].

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| а | Б |

а – ПЭМ-зображение наночастиц; б – рентгеновская дифрактограмма наночастиц

Рисунок 2.1 – Данные о морфологии и структуре исходных синтезированных наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [126, р. 238]

Было проведено детальное исследование фазовых превращений в железосодержащих наночастицах в широком температурном диапазоне. Было установлено, что при температуре выше 500°С происходит формирование наночастиц со структурой гематита, обладающих повышенной устойчивостью к внешним воздействиям и коррозии (см. данные на рисунке 2.2).

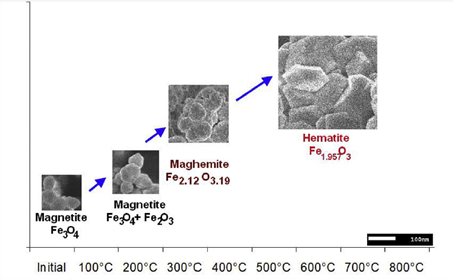






Рисунок 2.2 – Диаграмма фазовых трансформаций в зависимости от температуры отжига

Примечание – Составлено по источнику [126, р. 242]

Для получения наночастиц по типу “core-shell”, где в качестве оболочки выступало золото была использована методика, предложенная в работе [127, 128]. Синтез данных наночастиц проводился в два этапа.

На первом этапе железосодержащие наночастицы (Fe3O4) были покрыты лимонной кислотой путем диспергирования наночастиц в 0,1 г/мл растворе лимонной кислоты. Реакционная смесь перемешана в течение 3 часов при температуре 80°С. Далее раствор охлаждено, наночастицы осаждено при помощи магнита, промыта деионизированной водой и высушена (рисунок 2.3).

На втором этапе, полученные наночастицы были сначала вымочены в растворе хлорида золота (0,1 %) в течение одного часа для образования комплексов с поверхностью модифицированных наночастиц. Затем был добавлен цитрат натрия для восстановления ионов золота. Реакция проведена в течение 3 часов при температуре 60-70°С. Полученные частицы осаждены при помощи магнита, далее промыты разбавленным раствором соляной кислоты для удаления не магнитных наночастиц или примесных включений, затем промыты и высушены.

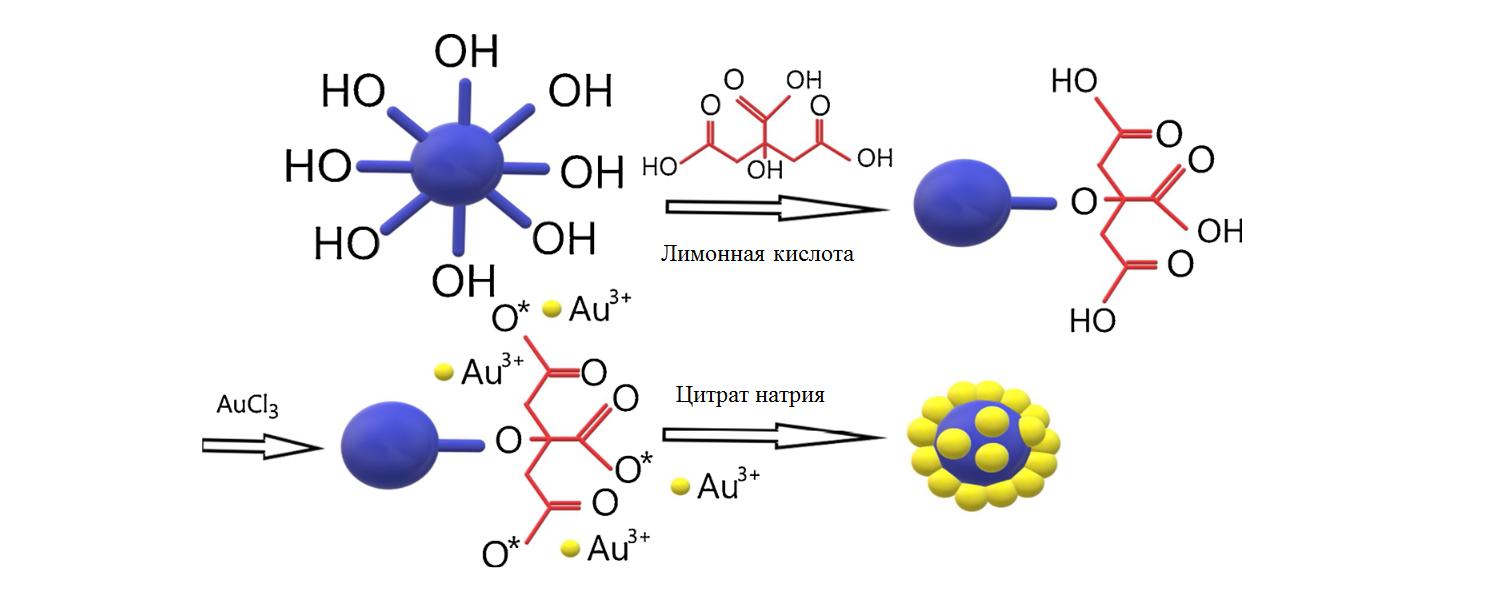
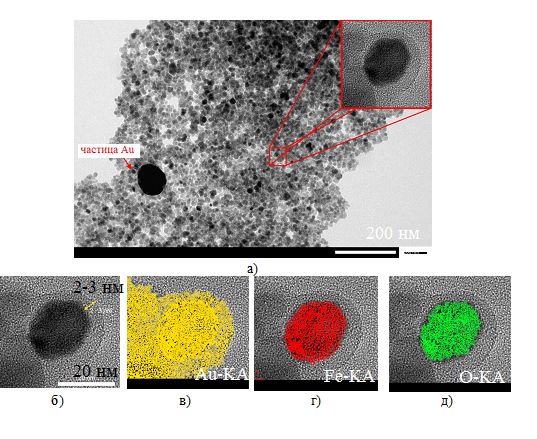


Рисунок 2.3 – Схема получения “core-shell” наночастиц.

Примечание – Составлено по источнику [127, р. 125178-2]

Для исследования морфологии полученных наночастиц проведено измерения ПЭМ, а также энергодисперсионный анализ. Результаты измерении представлено на рисунке 2.4.



а – ПЭМ–изображение Fe3O4@Au наночастиц; б – ПЭМ–изображение высокого разрешения Fe3O4@Au наночастицы; в-г-д – Результаты картирования наночастицы

Рисунок 2.4 – Результаты ПЭМ

Примечание – Составлено по источнику [129]

Как видно из представленных данных в составе полученных образцов присутствуют единичные включения в виде крупных частиц золота (Au) рисунок 2.4, наличие которых может быть обусловлено процессами непрореагировавших компонент с последующим образованием структур по типу “core-shell”. При этом при детальном анализе полученных наночастиц с применением метода энергодисперсионного анализа было установлено, что полученные наночастицы состоят из ядра, размеры которого близки к 15-20 нм, представляющего собой оксидное соединение железа и оболочки из золота толщиной не более 3 нм. Таким образом, можно сделать вывод о том, что предлагаемая методика позволяет получать “core-shell” наноструктуры, состоящие из ядра в виде оксида железа и оболочки в виде золота.

Для получения нанокомпозитов состоящих из железосодержащих наночастиц и соединений с гадолинием или неодимом использовался двухэтапный метод осаждения [128, p. 1816-3].

На первом этапе были получены железосодержащие Fe3O4 наночастицы методом химического осаждения (рисунок 2.3). Второй этап заключался в смешивании синтезированных Fe3O4 наночастиц с Gd(NO3)3 или Nd2O3. Смешивание происходило в равных молярных соотношениях с последующим механохимическим твердофазным перемалыванием в планетарной мельнице до получения однородного по составу осадка. Полученный осадок был отожжен в муфельной печи в воздушной атмосфере при температуре 600°C в течение 5 часов с последующим остыванием вместе с печью до достижения комнатной температуры. На рисунке 2.5 представлено схематическое изображение основных этапов синтеза композитных наночастиц.



Рисунок 2.5 – Схема получения композитных железосодержащих наночастиц

Выбор температуры отжига композитных наночастиц основан на результатах экспериментальной работы [126, p. 239], в которой авторы показали, что выше температуры 600°С происходит спекания наночастиц Fe2O3 и GdFeO3 в крупные агломераты с последующим образованием однофазных GdFeO3 агломератов (рисунок 2.6).

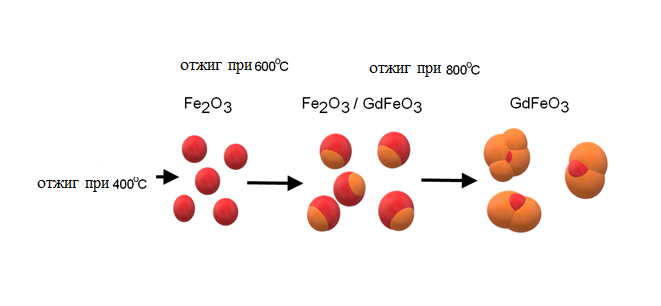


Рисунок 2.6 – Схема образования композитных наночастиц приведенная в работе

Примечание – Составлено по источнику [130]

После термического отжига наблюдается появление крупных агломератов. На подготовленные образцы были проведены серии экспериментов для описания их физико-химических свойств.

2.2 Методы структурного исследования образцов

2.2.1 Структурная рентгенография

Рентгеновская дифракция является одним из используемых в работе методов исследования для определения фазового состава исследуемых образцов в зависимости от типа их модификации. Эксперименты по рентгеновской дифракции были реализованы на порошковом дифрактометре D8 Advance Eco (Bruker, Germany). Съемка дифрактограмм проводилась в геометрии Брегг-Брентано, в угловом диапазоне 2θ=20-80°, уточнение параметров проводилось с использованием программного обеспечения DiffracEVA v.4.2. Оценка кристаллографических характеристик и фазового соотношения проводилась с использованием метода Ритвельда и программного обеспечения TOPAS v.4.2.

Определение размеров кристаллитов или областей когерентного рассеяния (ОКР) было проведено с использованием формулы Шеррера (2.2):

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.2) |

где *k* = 0,9 – безразмерный коэффициент формы частиц (постоянная Шерера); *λ*=1,54060 Å - длина волны рентгеновского излучения;

β – полуширина рефлекса на полувысоте (FWHM);

θ – угол дифракции (угол Брегга).

Определение соотношения фаз в составе полученных наночастиц было проведено путем оценки вкладов дифракционных рефлексов каждой фазы на дифрактограмме с последующим вычислением величины вклада с использованием формулы (2.3).

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.3) |

где *Iосн. фаза* – средняя интегральная интенсивность основной фазы дифракционной линии;

*Iдоп.* фаза – средняя интегральная интенсивность дополнительной фазы;

*R* – структурный коэффициент, равный 1.45.

2.2.2 Просвечивающая электронная микроскопия

ПЭМ – это инструмент, предназначенный для получения снимка с помощью электронного пучка проходящего через образец. Он позволяет охарактеризовать исследуемую поверхность, определить ее структуру и морфологию. Принцип его действия основан на взаимодействии разогнанного электронного пучка с исследуемым образцом. Это воздействие вызывает множество эффектов. Часть электронов проходит через образец, часть поглощается, а часть отражается, вызывая вторичное излучение, которое используется для анализа химического состава и создания изображения. Создание изображений также зависит от толщины образца. Для просвечивающей микроскопии исследуемый объект должен быть тонким, обычно в диапазоне от 5 до 100 нм, чтобы могла произойти прохождения электронов. Электроны, проходящие через образец, отклоняются и рассеиваются, и полученное интерференционное изображение записывается на флуоресцентном экране. Толщина зависит от диаметра и элементного состава исследуемого образца.

Материалы с большим атомным номером будут иметь меньшую глубину проникновения электронов и большую поверхностную размытость области проникновения. С точки зрения конструкции, основной частью просвечивающего микроскопа является колонна, имеющая элементы, которые производят и формируют первичный электронный пучок (эмиттер и расположение линз и диафрагм). Другими компонентами являются подготовительная камера, экран, устройство записи изображений, высоковольтная система, вакуумная система и система управления. Просвечивающий микроскоп также может быть оснащен другими дополнительными модулями в зависимости от потребностей проводимого исследования.

Морфологические исследования синтезированных магнитных наночастиц проводились с помощью ПЭМ, реализованной с помощью микроскопа Jeol JEM-1400Plus (Jeol, Tokyo, Japan).

2.2.3 Динамическое рассеяние света

Метод динамического рассеяния света (DLS) – это метод измерения, используемый для анализа размера частиц в нанометровом диапазоне. В отличие от метода рентгеноструктурного анализа, рассеяние света может происходить на одной частице или на агломерате частиц. Таким образом, этот метод позволяет получить информацию не только о размерах наночастиц, но и об их агломеризации. С ее помощью можно исследовать влияние покрывающего покрытия, температуры, pH раствора на степень агломеризации.

Если на маленькую частицу падает луч света (например, лазерный), то этот луч рассеивается во всех направлениях. Когда в непосредственной близости от рассматриваемой частицы находится детектор, к нему поступает рассеянный свет. Замена отдельной частицы набором неподвижных объектов приведет к появлению на экране рисунка, состоящего из множества светлых и темных пятен, как на рисунке 2.7. Светлые пятна происходят от перекрывающихся в согласованной фазе волн рассеянного света, в то время как темные области возникают, когда перекрываются волны в противоположной фазе (рисунок 2.7).

Когда центры рассеяния не двигаются, на экране появляется статическое изображение. Фактически, частицы, взвешенные в жидкости, находятся в постоянном движении (броуновские движения). Броуновские движения определяются как случайные движения мелких частиц в жидкости, вызванные бомбардировкой их частицами жидкости. Эта бомбардировка частиц окружающими молекулами, по статистике, одинакова со всех сторон. Однако, если рассматриваемая частица достаточно мала, то бывает, что число молекул, сталкивающихся с ней с одной стороны, в какой-то момент будет отличаться (больше или меньше) от молекул, сталкивающихся с противоположной стороны. В результате частица время от времени получает более сильный импульс в сторону, определяемую ударами большей (в данный момент) группы молекул. Существенной особенностью броуновских движений является тот факт, что более крупные частицы движутся медленнее, а более мелкие-быстрее.





**

Рисунок 2.7 – Интерференционное изображение рассеянного света на суспензии и принцип его формирования

Примечание – Составлено по источнику [9, р. 26]

Соотношение между размером частиц и скоростью их броуновского движения описывается уравнением Стокса-Эйнштейна:

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.4) |

где – гидродинамический радиус частицы;

– постоянная Больцмана;

T – температура (K);

– вязкость растворителя и -коэффициент диффузии.

Поскольку частицы находятся в постоянном движении, пятнистый рисунок на экране также будет ощущаться как движение. Усиление и гашение перекрытия волн света, рассеянного от движущихся частиц, приведет к тому, что темные и светлые области уменьшатся и увеличат свою интенсивность с течением времени. Такое явление называется флуктуацией рассеянного света. Скорость изменения интенсивности рассеянного света зависит от размера частиц и, следовательно, может использоваться для расчета их размера. Этот метод называется DLS.

В результате соответствующих преобразований и применения соответствующих математических алгоритмов зарегистрированные детектором изменения интенсивности рассеянного света преобразуются в график распределения частиц по размерам (то есть процентной доли частиц в зависимости от их размера).

В данной разделе, определение размеров синтезированных наночастиц проводилось с применением метода лазерной дифракции с использованием прибора Analysette 22 (Fritsch, Germany) с полупроводниковым зеленым лазером (λ=532 нм) и ультразвуковой дисперсионной установкой в жидкой среде SVM (диапазон измерения ≥ 10 нм).

