

Сведения об авторах

К.Е. Махаева* – студент магистратуры

И.О. Стародумов – кандидат физико-математических наук

Ф.А. Бляхман – доктор биологических наук, профессор

Information about the authors

K.E. Makhaeva* – M.S. student

I.O. Starodumov – Candidate of Sciences (Physics and Mathematics)

F.A. Blyakhman – Doctor of Sciences (Biology), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

ksenia.makhaeva@urfu.ru

УДК: 537.86

МАГНИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧ: ДИАГНОСТИКА - ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ - КОНТРОЛЬ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

Мельников Григорий Юрьевич¹, Бурбан Екатерина Андреевна¹, Свалов Андрей Владимирович¹, Курляндская Галина Владимировна^{1,2}

¹Институт естественных наук и математики

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Научное сообщество обсуждает возможность использования многофункциональных магнитных материалов для решения биомедицинских задач. В магнитно-резонансной томографии используются препараты на основе гадолиния, обладающие высоким уровнем побочных эффектов. Препараты на основе оксидов железа обладают более высокими магнитными характеристиками, они менее токсичны, но уступают препаратам на основе Gd по характеристикам контрастности. Предпринимаются попытки создания композитов, сочетающих преимущества материалов первого и второго класса. Оценивать концентрацию магнитных частиц в зоне терапии можно с помощью детектора магнитных полей. Однако получение наночастиц типа «ядро-оболочка» (ядро Fe или оксида железа и оболочка Gd или оксида гадолиния) – сложная задача, которую можно решить путем создания многоступенчатой технологии на основе электрофизических методов и механосинтеза. **Материал и методы.** Микрочастицы Gd и наночастицы Fe были подвержены обработке в шаровой мельнице. Магнитные свойства композитов, созданных на основе магнитных частиц и эпоксидной смолы, были проанализированы с использованием вибрационного магнитометра и магнитоимпедансной спектроскопии, а также с использованием методов микромагнитного моделирования. **Результаты.** Было установлено, что для полосковых чувствительных элементов $[\text{FeNi/Cu}]_5(\text{Cu})[\text{Cu/FeNi}]_5$ существует линейная зависимость магнитоимпедансного эффекта от концентрации микрочастиц в эпоксикомпозите. **Выводы.** Методами механосинтеза получены партии магнитных композитов на основе Fe и Gd. Показано, что концентрация магнитного наполнителя в биокомпозитах на их основе может быть определена бесконтактно с использованием детектора ГМИ. Методами микромагнитного моделирования рассчитаны петли магнитного гистерезиса магнитных композитов на основе железа и гадолиния, что может быть полезно при их дальнейшем использовании в биодетекторах.

Ключевые слова: магнитные частицы, магнитное биодетектирование, микромагнитное моделирование, механосинтез.

MAGNETIC MATERIALS FOR SOLVING COMPLEX MEDICAL PROBLEMS: DIAGNOSTICS - DRUG DELIVERY - THERAPY MONITORING USING MAGNETIC FIELDS

Mel'nikov Grigory Yurievich¹, Burban Ekaterina Andreevna¹, Svalov Andrey Vladimirovich¹, Kurlyandskaya Galina Vladimirovna^{1,2}

