

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»

Рытов Руслан Алексеевич

Теоретическое и экспериментальное исследование ансамблей магнитных наночастиц, полученных методом механокавитации, для применения в биомедицине

Специальность 1.3.8 – физика конденсированного состояния

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук
Николай Александрович Усов

Москва – 2023

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Современное состояние исследований в области применения магнитных наночастиц для магнитной гипертермии	12
Метод магнитной гипертермии.....	12
Методы синтеза магнитных наночастиц для магнитной гипертермии.	
Преимущества метода механокавитации.....	13
Распределение тепла в биологической среде и удельная поглощаемая мощность в плотных ансамблях магнитных наночастиц.....	15
Динамика ансамблей магнитных наночастиц во внешнем переменном магнитном поле в жидкости	18
Глава 2 Динамика намагниченности в ансамблях магнитных наночастиц	21
Уравнение Ландау-Лифшица. Полная энергия магнитной наночастицы.....	21
Энергия магнитной анизотропии наночастицы.....	22
Энергия Зеемана частицы во внешнем магнитном поле	26
Энергия магнито-дипольного взаимодействия в плотных ансамблях магнитных наночастиц	28
Суперпарамагнетизм. Тепловые флуктуации единичного вектора намагниченности.....	29
Удельная поглощаемая мощность ансамбля магнитных наночастиц во внешнем переменном магнитном поле	31
Глава 3 Создание и характеристика наночастиц FeCo и Fe ₃ O ₄ методом механокавитации	32
Создание и характеристика наночастиц FeCo	32
Создание и характеристика наночастиц Fe ₃ O ₄	38

Глава 4 Нагревательная способность наночастиц Fe_3O_4 и оценка распределения тепла в биологической среде.....	41
Разреженные кластеры магнитных наночастиц Fe_3O_4	41
Распределение тепла, создаваемого кластерами наночастиц, в биологической среде	46
<i>Стационарное распределение тепла в сферической опухоли.....</i>	<i>47</i>
<i>Линейная комбинация источников тепла.....</i>	<i>50</i>
Оптимизация кластеров наночастиц.....	54
 Глава 5 Динамика ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в жидкости в линейном переменном магнитном поле ...	61
Разреженный ансамбль магнитных наночастиц в вязкой жидкости.....	61
Эффективное время релаксации магнитных наночастиц в жидкости	66
Границы применимости линейной теории отклика	71
 Глава 6 Динамика ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в жидкости во вращающемся магнитном поле	79
Вращающееся магнитное поле в магнитной гипертермии.....	79
Магнитодинамическое приближение	80
Анализ системы уравнений	84
Удельная поглощаемая мощность во вращающемся магнитном поле	88
Сравнение удельной поглощаемой мощности наночастиц во вращающемся магнитном поле с экспериментальными данными.....	91
 Заключение	97
Список литературы	98

Введение

Актуальность темы исследования. Магнитные наночастицы находят приложения во многих областях химической технологии и биомедицины: катализ, адресная доставка лекарств, очистка жидкостей от токсинов, а также магнитная гипертермия. Магнитная гипертермия (МГ) использует способность наночастиц эффективно поглощать энергию внешнего переменного магнитного поля для локального нагрева и уничтожения злокачественных новообразований.

Уникальные магнитные свойства однодоменных наночастиц делают их объектом исследования для ряда научных групп, занимающихся проблемами магнитной гипертермии. К настоящему моменту уже проведено множество экспериментов с ансамблями наночастиц [1,2]. Кроме того, проведены также испытания в клиниках [2]. Однако широкому внедрению метода МГ в клиническую практику препятствует ряд трудностей.

Для эффективной реализации метода МГ критически важно, чтобы ансамбль магнитных наночастиц обладал высокой УПМ в достаточно слабом переменном магнитном поле [2,6]. Как известно, УПМ ансамбля пропорциональна площади низкочастотной петли гистерезиса, которая, в свою очередь, пропорциональна амплитуде внешнего магнитного поля. Однако амплитуда, H_0 , и частота, f , переменного магнитного поля, безопасного для живого организма, жестко ограничены известным критерием Брезовича-Гергта, $f \cdot H_0 \leq 6.25 \times 10^4$ кГц·Э [3,4]. Оценивая сверху площадь петли гистерезиса как $4M_s H_0$, где M_s – намагниченность насыщения частиц, можно видеть, что при ограничении на амплитуду магнитного поля H_0 , увеличить УПМ ансамбля можно путем повышения M_s наночастиц [5].

Далее, как показывают теоретические расчеты [5, А6], магнитные наночастицы эффективно поглощают энергию внешнего переменного магнитного поля лишь в узком окне диаметров. К сожалению, ансамбли магнитных наночастиц полученные в результате химического синтеза имеют широкое распределение по диаметрам. Для того чтобы попасть в оптимальное окно

диаметров, где УПМ ансамбля максимальна, необходимо производить прецизионную сепарацию ансамбля по диаметрам частиц для их дальнейшего использования в методе МГ.

Также отмечается [7], что химически синтезированные наночастицы часто обладают так называемым мертвым немагнитным поверхностным слоем и химически загрязненной поверхностью, которые существенно снижают намагниченность насыщения ансамбля. Также, неоднородности концентрации и температуры в химическом реакторе неизбежно приводят к неоднородностям состава химически синтезированных наночастиц [2,3]. Более того, в химическом реакторе в результате Оствальдского механизма перекристаллизации образуются наноразмерные гранулы, состоящие из слипшихся монокристаллических зародышей со случайно ориентированными кристаллическими плоскостями [2]. Магнитные свойства таких поликристаллических гранул существенно отличаются от свойств монокристаллических однодоменных наночастиц.

Альтернативой химическим методам синтеза являются метод механокавитации [A4], который основан на раскалывании макрообразцов в потоке кавитационных пузырьков. Кавитация создается ультразвуковым полем волновода в органическом растворителе или деионизированной воде. Ансамбли наночастиц, полученные таким образом, обладают химически чистой поверхностью, а также наследуют магнитные свойства и кристаллическую структуру исходного макрообразца. Магнитные наночастицы, полученные методом механокавитации, являются объектом изучения в данной диссертационной работе [A4].

Традиционно, УПМ разреженного ансамбля магнитных наночастиц измеряется в вязкой жидкости, например, в воде [8]. В вязкой среде взаимодействие магнитных и механических степеней свободы порождает сложную динамику частиц с кубическим, либо одноосным типом магнитной анизотропии [A2,A5,A7]. В связи с этим, в диссертации изучено поведение невзаимодействующего ансамбля магнитных наночастиц в вязкой жидкости в переменном, а также во вращающемся магнитном поле.

Кроме того, за счет сильного магнито-дипольного взаимодействия частиц часто происходит их агрегация в жидкости или биологической среде, что может существенно снизить величину УПМ ансамбля [1,2]. Исследование УПМ в ансамбле плотных трехмерных кластеров частиц магнетита также проводится в данной работе как экспериментально, так и с помощью компьютерного моделирования [A1, A6].

Целью работы является теоретическое и экспериментальное исследование УПМ ансамблей магнитных наночастиц, полученных методом механокавитации. Ансамбли наночастиц могут быть распределены как в твердой матрице, так и в вязкой жидкости. Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Разработка методов получения ансамблей наночастиц из магнитного сплава $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$, обладающего рекордно высоким значением намагниченности насыщения, и оксида железа Fe_3O_4 , перспективного для применения в МГ;
2. Экспериментальное исследование кристаллической структуры и магнитных свойств наночастиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ и Fe_3O_4 ;
3. Изучение нагревательной способности полученных ансамблей наночастиц магнетита в среде, имитирующей плотные биологические ткани.
4. Оптимизация размеров и геометрической структуры сферических капсул для применения в МГ с помощью численного моделирования, что позволит свести к минимуму влияние сильного магнито-дипольного взаимодействия между близко расположенными наночастицами.
5. Исследование динамики невзаимодействующих наночастиц в вязкой жидкости во внешнем переменном и вращающемся магнитном поле.

Научная новизна:

1. С помощью метода механокавитации впервые были получены ансамбли магнитных наночастиц из магнитного сплава $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ и оксида железа Fe_3O_4 . Полученные частицы обладают химически чистой поверхностью и высокими

значениями намагниченности насыщения, близкими к соответствующим значениям для монокристаллических макрообразцов.

2. Для ансамбля наночастиц Fe_3O_4 экспериментально исследовано влияние кластеризации на УПМ ансамбля. Показано, что ориентация кластеров наночастиц в направлении внешнего магнитного поля существенно увеличивает УПМ.

3. С помощью численного моделирования оптимизирован размер и геометрическая структура сферических капсул для применения в МГ. Показано, что при оптимальном распределении источников тепла в биологической среде необходимое распределение температуры возможно получить при $\text{УПМ} = 100 - 200 \text{ Вт/г}$.

4. Определены условия возникновения различных динамических режимов движения векторов намагниченности и директоров наночастиц с одноосным типом магнитной анизотропии, распределенных в вязкой жидкости в широком диапазоне амплитуды и частоты внешнего переменного магнитного поля.

5. Установлены пределы применимости теории линейного отклика для оценки площади петли гистерезиса и нагревательной способности невзаимодействующих ансамблей магнитных наночастиц с одноосным типом магнитной анизотропии в вязкой жидкости.

6. Найдены три режима динамики ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в вязкой жидкости во вращающемся магнитном поле. Аналитически определены границы переходов между указанными динамическими режимами.

Практическая значимость. Метод механокавитации перспективен для получения наночастиц с химически чистой поверхностью и высокими значениями намагниченности насыщения, поскольку частицы наследуют свойства и кристаллическую структуру исходных макрообразцов. Разработанные программные комплексы позволяют рассчитывать процессы перемагничивания в ансамблях магнитных наночастиц. Полученные результаты могут быть

использованы для интерпретации экспериментальных данных по измерению УПМ магнитных наночастиц в жидкости и в твердой матрице.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработан комплекс компьютерных программ для моделирования динамики ансамбля магнитных наночастиц с кубическим и одноосным типом магнитной анизотропии, распределенных в вязкой жидкости и в твердой матрице.

2. Методом механокавитации получены ансамбли магнитных наночастиц Fe_3O_4 и $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$, обладающие химически чистой поверхностью и рекордно высокими значениями намагниченности насыщения.

3. Экспериментально и теоретически показано, что магнито-дипольное взаимодействие между частицами в случайных квазисферических кластерах приводит к уменьшению УПМ ансамбля. С другой стороны, вытягивание плотных кластеров магнитных наночастиц в направлении приложения внешнего магнитного поля существенно увеличивает УПМ.

4. Показано, что в области низких амплитуд и частот внешнего магнитного поля в жидкости реализуется вязкая мода колебаний векторов намагниченности и директоров частиц. При высоких значениях амплитуды возникает магнитная мода. При этом происходит ориентация ансамбля по направлению внешнего переменного магнитного поля.

5. Теоретически показано, что в зависимости от параметров приложенного вращающегося магнитного поля, для частицы с одноосной магнитной анизотропией реализуется один из трех динамических режимов: вращение намагниченности в плоскости магнитного поля, вращение намагниченности перпендикулярно плоскости поля, и перескакивание намагниченности между потенциальными барьерами частицы.

Методология и методы исследования. Экспериментальное исследование ансамблей наночастиц проводилось с применением современных методов физико-химического анализа. Распределение частиц по размерам исследовалось с

помощью сканирующего электронного микроскопа, а также с помощью анализа спектров лазерного рассеяния на приборе Malvern ZetaSizer. Кристаллическая структура частиц исследовалась с помощью проведения рентгеноструктурного анализа на дифрактометре ДРОН-8. Намагниченность насыщения ансамбля наночастиц определялась с помощью вибромагнетометра Lakeshore 7400. Отдельно проводились эксперименты по измерению нагревательной способности ансамбля частиц в растворе агарозы в переменном магнитном поле установки TOR UltraHT. Экспериментальные данные по измерению УПМ сопоставлялись с численными расчетами. В теоретической части работы, посвященной динамике частиц в жидкости, основные результаты были получены путем численного моделирования ансамбля частиц с помощью стохастического уравнения Ландау-Лифшица.

Достоверность экспериментальных данных подтверждается их сравнением с результатами детального численного моделирования, которое проводится без каких-либо подгоночных параметров, и воспроизводит условия эксперимента, а также согласием результатов с аналогичными экспериментами других исследователей. Достоверность теоретических результатов подтверждается проведением тестовых расчетов, согласием результатов моделирования с известными аналитическими оценками, а также согласием с известными расчетными данными, полученными другими исследователями.