Каждый из описанных методов (рентгеноструктурный анализа, TEM, DLS) позволяет определить размер наночастиц, однако каждый из них имеет некоторые недостатки и некоторые преимущества, преобладающие над другими методами. Взаимное дополнение вышеуказанных методов и целостный анализ результатов, полученных с их помощью, успешно позволяют определить размеры наночастиц и их организацию.

2.2.4 Спектроскопия Мессбауэра

Спектроскопия Мессбауэра широко используется в исследованиях в области химии, физики твердого тела, ядерной физики и биологии. Благодаря высокой разрешающей способности, он позволяет выполнять множество точных физических измерений. Позволяет определить структуру химических связей, фазовых переходов, локальной среды элементов или сверхтонких взаимодействий ядра с электронной оболочкой. В исследованиях металлов и их сплавов рассматриваемый метод используется для локального выявления дефектов, их диффузии и структуры, что проявляется деформацией и расширением спектральных линий. Параметры, с помощью которых возможно описание вышеупомянутых вопросов, – это изомерный сдвиг и квадрупольное расщепление, выраженные в мм/С, и значение магнитного поля в месте ядра, выраженное чаще всего в килогаусах.

В связи с тем, что в настоящей работе исследовательский материал представляет собой оксид железа (магнетит) в исходной и модифицированной форме, применение Мессбауэровской спектроскопии с использованием изотопа 57Fe позволяет проводить точный фазовый анализ полученных структур по сравнению с другими методами. Из-за изотопа железа этот метод также часто используется в биомедицинских исследованиях для определения количественных изменений железосодержащих биомолекул в связи с патологическими процессами или изучения метаболических процессов путем анализа мессбауэровских нуклидных путей в организмах.

Исследования сверхтонкой структуры и магнитных свойств наночастиц проводились с помощью мессбауэровского спектрометра, работающего в геометрии пропускания с постоянным ускорением перемещения источника. Геометрия пропускания означает, что γ кванты, испускаемые источником, проходят через абсорбент и затем регистрируются в пропорциональном счетчике. Источник, образец и детектор находятся на одной прямой и на практике установлены на оптической скамье.

Во время опыта регистрируется интенсивность γ-излучения как функция движущегося источника. Когда источник и абсорбент имеют одинаковую кристаллическую структуру и остаются относительно друг от друга в покое, то линии поглощения и излучения перекрываются друг с другом, резонансное поглощение является максимальным, и детектор регистрирует наименьшее количество фотонов. Когда источник приводится в прогрессивное движение, эффект Доплера разрушает выравнивание линий, резонансное поглощение уменьшается, и детектор регистрирует фотоны, проходящие через абсорбент. Благодаря доплеровскому явлению энергия испускаемых квантов может изменяться в зависимости от того, отдаляется источник или приближается к образцу. Таким образом, можно исследовать объекты, которые имеют другую кристаллографическую структуру (или химическую среду), чем используемый источник излучения. Движение источника стало возможным благодаря размещению источника на вибраторе. В состав вибратора входят приводная катушка, контрольная катушка и правильно откалиброванные пружины. Источник движется с постоянным ускорением от 0 до максимального значения (обычно максимальная скорость источника относительно абсорбента не превышает 80 мм/с).

Мессбауэровские исследования, применимые для определения сверхтонких магнитных параметров, синтезированных наночастиц были проведены при комнатной температуре с использованием мессбауэровского спектрометра MS1104m, где в качестве источника использовался Co57 в матрице Rh. Для обработки и анализа мессбауэровских спектров использовался метод модельной расшифровки спектра в рамках модели многоуровневой суперпарамагнитной релаксации, реализованной в программе SpectrRelax, с учетом априорной информации о структурных и размерных характеристиках, исследуемых наночастиц.

**2.3 Гипертермические исследования**

Изучение влияния модификации Fe3O4 наночастиц различными способами на скорость нагрева и изменение величины *SAR*, проводилось с использованием установки индукционного нагрева переменной частоты SPG-10AB-II Induction heater производства компании Shuangping Power Supply Technologies Company Ltd., (Shanghai city, China).

Условия эксперимента: величина тока 20 А, переменное магнитном поле с амплитудой 210 Oe и частотой 320 кГц. Нагрев колбы с исследуемым раствором осуществлялся с помощью медной спирали диаметров 6 см, состоящей из 4 витков. Напряженность магнитного поля вычислялась на основе геометрии катушки и величины силы тока. Колба с тестируемым раствором помещалась внутрь магнитной катушки и изолировалась от окружающей среды с целью предотвращения теплообмена и тепловых потерь. Контроль температуры раствора проводился с использованием оптоволоконных термометров, помещенных в жидкость, данные изменения считывались каждые 5 секунд. В качестве модельных растворов использовались водные растворы с растворенными в них наночастицами объемом 10 мг/мл.

Величина *SAR* (характеризующая теплопроводящие свойства наночастиц, была рассчитана согласно формуле (2.5):

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.5) |

где М – масса раствора;

*m*наночастицы – масса наночастиц;

*Свода* – удельная теплоемкость раствора;

*∆T/∆t* – наклон температурной кривой.

В виду малой концентрации наночастиц их величина теплоемкости не учитывалась, а в качестве *Свода* была выбрана величина удельной теплоемкости воды.

Величина мощности собственных потерь (*ILP*) выражающаяся квадратичной зависимостью от магнитного поля и линейной зависимостью от частоты, как правило, позволяет сравнивать эффективность нагрева в гипертермических исследованиях, проведенных с различными образцами или при различных параметрах напряженности магнитного поля. Для определения величины *ILP* использовалось выражение (2.6):

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.6) |

где *H* – напряженность приложенного поля;

*f* – частота.

**2.4 Испытания на устойчивость к коррозии**

Испытания на коррозионную стойкость выбранных объектов исследования были проведены с использованием водных растворов с нейтральным рН=7 при различной температуре среды: Tвода=25°C, Tвода=35°C, Tвода=42°C. Данные величины температур были выбраны потому что, T=25°C – комнатная температура, T=35°C – температура тела человека, T=42°C – коагулирование (сворачивания) белка в крови человека. Временной интервал испытаний составил 10 суток. После 24, 72, 120, 168 и 240 часов проводились измерения изменения массы образцов (DMC) с целью определения степени деградации наночастиц, а также их устойчивости к деструкции при взаимодействии с водными растворами. Температурный интервал был выбран специально для возможности проведения исследований максимально приближенных к реальным условиям эксплуатации наночастиц.

Величина DMC после 10 суток коррозионных испытаний оценивали по формуле (2.7):

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.7) |

где *m0* и *m10* – значения массы образцов в исходном состоянии и после пребывания в среде в течение 10 суток.

Степень деградации наночастиц была оценена путем сравнительного анализа степени структурного упорядочения до и после 10 суток коррозионных испытаний. Вычисления проводились с использованием формулы (2.8):

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.8) |

где DC0 и DC10 – значения степени структурного упорядочения в исходном состоянии и после 10 дней коррозионных испытаний.

**2.5 Исследования цитотоксичности и токсичности наночастиц**

Исследование цитотоксичности синтезированных наночастиц было проведено путем взаимодействия наночастиц с раковыми клетками поджелудочной железы (Mia PaCa 2). Концентрация наночастиц составила от 1 до 10 μг/мл. Временной интервал измерений составил 60 часов, пробы отбирались каждые 12 часов. Температура инкубирования составляла 37°С в 5% CО2 атмосфере.

Для определения биосовместимости синтезированных наночастиц был проведен колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток (MTT) с целью определения токсичности синтезированных наночастиц в зависимости от концентрации в растворе. Концентрации наночастиц составили от 100 до 300 μг. В качестве клеточной линии была использована Mia PaCa 2. Данный тест проводился в несколько параллелей. Определение временной зависимости взаимодействия клеток с наночастицами для определения их токсичности было проведено в течение 24, 48 и 168 часов.

Процент выживаемости (жизнеспособности) клеток был оценен с использованием формулы (2.9):

|  |  |
| --- | --- |
|  | (2.9) |

Оптическая плотность образцов была измерена при длине волны 560 нм с использованием мультипланшетного ридера (Thermo Scientific – Varioskan Lux).

**3 СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПО ТИПУ “Core-Shell”**

В данном разделе представлены результаты исследования, связанных с синтезом магнитных железосодержащих частиц, в том числе модифицированных. Приведены характерестики морфологических и структурных особенностей, фазового состава и сверхтонких магнитных параметров в зависимости от типа модификации.

В качестве объектов исследования были выбраны пять типов наночастиц: 1) исходные Fe3O4 наночастицы (S0); 2) Fe3O4 наночастицы, отожженные при температуре 600°С, для которых характерна фаза гематита (S1); 3) нанокомпозит, представляющий собой Fe3O4 наночастицы, покрытые золотом и отожженные при температуре 600°С (S2); 4) нанокомпозит Fe3O4, допированный Gd(NO3)3×6(H2O) с применением метода механохимического перемешивания и в последующем отожженный при температуре 600°С в течение 5 часов (S3); 5) нанокомпозит Fe3O4, допированный Nd2O3 с применением метода механохимического перемешивания и в последующем отожженный при температуре 600°С (S4). Механохимическое перемешивание образцов S3 и S4 было осуществлено с применением планетарной мельнице. Перемешивание было осуществлено в стакане из карбида вольфрама в соотношении мелющих тел и массы образца 3:1, скорость помола составила 400 оборот/мин, время помола 1 час. Термический отжиг был применен для формирования структурно-упорядоченных наночастиц в виде двухфазных композитов.

**3.1 Изучение структурных особенностей и фазового состава синтезированных наночастиц**

Исследование структурных особенностей и фазового состава рассматриваемых образцов в зависимости от типа модификации было проведено на основе данных полученных с применением метода рентгеновской дифрактометрии.

На рисунке 3.1 представлены результаты рентгеновской дифракции исследуемых наночастиц, отражающие фазовый состав наночастиц [128, p. 1816-8]. Общий вид представленных дифрактограмм свидетельствует о наноразмерных структурах (малая интенсивность рефлексов, а также их уширенная форма). При этом в зависимости от модификации форма дифракционных рефлексов, а также их положение изменяется. Это свидетельствует о процессах фазовых превращений, связанных с процессами замещения или внедрения. Наноразмерность полученных материалов характеризуется сильно уширенной формой дифракционных рефлексов, которая свидетельствует о том, что рассеяние рентгеновского излучения происходит на достаточно малых объектах, имеющих масштабы менее 20-50 нм.

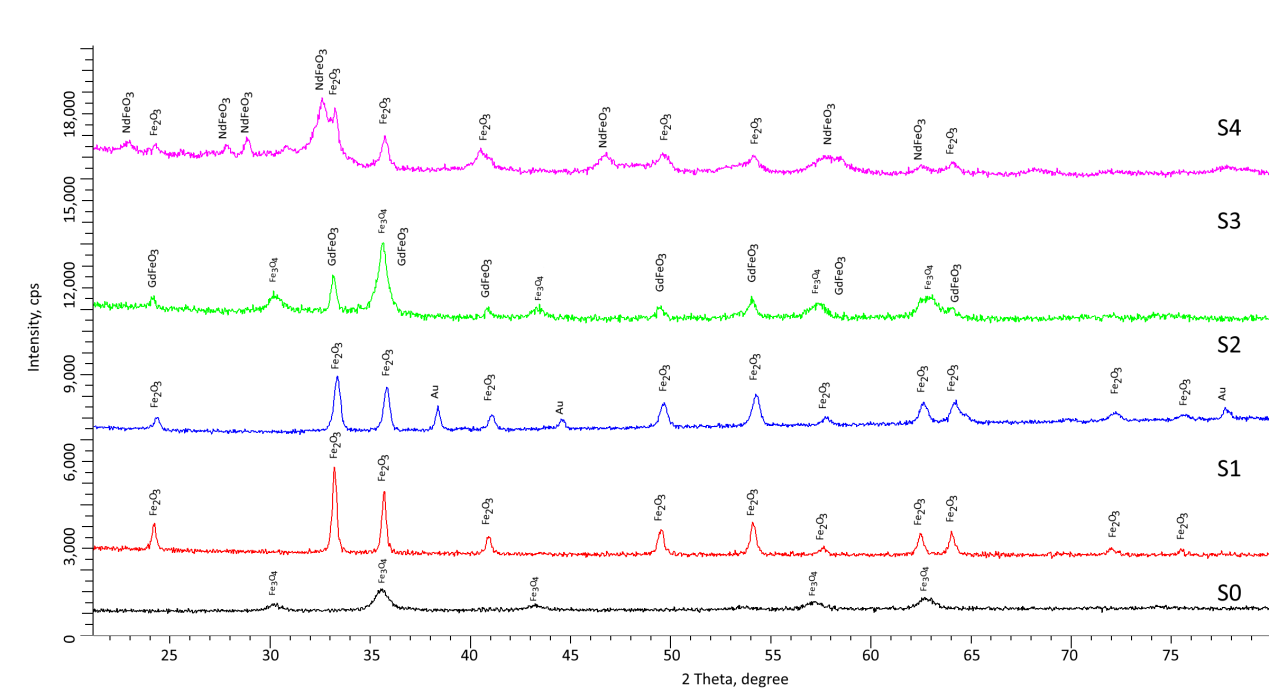






Рисунок 3.1 – Результаты рентгеновской дифракции исследуемых наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-6]

В случае исходных образцов синтезированных частиц S0, положение основных наблюдаемых рефлексов характерно для структур кубической фазы Fe3O4 с параметром кристаллической решетки a=8.3696±0.0014 Å и размерами кристаллитов 13-15 нм (согласно оценке с помощью формулы (2.2).

Для образцов наночастиц S1, отожженных при температуре 600°С, наблюдается изменение формы дифракционных рефлексов, а также появление новых рефлексов, общая картина которых характерна для ромбоэдрической фазы гематита α-Fe2O3 с параметрами a=5.0257±0.0012 Å, c=13.7569±0.0021 Å и размерами кристаллитов 35-37 нм. Такое изменение фазового состава типа Fe3O4 → α-Fe2O3 характерно для температур отжига 400-700°С. Это изменения сопровождается не только фазовыми превращениями, но укрупнением размеров кристаллитов. Оценивая форму дифракционных рефлексов, можно сделать вывод о том, что термический отжиг при температуре 600°С приводит не только к фазовым превращениям Fe3O4→α-Fe2O3, но и структурному упорядочению кристаллической структуры, обусловленному снижением вклада разупорядоченных областей и снижением деформационных и искажающих вкладов.

В случае образцов Fe3O4 наночастиц, покрытых золотом (нанесённых методом химического восстановления золота из его хлоридного раствора) и затем отожженных при температуре 600°С (S2), основной фазой является фаза гематита α-Fe2O3 с параметрами a=5.0089±0.0011 Å, c=13.7219±0.0017 Å и размерами кристаллитов 26-27 нм. При этом на дифрактограмме также наблюдаются дифракционные рефлексы, характерные для фазы кубического золота. Наличие двух фаз согласно ряду исследований [127, p. 125178-3; 129, p. 4142-6; 130, p. 457-5], характерно для структур типа «core–shell», которые получаются за счет формирования оболочки из золота на поверхности магнитной частицы, а в процессе последующего термического отжига происходит упорядочение подобных структур.

В случае образцов наночастиц допированных с Gd, на дифрактограмме наблюдаются пики, характерные для двух фаз: кубической фазы Fe3O4 с параметрами a=8.3253±0.0012 Å, и орторомбической фазы GdFeO3 с параметрами a=5.3735±0.0024 Å, b=5.5852±0.0021 Å, c=7.7119±0.0014 Å. Объемное соотношение фаз Fe3O4/GdFeO3, вычисленное с использованием формулы (2.3), составляет 70/30. Средний размер кристаллитов для обеих фаз составляет не более 27-30 нм. При этом увеличение размеров кристаллической решетки фазы Fe3O4 может быть объяснено частичным замещением ионов железа ионами гадолиния, без формирования фазы сложного оксида типа GdFeO3.