¹Institute of Natural Sciences and Mathematics

Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin

²Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The scientific community is discussing the possibility of using multifunctional magnetic materials to solve biomedical problems. Magnetic resonance imaging uses Gd-based drugs with a high level of side effects. Iron oxide-based drugs have higher magnetic characteristics and are less toxic, but are inferior to Gd-based drugs in terms of contrast characteristics. Attempts are being made to create composites that combine the advantages of class I and class II materials. The concentration of magnetic particles in the therapy zone can be estimated using a magnetic field detector. However, obtaining core-shell composite nanoparticles (Fe or iron oxide core and Gd or Gd oxide shell) is a complex materials science problem that can be solved by creating a multi-stage technology based on electrophysical methods and mechanochemical synthesis. **Material and methods.** Gd microparticles and Fe nanoparticles were processed in a ball mill. Magnetic properties of polymer composites created on their basis were analyzed using a vibration magnetometer and magnetoimpedance spectroscopy, as well as using micromagnetic modeling methods. **Results.** It was found that for strip sensitive elements $[\text{FeNi/Cu}]_5(\text{Cu})[\text{Cu/FeNi}]_5$ there is a linear dependence of the magnetoimpedance effect on the concentration of microparticles in the epoxy composite. **Conclusions.** Series of magnetic composites based on Fe and Gd were obtained by mechanosynthesis. It is shown that the concentration of magnetic filler in biocomposites based on them can be determined contactlessly using a GMI detector. Magnetic hysteresis loops of magnetic composites based on iron and gadolinium were calculated using micromagnetic modeling methods, which can be useful for their further use in biodetectors.

Keywords: magnetic particles, magnetic biodetection, micromagnetic modeling, mechanosynthesis.

ВВЕДЕНИЕ

Научное сообщество обращает особое внимание на возможность использования многофункциональных магнитных материалов совместно с внешним магнитным полем для решения различных биомедицинских задач (разработка фармацевтических препаратов, диагностика, адресная доставка лекарств, различные виды терапевтического воздействия с использованием магнитных полей) [1-4]. Биомедицинские приложения магнитных материалов основываются на двух их особенностях. Первая связана с тем, что величина магнитной восприимчивости биологических компонентов мала (не менее, чем на два порядка меньше) в сравнении с восприимчивостью современных ферро- или ферритмагнитных материалов [1, 5]. Второй аспект – это возможность изменения свойств магнитных компонент при приложении внешнего магнитного поля, проникающего в большинство биологических сред без существенных изменений. Так, например, суперпарамагнитный носитель в виде магнитной наночастицы (МНЧ) может переносить в направлении градиента магнитного поля требуемое количество лекарства. Именно магнитное поле может обеспечить доставку лекарства в зону терапии и достижение терапевтически необходимой локальной дозы, позволяя уменьшить уровень нежелательных вторичных эффектов лечения.

Несмотря на огромное количество созданных в настоящее время функциональных магнитных материалов, лишь небольшая их часть может быть использована в биомедицинских приложениях. Одно из наиболее жестких требований в сфере таких приложений – это биосовместимость [1, 6]. С этой точки зрения абсолютными фаворитами являются магнетит (Fe_3O_4) и магггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) [1, 7]. Хотя применение наночастиц оксида железа и является перспективным в отношении диагностики патологических очагов при заболеваниях нервной системы (к ним можно отнести амилоидные бляшки, воспаления, участки с некрозом тканей, опухоли), в некоторых случаях необходимы другие контрастные материалы. Например, в магнитно-резонансной томографии (МРТ) широко используются препараты на основе гадолиния [8], обладающие высоким уровнем побочных эффектов.

МРТ препараты на основе гадолиния являются слабомагнитными материалами. Расчет необходимой для диагностики дозы препарата осуществляется на основе массы пациента. Препараты на основе оксидов железа обладают более высокими магнитными характеристиками, они менее токсичны, но значительно уступают препаратам на основе Gd по характеристикам контрастности. В последнее время предпринимаются попытки создания препаратов, сочетающих преимущества как материалов первого, так и второго класса. Это могут быть наночастицы со структурой типа «ядро-оболочка» (например, ядро железа или оксида железа и оболочка гадолиния или оксида гадолиния). Дополнительно отметим существование таких явлений, как избирательное накапливание в опухолевой ткани посредством физических явлений, называемых повышенной проницаемостью и удержанием