Апробация результатов исследования. Основные результаты представлялись на научных конференциях в следующих докладах:

1. V.A. Bautin, N.S. Perov, R.A. Rytov, E.M. Gubanova, N.A. Usov, “Magnetostatic properties of assembly of magnetic vortices”, 12th International Symposium on Hysteresis Modeling and Micromagnetics May 19th – 22nd, 2019, Heraklion, Greece.

2. R.A. Rytov, V.A. Bautin, N.A. Usov, “Dynamics of superparamagnetic nanoparticle in viscous liquid in rotating magnetic field”, 12th International Symposium on Hysteresis Modeling and Micromagnetics May 19th – 22nd, 2019, Heraklion, Greece.
3. Е.М. Губанова, Р.А. Рытов, Н.Б. Эпштейн, Н.А. Усов, Исследование поведения ансамблей магнитных наночастиц с кубическим типом магнитной анизотропии в вязкой жидкости, XXIV Международная научная конференция «Новое в магнетизме и магнитных материалах» (HMMM- 2021), Москва, 1 - 8 Июля 2021.
4. E.M. Gubanova, R.A. Rytov, S.V. Shkavrov, N.A. Usov, Heating efficiency of magnetic nanoparticles with cubic anisotropy in a viscous liquid, IV International Baltic Conference on Magnetism 2021, Svetlogorsk, 29.08-02.09.2021, p 49.
5. Р.А. Рытов, В.А. Баутин, Н.А. Усов, “Удельная поглощаемая мощность ансамбля магнитных наночастиц Fe_3O_4 , полученных методом кавитационного разрушения”. «Новое в магнетизме и магнитных материалах» (HMMM- 2021) 1 - 8 Июля 2021.
6. R.A. Rytov, V.A. Bautin, N.A. Usov, Specific absorption rate of elongated polydisperse assemblies of magnetic nanoparticles, IV International Baltic Conference on Magnetism 2021, Svetlogorsk, 29.08-02.09.2021, p 49.
7. E. Gubanova , R. Rytov, N. Epshtein, N. A. Usov, Heating ability optimization of magnetic nanoparticles- The 6 th International Symposium and Schools for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine, 2021, Moscow, MEPhI;
8. Р.А. Рытов, “Влияние постоянного магнитного поля на удельную поглощаемую мощность ансамблей магнитных наночастиц”, XXIX Международная

конференция студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам «Ломоносов—2022». Секция «Физика».

Вклад автора. Постановка задач, обработка экспериментальных данных и подготовка публикаций к печати проводилась автором совместно с научным руководителем. Проведение экспериментов, разработка программ и проведение расчетов проводились автором лично.

Структура и объем работы. Материалы диссертации изложены на 115 страницах машинописного текста, содержат 26 рисунков. Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов и списка литературы, содержащего 200 источников.

Благодарности. Автор выражает благодарность своему научному руководителю, Усову Николаю Александровичу, своему другу и коллеге, Губановой Елизавете Михайловне, коллективу кафедры МЗМ НИТУ «МИСиС» и коллективу кафедры Прикладной математики ИАТЭ НИЯУ «МИФИ», а также Баутину Василию Анатольевичу за помощь и наставления в процессе работы над диссертацией.

Глава 1 Современное состояние исследований в области применения магнитных наночастиц для магнитной гипертермии

Метод магнитной гипертермии

Магнитные наночастицы перспективны для применения в различных областях биомедицины [10-13], таких как магнитная томография [14-16], адресная доставка лекарств [8-10], магнитная гипертермия [20-27], и т.д. Как известно [10-13], наночастицы оксидов железа наиболее популярны для применения в биомедицине благодаря их био- совместимости, био- разлагаемости и достаточно высокой намагниченности насыщения. В методе магнитной гипертермии [11,12,20-27] магнитные наночастицы непосредственно вводятся в опухоль и подвергаются воздействию переменного магнитного поля частотой $f = 100 - 500$ кГц и амплитудой $H_0 = 100 - 200$ Э. Это позволяет поддерживать температуру опухоли около $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ за счет поглощения магнитными наночастицами энергии переменного магнитного поля. Согласно ряду медицинских показаний [10,12,28,29], дозированное тепловое воздействие, в сочетании с радиотерапией или химиотерапией позволяет существенно улучшить результаты лечения онкологических заболеваний.

Одной из основных технологических проблем, возникающих при внедрении метода магнитной гипертермии в широкую врачебную практику, является оптимальный выбор размеров, магнитных параметров наночастиц, а также частоты и амплитуды переменного магнитного поля. Кроме того, следует учитывать, что в биологической среде ансамбль магнитных наночастиц может оказаться в различных условиях [10-12]. Так, в ряде случаев магнитные наночастицы проникают непосредственно в клетки опухоли, или окружающих тканей [11,12]. Внутри клетки магнитные наночастицы образуют плотные кластеры, и оказываются жестко связанными с окружающими тканями [30-32]. В результате, их вращение как целого в переменном магнитном поле сильно затруднено, или полностью отсутствует. В этом случае поглощение энергии

переменного магнитного поля связано лишь с динамикой магнитных моментов частиц. Если же наночастицы остаются распределенными в биологических жидкостях, интенсивность поглощения энергии переменного поля определяется не только динамикой магнитных моментов частиц, но также и вращением в вязкой жидкости наночастиц, как целого [40,41].

Для теоретического описания указанных процессов нужен различный математический аппарат. В плотных ансамблях наночастиц, жестко связанных с окружающими тканями, вращение частицы как целого заторможено. Однако следует учитывать, что на поглощение энергии переменного магнитного поля большое влияние оказывает сильное магнито- дипольное взаимодействие между наночастицами [33-38]. Если же частицы остаются распределенными в вязкой жидкости, то при теоретическом описании процессов необходимо принимать во внимание связанное движение директора наночастицы и единичного вектора намагниченности под действием переменного магнитного поля [39].

Методы синтеза магнитных наночастиц для магнитной гипертермии.

Преимущества метода механокавитации

Для целей магнитной гипертермии и магнитопорошковой визуализации необходимы специально оптимизированные ансамбли наночастиц, обладающие высоким магнитным откликом в слабых магнитных полях, совершенной кристаллической структурой и чистой поверхностью [42 - 53]. Последнее особенно важно для последующей биологической функционализации наночастиц для специфических применений в медицине.

В большинстве случаев, магнитные наночастицы для биомедицинских применений приготавливаются с помощью различных методов химического синтеза, таких как метод со-осаждения, метод термического разложения, пр. [45, 54 - 57]. Однако химические методы синтеза частиц не свободны от ряда существенных недостатков. Именно, среди продуктов химических реакций, кроме магнитных наночастиц, могут присутствовать также различные химические и

органические вещества, которые загрязняют поверхность наночастиц [54 - 57]. Далее, сложный химический состав часто возникает в химически синтезированных наночастицах оксида железа, наиболее интересных для биомедицинских приложений. Другими словами, в одной и той же наночастице могут сосуществовать различные фазы оксидов железа, такие как магнетит, маггемит и гематит [54-57]. Кроме того, в результате процесса зародышеобразования в растворе обычно получают поликристаллические наночастицы [58]. Отметим, что поликристаллические частицы характеризуются пониженными значениями намагниченности насыщения и других магнитных параметров [59].

Чтобы обойти эти трудности, в ряде работ [60- 64] был предложен метод получения мелких частиц с помощью лазерной абляции в жидкости. Этот метод позволяет получать наночастицы высокой химической чистоты. При этом поверхность наночастиц свободна от неконтролируемых химических, либо органических загрязнений. Однако метод лазерной абляции требует применения дорогостоящего оборудования в виде фемтосекундного лазера. Для создания ансамблей магнитных наночастиц с точно определенным химическим составом и чистой поверхностью был предложен альтернативный метод ультразвуковой кавитации образца в вязкой жидкости [65]. Это более простой метод, который потенциально обладает большой производительностью.

Кавитацией называется процесс спонтанного образования и коллапса малых паро-газовых пузырьков в жидкости при определенных гидродинамических условиях [66-68]. При коллапсе паро-газовых пузырьков в жидкости возникают ударные волны с амплитудой до 10^3 МПа [67]. Известно, что вблизи твердой поверхности кавитационный пузырек коллапсирует с образованием микропотока жидкости, который бьет по твердой поверхности площадью нескольких мкм^2 [68]. Это приводит к разрушению твердых поверхностей, вблизи которых находится облако кавитационных пузырьков. При разрушении твердого целевого материала образуются наноразмерные частицы, которые наследуют свойства макро-образца и могут быть перспективными для использования в МГ [65].

Распределение тепла в биологической среде и удельная поглощаемая мощность в плотных ансамблях магнитных наночастиц

Для обоснованного планирования терапевтического воздействия в магнитной гипертермии необходимо проводить предварительную оценку стационарного распределения температуры внутри и в окрестности опухоли, исходя из известной геометрии и локализации опухоли, ее биологической структуры и окружения. Правильное планирование мощности и пространственного распределения источников тепла должно обеспечить необходимую по медицинским показаниям температуру 42 – 45°C во всем объеме опухоли. При этом важно избежать существенного перегрева и повреждения окружающих опухоль здоровых тканей организма.

Для расчета стационарного распределения температуры в изотропной биологической среде с заданным коэффициентом теплопроводности и заданной мощностью источников тепла чаще всего используется хорошо известное сферически симметричное решение уравнения теплопроводности [69 - 72], либо рассматриваются решения уравнения теплопроводности Пеннеса [73 - 77], которое приближенно учитывает вынос тепла из нагреваемой области кровеносными потоками. В работе Андра и др. [69] сферически симметричная модель была впервые предложена для изучения профилей температур во время проведения магнитной гипертермии рака груди. Задачи об оптимальном распределении источников тепла в опухоли были подробно рассмотрены в работах [70, 71]. Фундаментальные решения уравнения теплопроводности в прямоугольной, сферической и цилиндрической системах координат были получены в работе [71]. В работе [72], посвященной проблемам внутриклеточной магнитной гипертермии, сферическая модель теплопроводности использовалась для валидации температур на поверхности массива живых клеток.

В случае сложной геометрии опухоли, либо при необходимости учесть наличие в опухоли достаточно широких кровеносных сосудов, с диаметрами около 50 - 500 мкм, прибегают к численному решению уравнения

теплопроводности Пеннеса [73]. В работе [74] данная модель, с учетом динамики магнитной жидкости в живых тканях, использовалась для расчета оптимальной концентрации магнитных наночастиц, вводимых в опухоль диаметром 10 см. Группой Сервадори уравнение Пеннеса использовалось для моделирования теплового поля в опухоли, создаваемого магнитными наночастицами диаметрами 7 – 14 нм в полях с амплитудами 50 – 125 Э и частотами 0.2 – 30 МГц [75]. В работах [76, 77] данная модель использовалась для моделирования теплового поля в опухоли с развитой сетью кровеносных сосудов.

Заметим, что хотя сферическая тепловая модель [69-72] привлекательна своей простотой, она является довольно ограничительной в силу малого количества изменяемых параметров. Это затрудняет проведение с ее помощью оптимального планирования стационарного теплового поля в магнитной гипертермии. Подробные же расчеты на основе уравнения Пеннеса [73-77] требуют компьютерных ресурсов и времени, и при этом не гарантируют высокую точность в силу приближенного характера самого уравнения Пеннеса.

Другая важная проблема в магнитной гипертермии состоит в обеспечении и поддержании достаточной тепловой мощности источников тепла, распределенных в биосреде. К настоящему времени поведение ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в переменном магнитном поле достаточно хорошо изучено [78-85]. С помощью компьютерного моделирования было показано [78], что в полях умеренной амплитуды, $H_0 = 100$ Ое, и частоты, $f = 300 - 400$ кГц, для разреженных ансамблей магнитных наночастиц существует достаточно узкий диапазон диаметров частиц, 21 – 25 нм, в котором УПМ максимальна и достигает значений порядка 400 – 600 Вт/г. Полученные теоретические результаты [78–79] были подтверждены рядом экспериментальных данных [80–85], которые показали, что для достижения достаточно больших значений УПМ при умеренных частотах и амплитудах переменного магнитного поля необходимо использовать монокристаллические магнитные наночастицы с высокой намагниченностью насыщения. Кроме того, необходимо обеспечить узкое распределение наночастиц по размерам вблизи некоторого оптимального диаметра.