Для образцов, полученных путем механохимического смешивания химически синтезированных Fe3O4 наночастиц с Nd2O3 и последующим термическим отжигом при температуре 600°С (S4), доминирующей фазой в структуре является орторомбическая фаза NdFeO3 с параметрами кристаллической решетки a=5.5666±0.0014 Å, b=7.8062±0.0024 Å, c=5.4584±0.0016 Å. В структуре наблюдается также фаза α-Fe2O3 с параметрами a=5.0267±0.0015 Å, c=13.7624±0.0017 Å, содержание которой составляет не более 30 вес. %. Средний размер кристаллитов для данных наночастиц составляет не более 30 нм.

Оценивания форму дифракционных рефлексов, а также изменение соотношения площадей, характерных для областей разупорядочения или аморфных (неупорядоченных) включений и дифракционных рефлексов была определена величина степени структурного упорядочения (степень кристалличности), изменение которой представлены на рисунке 3.2.



Рисунок 3.2 – Результаты изменения степени кристалличности исследуемых образцов

Примечание – Составлено по источнику [126, р. 241]

Как видно из представленных данных, в случае образцов S0 степень кристалличности достаточно низкая. Это связано с тем что образцы после химического осаждения содержат в себе большое количество разупорядоченных или аморфных включений, а также имеют сильно искаженную кристаллическую структуру. Термический отжиг железосодержащих наночастиц, как было показано в работе [126, p. 240], приводит к инициализации процессов фазовых превращений типа Fe3O4→Fe2O3. Этот переход сопровождается двумя характерными механизмами: структурного упорядочения, за счет уменьшения аморфных и разупорядоченных включений при их отжиге и укрупнению зерен, за счет их спекания и слипания при больших температурах отжига (выше 600°С). В данном случае, отжиг при температуре 600°С приводит к увеличению степени структурного упорядочения более чем на 20%, и укрупнению размеров зерен.

Для модифицированных образцов S2 формирование золотой оболочки при термическом отжиге приводит также к увеличению степени структурного упорядочения, а также укрупнению частиц, однако не столь сильному как в случае образцов S1, подвергнутых отжигу. Такое различие может быть обусловлено тем, что нанесенная оболочка из золота при термическом отжиге препятствует укрупнению частиц за счет их слипания, а процессы фазовых трансформаций типа Fe3O4→Fe2O3 протекают без серьезного изменения размеров зерен.

Для модифицированных образцов S3 и S4, представляющих собой композитные структуры после термического отжига также наблюдается увеличение степени структурного упорядочения по сравнению с исходными образцами S0, однако данная величина несколько меньше, чем для образцов S2. Такое различие может быть объяснено тем, что в случае формирования двухфазных структур, наличие двух фаз приводит к формированию дополнительных структурных искажений в виде межфазных границ, что приводит к незначительному снижению степени кристалличности.

**3.2 Характеризация морфологических особенностей синтезированных наночастиц**

Для характеризации морфологических особенностей, полученных наночастиц с различным типом модификации, был применен метод ПЭМ высокого разрешения. Это позволило определить особенности полученных наночастиц, а также установить их форму.

На рисунке 3.3 представлены результаты исследования морфологии наночастиц в зависимости от типа модификации. Как видно из представленных рисунках, в случае исходных наночастиц, их форма близка к сферической, а размеры частиц сопоставимы с результатами рентгеновской дифракции. В случае наночастиц, отожженных при температуре 600°С, наблюдается укрупнение размеров, с сохранением сферической формы. Для наночастиц типаFe2O3@Au согласно данным просвечивающей микроскопии отчетливо видно, что синтезированные структуры представляют собой «core-shell», где размер ядра близок к 20-23 нм, а толщина оболочки составляет не более 2-3 нм. Для наночастиц Fe3O4@GdFeO3 и α-Fe2O3@NdFeO3 наблюдается изменение формы частиц со сферической на эллипсоидную или ромбовидную, что характерно для структур смешанного фазового состава.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| а | б | | в |
|  | |  | |
| Г | | д | |

a – S0 – Fe3O4; б – S1 – Fe3O4 (600°C); в – S2 – Fe3O4@Au (600°C); г – S3 – Fe3O4/Gd(NO3)3⋅6H2O (600°C); д) S4 – Fe3O4/NdFeO3 (600°C)

Рисунок 3.3 – ПЭМ изображения исследуемых наноструктур.

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-7]

При детальном анализе полученных ПЭМ изображений (рисунки 3.4, 3.5) образцов S3 и S4, представляющих собой, согласно данным рентгеновской дифракции, композитные двухфазные структуры. Было обнаружено, что синтезированные частицы S3 представляют собой комбинацию двухфазных частиц. В то время как для образцов S4 установлено, что частицы представляют собой структуры близкие к типу “core-shell”, где в качестве ядра остается частица α-Fe2O3, а в качестве оболочки NdFeO3. Такой тип для образцов S4 может быть объяснен тем, что наличие малого ядра α-Fe2O3, окруженного NdFeO3, обусловлено незавершенным процессам фазовых трансформаций типа α-Fe2O3→NdFeO3, связанных с частичным замещением ионами неодима ионов железа в α-Fe2O3 с последующей перестройкой в NdFeO3.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| a | б |

в г

а – ПЭМ изображение исследуемых наночастиц; б – карта распределения кислорода; в – карта распределения железа; г – карта распределения гадолиния

Рисунок 3.4 – Данные ПЭМ и энергодисперсионного анализа исследуемых образцов S3

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 8]

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| а | б |

в г

а – ПЭМ изображение исследуемых наночастиц; б – карта распределения кислорода; в – карта распределения железа; г – карта распределения неодима и железа

Рисунок 3.5 – Данные ПЭМ и энергодисперсионного анализа исследуемых образцов S4

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 9]

На рисунке 3.6 представлены результаты сравнительного анализа результатов измерения размеров наночастиц, полученных с помощью трех методов: рентгеновской дифракции (с использованием формулы Шеррера (2.2)), ПЭМ (оценка размеров путем прямого подсчета с использованием программного обеспечения ImageJ) и метода лазерной дифракции.



Рисунок 3.6 – Результаты сравнительного анализа измерения размеров наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-9]

Общий вид представленных данных сравнительного анализа свидетельствует о хорошем соответствия размеров наночастиц, определенных различными методами. Небольшое различие в размерах, находящееся в пределах погрешности для различных методов, может быть объяснено особенностями метода определения, а также геометрической формой, которая наиболее важна при определении размеров методами электронной микроскопии и лазерной оптической дифракции. При этом, как и в случае с анализом степени кристалличности, видно, что модифицирование различными способами наночастиц с последующим их термическим отжигом не приводит к столь сильному спеканию и увеличению размеров как в случае с немодифицированными частицами (S1) отожженными при температуре 600°С, для которых увеличение размеров зерен по сравнению с исходными составляет более чем в 1.5-2 раза, что свидетельствует об их агломерации при термическом воздействии. В случае модифицированных частиц, наличие оболочки или второй фазы приводит к снижению степени агломерации, частиц, а также уменьшению возможности формирования крупных зерен.

На основе полученных данных ПЭМ изображений, а также данных лазерной оптической дифракции была оценена степень гомогенности размеров зерен, результаты которой представлены на рисунке 3.7. Степень гомогенности была определена как величина однородности размеров зерен полученных наночастиц в зависимости от типа модификации.



Рисунок 3.7 – Результаты определения степени гомогенности размеров зерен

Как видно из представленных данных, в случае исходных наночастиц степень гомогенности достаточно низкая, в виду наличия крупных и мелких несформированных до конца частиц, что обусловлено процессом синтеза. В случае термического отжига степень гомогенности резко увеличивается и близка к 100%, что свидетельствует о том, что процессы формирования зерен практически завершены на данном этапе. Незначительное снижение степени гомогенности модифицированных наночастиц в случае образцов S2 может быть объяснено наличием малого количества крупных зерен золота, а в случае образцов S3 и S4 наличием двухфазных частиц, форма которых имеет существенное отличие от сферической.

**3.3 Исследование сверхтонких магнитных параметров синтезированных наночастиц**

Для определения сверхтонких магнитных параметров, характеризующих магнитные свойства и степень магнитного упорядочения, был задействован метод мессбауэровской спектроскопии.

На рисунке 3.8 представлены результаты модельной расшифровки мессбауэровских спектров, исследованных наночастиц, отражающие их фазовый состав и магнитные свойства. Все мессбауэровские спектры были сняты при комнатной температуре и содержат парциальные спектры железосодержащих фаз. Модельная расшифровка спектров проводилась в предположении о наличии в спектрах вкладов от оксидов железа с различной степенью окисления атомов Fe: двойного оксида железа (II,III) Fe3O4 и оксида железа (III) α-Fe2O3 (для всех исследованных наночастиц), а также ферритов гадолиния GdFeO3 или неодима NdFeO3.

|  |  |
| --- | --- |
| a | |
| б | | в | |
| г | | д | |

a – S0 – Fe3O4; б – S1 – Fe3O4 (600°C); в – S2 – Fe3O4@Au (600°C); г – S3 – Fe3O4/Gd(NO3)3⋅6H2O (600°C); д – S4 – Fe3O4/NdFeO3 (600°C)

Рисунок 3.8 – Мессбауэровские спектры исследованных наночастиц (над спектрами изображены штрих-диаграммы парциальных спектров, указывающие положения резонансных линий; под спектрами изображены разностные спектры)

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-10]

Двойной оксид железа (II,III) Fe3O4 в наночастицах можно представить либо в виде нестехиометрического магнетита Fe3-γO4, либо в виде совокупности стехиометрических магнетита Fe3O4 и маггемита γ-Fe2O3, которые могут находится в суперпарамагнитном состоянии. В соответствии с этим спектр двойного оксида в общем случае описывался тремя релаксационными парциальными спектрами, соответствующими атомам Fe в трех различных структурных и валентных состояниях: трехвалентным ионам Fe3+ в тетраэдрической (A) и октаэдрической (B) позициях – и , и ионам Fe2.5+ в октаэдрической позиции – . Для всех исследованных образцов предполагалась медленная релаксация намагниченности суперпарамагнитных частиц двойного оксида железа, когда скорость релаксации заметно меньше обратного времени жизни ядра 57Fe в возбужденном состоянии (τ = 1.4⋅10-7 с). Подробное описание модели спектра наночастиц двойного оксида железа, учитывающей как быстрый обмен электронами между соседними атомами в парах в октаэдрической позиции структуры магнетита, так и возможную суперпарамагнитную релаксацию, представлено в наших ранее опубликованных работах [127, p. 125178-6; 131, 132]. Данная модель позволяет определить значения следующих параметров спектра и физических величин для двойного оксида железа (таблица 3.1):

*α* – параметр модели многоуровневой суперпарамагнитной релаксации, равный отношению энергии магнитной анизотропии *K*eff*V* к тепловой энергии *k*B*T*;

*γ* – число вакансий в октаэдрической позиции атомов Fe (0 ≤ *γ* ≤ 1/3) на формульную единицу Fe3-γO4 (степень нестехиометрии магнетита Fe3-γO4);

*b* = 3*γ* – молярная концентрация маггемита (0 ≤ *b* ≤ 1) в смеси стехиометрических магнетита Fe3O4 и маггемита γ-Fe2O3;

*K*eff – коэффициент магнитной анизотропии при комнатной температуре;

*d* – размер области магнитного упорядочения.

Данные, полученные в результате модельной расшифровки мессбауэровских спектров исследованных наночастиц (рисунок 3.8) представлены в таблице 3.2. В соответствии с полученными данными образец S0 представляет собой совокупность наночастиц, состав которых можно представить либо в виде Fe3-γO4 со степенью нестехиометрии *γ* = 0.165±0.005, либо смеси стехиометрических фаз магнетита и маггемита с молярной концентрацией маггемита *b* = 0.49±0.2. Найденные значения сверхтонких параметров парциальных спектров: сдвиг мессбауэровского спектра , квадрупольное смещение компонент спектра и сверхтонкое магнитное поле в области расположения ядра 57Fe, хорошо соответствуют структурным и валентным состояниям атомов Fe в нестехиометрическом магнетите [133]. Средний размер областей магнитного упорядочения наночастиц магнетита оказывается равным 16.4 ± 0.4 нм, что находится в хорошем согласии со значениями, полученными методами рентгеновской дифракции и ПЭМ (рисунок 3.6).

При отжиге исходных наночастиц при температуре 600°C (образец S1) происходит существенное видоизменение мессбауэровского спектра (рисунок 3.8б), наблюдается фазовое превращение двойного оксида железа (II,III) в гематит α-Fe2O3 (92.3%), при этом оставшаяся часть оксида (7.7%) представляет собой в основном наночастицы маггемита *γ*-Fe2O3 (*b* = 0.94±0.01, *γ* = 0.314±0.003) со средним размером областей магнитного упорядочения *d* = 23.0 ± 1.5 нм (таблица 3.1). Полученные значения сверхтонких параметров гематита α-Fe2O3 соответствуют литературным данным [134]. Заметим, что когда в мессбауэровских спектрах исследованных наночастиц определялось малое количество двойного оксида железа Fe3O4, были использовали значения сверхтонких параметров его парциальных спектров, полученных при более низкой температуре термического отжига наночастиц, когда удается достаточно надежно определить значения сверхтонких параметров Fe3O4 (таблица 3.1).

Вид мессбауэровского спектра покрытых золотом наночастиц Fe3O4 (образец S2, рисунок 3.8в) в практически не отличается от спектра непокрытых наночастиц (образец S1, рисунок 3.8б). Значения сверхтонких параметров этих двух спектров оказываются близкими (см. таблицу 3.2). Отжиг наночастиц Fe3O4, покрытых золотом, также приводит к фазовому превращению двойного оксида железа (II,III) в гематит α-Fe2O3 (92.0%), а оставшейся его часть (7.3%) к полному превращению в маггемит γ-Fe2O3 (*b* = 1.00±0.26, *γ* = 0.332±0.009) со средним размером областей магнитного упорядочения *d* = 22.1±1.2 нм.

На рисунке 3.8г представлен мессбауэровский спектр отожженного нанокомпозита Fe3O4/Gd(NO3)3⋅6H2O (образец S3), который имеет четко выраженный релаксационный характер, и для которого наблюдется парамагнитный вклад от квадрупольного дублета в центральной области спектра. Расшифровка данного спектра осуществлялась тремя релаксационными парциальными спектрами, соответствующими двойному оксиду железа Fe3O4, зеемановским секстетом со сверхтонкими параметрами, характерными для феррита GdFeO3 [135-137] и квадрупольным дублетом. В результате оказалось, что наночастицы композита состоят в основном из маггемита γ-Fe2O3 (~ 84%) со средним размером областей магнитного упорядочения *d* = 14.8 ± 0.6 нм, а также из предположительно железо и гадолиний содержащих нанообластей, находящихся в парамагнитном или суперпарамагнитном состоянии (~15%), и небольшого количества GdFeO3 (~1%) (таблица 3.1).

На рисунке 3.8д представлен мессбауэровский спектр отожженного нанокомпозита Fe3O4/NdFeO3 (образец S4). Расшифровка данного спектра осуществлялась тремя парциальными спектрами, соответствующими двойному оксиду железа Fe3O4 и двумя зеемановскими секстетами. Сверхтонкие параметры одного из них соответствуют гематиту α-Fe2O3, а другого − ферриту NdFeO3 [138, 139] (таблица 3.1). Двойной оксид железа представляет собой маггемит γ- Fe2O3 (*b* = 1.00±0.08, *γ* = 0.333±0.025) со средним размером областей магнитного упорядочения *d* = 17.8 ± 1.0 нм. При этом относительные вклады в спектр нанокомпозита парциальных спектров гематита α-Fe2O3, феррита NdFeO3 и маггемита γ- Fe2O3 − ~59%, ~24% и ~17% соответственно.