[9]. Точно предсказать концентрацию МНЧ оказывается затруднительно. Однако, если МНЧ, обеспечивающие необходимый уровень контраста, обладают и достаточным магнитным моментом, то оценивать их концентрацию в зоне терапии можно с помощью детектора магнитных полей. Детектирование магнитных маркеров, в качестве которых и используют МНЧ, основано на определении совокупной величины полей рассеяния МНЧ, расположенных в зоне терапии. Таким образом, наиболее важной характеристикой биодетектора магнитных маркеров является чувствительность по отношению к внешнему магнитному полю [10]. Гигантский магнитоимпедансный эффект (ГМИ) обладает самой высокой чувствительностью по отношению к внешнему магнитному полю при комнатной температуре. Ранее возможность детектирования МНЧ оксидов железа различной концентрации в составе биокомпозитов с помощью ГМИ детекторов была подтверждена как экспериментально, так и теоретически [3, 10]. Однако получение вышеупомянутых композиционных наночастиц со структурой типа «ядро-оболочка» (ядро железа или оксида железа и оболочка гадолиния или оксида гадолиния) – это сложная материаловедческая задача. Одним из направлений ее решения может быть создание многоступенчатой технологии на основе электрофизических методов и механохимического синтеза с использованием обработок в шаровой мельнице.

Цель исследования – экспериментально и методами микромагнитного моделирования изучить возможность получения композиционных наночастиц на основе гадолиния и железа со структурой типа «ядро-оболочка», а также продемонстрировать возможность определения концентрации полученных наноматериалов в составе модельных композитов, имитирующих биомедицинские образцы, с помощью ГМИ детектора слабых магнитных полей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сферические наночастицы железа и оксида алюминия были получены электрофизическим методом электрического взрыва проволоки. Технологические параметры и детальное описание метода могут быть найдены в предыдущих работах [11]. Микрочастицы гадолиния были получены размолом лент быстрозакаленного гадолиния [12]. Методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ, JEM2100) были получены ПЭМ изображения всех типов частиц. Средний диаметр частиц был рассчитан из величины площади удельной поверхности порошков. В качестве матрицы была использована эпоксидная смола марки ЭД-20. В качестве отвердителя использовали триэтилентетрамин. Магнитными наполнителями являлись порошки железа (Fe) и железа с 30 массовыми % Gd (Fe/Gd) и Fe/Gd/Al₂O₃ (с 30 массовыми % Gd плюс 1 масс. % Al₂O₃), стабилизированные поверхностно-активным веществом – цитратом натрия. Размол в шаровой мельнице проводился в два этапа: сначала в этиловом спирте, а далее в 2% водном растворе цитрата натрия. Во всех случаях дополнительная обработка в шаровой мельнице с цитратом натрия приводила к синтезу стабилизированной суспензии. Композиты были изготовлены путем наполнения полимерных матриц магнитными частицами, полученными после обработки смеси частиц Gd и Fe в шаровой мельнице с различной массовой долей микрочастиц. Композиты имели цилиндрическую форму с диаметром 5 мм и высотой 4 мм. Магнитные свойства всех композитов были проанализированы с использованием вибрационного магнитометра.

Пленочные структуры были получены методом магнетронного распыления на установке Orion 8 (AJA International Inc., США) в радиочастотном режиме. Получение пленочных элементов производилось в атмосфере аргона. Перпендикулярно длинной стороне элементов прикладывалось технологическое постоянное магнитное поле 250 Э для создания одноосной магнитной анизотропии. ГМИ элементы [FeNi(100 нм)/Cu(3 нм)]₅/Cu(500 нм)/[Cu(3 нм)/FeNi(100 нм)]₅ имели форму полосок 10 мм × 5 мм, форма которых задавалась во время напыления посредством металлических масок. Магнитоимпедансный эффект (МИ) многослойных структур измерялся в микрополосковой линии с помощью анализатора импеданса Agilent HP E 4991 A. Внешнее магнитное поле прикладывалось вдоль длинной стороны образцов. Диапазон частот переменного тока, проходящего через элемент, находился в интервале от 1 МГц до 400 МГц. ГМИ отношение полного импеданса рассчитывалось по формуле: $\Delta Z/Z(H) = 100 \% \times (\Delta Z/Z(H) - \Delta Z/Z(H_{\max})) / \Delta Z/Z(H_{\max})$, $H_{\max} = 130$ Э. Магнитная