К сожалению, несмотря на большие значения УПМ, полученные, как правило, в лабораторных условиях *in vitro*, и на разреженных ансамблях наночастиц, обеспечить достаточную тепловую мощность источников тепла в биологической среде весьма непросто. Дело в том, что при введении в биологическую среду наночастицы, как правило, образуют плотные кластеры внутри биологических клеток и в межклеточном пространстве [82,86,87]. Это приводит к существенному уменьшению УПМ за счет сильного магнитодипольного взаимодействия между наночастицами ансамбля [88,89]. Компьютерные расчеты показывают [90,91], что в плотных кластерах магнитных наночастиц, с плотностью заполнения $\eta = 0.2 - 0.3$, где η есть отношение объема магнитных наночастиц к объему кластера, удельная мощность поглощения ансамбля уменьшается в 5 – 6 раз в сравнении с таковой для ансамбля невзаимодействующих наночастиц. Также стоит отметить, что УПМ ансамблей плотных фрактальных кластеров наночастиц показывает лишь слабую зависимость от числа наночастиц внутри кластера [A1].

Кроме того, под действием агрессивной биологической среды слабо защищенные с поверхности магнитные наночастицы довольно быстро разрушаются [72,92], что приводит к значительному падению тепловой мощности ансамбля с течением времени. Наконец, существует риск, что некоторая доля введенных в опухоль магнитных наночастиц может быть вынесена из нее кровеносными потоками. Следует также иметь в виду, что по медицинским соображениям [3, 4] допустимые значения частоты и амплитуды переменного магнитного поля ограничены произведением $H_0 \cdot f < 6.25 \times 10^4$ кГц·Э. Поэтому необходимо обеспечить достаточно большие значения УПМ в биосреде с учетом указанных ограничений на частоту и амплитуду переменного магнитного поля.

В главе 4 данной диссертационной работы показано, что линейная комбинация сферически симметричных источников тепла обеспечивает оптимальное стационарное распределение тепла при магнитной гипертермии. Кроме того, такое пространственное расположение источников тепла обеспечивает подходящее распределение температуры в биологической среде

даже для ансамблей магнитных наночастиц с умеренным значением УПМ порядка 100-150 Вт/г. Также, было показано преимущество использования ансамблей магнитных нанокапсул, состоящих из наночастиц металлического железа, покрытых немагнитными оболочками достаточной толщины для магнитной гипертермии.

Динамика ансамблей магнитных наночастиц во внешнем переменном магнитном поле в жидкости

Для применения в магнитной гипертермии необходимо исследовать УПМ ансамбля наночастиц, распределенных в биологической среде. Однако в биологической среде происходит интенсивное взаимодействие наночастиц с внутриклеточными структурами [93,94] и образование кластеров частиц [95,96], что приводит к существенному увеличению интенсивности магнито- дипольного взаимодействия в ансамбле [97,98]. Кроме того, реологические свойства биосреды еще недостаточно полно изучены [99]. Все эти факторы существенно усложняют анализ экспериментальных результатов, полученных для наночастиц, распределенных в биосреде. Поэтому, общей практикой является проведение измерений УПМ ансамблей магнитных наночастиц в жидкости, поскольку это позволяет достаточно быстро оценить перспективность конкретного ансамбля для использования в магнитной гипертермии.

К настоящему моменту проведено большое количество измерений УПМ в жидкостях различной вязкости [93,94,100-106]. В ряде случаев [100-103] получены рекордно большие значения УПМ при высоких значениях частоты, $f = 300 - 700$ кГц, и амплитуды переменного магнитного поля, $H_0 = 300 - 600$ Э. Однако, по медицинским показаниям и по соображениям безопасного применения, следует стремиться получить достаточный тепловой эффект при умеренных значениях частоты и амплитуды переменного магнитного поля. Во всяком случае, произведение $f \cdot H_0$ должно удовлетворять критерию Брезовича [3], или более слабому критерию Гергта [4], $fH_0 \leq 6.28 \times 10^4$ кГц·Э. Кроме того,

требуют более подробного исследования вопросы о влиянии на УПМ ансамбля вязкости жидкости [105], магнитных параметров и характерных размеров наночастиц [101-106], а также о зависимости УПМ от частоты и амплитуды переменного магнитного поля.

В ранней работе [100] утверждалось, что теория линейного отклика (ЛТО), развитая Розенцвейгом [107], весьма удовлетворительно описывает данные экспериментальных измерений УПМ в вязкой жидкости. Позднее, однако, было экспериментально обнаружено [102,103], что существенные отклонения от предсказаний теории линейного отклика возникают при увеличении амплитуды переменного магнитного поля. Стоит отметить, что теоретические расчеты УПМ разреженных ансамблей магнитных наночастиц в вязкой жидкости осложняются тем обстоятельством, что магнитная наночастица в жидкости может вращаться как целое под действием флуктуирующих тепловых вращательных моментов и внешнего переменного магнитного поля. Пространственная ориентация однодоменной наночастицы с одноосной магнитной анизотропией может быть задана с помощью единичного вектора, так называемого директора $\vec{n}$, который указывает направление легкой оси магнитной анизотропии частицы. При этом направления директора и единичного вектора намагниченности частицы $\vec{\alpha}$ не являются независимыми, поскольку энергия магнитной анизотропии частицы зависит от угла между этими векторами. В теории линейного отклика, [107], вводится ряд упрощающих положений, которые позволяют изящно обойти подробный теоретический анализ физических процессов, приводящих к поглощению энергии переменного магнитного поля ансамблем наночастиц в жидкости. Однако, область применимости теории линейного отклика [107] все еще остается слабо исследованной.

В последующих теоретических работах [108-113] развивались различные обобщения ЛТО, основанные на введении адекватных выражений для динамической магнитной восприимчивости, либо для времен релаксации ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в вязкой жидкости. Развивался также альтернативный подход [114-119], основанный на использовании системы

стохастических уравнений для описания динамики единичного вектора намагниченности и директора частицы при конечной температуре. Полезный обзор современного состояния проблемы содержится в работе [120].

Для изучения поведения разреженного ансамбля магнитных наночастиц в вязкой жидкости в работе [114] была предложена система стохастических уравнений, которые описывают связанную динамику векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ под действием внешнего магнитного поля и тепловых флуктуаций среды. Было показано, что в переменном магнитном поле, в зависимости от его амплитуды H_0 по сравнению с полем анизотропии наночастиц H_k , для векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ реализуются, как правило, две основные моды колебаний, вязкая и магнитная. В вязкой моде, которая реализуется при малых и умеренных амплитудах поля, $H_0 < H_k/2$, векторы $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ движутся приблизительно в унисон. При увеличении амплитуды поля, $H_0 \sim H_k$, возникает магнитная мода, при которой директор частицы испытывает лишь малые осцилляции около направления действия поля, а магнитный вектор периодически перескакивает между эквивалентными потенциальными ямами с частотой внешнего переменного поля. Ориентация директоров наночастиц в достаточно сильном переменном магнитном поле фактически наблюдалась уже в раннем эксперименте [101]. Существование магнитной моды колебаний подтверждено также в недавних экспериментах [121,122]. Между тем, результаты экспериментальных измерений УПМ ансамблей наночастиц, распределенных в жидкости, традиционно принято сравнивать с теорией линейного отклика [107], хотя последняя может быть справедливой лишь в области относительно слабых магнитных полей.

В главах 5 и 6 данной диссертационной работы были приведены результаты расчета УПМ редкого ансамбля наночастиц оксида железа в жидкости с эффективной одноосной анизотропией в зависимости от диаметров частиц, амплитуды переменного или вращающегося магнитного поля H_0 и вязкости жидкости.

Уравнение Ландау-Лифшица. Полная энергия магнитной наночастицы

Как известно [123-125], в ферромагнитном образце модуль вектора локальной намагниченности $\vec{M}(\vec{r})$ постоянен и равен намагниченности насыщения ферромагнетика, $|\vec{M}(\vec{r})| = M_s$. Направление же этого вектора описывается единичным вектором намагниченности, $\vec{\alpha}(\vec{r}) = \vec{M}(\vec{r})/M_s$, $|\vec{\alpha}(\vec{r})| = 1$. В большинстве случаев, для приложений наиболее интересны однодоменные магнитные наночастицы, размер которых меньше диаметра однодоменности частицы, $D < D_c$. Однодоменная наночастица в нижайшем энергетическом состоянии однородно намагничена. Такая частица является маленьким постоянным магнитом, который создает в окружающем пространстве достаточно сильное неоднородное магнитное поле. В однодоменной магнитной наночастице упорядоченный ансамбль спинов, принадлежащих узлам кристаллической решетки, движется в унисон в некотором эффективном магнитном поле. При конечной температуре на движение вектора намагниченности оказывают влияние тепловые шумы. Динамику такого макро-спина можно описать с помощью стохастического уравнения Ландау-Лифшица с феноменологическим затуханием, [126,192]

$$\frac{\partial \vec{\alpha}_i}{\partial t} = -\gamma_1 \vec{\alpha}_i \times (\vec{H}_{ef,i} + \vec{H}_{th,i}) - \kappa \gamma_1 \vec{\alpha}_i \times (\vec{\alpha}_i \times (\vec{H}_{ef,i} + \vec{H}_{th,i})), \quad (2.1)$$

где κ – феноменологический параметр затухания, $\gamma_1 = \gamma/(1+\kappa^2)$, γ – гиромагнитное отношение, $\vec{H}_{ef,i}$ – эффективное магнитное поле, $\vec{H}_{th,i}$ – эффективное тепловое поле, $i=1,2, \dots, N_p$ пробегает по всем частицам в ансамбле.

Параметр магнитного затухания, κ , является некоторым аналогом магнитной вязкости и возникает при взаимодействии магнитного момента

частицы с фононами и несовершенствами кристаллической решетки частицы. В приближении $\kappa = 0$ второй член справа в уравнении (2.1) зануляется, в этом случае уравнение описывает прецессию магнитного момента частицы вокруг направления вектора $\vec{H}_{ef,i}$. При $\kappa > 0$ магнитный момент со временем выстраивается вдоль направления эффективного магнитного поля со скоростью, пропорциональной κ .

Эффективное магнитное поле может быть рассчитано как производная полной энергии магнитной наночастицы

$$\vec{H}_{ef} = -\frac{\partial W}{M_s V \partial \vec{\alpha}}, \quad (2.2)$$

где V – объем наночастицы. Полная энергия магнитной наночастицы, $W = W_{exc} + W_a + W_Z + W_m$, является суммой обменной энергии W_{exc} , энергии магнитной анизотропии W_a , энергии Зеемана W_Z частицы во внешнем магнитном поле H_0 , и энергией магнито-дипольного взаимодействия, W_m . [126]. Для однодоменной наночастицы $W_{exc} = 0$.

Энергия магнитной анизотропии наночастицы

Опыт показывает, что в равновесии, в отсутствие внешнего магнитного поля, единичный вектор намагниченности однодоменной сферической наночастицы ориентируется в строго определенных направлениях по отношению к осям симметрии кристаллической решетки частицы. Эти выделенные пространственные направления называются осями легкого намагничивания наночастицы (также, легкими осями анизотропии частицы). Поскольку обменная энергия однородно намагниченной частицы равна нулю, а магнитная энергия сферической наночастицы не зависит от направления единичного вектора намагниченности, то направления легких осей анизотропии определяются видом

плотности энергии магнитной кристаллографической анизотропии, $W_a = W_a(\vec{\alpha})$ [123-128, АЗ].

Для кристаллов с единственной выделенной осью симметрии из общих соображений следует [123-128, АЗ], что плотность энергии магнитной кристаллографической анизотропии может быть представлена в виде разложения по степеням единичного вектора намагниченности

$$W_a(\vec{\alpha}) = K_1 V (\alpha_x^2 + \alpha_y^2) + K_2 V (\alpha_x^2 + \alpha_y^2)^2 + \dots, \quad (2.3)$$

где для простоты предположено, что выделенная ось симметрии кристалла параллельна оси z декартовой системы координат. В уравнении (2.3) K_1 , K_2 , и т.д. есть константы одноосной магнитной анизотропии, которые обычно убывают по абсолютной величине, $|K_1| > |K_2|$. Из уравнения (2.3) следует, что в случае $K_1, K_2 > 0$ плотность энергии одноосной магнитной анизотропии имеет наименьшее значение, $W_a = 0$, если единичный вектор намагниченности параллелен оси z , то есть $\vec{\alpha} = (0,0,1)$, либо $\vec{\alpha} = (0,0,-1)$. Тем самым, для частицы с плотностью энергии анизотропии (2.3) эти направления единичного вектора оказываются предпочтительными.