Таблица 3.1 – Результаты модельной расшифровки мессбауэровских спектров, исследованных наночастиц

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Образец | | Атомное состояние | , % | , мм/с | , мм/с | , кЭ |  |  |  |  |  |
| S0 | Fe3O4  (initial) |  | 36.7±0.2 | 0.26±0.02 | 0.02±0.02 | 476.8±1.0 | 6.39±0.12 | 0.165± 0.005 | 0.49± 0.02 | 11.4± 0.8 | 16.4±0.4 |
|  | 28.4±0.1 | 0.39±0.02 | -0.02±0.03 | 480.6±1.4 |
|  | 34.9±0.2 | 0.66±0.01 | -0.01±0.01 | 447.9±0.7 |
| S1 | Fe3O4  (600°C) |  | 3.0±0.2 | 0.19 – fix | 0.01 – fix | 499 – fix | 7.75 – fix | 0.314± 0.003 | 0.94± 0.01 | 5.0± 0.9 | 23.0±1.5 |
|  | 4.7±0.2 | 0.43 – fix | -0.04 – fix | 495 – fix |
|  | 0.00±0.01 | 0.66 – fix | -0.01 – fix | 448 – fix |
|  | 92.3±0.2 | 0.372±0.002 | -0.108±0.002 | 513.9±0.2 | – | – | – | – | – |
| S2 | Fe3O4@Au  (600°C) |  | 3.1±0.6 | 0.24 – fix | 0.03 – fix | 488 – fix | 6.90 – fix | 0.332± 0.009 | 1.00± 0.26 | 5.0± 0.8 | 22.1±1.2 |
|  | 4.9±0.2 | 0.37 – fix | 0.00 – fix | 489 – fix |
|  | 0.00±0.01 | 0.66 – fix | -0.01 – fix | 448 – fix |
|  | 92.0±0.6 | 0.372±0.002 | -0.106±0.002 | 513.3±0.2 | – | – | – | – | – |
| S3 | Fe3O4/  Gd(NO3)3⋅6H2O  (600°C) |  | 32.7±1.3 | 0.28±0.04 | 0.16±0.04 | 486.9±2.9 | 2.08±0.12 | 0.333± 0.012 | 1.00± 0.05 | 5.0± 0.6 | 14.8±0.6 |
|  | 51.3±0.7 | 0.36±0.07 | -0.08±0.07 | 482.7±4.0 |
|  | 0.00±0.02 | 0.66 – fix | -0.01 – fix | 448 – fix |
|  | 1.4±1.8 | 0.36 – fix | -0.04 – fix | 494 – fix | – | – | – | – | – |
| doublet | 14.6±0.8 | 0.29±0.02 | 0.55±0.02 | – | – | – | – | – | – |
| S4 | Fe3O4/Nd2O3  (600°C) |  | 6.8±0.4 | 0.28 – fix | 0.06±0.03 | 487 – fix | 3.61±0.22 | 0.333± 0.025 | 1.00± 0.08 | 5.0± 0.9 | 17.8±1.0 |
|  | 10.6±0.1 | 0.36 ­ fix | -0.10±0.02 | 483 – fix |
|  | 0.00±0.01 | 0.66 – fix | -0.01 – fix | 448 – fix |
|  | 58.7±1.9 | 0.373±0.002 | -0.097±0.002 | 515.1±0.2 | – | – | – | – | – |
|  | 24.0±2.2 | 0.361±0.005 | -0.052±0.005 | 499.5±0.8 | – | – | – | – | – |

На рисунке 3.9 представлены результаты сравнительного анализа степени структурного упорядочения и коэффициента магнитной анизотропии, отражающий степень магнитного упорядочения.

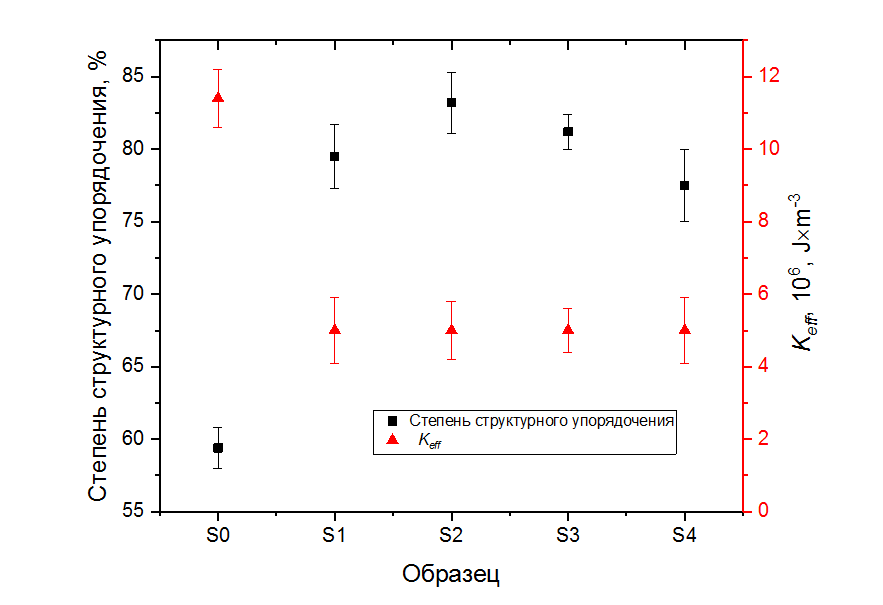


Рисунок 3.9 – Результаты сравнения степени структурного упорядочения и коэффициента магнитной анизотропии

Как видно из представленных данных, изменение степени структурного упорядочения имеет хорошую корреляцию с магнитным упорядочением в наночастицах. Увеличение степени структурного упорядочения за счет термического отжига дефектных включений и частичной релаксации деформационных искажений приводит к уменьшению коэффициента магнитной анизотропии. Это свидетельствует о магнитном упорядочении доменов в структуре наночастиц. При этом, анализ полученных данных мессбауэровских спектров показал, что малые изменения величины коэффициента магнитной анизотропии для модифицированных образцов может быть обусловлено присутствием в структуре включений характерных для маггемита γ- Fe2O3, наличие которых приводит к искажению магнитной текстуры.

При этом, как было установлено, термический отжиг при 600°С, приводящий к фазовым превращениям типа Fe3O4→Fe2O3, приводит к изменению сверхтонких параметров и уменьшению коэффициента магнитной анизотропии более чем в 2 раза. Также стоит отметить, что фазовые превращения Fe3O4→Fe2O3 приводят к увеличению числа вакансий в октаэдрической позиции атомов Fe, что сопровождается структурными изменениями и магнитным упорядочением.

В случае “core-shell” и композитных наночастиц магнитные свойства определяются фазой гематита, а также вкладами γ- Fe2O3 – маггемита, и наличием парамагнитных включений, характерных для немагнитных фаз. При этом для образцов S1 и S2 термический отжиг приводит к увеличению размеров областей магнитного упорядочения до 22-23 нм, в то время как для композитных наночастиц S3 и S4 размеры областей магнитного упорядочения составляют 14-17 нм. Это может быть обусловлено наличием включений в парамагнитном или суперпарамагнитном состоянии.

**Выводы по третьему разделу**

В разделе представлены результаты характеризации исследуемых наночастиц с применением методов ПЭМ, рентгеновской дифракции, лазерной оптической дифракции, мессбауэровской спектроскопии.

Установлены взаимосвязи изменения морфологии и размеров наночастиц от типа модификации и последующего термического отжига. Определено, что модифицирование наночастиц золотом, а также гадолинием и неодимом, позволяет уменьшить эффект слипания и агломерирования наночастиц при термическом отжиге. При этом в случае наночастиц, покрытых золотом, термический отжиг приводит к формированию структур по типу “core-shell”, с хорошо упорядоченной магнитной структурой, где в качестве ядра выступает наночастица гематита, размеров 20-23 нм. Также определено, что термический отжиг “core-shell” наночастиц приводит к формированию однодоменных магнитных частиц с областью магнитного упорядочения совпадающего с размерами частиц, являющихся магнитным ядром.

С применением метода рентгеновской дифракции установлен фазовый состав и степень структурного упорядочения синтезированных наночастиц. Установлено, что термический отжиг при температуре 600°С железосодержащих наночастиц приводит к инициализации процессов фазовых превращений типа Fe3O4→Fe2O3, сопровождающихся увеличением степени структурного упорядочения. В случае модификации золотом основной фазой в наночастицах является фаза гематита, с характерными размерами ОКР размер кристаллитов равными 20-25 нм, что имеет хорошее согласие с размерами полученными с помощью ПЭМ. Для модифицированных наночастиц гадолинием установлено, что фазовый состав синтезированных наночастиц представляет собой смесь двух фаз Fe3O4/GdFeO3, с высокой степенью структурного упорядочения. Для модифицированных наночастиц неодимом установлено, что частицы представляют собой структуры близкие к типу “core-shell”, где в качестве ядра остается частица α-Fe2O3, а в качестве оболочки NdFeO3.

В ходе мессбауэровских исследований, применимых для определения сверхтонких магнитных параметров установлено, что изменение степени структурного упорядочения имеет хорошую корреляцию с магнитным упорядочением в наночастицах. При этом увеличение степени структурного упорядочения за счет термического отжига дефектных включений и частичной релаксации деформационных искажений приводит к уменьшению коэффициента магнитной анизотропии, что свидетельствует о магнитном упорядочении доменов в структуре наночастиц. Анализ полученных данных мессбауэровских спектров показал, что малые изменения величины коэффициента магнитной анизотропии для модифицированных образцов может быть обусловлено присутствием в структуре включений характерных для маггемита γ- Fe2O3, наличие которых приводит к искажению магнитной текстуры.

**4 ИСПЫТАНИЯ МАГНИТНЫХ “CORE-SHELL” НАНОЧАСТИЦ В ГИПЕРТЕРМИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ**

В данной разделе представлены результаты исследований применимости синтезированных наночастиц в магнитной гипертермии, а также определению их цитотоксичности и токсичности. Также в главе представлено описание результатов экспериментальных исследований, связанных с определением устойчивости выбранных в качестве объектов исследования наночастиц при испытаниях их в водных растворах при различных температурах, которые позволяют определить скорость деградации наночастиц.

**4.1 Определение эффективности применения наночастиц в гипертермии**

Результаты измерения температуры водных растворов с помещенными в них наночастицами (10 мг/мл) от времени индукционного нагрева представлены на рисунке 4.1. Полученные зависимости характеризуют скорость нагрева наночастиц, а также максимальную температуру нагрева, которую достигают растворы за время 300 сек. Для сравнения приведены результаты проведения гипертермических исследований водного раствора без наночастиц, с целью определения влияния магнитного поля на нагрев воды. Результаты сравнительного эксперимента показали отсутствие какого-либо воздействия переменного магнитного поля на нагрев водного раствора в течение всего времени эксперимента. Можно сделать вывод, что раствор с помещенными в него наночастицами нагревается только за счет передачи тепла от магнитных частиц.



Рисунок 4.1 – Результаты определения температурных зависимостей нагрева

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-14]

Как видно из представленных зависимостей *T*(*t*), в случае исходных наночастиц Fe3O4 достижение порогового значения температуры нагрева в 42°С (на рисунке горизонтальная штриховая линия) происходит за время 200 сек, что является достаточно низким показателем и свидетельствует о малой величине тепловыделения. В случае отожженных при температуре 600°С Fe3O4 наночастиц, для которых характерна фаза высокоупорядоченного гематита, время нагрева составляет ~160 сек, что несколько лучше аналогичных показателей для исходных Fe3O4 наночастиц. Такое снижение времени нагрева до температуры 42°С может быть обусловлено изменением фазового состава наночастиц, приводящим к изменению величин сверхтонкого магнитного поля.

В случае нанокомпозитов время нагрева по сравнению с исходными наночастицами изменяется существенно. Для Fe2O3@Au время нагрева составило 100 сек, для нанокомпозитов Fe3O4@GdFeO3 – 60 сек, для Fe2O3@NdFeO3– 80 сек.

На основании полученных зависимостей *T*(*t*) была вычислена скорость нагрева водного раствора для всех типов исследуемых наночастиц. Скорость нагрева рассчитывалась для всех исследуемых образцов путем определения времени, необходимого для достижения порогового значения температуры 42°С, характерной для гипертермических воздействий. Выбор данной температуры обусловлен необходимостью инициализации механизмов торможения восстановления опухолевых клеток, получивших повреждения при лучевой или лекарственной терапии. Результаты расчетов представлены на рисунке 4.2.

  
Рисунок 4.2 – Диаграмма изменения скорости нагрева наночастиц в зависимости от их типа

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-15]

Согласно полученным данным модификация наночастиц приводит к увеличению скорости нагрева, а также снижению времени необходимому для достижения порогового значения. При этом максимальной скоростью нагрева обладают нанокомпозиты Fe3O4@GdFeO3, для которых скорость нагрева в 3 раза превышает аналогичную величину для исходных наночастиц.

Увеличение эффективности нагрева для нанокомпозитов обусловлено изменением магнитных характеристик, а также увеличением скорости поглощения энергии и высвобождению дополнительного тепла. В случае использования нанокомпозитов Fe3O4@GdFeO3, для которых характерно наличие двух фаз в структуре − Fe3O4 и GdFeO3, замещение ионов железа ионами гадолиния в кристаллической решетке приводит к наибольшему поглощению энергии.

Результаты изменения *SAR* представлены на рисунке 4.3. Расчеты проводились с использованием выражения (2.4).



Рисунок 4.3 – Результаты SAR для всех исследованных наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-16]

Согласно полученным данным, изменение фазового состава наночастиц с Fe3O4 на Fe2O3 в результате термического отжига при температуре 600°С приводит к увеличению *SAR* на 25%, в то время как модификация наночастиц различными компонентами приводит к увеличению SAR в 1.2-2 раза в зависимости от типа модификации. Аналогичные зависимости получаются и для величины *ILP*, результаты изменения которой представлены на рисунке 4.4.



Рисунок 4.4 – Результаты ILP для всех исследованных наночастиц

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-16]

Одной из важных характеристик магнитных наночастиц в случае их использования в магнитной гипертермии является величина параметра *SAR*, которая позволяет оценить эффективность поглощения энергии и последующего выделения тепла для различных типов наночастиц. В большинстве случаев магнитных наночастиц величина SAR составляет 60-80 Вт/г, а также имеет явную зависимость от величины частоты приложенного поля. При этом, как было показано в работе [140], концентрация наночастиц играет неоднозначную роль при изменении величины частоты поля в случае определения величины SAR. На рисунке 4.5 представлены результаты небольшого сравнительного анализа эффективности величины SAR исследуемых наночастиц с литературными данными [141-143].



Рисунок 4.5 – Результаты сравнительного анализа эффективности величины SAR

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-16]

Как видно из представленных данных, наиболее эффективны (не только в сравнении с результатами данной работы, но и в сравнении с литературными данными) структуры Fe3O4@GdFeO3 и Fe2O3@NdFeO3, для которых величина SAR превышает в 1.5-2 раза другие типы наночастиц. При этом большие значения величины SAR свидетельствуют о том, что применение Fe3O4@GdFeO3 и Fe2O3@NdFeO3 наночастиц позволит более эффективно использовать магнитную гипертермию для лечения при меньших энерго- и ресурсозатратах.