вставка располагалась на расстоянии порядка $(1,10 \pm 0,25)$ мм над поверхностью элемента и могла передвигаться перпендикулярно его длинной стороне. При этом варьировалось положение центра магнитной вставки относительно пленочного элемента по оси ОХ. Микромагнитное моделирование петель магнитного гистерезиса композиционных частиц типа «ядро-оболочка» проводилось с помощью программного пакета MuMax3 с использованием вычислительной системы на базе SuperMicro 4U 7047A-T.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлены ПЭМ фотографии всех магнитных порошков. Результаты расчета среднего размера частиц с использованием данных удельной поверхности согласовывались с результатами расчета средних значений с использованием данных электронной микроскопии. Присутствие даже незначительного количества порошка Al_2O_3 приводит к снижению напряжений наночастиц $\alpha\text{-Fe}$ и некоторому снижению их размера. Обработка в шаровой мельнице приводит к формированию композитов, в которых присутствуют как $\alpha\text{-Fe}$ и магнетит, так и Gd и набор оксидов гадолиния.

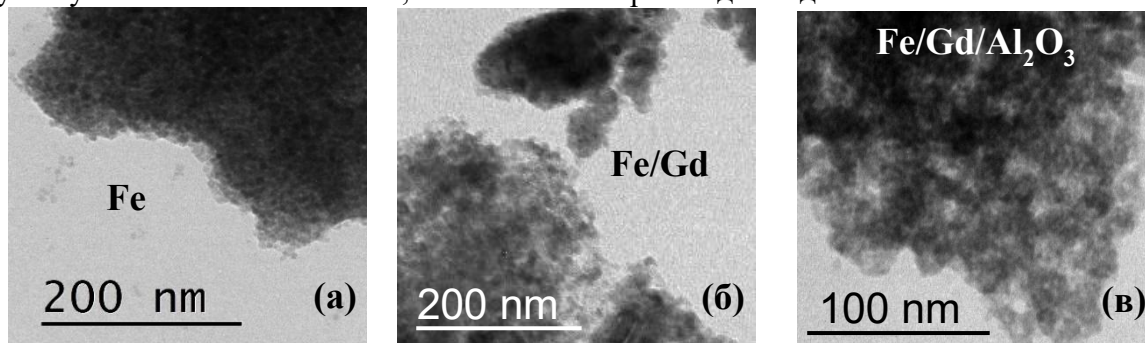


Рис. 1. ПЭМ - общий вид частиц магнитных порошков после стабилизации в шаровой мельнице: (а) Fe; (б) Fe/Gd_{30%}; (в) Fe/Gd_{30%}/Al₂O₃

Значения коэрцитивной силы (H_c), остаточного удельного магнитного момента (m_r) и удельный магнитный момент технического насыщения (m_s) в поле 5000 Э приведены ниже по тексту. Все три типа частиц имеют близкие значения коэрцитивной силы (210 ± 15) Э. Частицы Fe имеют m_s порядка $120 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$. Частицы с добавками Gd имеют более низкое значение m_s , что связано с уменьшением массовой доли Fe. Если пересчитать m_s для частиц Fe из магнитных измерений Fe/Gd и Fe/Gd/Al₂O₃ с учетом того, что концентрация Gd в этих двух партиях частиц одинакова и составляет 30%, то получаются значения m_s : $120 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$ (Fe/Gd/Al₂O₃) и $100 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$ (FeGd). Композиты с различной концентрацией частиц в рамках одной партии частиц имеют одинаковую H_c : Fe - 185 Э; FeGdAlO - 235. При этом m_r и m_s линейно зависят от концентрации (рис. 2). Измерения изменения отклика ГМИ элемента $\Delta(\Delta Z/Z)$ в присутствии модельных композитов с различной концентрацией наполнителя позволило определить его концентрацию с помощью бесконтактного магнитного ГМИ детектирования. Данные прямые можно использовать как калибровочные для измерения биообразцов.