С другой стороны, из соображений симметрии следует [123-128, АЗ], что для кристаллов с кубической симметрией кристаллической решетки, плотность энергии магнитной кристаллографической анизотропии может быть задана в виде

$$W_a(\vec{\alpha}) = K_{1c} V (\alpha_x^2 \alpha_y^2 + \alpha_x^2 \alpha_z^2 + \alpha_y^2 \alpha_z^2) + K_{2c} V \alpha_x^2 \alpha_y^2 \alpha_z^2 + \dots \quad (2.4)$$

В случае $K_{1c} > 0$, $K_{2c} \approx 0$ направления легкого намагничивания частицы с кубической анизотропией параллельны осям декартовой системы координат, поскольку энергия магнитной анизотропии (2.4) минимальна, $W_a = 0$, когда единичный вектор намагниченности параллелен осям x , y или z , то есть

$\vec{\alpha} = (\pm 1, 0, 0)$, пр. Таким образом, в этом случае частица имеет 6 направлений легкого намагничивания. Если же константа $K_{1c} < 0$, то направления легкого намагничивания параллельны диагоналям куба, поскольку плотность энергии магнитной анизотропии (2.4) в этом случае имеет минимум для векторов вида $\vec{\alpha} = (\pm 1/\sqrt{3}, \pm 1/\sqrt{3}, \pm 1/\sqrt{3})$.

Чтобы наглядно продемонстрировать расположение минимумов и максимумов плотности энергии магнитной анизотропии, удобно задать эту энергию в сферической системе координат [123, A3], $w_a = w_a(\theta, \varphi)$, выражая в уравнениях (2.3) – (2.4) компоненты единичного вектора намагниченности через сферические углы (θ, φ) , так что $\alpha_x = \sin \theta \cos \varphi$, $\alpha_y = \sin \theta \sin \varphi$, $\alpha_z = \cos \theta$. Тогда в сферической системе координат можно построить некоторую поверхность вида $r(\theta, \varphi) = w_a(\theta, \varphi)$.

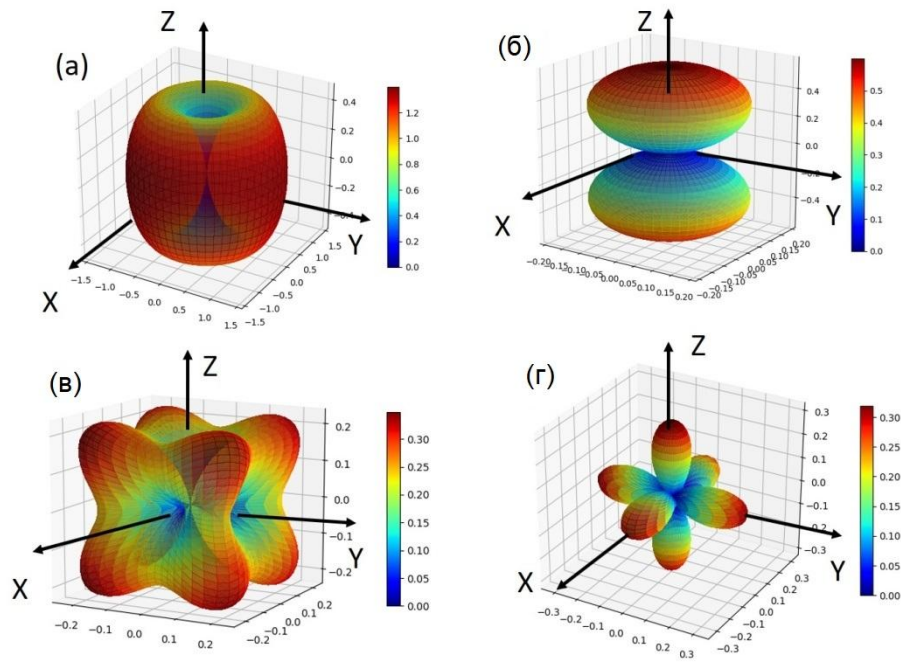


Рисунок 2.1 – Плотность энергии магнитной анизотропии для одноосного и кубического типов магнитной анизотропии наночастицы [A3].

На рисунке 2.1а показана приведенная плотность энергии одноосной магнитной анизотропии, $w_a(\theta, \varphi)/K_1 V$, уравнение (2.3), для случая $K_1 > 0$, $K_2 = 0$. Очевидно, что плотность энергии магнитной анизотропии имеет глубокие

минимумы для направлений единичного вектора намагниченности, близких к углам $\theta = 0, \pi$. В этом случае говорят, что у частицы имеется две глубоких потенциальных ямы, разделенные высоким симметричным потенциальным барьером, максимум которого соответствует углу $\theta = \pi/2$.

На рисунке 2.1б показана приведенная плотность энергии одноосной магнитной анизотропии (2.3) для случая $K_1 < 0, K_2 = 0$. Чтобы исключить отрицательные значения радиуса в зависимости $r = w_a(\theta, \varphi)$, к уравнению (2.3) добавлена соответствующая положительная константа. Как показывает рисунок 2.1б, в рассматриваемом случае минимум энергии соответствует направлениям, лежащим в плоскости $\theta = \pi/2$. Этот тип анизотропии называется «легкая плоскость», потому что энергия анизотропии остается минимальной, равной нулю, для всех направлений, лежащих в этой плоскости. У реальных частиц могут существовать дополнительные слабые вклады в энергию магнитной анизотропии, которые выделяют некоторые направления в указанной плоскости, разделенные, вообще говоря, небольшими энергетическими барьерами.

На рисунке 2.1в показана приведенная плотность энергии кубической магнитной анизотропии, $w_a(\theta, \varphi)/K_{1c} V$, уравнение (2.4), для случая $K_{1c} > 0, K_{2c} = 0$. В этом случае минимумы энергии анизотропии соответствуют направлениям, параллельным осям декартовой системы координат. Всего имеется, таким образом, 6 энергетических минимумов, иными словами, глубоких потенциальных ям, разделенных энергетическими барьерами. В идеальном случае сферической наночастицы все эти потенциальные ямы полностью эквивалентны, так что в равновесии магнитный момент частицы может быть направлен в любом из указанных направлений легкого намагничивания. В то же время, для случая $K_{1c} < 0, K_{2c} = 0$, показанного на рисунке 2.1г, минимальной энергии соответствуют направления, параллельные диагоналям куба. Следовательно, в этом случае имеется 8 эквивалентных направлений, для которых энергия магнитной анизотропии частицы имеет минимум.

Вклад эффективного поля одноосной магнитной анизотропии в полное эффективное поле магнитной наночастицы, следуя (2.2), принимает вид

$$\vec{H}_{ef,a} = H_a(\vec{\alpha}, \vec{n})\vec{n}, \quad (2.5)$$

где $H_a = 2K_1 / M_s$ - поле магнитной анизотропии наночастицы.

Энергия Зеемана частицы во внешнем магнитном поле

При наличии однородного внешнего магнитного поля H_0 однодоменная наночастица остается однородно намагниченной. При этом стационарные, не зависящие от времени, направления единичного вектора намагниченности определяются минимумами полной энергии частицы во внешнем магнитном поле

$$W(\vec{\alpha}) = W_a(\vec{\alpha}) + M_s \vec{H} V \vec{\alpha}. \quad (2.6)$$

Естественно, что положение минимумов и максимумов полной энергии однодоменной наночастицы и их количество меняется при изменении величины и направления внешнего магнитного поля по отношению к направлению легких осей анизотропии частицы. В приложенном внешнем магнитном поле минимумы энергии потенциальных ям сдвигаются по отношению друг к другу, некоторые минимумы исчезают, другие появляются. Поэтому при изменении внешнего магнитного поля магнитный момент частицы может перескакивать из одной потенциальной ямы в другую. На рисунках 3а-3г приведен пример изменения плотности полной энергии одноосной наночастицы [А3],

$$\frac{w_t(\vec{\alpha})}{K_1 V} = \alpha_x^2 + \alpha_y^2 - 2\vec{h} \vec{\alpha}, \quad (2.7)$$

под воздействием внешнего магнитного поля, где величина магнитного поля нормирована на поле анизотропии частицы, $\bar{h} = \vec{H}/H_a$, $H_a = 2K_1/M_s$.

Величина магнитного поля на рисунках 3а-3г равна $H_0 = 0, 300, 700, 4000$ Э, соответственно. Константа одноосной магнитной анизотропии и намагниченность насыщения равны $K_1 = 0.4 \cdot 10^5$ эрг/см³, и $M_s = 400$ эме/см³, соответственно. Направление магнитного поля определяется углами ($\theta_H = \pi/2$, $\varphi_H = 0$). На рисунке 2.2 это направление показано стрелкой.

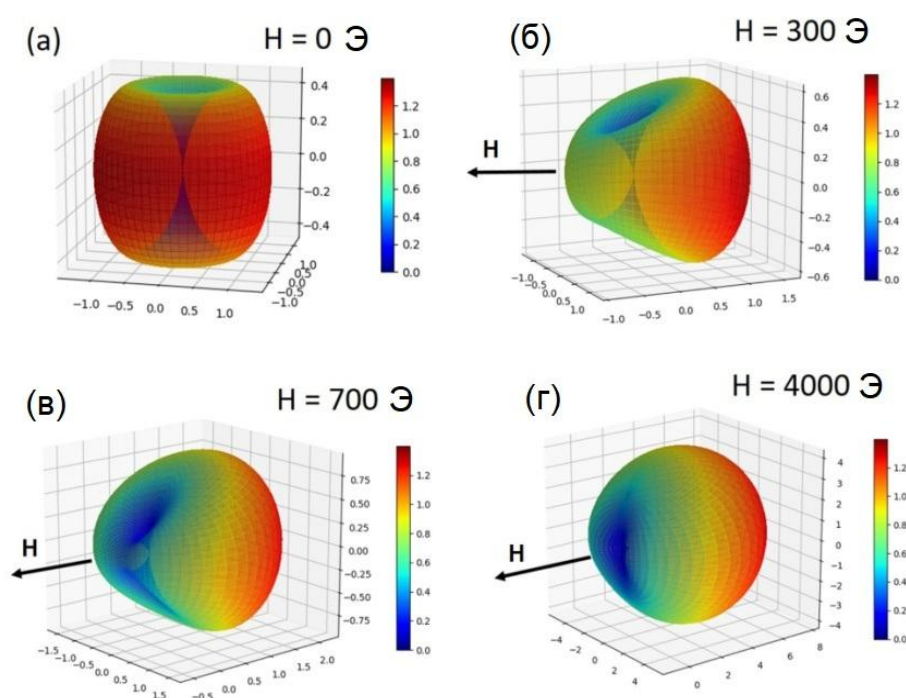


Рисунок 2.2 – изменение плотности полной энергии одноосной наночастицы под влиянием внешнего магнитного поля, направленного перпендикулярно легкой оси анизотропии [А3].

Как демонстрируют рисунки 2.2а – 2.2г, при увеличении внешнего магнитного поля H_0 потенциальные ямы частицы постепенно сливаются, и в полях $H_0 \geq 2000$ Э остается только одна потенциальная яма. Отметим, что при построении энергетических поверхностей, показанных на рисунках 3б – 3г, мы добавляем к уравнению (2.7) соответствующую положительную константу, чтобы сделать значения радиуса положительными. Добавление произвольной константы

к полной энергии частицы не влияет на физику процессов, но приводит к соответствующему изменению относительных масштабов фигур.

Наличие энергии Зеемана частицы во внешнем переменном магнитном поле приводит к вкладу в эффективное магнитное поле наночастицы вида

$$\vec{H}_{ef,z} = H_0 \sin(\omega t), \quad (2.8)$$

где H_0 – амплитуда, а $\omega = 2\pi f$ – круговая частота переменного магнитного поля.

Энергия магнито-дипольного взаимодействия в плотных ансамблях магнитных наночастиц

Как показывает эксперимент, магнитные свойства ансамблей наночастиц сильно зависят от формы и аспектного отношения изучаемого образца. Этот эффект связан с сильным магнито-дипольным взаимодействием между частицами, которое в достаточно плотных ансамблях может преобладать над остальными вкладами в полную энергию наночастицы.