**4.2 Определение механизмов коррозии и деградации наночастиц в водных растворах**

Одними из важных характеристик для определения области применения железосодержащих магнитных наночастиц является их устойчивость к коррозионным процессам, возникающим при взаимодействии с различными средами. Само применение магнитных наночастиц в биомедицине и ядерной медицине подразумевает их длительное нахождение в различных средах, в том числе щелочных или кислотных. Также для транспортировки или хранения в большинстве случаев используют водные растворы, в которых помещаются частицы. Проблема коррозии весьма важна для магнитных наночастиц. Оксидные наноструктуры, за счет своих малых размеров, а также большого количества структурных искажений и напряжений, способны быстро окисляться и деградировать при взаимодействии со средой, что в последствие это может оказать негативное влияние на магнитные параметры, которые обуславливают применимость наночастиц. При этом для железосодержащих наночастиц, процессы коррозии могут привести к изменению валентного состояния атомов железа. Это в свою очередь оказывает серьезное влияние на сверхтонкие магнитные параметры, а внедрение кислорода или гидроксидных групп в наночастицы в процессе взаимодействия со средой может привести к образованию магнитно разупорядоченных включений, а также частичной деструкции наночастиц.

В массивных материалах процессы коррозии протекают по достаточно известным механизмам, где на поверхности материала образуется пассирующая оксидная пленка, которая служит препятствием для ускоренных процессов деструкции. В случае для наноматериалов в виду их морфологических и структурных особенностей формирование подобной пленки не всегда возможно, что приводит к тому, что механизмы деградации протекают более активней, чем в массивных материалах, сопровождаясь образованием язвенных включений или питтинговой коррозии, приводящей к частичному разрушению наноструктур.

Для определения механизмов деградации в результате коррозии при нахождении в водных растворах была проведена серия экспериментов, включающая в себя размещение синтезированных наночастиц в водные среды с уровнем рН=7 (нейтральная среда), при различных температурах. Контроль за поддержанием температуры в течение времени проводился с использованием термопар. Для создания равномерного прогрева раствора, колбы подвергались перемешиванию с помощью магнитных мешалок.

На рисунке 4.6 представлены результаты временного DMC в водных средах при различных температурах, отражающие процессы коррозии. Выбор температур испытаний обусловлен возможностями их эксплуатации, а также различных вариаций температур среды, при которых они могут находиться в случае транспортировки или же использования. Оценка коррозионной устойчивости исследуемых наночастиц проводилась путем измерения дефекта массы образцов в процессе испытаний в различные интервал времени. Измерения проводились путем взвешивания образцов после определенных временных промежутков на аналитических весах. Для набора статистики все эксперименты были проведены в пять параллелей, которые позволили определить погрешность измерений и величины стандартного отклонения.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| A | б |
|  | |
| в | |

a – *T*вода = 25°C; б – *T*вода = 35°C; в – *T*вода = 42°C

Рисунок 4.6 – DMC в результате коррозионных испытаний при различных температурах водного раствора (пунктирной линий проведена граница разделения между стадиями стабильности и стадией деградации)

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-18]

Общие тенденции DMC в течение времени можно разделить на два характерных этапа, имеющих различные временные интервалы при изменении температуры раствора, а также типов модификации наночастиц.

Первый этап характеризуется стадией стабильности, в результате которой DMC либо не наблюдаются, либо имеют столь малую величину, что находятся в пределах погрешности измерений. Данная стадия свидетельствует об устойчивости синтезированных наночастиц при нахождении их в водных растворах, а также отсутствии или медленно протекающих процессах коррозии и окисления.

Вторая стадия характерна для уменьшения массы образцов, которое свидетельствует о процессах деградации наночастиц, а также их частичному или полному разрушению, приводящему к уменьшению общей массы исследуемых частиц.

В случае температуры раствора *T*вода*=*25°C наиболее выраженные процессы деградации, связанные с изменением массы, наблюдались для образцов Fe3O4 наночастиц для которых максимальное изменение массы после 10 дней нахождения в водном растворе составило 7-8%. Для образцов наночастиц S1 и S2 наиболее заметные изменения массы наблюдались только после 5 дней нахождения в водном растворе, а после 10 дней изменение массы составило не более 1-2%, что также свидетельствует о достаточно высокой устойчивости к деградации.

Уменьшение массы образцов свидетельствует о том, что при нахождении наночастиц в водном растворе основные механизмы коррозии связаны с процессами окисления и последующего разложения наночастиц, их распада на составляющие. Для образцов Fe3O4@GdFeO3 и Fe2O3@NdFeO3 изменение массы после 10 дней нахождения в водном растворе при температуре 25°С не наблюдалось, что свидетельствует о достаточно высокой устойчивости наночастиц к процессам деградации в результате коррозии (результаты представлены на рисунке 4.7, которые были рассчитаны с использованием формулы (2.6). Такой характер изменений для образцов Fe3O4@GdFeO3 и Fe2O3@NdFeO3 обусловлен их структурными особенностями, которые заключаются в наличие двух фаз, а также межфазных границ препятствующих проникновению ионов кислорода и водорода в частицу и последующему образованию оксидных или гидроксидных включений.



Рисунок 4.7 – Результаты оценки изменения массы образцов после 10 дней нахождения в водной среде

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-19]

Для температуры раствора *T*вода*=*35°C, процессы деградации более выражены, что отражается в увеличении потерь массы не только для Fe3O4 наночастиц, но и для всех остальных типов наночастиц. При этом, анализируя полученные зависимости изменения массы от времени, можно сделать вывод о том, что скорость коррозии значительно увеличивается при температуре *T*вода*=*35°C, о чем свидетельствует тот факт, что изменения массы начинают наблюдаться после 3-4 дней испытаний, таким образом наблюдается уменьшение временного промежутка характерного для стадии стабильности. При этом наиболее эффективными в плане устойчивости к коррозии проявили себя Fe2O3@NdFeO3 наночастицы, для которых величина потерь массы после 10 дней нахождения в среде составила менее 5%, что практически~~е~~ в 4 раза меньше аналогичной величины для Fe3O4 наночастиц. Столь существенное различие в скорости коррозии и потерь массы для исследуемых образцов при повышении температуры раствора может быть объяснено фактом наличия в структуре Fe2O3@NdFeO3 наночастиц двух фаз, которые снижают скорость распространения коррозии за счет наличия межфазных границ. В случае же Fe2O3@Au наночастиц снижение скорости коррозии может быть объяснено наличием оболочки из золота, которая менее активна к процессам коррозии, что приводит к снижению скорости деградации.

Для температур раствора *T*вода*=*42°C наблюдается увеличение скорости коррозии, и как следствие, увеличение потери массы, которое отражает деградации структуры наночастиц. Такое поведение при повышенных температурах раствора может быть объяснено тем, что увеличение температуры приводит к увеличению подвижности ионов в воде, тем самым ускоряя процесс их взаимодействия с поверхностью наночастиц, приводя к возникновению локальных очагов коррозии, которые со временем увеличиваются, приводя к деградации наночастиц в виду их малых размеров.

На рисунке 4.8 представлены данные изменения величины степени структурного разупорядочения (степени деградации) для исследуемых наночастиц после 10 дней нахождения в водных растворах при различной температуре среды, отражающие устойчивость синтезированных наночастиц к структурной деградации. Для расчетов использовались данные рентгеноструктурного анализа исследуемых образцов после коррозионных испытаний. Расчет степени деградации был осуществлен с применением формулы (2.7).

Согласно полученным данным, изменение степени деградации имеет хорошую сходимость с данными изменения потерь массы образцов в результате коррозии. Это свидетельствует о том, что процессы структурной деградации напрямую связаны с потерей массы образцов. Ее уменьшение может быть обусловлено эффектами частичной деструкции поверхности наночастиц за счет процессов окисления и последующего разложения. В последствии это приводит к уменьшению массы частицы, а растворенный осадок остается в виде оксидных или гидроксидных соединений мелкодисперсной фракции в водном растворе. Находясь в парамагнитном состоянии или мелкой взвеси, не поддающейся воздействию магнитного поля при улавливании и фильтрации.



Рисунок 4.8 – Данные изменения степени деградации исследуемых наночастиц в зависимости от температуры среды

Примечание – Составлено по источнику [128, р. 1816-20]

Как видно из представленных данных, наиболее выраженная структурная деградация наблюдается для образцов, находившихся в водной среде при температуре 42°С. Процессы коррозии, как было установлено из данных DMC начинаются активно проявляться уже после 1-3 дней, а максимальное DMC в случае исходных немодифицированных наночастиц составляет более 20%. Аналогичные зависимости структурной деградации также наблюдаются и при оценке степени структурного упорядочения, согласно которым, для немодифицированных образцов после 10 дней нахождения в водных средах наблюдается серьезное изменение величин структурного упорядочения. На полученных дифрактограммах было обнаружено наличие слабоинтенсивных рефлексов характерных для гидроксидных включений, что свидетельствует о процессах деструкции, связанных с образованием новых примесных включений в наночастицах или их пассивации.

Для отожженных Fe3O4 наночастиц при температуре 600°С, для которых согласно данным рентгенофазового анализа наблюдается фазовое превращение Fe3O4→Fe2O3 и увеличение степени структурного упорядочения. Это происходит за счет частичной релаксации деформационных искажений, возникших при синтезе, наблюдается практически двух-трехкратное снижение степени деградации в сравнении с исходными Fe3O4 наночастицами. Такое различие свидетельствует о том, что основными механизмами деструкции наночастиц при коррозионных испытаниях, являются деформация в процессе окисления, а также наличие в структуре деформационных искажений. Их большая концентрация приводит к ускоренной деградации наночастиц, что наблюдалось в случае Fe3O4 наночастиц.

При этом для модифицированных наночастиц, степень структурной деградации существенно меньше после 10 дней коррозионных испытаний, что как следствие свидетельствует о высокой устойчивости наночастиц к процессам деструкции и коррозионной деградации. В случае Fe3O4@Au наночастиц степень деградации при температуре 25°С составляет менее 1.5% после 10 дней нахождения в среде, что свидетельствует о том, что наличие оболочки из золота приводит к существенному снижению скорости деградации и структурного разупорядочения. Однако, увеличение температуры коррозионных испытаний приводит к увеличению степени структурного разупорядочения, величина которой составляет не менее 10 % для температуры испытаний *T*вода*=*42°C.

Для наночастиц Fe3O4@GdFeO3 и Fe2O3@NdFeO3 структурного разупорядочения после 10 дней коррозионных испытаний при *T*вода*=*25°C не установлено. Наблюдаемые изменения находятся в пределах погрешности, что свидетельствует о высокой устойчивости данных наноструктур к процессам коррозии. При этом более устойчивыми к деградации и структурному разупорядочении при *T*вода*=*42°C обладают Fe2O3@NdFeO3 наночастицы, для которых максимальное снижение степени кристалличности составило не более 3-4%, что свидетельствует о высокой устойчивости к деструкции данных наночастиц.

На рисунке 4.9 представлены изображения исходных Fe3O4 наночастиц до и после 10 дней коррозионных испытаний, отражающих структурную и морфологическую деградацию наночастиц при *T*вода*=*42°C. Как видно из представленных данных ПЭМ изображений после 10 дней коррозионных испытаний исходные частицы практически полностью деградировали. Наблюдается превращение в смесь оксидных или гидроксидных включений представляющих собой аморфноподобную массу, окружающую оставшиеся железосодержащие агломераты частиц, практически потерявших свою форму.

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| А | б |

а – до коррозии; б – после коррозии

Рисунок 4.9 – ПЭМ изображения Fe3O4 наночастиц до и после 10 дней коррозионных испытаний при *T*вода*=*42°C

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| А | б |

а – до коррозии; б – после коррозии.

Рисунок 4.10 – ПЭМ изображения Fe2O3@Au наночастиц до и после 10 дней коррозионных испытаний при *T*вода*=*42°C

На рисунке 4.10 представлены результаты изменения морфологических особенностей Fe2O3@Au наночастиц до и после 10 дней коррозионных испытаний. Согласно представленным данным ПЭМ изображений видно, что после 10 дней испытаний, в отличие от Fe3O4 наночастиц не наблюдается полной деструкции магнитного ядра. Процессы коррозии сопровождаются частичным его разупорядочением, а также обрастанием на поверхности включений, представляющих собой продукты коррозии.

На рисунке 4.11 представлены ПЭМ изображения Fe2O3@NdFeO3 наночастиц в исходном состоянии и после 5 и 10 дней коррозионных испытаний.

|  |
| --- |
| а б в |

а – до коррозии; б – после 5 дней; в – после 10 дней

Рисунок 4.11 – ПЭМ изображения Fe2O3@NdFeO3 наночастиц в зависимости от времени нахождения в водном растворе при *T*вода*=*42°C

Это отражает механизм формирования оксидной пассивирующей пленки на поверхности частиц. Пленка свидетельствует о том, что в случае двухфазных наночастиц, процессы коррозии протекают по механизмам образования оксидных или гидроксидных зародышей на поверхности частиц с последующим образованием пассивирующей оболочки, снижающей скорость деградации наночастиц.

Анализируя общие зависимости представленных данных коррозионных испытаний, можно сделать вывод о том, что наиболее устойчивы к процессам деградации в водных растворах являются Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 наночастицы. Их устойчивость к деградации может быть объяснена наличием межфазных границ, приводящих к снижению скорости распространения коррозии.

**4.3 Определение цитотоксичности наночастиц**

Для определения эффективности применения железосодержащих наночастиц в биомедицине необходимо знание их влияние на живые организмы, чтобы избежать отрицательного эффекта применения, связанного с негативным воздействием наноструктур на клетки или ткани. Как известно, магнитные наночастицы в зависимости от своего фазового состава и типа обладают различной степенью биосовместимости. При оценке их потенциала применения требуется дополнительных исследований на цитотоксичность и токсичность наночастиц.

Ниже на рисунке 4.12 приведены результаты исследований определения биосовместимости синтезированных наночастиц в зависимости от их концентрации, а также типа модификации. Испытания проводились на клеточных структурах Mia PaCa 2, максимальное время испытаний 60 часов. Измерения проводились после каждых 12 часов. Сравнение было выполнено с контрольным образцом без наночастиц. Вариация концентрации наночастиц была выбрана с целью определения влияния эффекта увеличения количества наночастиц на сохранение выживаемости клеток. Общие тенденции изменения значений выживаемости клеток отражают цитотоксичность исследуемых наночастиц в зависимости от их типа модификации и фазового состава.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| а | б |
|  | |
| В | |

а – 1 μг/мл; б – 5 μг/мл; в – 10 μг/мл

Рисунок 4.12 – Диаграмма цитотоксичности наночастиц на клетки Mia PaCa 2 при различной концентрации наночастиц

Как видно из представленных данных (рисунок 4.12а), в случае концентрации наночастиц 1 μг/мл, изменений в показателях жизнеспособности клеток в течение 48 часов выдержки не наблюдается для всех типов наночастиц за исключением, исходных наночастиц для которых наблюдается незначительное уменьшение показателей жизнеспособности после 48 часов испытаний. Увеличение времени испытаний до 60 часов показало, что стабильность жизнеспособности клеток сохранилась только для образцов S2, представляющих собой Fe2O3@Au наночастицы.

В случае увеличения концентрации наночастиц с 1 до 5 μг/мл незначительное снижение жизнеспособности клеток Mia PaCa 2 наблюдается после 36 часов испытаний (рисунок 4.12б). В случае Fe2O3@Au наночастиц снижения не наблюдается и после 60 часов, что свидетельствует об отсутствии воздействия наночастиц на клетки, а также снижения их выживаемости. При этом для модифицированных Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 наночастиц наблюдается незначительное снижение величины цитотоксичности, что свидетельствует о негативном воздействии данных наночастиц при длительном взаимодействии с клеточными структурами.