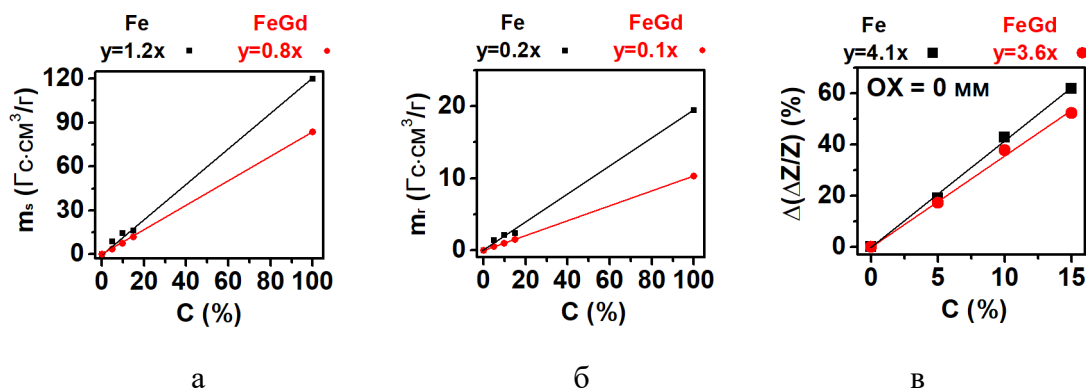


Рис. 2. Зависимость удельного магнитного момента композитов на основе магнитных частиц от их концентрации: (а) магнитный момент технического насыщения (в поле $H = 5000$ Э); (б) остаточный магнитный

момент. Зависимость МИ отклика от концентрации частиц в композите при его положении 0 мм относительно МИ элемента (в)

ОБСУЖДЕНИЕ

Микромагнитное моделирование было проведено исходя из данных ПЭМ (рис. 3). Объект моделирования - сферическая магнитная частица Fe диаметром $d_{Fe} = 50$ нм без (Gd0) или с покрытием в виде несферических частиц гадолиния диаметром $d_{Gd} = 5$ нм (Gd5) (рис. 3 в) или $d_{Gd} = 10$ нм (Gd10). Между всеми частицами Fe и Gd обменное взаимодействие отсутствует, они связаны за счет Ван-дер-Вальсового взаимодействия. Равновесное состояние намагниченности определялось с помощью минимизации уравнения свободной энергии. Учитывались вклады энергии обменного взаимодействия, энергии магнито-кристаллической анизотропии, магнитостатическая энергия и энергия Зеемана. Модельные петли магнитного гистерезиса представлены на рисунке 3а. Частица Fe без слоя частиц Gd (Gd0) переходит в состояние магнитного насыщения при более низком поле $H = 5000$ Э, чем частица Fe покрытая частицами Gd диаметром 5 нм (Gd5) и 10 нм (Gd10), для которых насыщение достигается в поле 8000 Э. Коэрцитивная сила частицы Gd0 составляет порядка 475 Э. При добавлении слоя частиц Gd $d_{Gd} = 5$ нм, коэрцитивная сила уменьшается до 165 Э, однако при росте размера частиц Gd до $d_{Gd} = 10$ нм, коэрцитивная сила значительно увеличивается до 600 Э, а петля гистерезиса искажается. Микромагнитное моделирование позволяет понять особенности процесса перемагничивания каждого типа частиц. В качестве примера на рисунке 3а представлен процесс перемагничивания частицы Fe. При уменьшении внешнего поля намагниченность из состояния однородного насыщения меняется скачком, формируя “вихрь” магнитных моментов вокруг центральной области в виде “стержня”, магнитные моменты в котором направлены вдоль прикладываемого поля. Магнитные моменты в области “вихря” и “стержня” имеют компоненту вдоль оси x. Дальнейшее снижение поля приводит к перемагничиванию области “вихря” путем изменения компоненты вдоль оси x. В какой-то момент происходит перемагничивание “стержня” и смена направления “вихря”.