Влияние магнито-дипольного взаимодействия наночастиц сферической формы можно учесть с помощью выражения для магнитной энергии ансамбля точечных магнитных диполей [A1]

$$W_m = \frac{M_s^2 V^2}{2} \sum_{i \neq j} \frac{\vec{\alpha}_i \vec{\alpha}_j - 3(\vec{\alpha}_i \vec{n}_{ij})(\vec{\alpha}_j \vec{n}_{ij})}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|^3}. \quad (2.9)$$

Здесь $\vec{n}_{ij}$ есть единичный вектор, направленный вдоль линии, соединяющей центры i -й и j -й наночастицы, соответственно, $\vec{\alpha}_i$ – единичный вектор намагниченности i -й наночастицы. Наличие дополнительного члена в энергии

ансамбля приводит к соответствующему вкладу в эффективное магнитное поле отдельной наночастицы вида

$$\vec{H}_{ef,m}^i = -\frac{\partial W_m}{VM_s \partial \vec{\alpha}_i} = -M_s V \sum_{j \neq i} \frac{\vec{\alpha}_j - 3\vec{n}_{ij}(\vec{\alpha}_j \vec{n}_{ij})}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|^3}. \quad (2.10)$$

Суперпарамагнетизм. Тепловые флуктуации единичного вектора намагниченности

В пределе высоких энергетических барьеров между потенциальными ямами магнитной наночастицы, $\Delta W / k_B T \gg 1$, характерное время переброса магнитного момента наночастицы через потенциальный барьер можно оценить формулой $\tau = \tau_0 \exp(\Delta W / k_B T)$, где τ_0 - характерное время, связанное с динамикой магнитного момента в потенциальной яме. Если $\tau \ll t_m$, где t_m - время наблюдения (измерения) момента, то за время наблюдения вектор намагниченности частицы будет приблизительно с равной вероятностью распределен по направлениям легких осей анизотропии частицы, как в классическом парамагнетике. Так как характерная величина магнитного момента частицы, $|\vec{M}(\vec{r})| \sim 10^3 - 10^5 \mu_B$, много больше типичного значения микроскопического магнитного момента атома, это явление было названо суперпарамагнетизмом. Наоборот, если $\tau \gg t_m$, то магнитный момент наночастицы будет находится в одной из потенциальных ям, т.е. процесс перескока через потенциальный барьер здесь блокирован. Между этими предельными случаями суперпарамагнетизма и блокированного состояния расположена промежуточная область, в которой существуют неравновесные состояния намагниченности в ансамбле наночастиц, а тепловые флуктуации приводят в итоге к релаксации намагниченности.

Вектор эффективного магнитного поля $\vec{H}_{ef}$ в уравнении (2.1) возмущается полем тепловых флуктуаций $\vec{H}_{th}$, которое описывает взаимодействие единичного вектора намагниченности с микроскопическими степенями свободы (фононы, электроны проводимости и т.д.). Это взаимодействие вызывает флуктуации ориентации магнитного момента частицы, амплитуда которых зависит в том числе и от температуры системы.

Для компонент флуктуирующего теплового магнитного поля $\vec{H}_{th}$ главным предположением является то, что они являются Гауссовским процессом со следующими статистическими свойствами [129,130]

$$\langle H_{th,i}(t) \rangle = 0; \quad \langle H_{th,i}(t) H_{th,j}(t_1) \rangle = \frac{2k_B T \kappa}{|\gamma_0| M_s V} \delta_{ij} \delta(t - t_1). \quad (2.11)$$

где $i, j = x, y, z$. Магнитное затухание входит во второе уравнение, так как и флуктуации и диссипация являются следствием взаимодействия магнитного момента с микроскопическими степенями свободы. Дираковская дельта-функция во втором уравнении выражает то, что выше определенной температуры время протекания одной тепловой флуктуации намного короче, чем время отклика магнитного момента на вращение во внешнем поле, в то время как дельта Кронекера выражает тот факт, что различные компоненты вектора теплового шума являются независимыми случайными величинами. Наконец, тепловые флуктуации, действующие на различные частицы ансамбля, также являются независимыми.

Удельная поглощаемая мощность ансамбля магнитных наночастиц во внешнем переменном магнитном поле

Система уравнений (2.1)-(2.2), (2.11) численно решается для каждой наночастицы в ансамбле. Такой подход позволяет в деталях отследить динамику магнитного момента каждой наночастицы, и позволяет вычислить среднее по ансамблю значение любого физического параметра, в частности, построить частотные петли гистерезиса, кривые намагничивания, рассчитать времена релаксации намагниченности, и т.д.

Удельная поглощаемая мощность разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в переменном магнитном поле с частотой f пропорциональна соответствующей частотной петле гистерезиса и определяется интегралом

$$SAR = \frac{fM_s}{\rho} \oint \langle \vec{\alpha} \rangle d\vec{H}, \quad (2.12)$$

где ρ есть плотность материала наночастицы. Усредненные компоненты единичного вектора намагниченности $\langle \alpha \rangle$ вычисляются путем совместного решения стохастического уравнения (2.1) и усреднения результатов по достаточно большому числу независимых численных экспериментов, проведенных с одинаковыми магнитными наночастицами при произвольно заданных начальных условиях.

Глава 3 Создание и характеристика наночастиц FeCo и Fe₃O₄ методом механокавитации

Создание и характеристика наночастиц FeCo

Кавитационное разрушение образцов сплава Fe₇₃Co₂₇ проводилось в специально сконструированной лабораторной установке [A4]. Основным узлом установки является высокочастотный резонансный пьезокерамический вибратор. Высокочастотная продольная волна, генерируемая вибратором, передается через согласующий стержень (концентратор) к образцу, прикрепленному к концентратору и погруженному в рабочую жидкость известной вязкости. При достаточно высокой частоте и амплитуде колебаний в жидкости вблизи поверхности образца сплава Fe₇₃Co₂₇ возникают кавитационные пузырьки. Это приводит к разрушению поверхности образца. Резонансная частота колебаний составляет 22 кГц. Амплитуда колебаний образца Fe₇₃Co₂₇, прикрепленного к соответствующему концу стержня, равна 70 мкм.

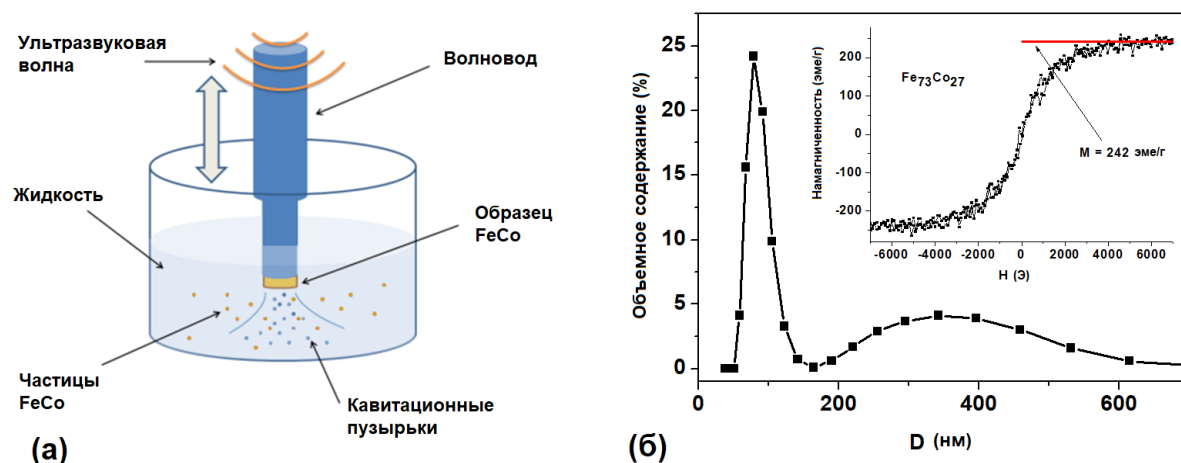


Рисунок 3.1 – а) Схема процесса кавитации; б) Распределение по размерам частиц сплава Fe₇₃Co₂₇, полученных методом ультразвуковой кавитации макроскопического образца в бензиловом спирте. Вставка показывает экспериментально измеренную петлю гистерезиса магнитного композита, приготовленного из частиц Fe₇₃Co₂₇ [A4].

Для получения полимерного композита с магнитными наночастицами для измерения петли гистерезиса была изготовлена матрица из магниевого сплава ZK60B с размерами 6х6х6 мм и сквозными отверстиями диаметром $d = 1$ мм. Жидкий полимер выливали в отверстия магниевой матрицы. Для приготовления магнитополимерного композита с частицами сплава $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ их предварительно добавляли в жидкость Kulzer Technovit 4006.

Образцы полимеризовали в камере гипербарического давления Technomat TN-Mat-01 в течение 15 минут при давлении 2 бар. Для извлечения образцов магнитополимерного композита матрицу помещали в раствор, состоящий из 5% соляной кислоты и 0,5% гексаметилентетрамина. После полного растворения магниевой матрицы образцы магнито- полимерного композита промывали дистиллированной водой и сушили на воздухе.

На рисунке 3.1б показано распределение частиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ по диаметрам, полученное с помощью лазерного рассеяния. Вставка на рисунке 3.1б показывает квазистатическую петлю гистерезиса разреженного ансамбля частиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$, распределенных в полимерной матрице. Магнитные измерения были проведены с помощью магнетометра Lakeshore 7400 при комнатной температуре в интервале магнитных полей -16 to 16 кЭ. Измерения проводились на цилиндрических образцах диаметром 1 мм и длиной 5 мм, вырезанных из магнито- полимерного композита.

Как показывает вставка на рисунке 3.1б, петля гистерезиса магнитного композита обладает малой коэрцитивной силой, остаточная намагниченность практически отсутствует, а насыщение образца достигается в достаточно большом магнитном поле, $H = 6.5$ кЭ. Важно отметить также, что удельный магнитный момент образца в насыщении, в пересчете на массу магнитного материала, приближается к значению $M_s = 242$ эме/г, которое соответствует объемному образцу $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$. Этот факт указывает на совершенство частиц FeCo, полученных методом кавитации, то есть на отсутствие поверхностных эффектов и высокое качество кристаллической структуры частиц.

Для объяснения отмеченных выше особенностей петли гистерезиса разреженного ансамбля частиц FeCo следует принять во внимание, что магнито-мягкие частицы этого сплава диаметром $D = 80 - 120$ нм должны находиться в вихревых магнитных состояниях [131,132]. Действительно, для сфероидальных частиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ можно дать достаточно точную аналитическую оценку диаметра однодоменности, применяя метод вариационных оценок Брауна [133] и Аарони [134]. Как показал Аарони [134], для оценки диаметра однодоменности сфероидальной частицы снизу можно использовать выражение $D_c^{\text{low}} = 2q(L/D)L_{\text{ex}}/\sqrt{N_z}$. Здесь N_z есть размагничивающий фактор вдоль длинной оси частицы, $L_{\text{ex}} = \sqrt{C}/M_s$ есть обменная длина, причем $C = 2A$ есть обменная константа. Далее, $q(L/D)$ есть минимальный корень производной сферической функции Бесселя. Эта величина медленно меняется от значения $q(1) = 2.0816$ для сферы, $L/D = 1$, до значения $q(\infty) = 1.8412$ для бесконечного цилиндра, $L/D = \infty$. В качестве верхней оценки диаметра однодоменности магнито-мягкой частицы в работе [33] был использован критический диаметр устойчивости однородно намагниченного состояния в сфероидальной частице, $D_c^{\text{up}} = 2q(L/D)L_{\text{ex}}\sqrt{p/N_z(p-1)}$, где параметр $p = N_z M_s^2 / 2K$, K есть константа анизотропии частицы. Используя эти формулы, были получены следующие оценки сверху и снизу для диаметра однодоменности D_c сфероидальных частиц FeCo с разным аспектным отношением: $20.8 \leq D_c \leq 21.4$ нм для сферы, $24.7 \leq D_c \leq 25.8$ нм для случая $L/D = 1.5$, и $28.3 \leq D_c \leq 30.0$ нм для случая $L/D = 2.0$. В этих вычислениях намагниченность насыщения частиц принималась равной $M_s = 1960$ эме/см³, константа кубической магнитной анизотропии $K_c = 4.6 \times 10^5$ эрг/см³, обменная константа $A = 2.0 \times 10^{-6}$ эрг/см [134]. Таким образом, оценка радиуса однодоменности частиц FeCo с различным аспектным отношением дает значения, существенно меньшие характерного диаметра частиц $D \sim 100$ нм, полученных с помощью ультразвуковой кавитации макроскопического образца в бензиловом спирте. Как известно [131-132], для магнито-мягких частиц больших диаметров,

превышающих диаметр однодоменности, низжайшим по энергии является вихревое магнитное состояние.