В случае концентрации наночастиц 10 μг/мл основные изменения показателей цитотоксичности также наблюдаются после 36 часов (рисунок 4.12в). Однако для Fe3O4 наночастиц снижение жизнеспособности наблюдается уже после 24 часов. После 60 часов взаимодействия процент снижения жизнеспособности составляет не менее 15%, что свидетельствует о том, что при больших концентрациях Fe3O4 наночастицы в исходном состоянии оказывают незначительное негативное влияние на выживаемость клеток. Это может быть обусловлено эффектами деградации наночастиц, а также формированием продуктов коррозии, которые в свою очередь оказывают негативное воздействие на клетки, приводя к нарушению мембранной целостности клеток и последующему некрозу. В свою очередь модификация наночастиц путем формирования структур по типу “core-shell” или композитных двухфазных частиц приводит к уменьшению негативного влияния на выживаемость клеток и увеличению биосовместимости.

На рисунке 4.13 представлены результаты MTT тест на определение токсичности синтезированных наночастиц в зависимости от концентрации наночастиц, которая варьировалась от 100 до 300 μг и времени изменения после 24, 48 и 168 часов. Выживаемость клеток была высчитана с использованием формулы (2.8).

Анализ полученных данных MTT теста после 24 часов (рисунок 4.13а) показал выживаемость клеток, для всех исследуемых наночастиц составила более 95%. При этом увеличение концентрации наночастиц не привела к серьезным изменениям показателей выживаемости, что свидетельствует о низкой токсичности наночастиц за данный промежуток времени испытаний. Стоит отметить, что увеличение концентрации исходных Fe3O4 наночастиц выше 200 µг приводит к незначительному снижению выживаемости клеток на 2-3%. Это находится в пределах допустимой погрешности, однако такое снижение может быть также обусловлено концентрационными эффектами, связанными с агломерацией наночастиц и их образованию крупных агломератов. Их наличие может негативно сказаться на механизмы взаимодействия с клетками. Увеличение времени MTT теста до 48 часов приводит к незначительному изменению величин показателей выживаемости клеток для исследуемых наночастиц (рисунок 4.13б), что может быть связано с процессами длительного взаимодействия, а также накопительному эффекту. Наиболее проявлены данные изменения при увеличении концентрации наночастиц выше 200 µг, для которых в ходе проведенных экспериментов установлено снижение выживаемости до 85% при взаимодействии с Fe3O4 наночастицами, а также до 90% при взаимодействии с Fe2O3 наночастицами. В случае модифицированных наночастиц, наибольшую биосовместимость, как в случае и 24 часовых испытаний, показали Fe2O3@Au наночастиц, для которых процент выживаемости снизился менее чем 1-2%, в то время как для Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 наночастиц данная величина составила не менее 4-5%.

|  |  |
| --- | --- |
| а | б |
|  | |
| В | |

а – 24 часа; б – 48 часов; в – 168 часов

Рисунок 4.13 – Результаты MTT теста при вариации времени испытаний и концентрации наночастиц

Для случая MTT теста, проведенного в течение 168 часов (рисунок 4.13в), изменения снижения выживаемости клеток показали существенную зависимость от концентрации наночастиц. Согласно полученным данным, уменьшение процента выживаемости клеток наблюдается даже при малых концентрациях в случае взаимодействия с исходными Fe3O4 наночастицами и Fe2O3 наночастицами. При этом увеличение концентрации наночастиц приводит к резкому снижению выживаемости клеток, а в случае исходных Fe3O4 наночастиц при концентрации выше 250 µг процент выживаемости составляет менее 75%. Это свидетельствует о слабой биосовместимости данных наночастиц при длительной эксплуатации. Такое поведение может быть объяснено механизмами деструкции при длительном нахождении в среде исходных наночастиц и последующему накоплению продуктов коррозии, которые как установлено, оказывают негативное воздействие на клетки.

При этом в случае модифицированных наночастиц, наибольшей биосовместимостью при длительном взаимодействии обладают Fe2O3@Au наночастицы, для которых снижение выживаемости составило более 90%, что в сравнении с исходными наночастицами свидетельствует о положительном эффекте наличия золотой оболочки.

**4.4 Дальнейшие перспективы использования магнитных “Core-Shell” наночастиц**

Основываясь на полученных результатах исследований, можно подвести итоги применимости синтезированных наночастиц, а также перспектив их применения в биомедицине, ядерной медицине и магнитной гипертермии.

Таблица 4.1 – Сравнительные данные исследуемых наночастиц

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Тип наночастиц | | | | |
| S0 – Fe3O4 | S1 – Fe3O4 (600°C) | S2 – Fe3O4@Au (600°C) | S3 – Fe3O4/Gd(NO3)3⋅6H2O (600°C) | S4 – Fe3O4/NdFeO3 (600°C) |
| Форма или тип структуры | Сферические частицы | | “Core-Shell” | Композитные наночастицы элип соидной или ромбической формы | |
| Средний размер | 15-17 нм | 35-37 нм | 23-25 нм | 30-31 нм | 27-30 нм |
| SAR, Вт/г | 39-40 | 43-45 | 78-80 | 125-130 | 95-100 |
| Скорость нагрева, °С/сек | 0.09 | 0.11 | 0.18 | 0.38 | 0.24 |
| Устойчивость к коррозии в темпе ратурном диапа зоне 35- 42°С | Низкая устойчивость, частичная деструкция | | Устойчивы | Высокая устойчивость к деградации | |
| Биосовместимость при длительной эксплуатации и высокой концентрации | Низкая биосовместимость, выживаемость менее 75% | | Высокая биосовместимость, выживаемость клеток более 90 % | | |

В таблице 4.1 представлены сравнительные данные характеристик, исследуемых наночастиц, отражающие их эффективные стороны в случае применения их в качестве основы для биомедицинских применений.

Как видно из представленных данных, наиболее перспективными в биомедицинском применении являются наночастицы по типу “core-shell” на основе Fe2O3@Au, обладающие хорошей устойчивостью к деградации, а также высокими показателями биосовместимости и низкими значениями токсичности и цитотоксичности. При этом наличие оболочки из золота позволяет получать магнитные частицы с высокоупорядоченной структурой. Отсутствие образования агломератов или крупных частиц, установлено при термическом отжиге и протекании процессов фазовых превращений типа Fe3O4→Fe2O3. Однако, в области магнитной гипертермии данные наночастицы имеют средний уровень применимости. Значения скорости нагрева, а также величины *SAR* не превышают большинства подобных значений для известный на данный момент наночастиц, применяемых в магнитной гипертермии. В результате эффект от использования Fe2O3@Au наночастиц в данном направлении может быть обусловлен только высокой биосовместимостью, что необходимо при длительном взаимодействии наночастиц с клетками.

Наиболее перспективными в применении магнитной гипертермии, согласно полученным данным, являются композитные наночастицы Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3. Вместе с Fe2O3@Au наночастицами обладают высокими показателями биосовместимости и низкой токсичности, а также более устойчивы к деградации и коррозии в результате внешних воздействий. К минусам или же небольшим недостаткам данных наночастиц можно отнести снижение выживаемости клеток при длительном взаимодействии с ними (более 100 часов), а также при высоких концентрациях (более 250 µг). Однако, в случае использования их в магнитной гипертермии данные недостатки нивелируются высокими значениями *SAR*, что позволит использовать меньшее количество наночастиц при достижении высокого эффекта разогрева.

**Выводы по четвертому разделу**

В ходе проведенных исследований применимости, синтезированных наночастиц в магнитной гипертермии, установлено, что наибольшей эффективностью обладают композитные наночастицы Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3. Для них величина SAR превышает в 2-3 раза, аналогичную величину для немодифицированных наночастиц. При этом максимальной скоростью нагрева обладают нанокомпозиты Fe3O4@GdFeO3, для которых скорость нагрева в 3 раза превышает аналогичную величину для исходных наночастиц.

В ходе коррозионных испытаний направленных на определение устойчивости синтезированных наночастиц к деградации в водных растворах было установлено, что наиболее устойчивыми являются Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 наночастицы. Их устойчивость к деградации может быть объяснена наличием межфазных границ, приводящих к снижению скорости распространения коррозии. При этом установлено, что для Fe2O3@NdFeO3 снижение скорости деградации может быть объяснено формированием на поверхности наночастиц пассивирующей пленки приводящей к торможению процессов деструкции, которые наиболее выражены при температуре *Tвода=*42°C.

В ходе определения цитотоксичных и токсичных свойств наночастиц при взаимодействии их с клеточными структурами Mia PaCa 2 было установлено, что модификация наночастиц путем формирования структур по типу “core-shell” или композитных двухфазных частиц приводит к уменьшению негативного влияния на выживаемость клеток и увеличению биосовместимости. При этом определено, что наиболее эффективными в биосовместимости наночастицами являются Fe2O3@Au наночастицы, обладающие “core-shell” структурой. Установлено, что при малых концентрациях наночастиц, в не зависимости от их типа, наблюдалась высокая биосовместимость и низкая цитотоксичность.

Результаты MTT теста показали, что наибольшей перспективностью в области биосовместимости обладают Fe2O3@Au наночастицы, для которых при длительном нахождении в среде и взаимодействии с клетками степень выживаемости составила более 90%.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В работе представлены данные результатов исследования применимости железосодержащих наночастиц с различными типами модификации в качестве основы для магнитной гипертермии и биомедицины. Для характеризации исследуемых образцов были выбраны методы ПЭМ, рентгеновской дифракции, мессбауэровской спектроскопии и лазерной оптической дифракции. В качестве основного метода для получения исходных железосодержащих наночастиц был применен метод химического осаждения.

В качестве объектов исследования были выбраны пять типов наночастиц:

1) исходные Fe3O4 наночастицы (S0);

2) Fe3O4 наночастицы, отожженные при температуре 600°С, для которых характерна фаза гематита (S1);

3) нанокомпозит, представляющий собой Fe3O4 наночастицы, покрытые золотом и отожженные при температуре 600°С (S2);

4) нанокомпозит Fe3O4, допированный Gd(NO3)3×6(H2O) с применением метода механохимического перемешивания и в последующем отожженный при температуре 600°С в промежутке 5 часов (S3);

5) нанокомпозит Fe3O4, допированный Nd2O3 с применением метода механохимического перемешивания и в последующем отожженный при температуре 600°С (S4).

Анализ морфологических особенностей синтезированных наночастиц показал, что при термическом отжиге исходных наночастиц происходит укрупнение их размеров более чем 1.5-2 раза, что обусловлено эффектом слипания и агломерации частиц в результате фазовых превращений типа Fe3O4→Fe2O3. В случае модификации наночастиц золотом, полученные частицы представляют собой структуры по типу“core-shell”, где размер ядра близок к 20-23 нм, а толщина оболочки составляет не более 2-3 нм. Для наночастиц Fe3O4@GdFeO3 и α-Fe2O3@NdFeO3 наблюдается изменение формы частиц со сферической на эллипсоидную или ромбовидную, что характерно для структур смешанного фазового состава.

Установлено, что термический отжиг при температуре 600⁰С железосодержащих наночастиц приводит к инициализации процессов фазовых превращений типа Fe3O4→Fe2O3, сопровождающихся увеличением степени структурного упорядочения и укрупнения размеров зерен, за счет процессов спекания. При этом формирование структур по типу “core-shell” при термическом отжиге не приводит к укрупнению размеров зерен, которому препятствует наличие золотой оболочки. Это свидетельствует о том, что при термическом отжиге основные изменения, связанные с фазовыми трансформациями и превращениями, протекают без укрупнения зерен за счет их спекания. В случае композитных двухфазных наноструктур наличие межфазных границ приводит к формированию дополнительных структурных искажений и незначительному снижению степени структурного упорядочения.

Анализ сверхтонких параметров магнитного поля в исследуемых наночастицах с применением методов мессбауэровской спектроскопии показал, что термический отжиг при 600°С, приводящий к фазовым превращениям типа Fe3O4→Fe2O3, приводит к изменению сверхтонких параметров и уменьшению коэффициента магнитной анизотропии более чем в 2 раза. Также стоит отметить, что фазовые превращения Fe3O4→Fe2O3 приводят к увеличению числа вакансий в октаэдрической позиции атомов Fe, что сопровождается структурными изменениями и магнитным упорядочением.

В случае “core-shell” и композитных наночастиц магнитные свойства определяются фазой гематита, а также вкладами γ- Fe2O3 – маггемита и наличием парамагнитных включений, характерных для немагнитных фаз. При этом для образцов S1 и S2 термический отжиг приводит к увеличению размеров областей магнитного упорядочения до 22-23 нм, в то время как для композитных наночастиц S3 и S4 размеры областей магнитного упорядочения составляют 14-17 нм. Это может быть обусловлено наличием включений в парамагнитном или суперпарамагнитном состоянии.

Представлены результаты исследования применимости композитных железосодержащих наночастиц в магнитной гипертермии, а также устойчивости наноструктур к деградации и коррозии в водных растворах. В качестве объектов исследования были выбраны Fe3O4 наночастицы в исходном состоянии, и различными способами модифицирования с целью получения композитных наноструктур по типу “core-shell” или двухфазных композитов. Выбор вариантов модификации, в том числе создания структур по типу «core-shell», или допированных Gd, Nd, с возможностью получения структур сложных оксидов или композитов, обусловлен изменением их структурных и магнитных свойств. Они могут оказать существенное влияние на устойчивость материалов при длительном воздействии или нахождении в водных растворах, а также эффективность нагрева и теплопередачи.

На основании полученных температурных зависимостей от времени была вычислена скорость нагрева водного раствора для всех типов исследуемых наночастиц. Скорость нагрева рассчитывалась для всех исследуемых образцов путем определения времени, необходимого для достижения порогового значения температуры 42°С, характерной для гипертермических исследований. Согласно анализу применимости, синтезированных наночастиц с различным типом модификации установлено, что наибольшей эффективностью характерезуется Fe3O4@GdFeO3, для которых скорость нагрева в 3 раза превышает аналогичную величину для исходных наночастиц.

Получены результаты временного DMC в водных средах при различных температурах, отражающие процессы коррозии. Выбор температур испытаний обусловлен возможностями их эксплуатации, а также различных вариаций температур среды, при которых они могут находиться в случае транспортировки или же использования. Установлено, что модификация железосодержащих наночастиц гадолинием и неодимом с формированием композитных структур по типу Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 приводит к увеличению устойчивости к деградации в 2.5-3 раза по сравнению с Fe3O4 наночастицами. Увеличение устойчивости обусловлено эффектов наличия двух фаз, а также формированию дополнительных межфазных границ, снижающих скорость деградации. Эффективность устойчивости для Fe2O3@NdFeO3 и Fe3O4@GdFeO3 в сравнении с другими типами наночастиц составляет более чем в 2.5-3 раза, что позволяет использовать их более длительное время в водных растворах при различных температурах.