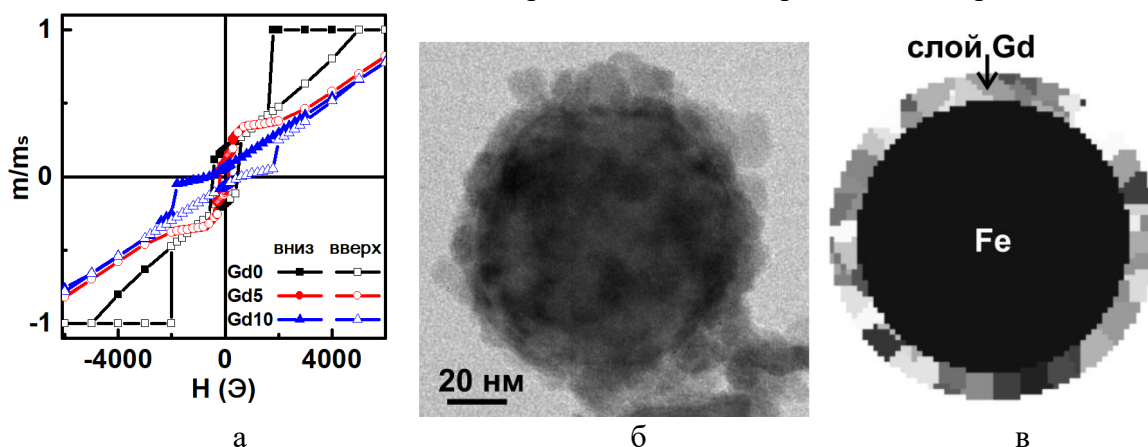


Рис. 3. Модельные петли магнитного гистерезиса (а). Gd0: Fe ($d_{Fe} = 50$ нм) без слоя из частиц Gd; Fe ($d_{Fe} = 50$ нм) со слоем частиц Gd разного диаметра: Gd5 $d_{Gd} = 5$ нм, Gd10 $d_{Gd} = 10$ нм. ПЭМ частицы Fe покрытой частицами Gd (б). Модель частицы со слоем частиц Gd: $d_{Gd} = 5$ нм (Gd5). Области разных цветов определяют границы частиц (в)

ВЫВОДЫ

1. Методами механосинтеза в шаровой мельнице получены партии магнитных композитов на основе железа и гадолиния. Показано, что концентрация магнитного наполнителя в биокompозитах на их основе может быть определена бесконтактно с использованием детектора ГМИ.

2. Методами микромагнитного моделирования рассчитаны петли магнитного гистерезиса магнитных композитов на основе железа и гадолиния, что может быть полезно при их дальнейшем использовании в биодетекторах.

Результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России FEUZ2023-0020. Авторы благодарны А.П. Сафронову, И.В. Бекетову и А.А. Пасынковой за сотрудничество.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine / Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones, J. Dobson // Journal of physics D: Applied physics. – 2003. – Vol. 36, № 13. – P. R167.
2. Nakai, T. A Uniform Magnetic Field Generator Combined with a Thin-Film Magneto-Impedance Sensor Capable of Human Body Scans / T. Nakai // Sensors. – 2022. – Vol. 22, № 9. – P. 3120.
3. Modelling of magnetoimpedance response of thin film sensitive element in the presence of ferrogel: Next step toward development of biosensor for in-tissue embedded magnetic nanoparticles detection / N.A. Buznikov, A.P. Safronov, I. Orue [et al.] // Biosensors & bioelectronics. – 2018. – Vol. 117. – P. 366–372.
4. Mechanical, electrical and magnetic properties of ferrogels with embedded iron oxide nanoparticles obtained by laser target evaporation: focus on multifunctional biosensor applications / F.A. Blyakhman, N.A. Buznikov, T.F. Sklyar [et al.] // Sensors. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 872.
5. Glaser, R. Biophysics / R. Glaser. – Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 1999.
6. Variability of pathogenicity factors representatives of the human microbiome under the influence of γ -Fe₂O₃ iron oxide nanoparticles / L.A. Kokorina, Y.V. Chernyavskaya, T.P. Denisova [et al.] // Chimica Techno Acta. – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 20229401.
7. Caravan, P. Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents / P. Caravan // Chemical Society Reviews. – 2006. – Vol. 35, № 6. – P. 512–523.
8. Grossman, J.H. Nanotechnology in cancer medicine / J.H. Grossman, S.E. McNeil // Physics Today. – 2012. – Vol. 65, № 8. – P. 38–42.
9. Курляндская, Г.В. Магниточувствительные преобразователи для неразрушающего контроля, работающие на основе гигантского магнитоимпедансного эффекта / Г.В. Курляндская, Д. де Кос, С.О. Волчков // Дефектоскопия. – 2009. – № 6. – С. 13–42.
10. Magnetoimpedance thin film sensor for detecting of stray fields of magnetic particles in blood vessel / G.Yu. Melnikov, V.N. Lepalovskij, A.V. Svalov [et al.] // Sensors. – 2021. – Vol. 21, № 11. – P. 3621.
11. Fe nanoparticles produced by electric explosion of wire for new generation of magneto-rheological fluids / J. Berasategi, A. Gomez, M.M. Bou-Ali, J.Gutiérrez [et al.] // Smart Materials and Structures. – 2018. – Vol. 27, № 4. – P. 045011.
12. Ball Milled Gd Flakes Subjected to Heat Treatments: Structure, Magnetic and Magnetocaloric Properties / A.V. Svalov, D.S. Neznakhin, A.V. Arkhipov [et al.] // Magnetochemistry. – 2022. – Vol. 8, № 11. – P. 138.

Сведения об авторах

Г.Ю. Мельников* – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник

Е.А. Бурбан – кандидат химических наук, научный сотрудник

А.В. Свалов – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник

Г.В. Курляндская – доктор физико-математических наук, профессор-исследователь

Information about the authors

G.Yu. Melnikov* – Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Researcher

E.A. Burban – Candidate of Sciences (Chemistry), Researcher

A.V. Svalov – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Senior Researcher

G.V. Kurllyandskaya – Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Research Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

grigory.melnikov@urfu.ru

УДК: 620.3

СЕТЧАТЫЕ КОЛЛОИДОСОМЫ: ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ ИННОВАЦИОННЫХ РАНЕВЫХ ПОВЯЗОК

Мензорова Ярослава Андреевна, Мионов Максим Анатольевич

ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В последние годы наблюдается значительный прогресс в разработке новых материалов для биомедицинского применения, особенно для обработки раневых поверхностей. В данной работе представлен инновационный подход к созданию сетчатых коллоидосом на основе биополимеров – карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) и хитозана, с использованием последовательных реакций Уги. **Цель исследования** – разработка простого и масштабируемого метода получения трехмерных пористых структур с контролируемыми характеристиками для применения в качестве покрытия раневых повязок нового поколения. **Материал и методы.** В работе использовались методы ионного гелирования, реакции Уги в водной среде, атомно-силовой и флуоресцентной микроскопии для характеристики полученных структур. **Результаты.** Продemonстрирована возможность создания стабильных коллоидосом с регулируемым размером пор (1–5 мкм) и высокой удельной поверхностью. **Выводы.** Полученные материалы обладают значительным потенциалом для использования в медицинской практике благодаря своей биосовместимости, способности к контролируемому высвобождению лекарственных веществ и возможности создания многофункциональных покрытий.