Для объяснения характерных особенностей экспериментально измеренной квазистатической петли гистерезиса магнито- полимерного композита (см. вставку на рисунке 3.1б), было проведено численное моделирование петель гистерезиса разреженного неупорядоченного ансамбля частиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$, находящихся в вихревых микромагнитных состояниях. Анализ экспериментальных данных показал [136], что внешняя форма частиц FeCo , полученных кавитацией, приближенно может быть описана сфероидом с умеренными аспектными отношениями, $L/D = 1.0 - 2.0$. Поперечный диаметр частиц изменялся в пределах $D = 80 - 120$ нм. Для простоты предполагалось, что одна из легких осей кубической анизотропии параллельна оси симметрии сфероидальной частицы. В неориентированном ансамбле оси симметрии сфероидальных частиц хаотически распределены в пространстве. Для получения усредненной петли гистерезиса такого ансамбля сначала вычислялись петли гистерезиса отдельных частиц ансамбля для различных неприводимых направлений внешнего магнитного поля по отношению к оси симметрии частицы. В качестве примера проведенных вычислений, на рисунках 3а и 3б показаны отдельные петли гистерезиса, рассчитанные для некоторых характерных углов в области неприводимых направлений для частиц FeCo диаметром $D = 80$ нм, с аспектными отношениями $L/D = 1.5$ и 2.0 , соответственно. В результате усреднения этих петель гистерезиса с соответствующими весами были получены усредненные петли гистерезиса неориентированных ансамблей частиц, показанные на рисунках 3.2в и 3.2г, соответственно. Эти численные результаты сравниваются на этих рисунках с экспериментально измеренной петлей гистерезиса магнитного композита.

Как показывают рисунки 3.2в и 3.2г, усредненные петли гистерезиса неориентированных ансамблей частиц FeCo с разными аспектными отношениями качественно правильно описывают основные особенности экспериментальной петли гистерезиса. Именно, близкая к нулю остаточная намагниченность, $M_r/M_s \approx$

0, и малая коэрцитивная сила петель гистерезиса объясняются весьма малой средней намагниченностью частиц в вихревых состояниях. Отметим в этой связи, что для неориентированного ансамбля однодоменных наночастиц с одноосной магнитной анизотропией приведенная остаточная намагниченность разреженного ансамбля равна $M_r/M_s = 0.5$ [137-139].

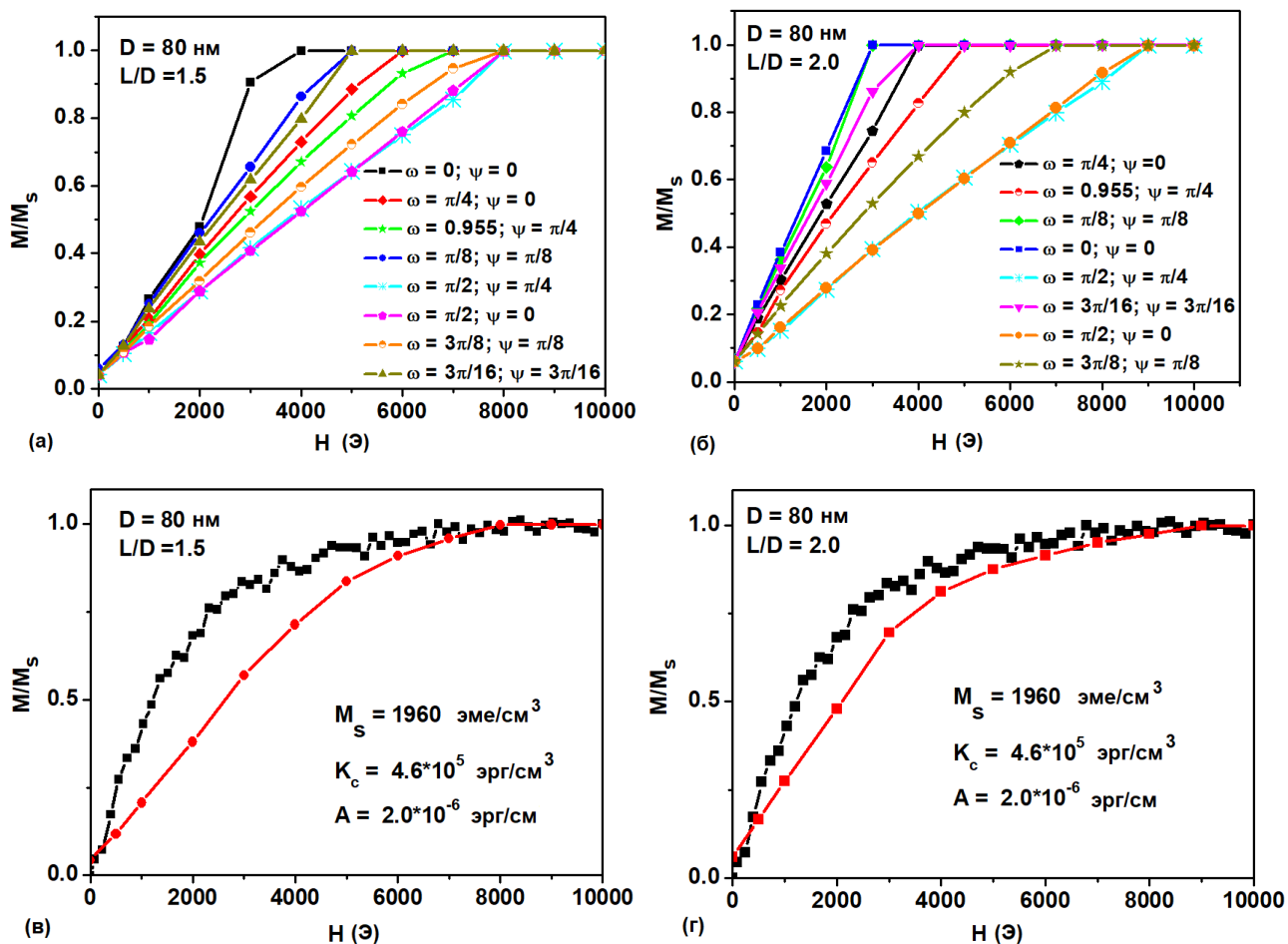


Рисунок 3.2 – а) Кривые намагничения ориентированного ансамбля частиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ с $D = 80$ нм для различных направлений внешнего магнитного поля в области неприводимых направлений, б) то же для ориентированного ансамбля частиц $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ с аспектным отношением $L/D = 2.0$, в) верхняя часть усредненной петли гистерезиса для магнитных вихрей в частицах $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ с $D = 80$ нм, $L/D = 1.5$, г) то же для случайно ориетированного ансамбля частиц в вихревом состоянии $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ с аспектным отношением $L/D = 2.0$. Черной кривой с квадратами на рисунках 3в, 3г показана экспериментально измеренная петля гистерезиса для магнитополимерного образца [A4].

А для частиц с кубической анизотропией эта величина еще выше, $M_r/M_s = 0.831$ для случая $K_c > 0$, и $M_r/M_s = 0.866$ для случая $K_c < 0$, соответственно [140 - 142]. Далее, в согласии с экспериментальными данными, магнитное насыщение в

обоих ансамблях достигается только в больших магнитных полях, $H \geq 8$ кЭ для ансамбля с $L/D = 1.5$ и $H \geq$ кЭ кОе для ансамбля с $L/D = 2.0$, соответственно. Это связано с преодолением большого размагничивающего поля, которое возникает в неоднородно намагниченной частице FeCo при ее намагничивании. Действительно, внутри однородно намагниченной сферической частицы FeCo размагничивающее поле достигает значений $H_d = -4\pi M_s/3 = -8.2$ кЭ. Стоит отметить, что усредненные петли гистерезиса на рисунках 3.2в и 3.2г обличаются своим наклоном в начале координат. Для частиц с аспектным отношением $L/D = 2.0$ этот наклон существенно выше, поскольку для этих частиц продольный размагничивающий фактор меньше.

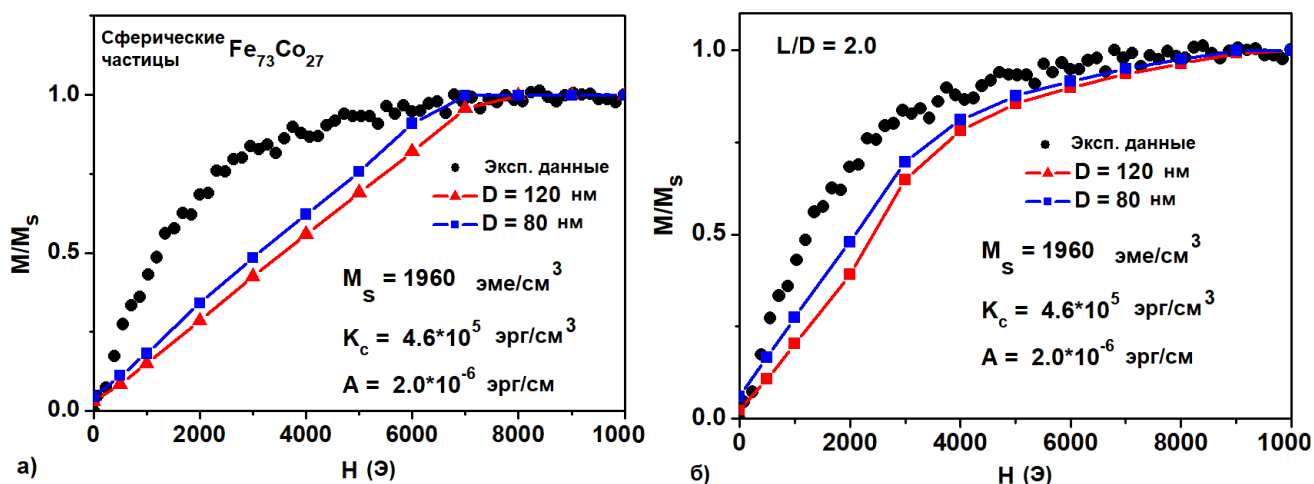


Рисунок 3.3 – а) Усредненные петли гистерезиса для случайно ориентированного ансамбля магнитных наночастиц, $D = 80, 120, 160$ нм б) То же для наночастиц с диаметрами $D = 80, 120$ нм и аспектным отношением $L/D = 2.0$. Сплошными кружками на рисунках 3.3а, 3.3б показана экспериментально измеренная верхняя часть петли гистерезиса для магнитополимерного образца [A4].

Указанные особенности петель гистерезиса сохраняются и для частиц большего диаметра. Фактически, как показывает рисунок 3.3, усредненные петли гистерезиса неориентированных ансамблей не однодоменных частиц FeCo достаточно слабо зависят от поперечного диаметра частиц D .

Создание и характеристика наночастиц Fe_3O_4

Кавитационное разрушение крупной фракции исходного порошка магнетита характерным размером 0.2–8 мкм проводилось с использованием лабораторной установки на основе ультразвукового резонансного пьезокерамического вибратора. Схема и принцип действия установки показаны на рисунк 3.4а. Эксперимент подробно описан в работе [А8].

Для получения наночастиц магнетита ячейка была модифицирована таким образом, чтобы вызванная продольная волна с частотой 22 кГц передавалась от вибратора через согласующий стержень (концентратор) во внутренний объем раствора с гидропульпой крупных частиц магнетита Fe_3O_4 (Рисунок 3.4а).