В ходе определения цитотоксичных и токсичных свойств наночастиц при взаимодействии их с клеточными структурами Mia PaCa 2 было установлено, что модификация наночастиц путем формирования структур по типу “core-shell” или композитных двухфазных частиц приводит к уменьшению негативного влияния на выживаемость клеток и увеличению биосовместимости. При этом определено, что наиболее эффективными в биосовместимости наночастицами являются Fe3O4@Au наночастицы, обладающие “core-shell” структурой. Установлено, что при малых концентрациях наночастиц, в независимости от их типа, наблюдалась высокая биосовместимость и низкая цитотоксичность.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Chen G., Roy I., Yang C. et al. Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy // Chem. Rev. – 2016. – Vol. 116, Issue 5. – P. 2826-2885.
2. Khalili S.M.R. et al. Charpy impact behavior of clay/basalt fiber-reinforced polypropylene nanocomposites at various temperatures // Journal of Thermoplastic Composite Materials. – 2014. – Vol. 29, Issue 10. – P. 1-13.
3. Nath D., Banerjee P. Green nanotechnology – a new hope for medical biology // Environ. Toxicol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 36, Issue 3. – P. 997-1014.
4. Doll T.A.P.F., Raman S., Dey R. et al. Nanoscale assemblies and their biomedical applications // J. R. Soc. Interface. – 2013. – Vol. 10, Issue 80. – P. 20120740-1-20120740-26.
5. Eslami-Farsani R., Hedayatnasab Z., Khalili S.M.R. et al. Mechanical characterization of nanoclay reinforced polypropylene composites at high temperature subjected to tensile loads // Adv. Mater. Res. – 2012. – Vol. 488-489. – P. 567-571.
6. Eslami-Farsani R., Reza Khalili S.M. et al. Influence of thermal conditions on the tensile properties of basalt fiber reinforced polypropylene–clay nanocomposites // Mater. Des. – 2014. – Vol. 53. – P. 540-549.
7. Baig N., Kamakaka I., Falath W. Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges // Materials Advances. – 2021. – Vol. 2. – P. 1821-1871.
8. Tong S., Quinto C.A., Zhang L. et al. Size-Dependent Heating of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles // ACS Nano. – 2017. – Vol. 11. – P. 6808-6816.
9. Patsula V., Moskvin M., Dutz S. et al. Size-dependent magnetic properties of iron oxide nanoparticles // J. Phys. Chem. Solids. – 2016. –Vol. 88. – P. 24-30.
10. Mani S.A., Sachdeva S., Mani A. et al. Nano-robotics: The future of health and dental care // International Journal of Pharmaceutical Investigation. – 2021. – Vol. 6. – P. 6-10.
11. Palanisamy S., Wang Y.-M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticulate system: Synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer // Dalton Trans. – 2019. – Vol. 48. – P. 9490-9515.
12. Estelrich J., Escribano E., Queralt J. et al. Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 8070-8101.
13. Arami H., Khandhar A., Liggitt D. et al. In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles // Chem. Soc. Rev. – 2015. – Vol. 44. – P. 8576-8607.
14. Andrade R.G.D., Veloso S.R.S., Castanheira E.M.S. Shape Anisotropic Iron Oxide-Based Magnetic Nanoparticles: Synthesis and Biomedical Applications // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, Issue 7. – P. 2455-1-2455-28.
15. Arnida J.-A.M.M., Ray A., Peterson C.M. et al. Geometry and surface characteristics of gold nanoparticles influence their biodistribution and uptake by macrophages // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2011. – Vol. 77. – P. 417-423.
16. Son S.J., Bai X., Nan A. et al. Template synthesis of multifunctional nanotubes for controlled release // J. Control. Release. – 2006. – Vol. 114, Issue 2. – P. 143-152.
17. Lee J.H., Ju J.E., Kim B.I. et al. Rod-shaped iron oxide nanoparticles are more toxic than sphere-shaped nanoparticles to murine macrophage cells // Environ. Toxicol. Chem. – 2014. – Vol. 33. – P. 2759-2766.
18. Salehipour M., Rezaei S., Mosafer J. et al. Recent advances in polymer-coated iron oxide nanoparticles as magnetic resonance imaging contrast agents // J. Nanopart. Res. – 2021. –Vol. 23. – P. 48-1-48-35.
19. Baki A., Lowa N., Remmo A. et al. Micromixer Synthesis Platform for a Tuneable Production of Magnetic Single-Core Iron Oxide Nanoparticles // Nanomaterials. – 2020. – Vol. 10, Issue 9. – P. 1845-1-1845-25.
20. Dayyani N. et al. Synthesis and characterization of the first generation of polyamino-ester dendrimer-grafted magnetite nanoparticles from 3-aminopropyl-triethoxysilane (APTES) via the convergent approach // Silicon. – 2018. – Vol. 10. – P. 595-601.
21. Shahabadi N. et al. Synthesis, characterization, cytotoxicity and DNA binding studies of Fe3O4@ SiO2 nanoparticles coated by an antiviral drug lamivudine // J. Drug Deliv. Sci. Technol. – 2018. – Vol. 46. – P. 55-65.
22. Soszka W., Kim-Ngan N.-T.H., Kozłowski A. Quasi-single scattering of low-energy Ne+ ions from the Fe3O4 surfaces // Vacuum. – 2004. – Vol. 74, Issue 2. – P. 253-257.
23. Kim-Ngan N.-T.H. et al. Surface metal–insulator phase transition of a single crystal magnetite // J. Magn. Magn. Mater. – 2004. – Vol. 268, Issue 1-2. – P. 49-56.
24. Ebrahim S.A., Ashtari A. et al. Publication trends in drug delivery and magnetic nanoparticles // Nanoscale Research Letters. – 2019. – Vol. 14, Issue 164. – P. 1-14.
25. Sathishkumar G. et al. Green synthesis of magnetic Fe3O4 nanoparticles using Couroupita guianensis Aubl. fruit extract for their antibacterial and cytotoxicity activities // Artif. Cells Nanomed. Biotech. – 2018. – Vol. 46, Issue 3. – P. 589-598.
26. Can H.K. et al. Preparation, characterization and dynamical mechanical properties of dextran-coated iron oxide nanoparticles (DIONPs) // Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. – 2018. – Vol. 46, Issue 2. – P. 421-431.
27. Kaniukov E.Yu. et al. Degradation mechanism and way of surface protection of nickel nanostructures // Mater. Chem. Phys. – 2019. – Vol. 223. – P. 88–97.
28. Gas P. Essential facts on the history of hyperthermia and their connections with electromedicine // Przeglad Elektrotechniczny. – 2011. – Vol. 87, Issue 12. – P. 37-40.
29. Thorat N.D., Patil R.M. et al. Highly water-dispersible surface functionalized LSMO nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia application // New J. Chem. – 2019. – Vol. 37. – P. 2733-2742.
30. Pang C.L.K. Hyperthermia in Oncology. – Boca Raton: CRC Press, 2015. – 396.
31. Hergt R., Dutz S., Roder M. Effects of size distribution on hysteresis losses of magnetic nanoparticles for hyperthermia // J. Phys. Condens. Matter. – 2008. – Vol. 20, Issue 38. – P. 385214-1-385214-13.
32. Obaidat I., Issa B., Haik Y. Magnetic properties of magnetic nanoparticles for efficient hyperthermia // Nanomaterials. – 2015. – Vol. 5, Issue 1. – P. 63-89.
33. Hilger I., Kaiser W.A. Iron oxide-based nanostructures for MRI and magnetic hyperthermia // Nanomedicine. – 2012. – Vol. 7, Issue 9. –P. 1443-1459.
34. Hergt R., Dutz S., Muller R. et al. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy // J. Phys. Condens. Matter. – 2006. – Vol. 18, Issue 38. – P. S2919-S2934.
35. Akin Y., Obaidat I.M. et al. Ni1-xCrx alloy for self controlled magnetic hyperthermia // Cryst. Res. Technol. – 2009. – Vol. 44, Issue 4. – P. 386-390.
36. Kline T.L., Xu Y.-H., Jing Y. et al. Biocompatible high-moment FeCo-Au magnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia treatment optimization // J. Magn.Magn. Mater. – 2009. – Vol. 321, Issue 10. – P. 1525-1528.
37. Astefanoaei I., Stancu A., Chiriac H. Magnetic hyperthermia with Fe-Cr-Nb-B magnetic particles // AIP Conference Proceedings. – 2017. – Vol. 1796, Issue 1. –P. 040006.
38. Rashid A., Humayun A., Manzoor S. MgFe2O4/ZrO2 composite nanoparticles for hyperthermia applications // J. Magn. Magn. Mater. – 2017. – Vol. 428. – P. 333-339.
39. Cruz M.M., Ferreira L.P., Ramos J. et al. Enhanced magnetic hyperthermia of CoFe2O4 and MnFe2O4 nanoparticles // J. Alloys Compd. – 2017. – Vol. 703. – P. 370-380.
40. Першина А.Г. Взаимодействие магнитных наночастиц и молекул ДНК: создание нанобиогибридных структур и их испольование // Успехи химии. – 2014. – T. 83(4). – P. 299-322.
41. Kudryashev M., Aktoudianaki A., Dedoglou D. et al. The ultrastructure of Chlorobaculum tepidum revealed by cryo-electron tomography // Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg. – 2014. – Vol. 1837. – P. 1635-1642.
42. Salmeyer D., Skomski R. Advanced magnetic nanostructures. – NY.: Springer New-York, 2005. – 508 p.
43. Werner J., Besser B., Brandes C. et al. Production of ceramic membranes with different pore sizes for virus retention // J. Water Process Eng. – 2014. – Vol. 4. –P. 201-211.
44. Gutiérrez-Granados S., Cervera L., Godia F. et al. Development and validation of a quantitation assay for fluorescently tagged HIV-1 virus-like particles // J. Virol. Methods. – 2013. – Vol. 193. – P. 85-95.
45. Cooling L. The RBC as a Physiological Object // In book: Pathobiology of Human Disease. – San Antonio: Elsevier Inc., 2014. – P. 3049-3067.
46. Epherre R., Goglio G., Mornet S. et al. Hybrid Magnetic Nanoparticles for Targeted Delivery // In book: Comprehensive Biomaterials. – San Antonio: Elsevier Ltd., 2011. – P. 575-593.
47. Okuhata Y. Delivery of diagnostic agents for magnetic resonance imaging // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1999. – Vol. 37. – P. 121-137.
48. Colombo M., Carregal-Romero S., Casula M.F. et al. Biological applications of magnetic nanoparticles // Chem. Soc. Rev. – 2012. – Vol. 41. – P. 4306-4334.
49. Hilger I., Hergt R., Kaiser W.A. Use of magnetic nanoparticle heating in the treatment of breast cancer // IEE Proc. - Nanobiotechnology. – 2005. – Vol. 152, Issue 1. – P. 33-39.
50. Dutz S., Hergt R. Magnetic particle hyperthermia – a promising tumour therapy? // Nanotechnology. – 2014. – Vol. 25. Issue 45. – P. 452001.
51. Scheibe B. Badanie technologii funkcjonalizacji i frakcjonowania nanorurek węglowych: thes. … doc. PhD. – Szczecinie: Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, 2012. – 170 p.
52. Périgo E.A., Hemery G., Sandre O. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. – Luxembourg2015. – Vol. 2. – 105 p.
53. Paduch D., Niedzielski J. Materiały biomedyczne. Część I: Pojęcie filmu biologicznego (biofilmu) i fizykochemiczne podstawy przyczepności substancji organicznych do biomateriałów // Chir. Pol.- 2005. – Vol. 7, Issue 3. – P. 180-191.
54. Hilger I., Hergt R., Kaiser W.A. Use of magnetic nanoparticle heating in the treatment of breast cancer // IEE Proc. - Nanobiotechnology. – 2005. – Vol. 152, Issue 1. – P. 33-39.
55. Ferk G., Stergar J., Makovec D. et al. Synthesis and characterization of Ni–Cu alloy nanoparticles with a tunable Curie temperature // J. Alloys Compd. – 2015. – Vol. 648. – P. 53-8.
56. Chatterjee K., Sarkar S. et al. Core/shell nanoparticles in biomedical applications // Adv. Colloid Interface Sci. – 2014. – Vol. 209. – P. 8-39.
57. Яковлев Д.С., Султанова К.Т., Золотова Е.А. и др. Оптимизация МТТ-теста для определения цитотоксичности новых химических соединений на клеточной линии MCF-7 // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 1. – P. 58-61.
58. Sun L., Zhan L., Shi Y. et al. Microemulsion synthesis and electromagnetic wave absorption properties of monodispersed Fe3O4/polyaniline core–shell nanocomposites // Synthetic Metals. – 2014. – Vol. 187. – P. 102-107.
59. Neto D.M.A., Freire R.M. et al. Rapid Sonochemical Approach Produces Functionalized Fe3O4 Nanoparticles with Excellent Magnetic, Colloidal, and Relaxivity Properties for MRI Application // J. Phys. Chem. C. – 2017. – Vol. 121, Issue 43. – P. 24206-24222.
60. Guo B., Sun J., Hu X. et al. Fe3O4-CoPx Nanoflowers Vertically Gro wn on TiN Nanoarrays as Efficient and Stable Electrocatalysts for Overall Water Splitting // ACS Applied Nano Materials. – 2019. – Vol. 2, Issue 1. – P. 40-47.
61. Wagle D.V., Rondinone A.J., Woodward J.D. et al. Polyol Synthesis of Magnetite Nanocrystals in a Thermostable Ionic Liquid // Crystal Growth Design. – 2017. – Vol. 17, Issue 4. – P. 1558-1567.
62. Behrens S. Preparation of functional magnetic nanocomposit es and hybrid materials: recent progress and future directions // Nanoscale. – 2011. – Vol. 3, Issue 3. – P. 877-92.
63. Ma Y., Chen T., Iqbal M.Z. et al. Applications of magnetic materials separation in biological nanomedicine // Electrophoresis. – 2019. – Vol. 40, Issue 16-17. – P. 2011-2028.
64. Hedayatnasab Z., Abnisa F. et al. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application // Materials and Design. – 2017. – Vol. 123. – P. 174-196.
65. Mishra N., Pant P., Porwal A. et al. Targeted drug delivery: a review // Am. J. Pharm. Tech. Res. – 2016. – Vol. 6, Isssue 1. – P. 1-24.
66. McBain S.C., Yiu H., Dobson J. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery // International Journal of Nanomedicine. – 2008. – Vol. 3, Issue 2. – P. 169-180.
67. Espinosa A., Corato R.D., Kolosnjaj-Tabi J. et al. [Duality of Iron Oxide Nanoparticles in Cancer Therapy: Amplification of Heating Efficiency by Magnetic Hyperthermia and Photothermal Bimodal Treatment](http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.5b07249). ACS Nano. – 2016. – Vol. **10**. –P. 2436-2446;
68. An B., Cheng K., Wang C. et al. Pyrolysis of Metal– Organic Frameworks to Fe3O4@Fe5C2 Core–Shell Nanoparticles for Fischer–Tropsch Synthesis // Acs Catal. – 2016. – Vol. 6, Issue 6. – P. 3610-3618.
69. Laurent S., Forge D. et al. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications // Chemical Reviews. – 2008. – Vol. 108, Issue 6. – P. 2064–2110.
70. Alp E., Aydogan N. A comparative study: Synthesis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in air and N 2 atmosphere // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2016. – Vol. 510. – P. 205-212.
71. Karaagac O., Kockar H. A simple way to obtain high saturation magnetization for superparamagnetic iron oxide nanoparticles synthesized in air atmosphere: Optimization by experimental design // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2016. – Vol. 409. – P. 116-123.
72. Alibeigi S., Vaezi M.R. Phase Transformation of Iron Oxide Nanoparticles by Varying the Molar Ratio of Fe2+:Fe3+ // Chemical Engineering & Technology. – 2008. – Vol. 31, Issue 11. – P. 1591-1596.
73. Saxena N., Singh M. Efficient synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles under air for biomedical applications // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2017. – Vol. 429. – P. 166-176.
74. Morales M.P., Veintemillas-Verdaguer S., Montero M.I. et al. Surface and Internal Spin Canting in γ-Fe2 O 3 Nanoparticles // Chemistry of Materials. – 1999. – Vol. 11, Issue 11. – P. 3058-3064.
75. Govan J., Gunko Y. Recent Advances in the Application of Magnetic Nanoparticles as a Support for Homogeneous Catalysts // Nanomaterials. – 2014. – Vol. 4, Issue 2. – P. 222-241.
76. Ahn T., Kim J.H., Yang H.-M. et al. Formation Pathways of Magnetite Nanoparticles by Coprecipitation Method // The Journal of Physical Chemistry C. – 2012. – Vol. 116, Issue 10. – P. 6069-6076.
77. LaMer V.K., Dinegar R.H. Theory, Production and Mechanism of Formation of Monodispersed Hydrosols // Journal of the American Chemical Society. – 1950. – Vol. 72, Issue 11. – P. 4847-4854.
78. Noqta O.A., Aziz A.A., Usman I.A. et al. Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles (IONPs): Synthesis and Surface Modification for Biomedical Applications // Journal of Superconductivity and Novel Magnetism. – 2019. – Vol. 32, Issue 4. – P. 779-795.
79. Singh P., Upadhyay C. Fine tuning of size and morphology of magnetite nanoparticles synthesized by microemulsion // AIP Conference Proceedings. – 2018. – Vol. 1953, Issue 1. – P. 030051.
80. Palanisamy S., Wang Y.-M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticulate system: synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer // Dalton Transactions. – 2019. – Vol. 48, Issue 26. – P. 9490-9515.
81. Florini N., Barrera G., Tiberto P. et al. Nonaqueous Sol-Gel Synthesis of Magnetic Iron Oxides Nanocrystals // Journal of the American Ceramic Society. – 2013. – Vol. 96, Issue 10. – P. 3169-3175.
82. Kabir H., Nandyala S.H., Rahman M.M. et al. Polyethylene glycol assisted facile sol-gel synthesis of lanthanum oxide nanoparticles: Structural characterizations and photoluminescence studies // Ceramics International. – 2019. – Vol. 45, Issue 1. – P. 424-431.
83. Ismael M., Wark M. Perovskite-type LaFeO3: Photoelectrochemical Properties and Photocatalytic Degradation of Organic Pollutants Under Visible Light Irradiation // Catalysts. – 2019. – Vol. 9, Issue 4. – P. 342-1-342-15.
84. Javed Y., Akhtar K., Anwar H. et al. MRI based on iron oxide nanoparticles contrast agents: effect of oxidation state and architecture // Journal of Nanoparticle Research. – 2017. – Vol. 19, Issue 11. – P. 366-1-366-26.
85. Majidi S., Zeinali Sehrig F., Farkhani S.M. et al. Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2016. – Vol. 44, Issue 2. – P. 722-734.
86. Hee Kim E., Sook Lee H., Kook Kwak B. et al. Synthesis of ferrofluid with magnetic nanoparticles by sonochemical method for MRI contrast agent // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2005. – Vol. 289. – P. 328-330.
87. Faraji M., Yamini Y., Rezaee M. Magnetic nanoparticles: Synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2010. – Vol. 7, Issue 1. – P. 1-37.
88. Palanisamy S., Wang Y.-M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticulate system: synthesis, targeting, drug delivery and therapy in cancer // Dalton Transactions. – 2019. – Vol. 48, Isuue 26. – P. 9490-9515.
89. Zhu N., Ji H., Yu P. et al. Surface Modification of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles // Nanomaterials. – 2018. – Vol. 8, Issue 10. – P. 810-1-810-27.
90. Abbas M. et al. Highly stable-silica encapsulating magnetite nanoparticles (Fe3O4/SiO2) synthesized using single surfactantless-polyol process // Ceramics International. – 2014. – Vol. 40, Issue 1. – P. 1379-1385.
91. Lim Y.S., Lai C.W., Abd Hamid S.B. Porous 3D carbon decorated Fe3O4 nanocomposite electrode for highly symmetrical supercapacitor performance // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7, Issue 37. – P. 23030-23040.
92. Wang J., Zhou H., Zhuang J. et al. Magnetic γ-Fe2O3 , Fe3O4, and Fe nanoparticles confined within ordered mesoporous carbons as efficient microwave absorbers // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2015. – Vol. 17, Issue 5. – P. 3802-3812.
93. He C., Wu S., Zhao N. et al. Carbon-Encapsulated Fe3O4 Nanoparticles as a High-Rate Lithium Ion Battery Anode Material // ACS Nano. – 2013. – Vol. 7, Issue 5. – P. 4459-4469.
94. Shete P.B., Patil R.M., Thorat N.D. et al. Magnetic chitosan nanocomposite for hyperthermia therapy application: Preparation, characterization and in vitro experiments // Applied Surface Science. – 2014. – Vol. 288. – P. 149-157.
95. Mohammadi A., Daemi H., Barikani M. Fast removal of malachite green dye using novel superparamagnetic sodium alginate-coated Fe3O4 nanoparticles // International Journal of Biological Macromolecules. – 2014. – Vol. 69. – P. 447-455.
96. Anbarasu M., Anandan M., Chinnasamy E. et al. Synthesis and characterization of polyethylene glycol (PEG) coated Fe 3 O 4 nanoparticles by chemical coprecipitation method for biomedical applications // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – Vol. 135. – P. 536-539.
97. Ma Y., Zhang X., Zeng T. et al. Polydopamine Coated Magnetic Nanoparticles for Enrichment and Direct Detection of Small Molecule Pollutants Coupled with MALDI-TOF-MS // ACS Applied Materials & Interfaces. – 2013. – Vol. 5, Issue 3. – P. 1024-1030.
98. Xu C., Sun S. New forms of superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2013. – Vol. 65, Issue 5. – P. 732-43.
99. Chen H., Qi F., Zhou H. et al. Fe3O4@Au nanoparticles as a means of signal enhancement in surface plasmon resonance spectroscopy for thrombin detection // Sensors and Actuators B: Chemical. – 2015. – Vol. 212. – P. 505-511.
100. Li C., Chen T., Ocsoy I. et al. Gold-Coated Fe3O4 Nanoroses with Five Unique Functions for Cancer Cell Targeting, Imaging, and Therapy // Advanced Functional Materials. – 2014. – Vol. 24, Issue 12. – P. 1772-1780.
101. Hedayatnasab Z., Abnisa F., Ashri Wan Daud W.M. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application // Materials and Design. – 2017. –Vol. 123. – P. 174-196.
102. El-Toni A.M. et al. Design, synthesis and applications of core-shell, hollow core, and nanorattle multifunctional nanostructures // Nanoscale. Royal Society of Chemistry. – 2016. – Vol. 8, Issue 5. – P. 2510-2531.
103. Solovieva A.Y. et al. Synthesis of Fe3O4@Au core–shell nanoparticles // Russ. J. Inorg. Chem. – 2017. – Vol. 62, Issue 6. – P. 711-714.
104. Park Y.C., Smith J.B., Pham T. et al. Effect of PEG molecular weight on stability, T2 contrast, cytotoxicity, and cellular uptake of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) // Colloids Surf. B Biointerfaces. – 2014. – Vol. 119. – P. 106-114.
105. Parsian M., Unsoy G., Mutlu P. et al. Loading of Gemcitabine on chitosanmagnetic nanoparticles increases the anticancer efficacy of the drug // Eur. J. Pharmacol. – 2016. – Vol. 784. – P. 121-128.
106. Silva L.H., Da Silva J.R., Ferreira G.A. et al. Labeling mesenchymal cells with DMSA-coated gold and iron oxide nanoparticles: Assessment of biocompatibility and potential applications.// J. Nanobiotechnol. – 2016. –Vol. 14. – P. 59-1-59-15.
107. Luchini A., Heenan R.K., Paduano L. et al. Functionalized SPIONs: The surfactant nature modulates the self-assembly and cluster formation // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2016. –Vol. 18. – P. 18441-18449.
108. Malvindi M.A., De Matteis V., Galeone A. et al. Toxicity assessment of silica coated iron oxide nanoparticles and biocompatibility improvement by surface engineering // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – P. 85835-1-85835-11.
109. Prencipe G., Tabakman S.M., Welsher K. et al. PEG branched polymer for functionalization of nanomaterials with ultralong blood circulation // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 131. – P. 4783-4787.
110. Qiao L.F., Wang D., Zuo L.J. et al. Localized surface plasmon resonance enhanced organic solar cell with gold nanospheres // Appl. Energy. – 2011. – Vol. 88, Issue 3. – P. 848-852.
111. Elbaz J., Cecconello A., Fan Z. et al. Powering the programmed nanostructure and function of gold nanoparticles with catenated DNA machines // Nature Communications. – 2013. – Vol. 4. – P. 2000-1-2000-7.
112. Zhang Y., Kohler N., Zhang M. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23. – P. 1553-1561.
113. Conde J., Tian F., Hernandez Y. et al. In vivo tumor targeting via nanoparticle-mediated therapeutic siRNA coupled to inflammatory response in lung cancer mouse models. // Biomaterials. – 2013. – Vol. 34, Issue 31. – P. 7744-7753.
114. James W.D., Hirsch L.R., West J.L. et al. Application of INAA to the build-up and clearance of gold nanoshells in clinical studies in mice // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2007. – Vol. 271. – P. 455-459.
115. Qian Y., Xie Y., He C. et al. Hydrothermal preparation and characterization of ultrafine magnetite powders // Materials Research Bulletin. – 1994. – Vol. 29, Issue 9. – P. 953-957.
116. Sciancalepore C., Rosa R., Barrera G. et al. Microwave assisted nonaqueous sol–gel synthesis of highly crystalline magnetite nanocrystals // Materials Chemistry and Physics. – 2014. – Vol. 148, Issue 1-2. – P. 117-124.
117. Zanella R. et al. New preparation method of gold nanoparticles on SiO2 // J. Phys. Chem. B. – 2006. – Vol. 110, Issue 17. – P. 8559-8565.
118. Baskakov A.O. et al. Magnetic and interface properties of the core-shell  
     Fe3O4/Au nanocomposites // Appl. Surf. Sci. – 2017. – Vol. 422. – P. 638-644.
119. Cao Y. et al. Polymer-controlled core-shell nanoparticles: A novel strategy for sequential drug release // RSC Adv. Royal Society of Chemistry. – 2014. – Vol. 4, Issue 57. – P. 30430-30439.
120. Wang L. et al. Monodispersed core-shell Fe 3O 4@Au nanoparticles // J. Phys. Chem. B. – 2005. – Vol. 109, Issue 46. – P. 21593-21601.
121. Phadtare S. et al. Direct assembly of gold nanoparticle “shells” on polyurethane microsphere “cores” and their application as enzyme immobilization templates // Chem. Mater. American Chemical Society. – 2003. – Vol. 15, Issue 10. – P. 1944-1949.
122. Prozialeck W.C., Lamar P.C. Comparison of the cytotoxic effects of cadmium (Cd2+) in high and low resistance strains of MDCK cells that express different levels of E-cadherin // Toxicol. Vitr. Elsevier. – 1998. – Vol. 12, Issue 6. – P. 633-647.
123. Davydov V. et al. Solid state synthesis of carbon-encapsulated iron carbide nanoparticles and their interaction with living cells // J. Mater. Chem. B. The Royal Society of Chemistry. – 2014. – Vol. 2, Issue 27. – P. 4250-4261.
124. Davydov V. et al. Carbon-encapsulated iron carbide nanoparticles in the thermal conversions of ferrocene at high pressures // Fullerenes Nanotub. Carbon Nanostructures. – 2012. – Vol. 20, Issue 4–7. – P. 451-454.
125. Challagulla S., Nagarjuna R., Ganesan R. et al. Acrylate-based Polymerizab le Sol-Gel Synthesis of Magnetically Recoverable TiO2 Supported Fe3O4 for Cr(VI) Photoreduction in Aerobic Atmosphere // ASC Sustain. Chem. Eng. – 2016. – Vol. 4, Issue 3. – P. 974-982.
126. Kozlovskiy A.L. et al. Study of phase transformations, structural, corrosion properties and cytotoxicity of magnetite-based nanoparticles // Vacuum. – 2019. – Vol. 163. – P. 236-247.
127. Fadeev M., Kozlovskiy A. et al. Iron oxide@ gold nanoparticles: Synthesis, properties and potential use as anode materials for lithium-ion batteries // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2020. – Vol. 603. – P. 125178-1-125178-10.
128. Nazarova A. et al. Study of the Applicability of Magnetic Iron-Containing Nanoparticles in Hyperthermia and Determination of Their Resistance to Degradation Processes // Crystals. – 2022. – Vol. 12, Issue 12. – P. 1816-1-1816-23.
129. Rusakov V. et al. Study of Phase Transformations and Hyperfine Interactions inFe3O4 and Fe3O4@Au Nanoparticles // Nanomaterials. – 2022. – Vol. 12, №23. – P. 4121-1-41421-19.
130. Kozlovskiy A. et al. Fe2O3 Nanoparticles Doped with Gd: Phase Transformations as a Result of Thermal Annealing // Molecules. – 2021. – Vol. 26, Issue 2. – P. 457-1-457-13.
131. Korolkov I.V. et al. Immobilization of carboranes on Fe3O4-polymer nanocomposites for potential application in boron neutron cancer therapy // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2020. – Vol. 601. – P. 125035-125045.
132. Korolkov I.V. et al. Carboranes immobilization on Fe3O4 nanocomposites for targeted delivery // Materials Today Communications. – 2020. – Vol. 24. – P. 101247-1-101247-12.
133. Mashlan M. et al. Mossbauer spectroscopy in study of thermally induced crystallization of amorphous Fe2O3 nanoparticles // Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials. – Trans Tech Publications Ltd. – 2004. – Vol. 20. – P. 641-647.
134. Ristic M. et al. Transformation of low crystalline ferrihydrite to α-Fe2O3 in the solid state // Journal of molecular structure. – 2007. – Vol. 834. – P. 454-460.
135. Paesano A. et al. Mechanosynthesis of YIG and GdIG: a structural and Mossbauer study // Hyperfine Interactions. – 2005. – Vol. 161, Issue 1. – P. 211-220.
136. Silva C.L.S. et al. Effect of gadolinium on the catalytic properties of iron oxides for WGSR // Catalysis today. – 2013. – Vol. 213. – P. 127-134.
137. Scrimshire A. et al. Determination of Debye temperatures and Lamb–Mossbauer factors for LnFeO3 orthoferrite perovskites (Ln= La, Nd, Sm, Eu, Gd) // Journal of Physics: Condensed Matter. – 2018. – Vol. 30. – P. 105704-105714.
138. Music S. et al. Chemical and structural properties of the system Fe2O3-Nd2O3 // Journal of Materials Science. – 1994. – Vol. 29, Issue 7. – P. 1714-1718.
139. Lazurova J. et al. Magnetic properties and Mossbauer spectroscopy of NdFe1-xMnxO3 // Journal of Physics: Conference Series. – IOP Publishing. – 2015. – Vol. 592, Issue 1. – P. 012117-012127.
140. Nikam D.S. et al. Study of AC magnetic heating characteristics of Co0. 5Zn0. 5Fe2O4 nanoparticles for magnetic hyperthermia therapy // Journal of magnetism and magnetic materials. – 2014. – Vol. 349. – P. 208-213.
141. Iglesias G.R. et al. Enhancement of magnetic hyperthermia by mixing synthetic inorganic and biomimetic magnetic nanoparticles // Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 11, Issue 6. – P. 273-286.
142. Hirosawa F., Iwasaki T., Watano S. Synthesis and magnetic induction heating properties of Gd-substituted Mg–Zn ferrite nanoparticles // Applied Nanoscience. – 2017. – Vol. 7, Issue 5. – P. 209-214.
143. Fotukian S.M. et al. Solvothermal synthesis of CuFe2O4 and Fe3O4 nanoparticles with high heating efficiency for magnetic hyperthermia application // Journal of Alloys and Compounds. – 2020. – Vol. 816. – P. 152548-152558.