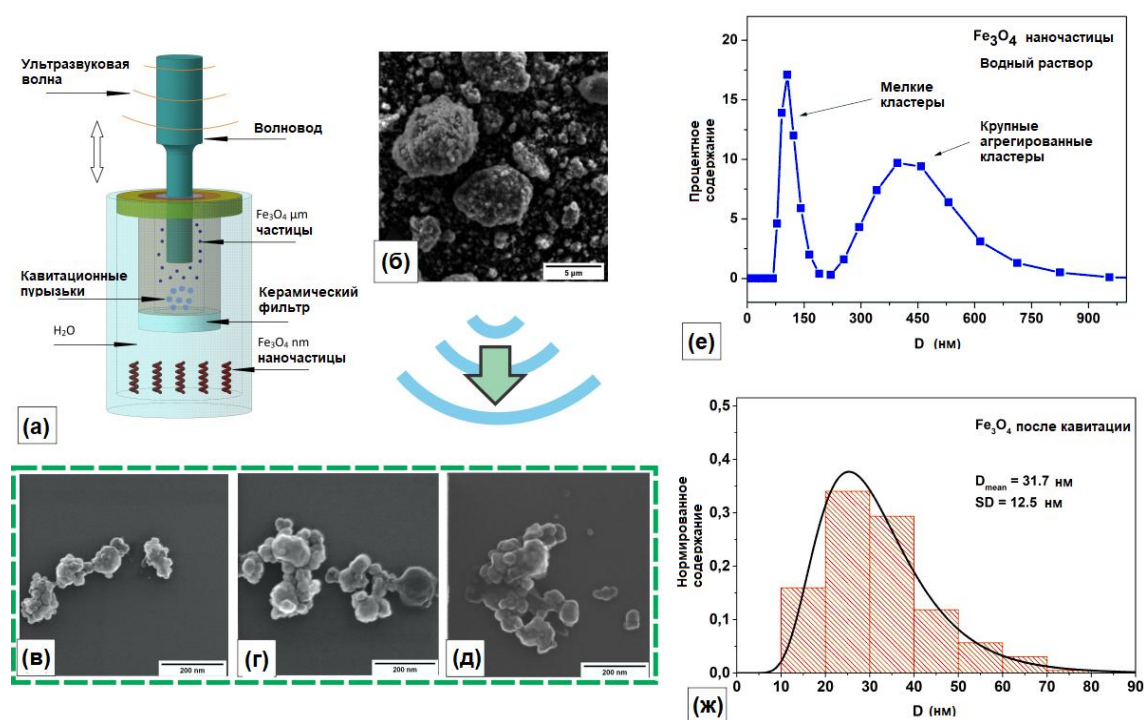


Рисунок 3.4 – (а) Схема установки для получения наночастиц магнетита Fe_3O_4 методом ультразвуковой кавитации (б) СЭМ изображение исходного порошка магнетита; (в) – (д) СЭМ изображения наночастиц магнетита после кавитационного разрушения; (е) распределение по размерам кластеров из наночастиц магнетита полученное из анализа DLS; (ж) распределение наночастиц по размерам, полученное в результате анализа СЭМ изображений.

Резонансная система была рассчитана таким, образом, чтобы кавитационные пузырьки воздействовали на крупные частицы магнетита Fe_3O_4 , находящиеся в воде в первом контуре ячейки. Для сепарации крупных и наноразмерных частиц магнетита Fe_3O_4 на дне первого контура ячейки был применен керамический фильтр, таким образом, чтобы наноразмерные частицы отделялись от крупных. Рисунок 3.4б показывает СЭМ изображение исходного порошка магнетита, состоящего из крупных частиц с характерными размерами 0.2–8 мкм.

Порошок подвергался воздействию в первом контуре резонансной системы в течение 30 мин, в результате была выделена наноразмерная фракция магнетита.

Предварительное определение полученной фракции частиц осуществляли при помощи двухуглового анализатора Zetasizer Nano ZS. В результате анализа установлено, что в процессе кавитационного разрушения нарабатывается фракция частиц около 100 нм (рисунок 3.4е). Наличие пика в районе 400 нм говорит в том, что полученные частицы быстро агрегировали за время проведения измерения.

СЭМ изображения кластеров наночастиц магнетита представлены на рисунках 3.4в–3.4д. Линейные размеры исследованных кластеров лежат в диапазоне 200 – 400 нм и, по оценкам, содержащие 100 – 200 наночастиц. Видно, что кластеры состоят из наночастиц различного диаметра, причем крупные частицы собирают вокруг себя мелкую фракцию. В результате анализа СЭМ изображений было установлено, что распределение по размерам частиц лежит в достаточно широком интервале диаметров, 10–80 нм (рисунок 3.4ж).

Измерение квазистатической петли гистересиса выделенной наноразмерной фракции наночастиц магнетита проводилось при комнатной температуре на VSM в магнитном поле до 2000 Э. Данные, показанные на рисунке 3.5а, подтверждают, что полученные наночастицы обладают намагниченностью насыщения в районе 92 эме/г, что близко соответствует значению намагниченности насыщения для чистого магнетита.

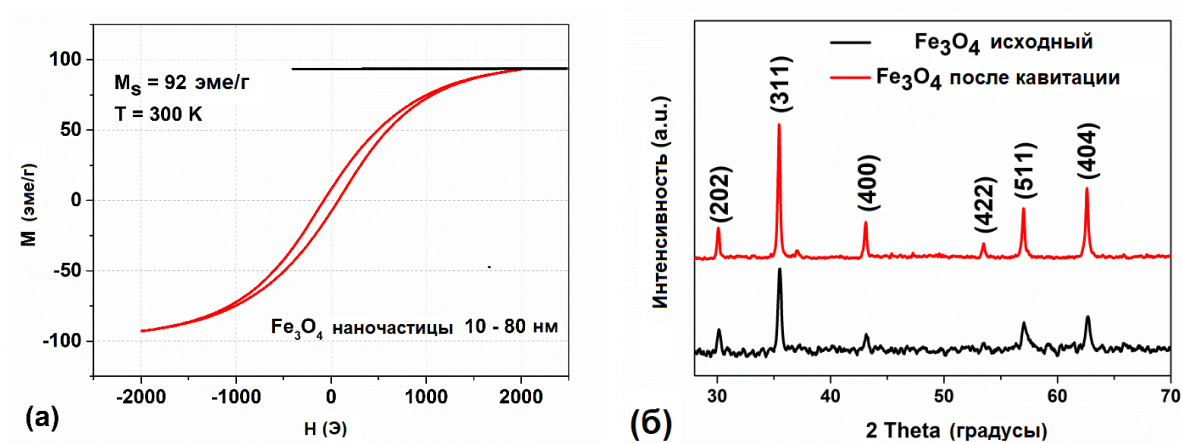


Рисунок 3.5 – (а) Квазистатическая петля гистерезиса ансамбля наночастиц магнетита с характерными размерами в интервале 10 – 80 нм, полученных методом кавитационного разрушения; (б) кристаллографические пики для исходного порошка магнетита и для магнетита после 1 и 3 циклов кавитационного разрушения.

Фазовый анализ исходного порошка магнетита и полученных наночастиц был исследован с использованием рентгеновского дифрактометра ДРОН – 8. Диаметры частиц были оценены по известной формуле Шеррера $D = K\lambda/\beta \cos(\theta)$, где $K = 0.9$ - постоянная Шеррера, λ - длина волны рентгеновского излучения (источник Cu, $\lambda = 0.15406$ нм), β - ширина пика на полувысоте, θ - позиция пика (радианы). Сначала диаметр частиц рассчитывался для каждого из 3 самых интенсивных пиков (пики 1 – 3 на рисунок 3.5б), а затем вычислялось среднее значение. Рентгенограмма показала, что исходный материал и полученные из него наночастицы состоят из одной фазы Fe_3O_4 (база данных COD 96-900-5838) имеют абсолютно идентичный фазовый состав. По формуле Шеррера размеры частиц до и после раскалывания идентичны, $D = 30$ нм. Эти исследования показывают, что полученные частицы после кавитационного разрушения наследуют магнитные свойства и кристаллическую структуру исходного макрообразца.

Глава 4 Нагревательная способность наночастиц Fe_3O_4 и оценка распределения тепла в биологической среде

Разреженные кластеры магнитных наночастиц Fe_3O_4

Следующим шагом было проведение измерений удельной мощности поглощения как для 3D кластеров наночастиц, так и для вытянутых ансамблей. Для создания трехмерных ансамблей, наночастицы в концентрациях 1–10 мг/мл были продиспергированы в ультразвуковой ванне в течение 1 часа. Затем, были быстро сформированы образцы 4% раствора агарозы объемом 0.3 см^3 . Вытянутые кластеры создавались в образцах наночастиц концентрацией 2 мг/мл с помощью постоянного неодимового магнита из сплава NdFeB с величиной остаточной намагниченности 1.2 Т во время медленного остывания 4% раствора агарозы [A8].

Для проведения эксперимента по измерению УПМ использовался генератор частотного магнитного поля TOR UltraHT производства ООО “Наноматериалы”. Амплитуда внешнего магнитного поля, $H_0 = 250 \text{ Э}$, частота $f = 393 \text{ кГц}$. Измерения теплового поля проводились в хорошо теплоизолированном контейнере в течение 20 мин до установления стационарного температурного режима, затем для оценки мощности теплового оттока в течение 10 мин измерялась кривая охлаждения образцов. Эволюция теплового поля фиксировалась с помощью тепловизора с погрешностью $0.1 \text{ }^\circ\text{C}$.

Оценка удельной мощности поглощения проводилась с помощью хорошо известного отношения
$$SAR = C \left[\frac{dT}{dt} \right]_{t=0} \frac{m_f}{m_p},$$
 где $C = 4.2 \text{ (Дж/г}\cdot\text{К)}$ – теплоемкость воды, m_f – масса жидкости в образце, m_p – масса наночастиц в образце. Это отношение предполагает, что, во-первых, образец нагревается равномерно во всем образце, а во-вторых, в начальные моменты времени прирост температуры происходит в линейном режиме. Поэтому, зная точный прирост температуры на начальных этапах нагрева, можно оценить мощность источников тепла.

Параллельно, для оценки УПМ с учетом влияния граничных условий мы использовали подробное численное моделирование процесса эволюции теплового поля при условиях, моделирующих проводимый эксперимент.

Эксперимент показал, что удельная мощность поглощения сильно зависит от концентрации магнитных наночастиц в крутом растворе агарозы. Как показывает рисунок 4.1а с уменьшением концентрации частиц величина УПМ линейно увеличиваются, а при достижении концентрации 2 мг/мл выходит на плато в 140 Вт/г, что является типичными значениями УПМ для плотных ансамблей частиц магнетита [142,143].

Для объяснения экспериментальных результатов было проведено численное моделирование УПМ для плотных ансамблей магнитных наночастиц в зависимости от диаметра и числа частиц в ансамбле. Намагниченность насыщения частиц соответствует значению для чистого магнетита, $M_s = 450$ эме/см³. Также предполагается, что частицы обладают одноосным типом магнитной анизотропии, $K_1 = 10^5$ эрг/см³, а направления легких осей частиц в ансамбле ориентированы случайно.

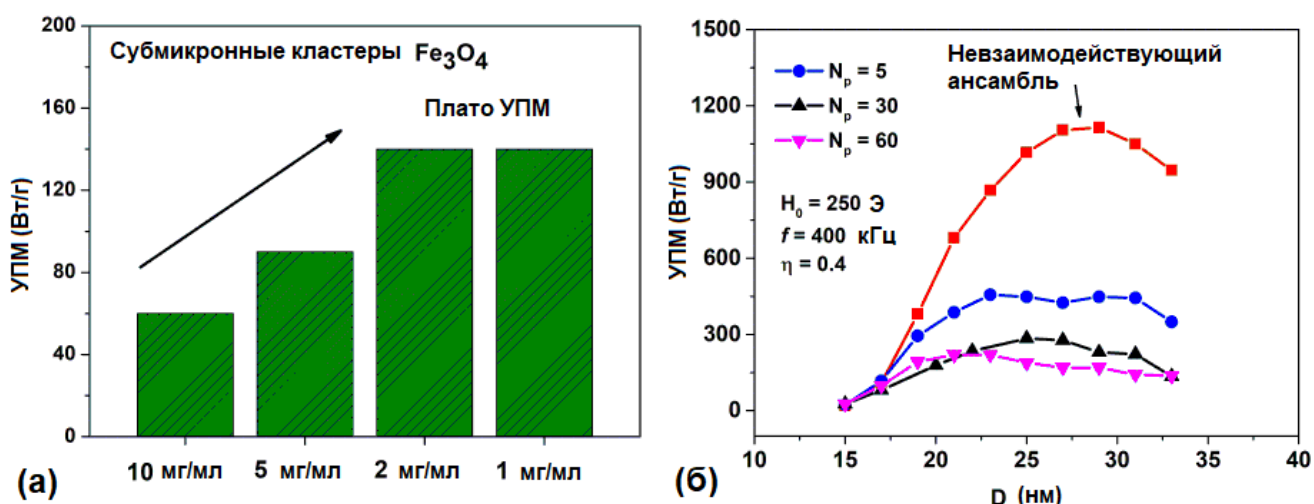


Рисунок 4.1 – (а) Экспериментально полученные значения УПМ для образцов с концентрациями наночастиц магнетита 1–10 мг/мл. (б) Результаты численного моделирования плотных 3D ансамблей магнитных наночастиц магнетита в зависимости от диаметра частиц и числа частиц в ансамбле.

Ансамбль находится в термостате, $T = 300$ К. Предполагается, что при остывании раствора агарозы частицы успевают сформировать плотные сферические кластеры. Плотность упаковки частиц в кластере, $\eta = 0.4\text{--}0.5$, при этом кластер состоит из 5–60 взаимодействующих магнитных наночастиц. Предполагается, что после остывания агарозы частицы оказываются жестко зафиксированы в растворе, поэтому вращение частиц как целого отсутствует. Ансамбли целиком находятся во внешнем переменном магнитном поле с частотой, $f = 400$ кГц, и амплитудой, $H_0 = 250$ Э. Для расчета одной петли гистерезиса проводится 100–150 расчетов ансамблей, которые затем усредняются.

Рисунок 4.1б показывает рассчитанную величину УПМ наночастиц магнетита как функцию диаметра частиц и числа частиц в кластере. Как показано на рисунке 4.1б, в случае разреженного ансамбля, величина УПМ достигает значений более 1000 Вт/г для оптимального диапазона диаметров частиц 25 – 30 нм. Однако, даже в случае образования мелких кластеров из 5 частиц, значения УПМ резко падают до 300 – 400 Вт/г. С дальнейшим увеличением числа частиц в ансамбле значения УПМ снижаются до 150 – 200 Вт/г в оптимальном случае, что соответствует полученным экспериментальным результатам.

Вытянутые кластеры магнитных наночастиц

Вытянутые ансамбли магнитных наночастиц создавались в постоянном магнитном поле с амплитудой 1.2 Т, которое прикладывалось к образцам с наночастицами во время остывания раствора агарозы. На рисунке 4.2а показаны цепочечные структуры наночастиц магнетита в растворе агарозы с помощью оптической микроскопии. Было выявлено присутствие как крупных цепочек с линейными размерами 300 мкм, так и мелкие кластеры с размерами менее 50 мкм. Исследование образца с вытянутыми наночастицами также проводилось с помощью просвечивающей электронной микроскопии, как показывает рисунок 4.2б. На снимках были обнаружены кластеры с размерами 5 – 15 мкм и аспектными отношениями $a/b = 5 - 10$.

Измерения УПМ проводились для ансамблей, ориентированных параллельно, перпендикулярно и под углом в 45° к внешнему переменному магнитному полю. Результаты измерения УПМ показаны на рисунке 4.2в.

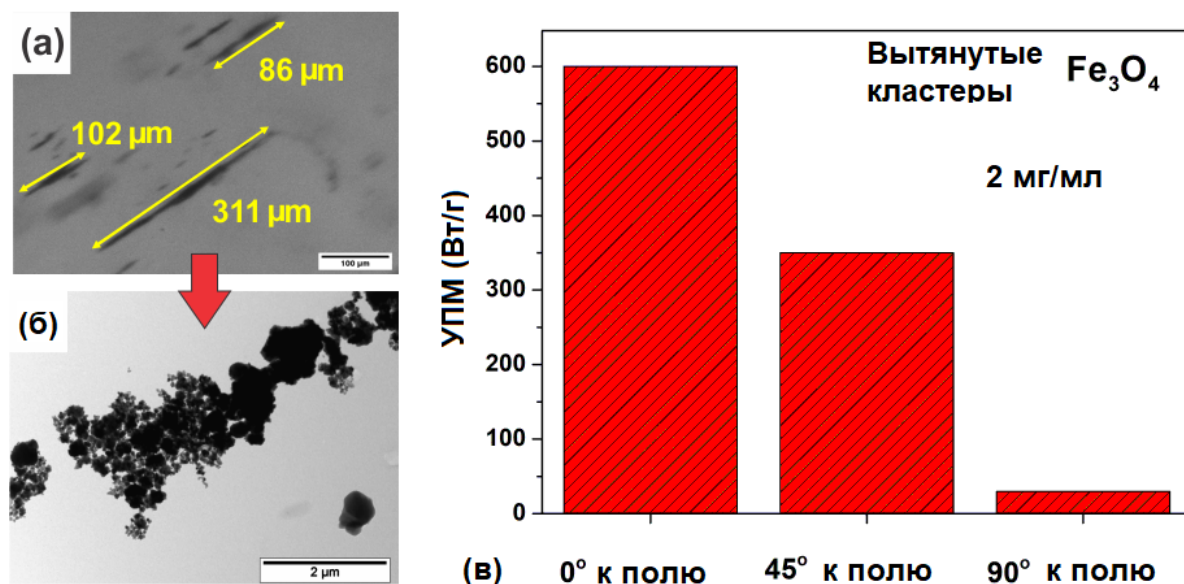


Рисунок 4.2 – (а) Вытянутые кластеры наночастиц магнетита в агарозе, снимок оптического микроскопа. (б) ПЭМ изображение вытянутых кластеров наночастиц магнетита. (в) Экспериментально полученные значения УПМ для цепочек частиц в зависимости от направления внешнего переменного магнитного поля.

Ориентированные вдоль поля ансамбли продемонстрировали значения УПМ = 600 Вт/г, что в 4 раза превышает значения, полученные для неориентированных субмикронных 3D кластеров. С другой стороны, если вытянутые ансамбли разместить перпендикулярно внешнему магнитному полю, то величина поглощения энергии существенно падает и достигает значений порядка 30 Вт/г. Если внешнее магнитное поле направлено под углом 45° к направлению цепочек частиц, то величина УПМ принимает значение 350 Вт/г как показывает рисунок 4в. Такая резкая зависимость величины УПМ от формы ансамбля и ориентации к внешнему магнитному полю говорит о том, что определяющим фактором в вытянутых кластерах является магнито-дипольное взаимодействие между частицами.

На величину УПМ может влиять плотность упаковки частиц в кластере, внешняя форма кластера, а также взаимная ориентация частиц внутри ансамбля. Для проверки данной гипотезы было проведено моделирование УПМ в вытянутых ансамблях наночастиц магнетита, результаты численного расчета показаны на рисунке 4.3. Предполагается, что взаимодействие присутствует только внутри кластера между частицами, а взаимодействие между кластерами отсутствует. Параметры данного расчета аналогичны предыдущим, проведенным для трехмерных ансамблей, за исключением того, что в данном случае также меняется аспектное отношение кластеров наночастиц.

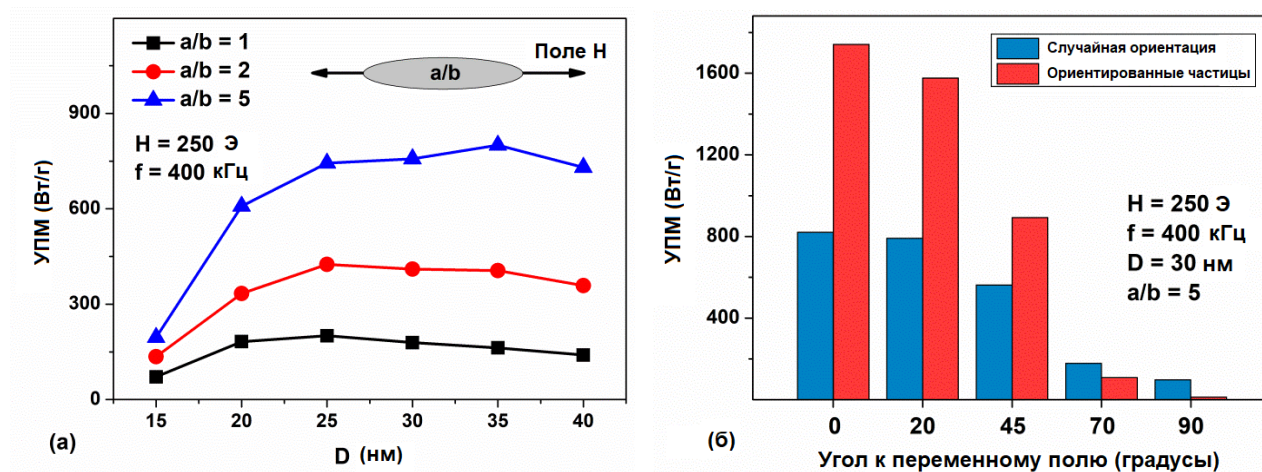


Рисунок 4.3 – (а) Расчет УПМ для цепочек частиц в зависимости от аспектного отношения кластера и диаметра частиц в кластере. (б) Расчет УПМ для вытянутых кластеров частиц диаметром 30 нм в зависимости от угла между направлением цепочек и внешним магнитным полем.

Рисунок 4.3а показывает зависимость УПМ от аспектного отношения кластера и диаметров наночастиц в вытянутом кластере. Здесь внешнее переменное магнитное поле ориентировано вдоль направления вытягивания кластера. Для значения $a/b = 5$ получаем самые высокие значения УПМ = 600 – 900 Вт/г в зависимости от диаметра частиц. Далее видно, что с уменьшением аспектного отношения ансамблей, значения УПМ снижаются. Так, при $a/b = 2$ получим УПМ < 450 Вт/г. Наконец, при $a/b = 1$ величина УПМ = 150 – 200 Вт/г. Рисунок 4.3б показывает зависимость УПМ от угла между переменным внешним

магнитным полем и направлением ансамбля. Были рассмотрены два случая: вытянутый ансамбль со случайно ориентированными легкими осями наночастиц и вытянутый ансамбль с ориентированными легкими осями частиц вдоль направления большей оси кластера. Реализация последнего случая возможна в эксперименте, так как мощное поле постоянного магнита могло не только вытянуть ансамбль, но и сориентировать легкие оси внутри кластеров. Рисунок 4.3б показывает, что для ансамбля со случайно ориентированными частицами УПМ = 800 Вт/г в случае параллельного направления поля и достигает значений в 50 Вт/г при перпендикулярном направлении внешнего поля, что близко к экспериментальным результатам. Ориентация частиц в ансамбле увеличивает максимальный УПМ до 1600 Вт/г, однако качественно зависимость от угла не меняется. Сравнивая данные на рисунке 4.3б с экспериментальными результатами рисунка 4.2в можно сделать вывод о том, что, по крайней мере большая часть частиц в экспериментальных ансамблях находится в случайно ориентированном состоянии.

Распределение тепла, создаваемого кластерами наночастиц, в биологической среде

Для преодоления вышеуказанных проблем в ряде работ [86 - 89] предлагается использовать в качестве источников тепла в магнитной гипертермии небольшие капсулы из биосовместимого материала, содержащие оптимальное количество магнитных наночастиц. Однако размер капсул, а также магнитные и геометрические параметры наночастиц должны быть подобраны таким образом, чтобы минимизировать снижение УПМ за счет магнито-дипольного взаимодействия частиц и обеспечить функционирование наночастиц в опухоли с заданным УПМ в течение нескольких сеансов проведения терапии. С помощью численного моделирования [А6] были оптимизированы размер и геометрическая структура биосовместимых капсул, содержащих сферические наночастицы

железа, для получения достаточно высоких значений УПМ, порядка 250 – 400 Вт/г, при умеренных амплитудах $H_0 = 50 - 100$ Э и частоты $f = 100 - 200$ кГц переменного магнитного поля.

Стационарное распределение тепла в сферической опухоли

Рассмотрим однородную биологическую среду со средней теплопроводностью k_s , в которой размещены постоянные источники тепла с плотностью $n(x,y,z)$. Стационарное распределение температуры в среде описывается уравнением теплопроводности

$$\left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + \frac{1}{k_s} n(x, y, z) = 0. \quad (4.1)$$

В качестве граничного условия к этому уравнению можно использовать условие постоянства температуры на некоторой поверхности S , расположенной достаточно далеко от области локализации источников, $T(r \rightarrow S) = T_0$, где $T_0 = 37$ °С есть нормальная температура человеческого тела.

Рассмотрим сначала простейший случай сферически симметричного распределения источников тепла

$$n(r) = \begin{cases} q_0 C_m, & r \leq R_m \\ 0, & r > R_m \end{cases}; R_m < R_0, \quad (4.2)$$

где q_0 есть удельная поглощаемая мощность ансамбля наночастиц (Вт/г), C_m есть концентрация магнитных наночастиц (г/см³), однородно распределенных в сферической области радиуса R_m , R_0 есть радиус рассматриваемой области биосреды. В предположении, что распределение температуры в сферической

области приближается к постоянному значению $T(R_0)=T_0$ на ее границе, при $r = R_0$, решение уравнений (3.2), (3.3) для добавки $\Delta T(r)=T(r)-T_0$ имеет вид [69]

$$\Delta T(r) = \begin{cases} \frac{q_0 C_m}{6k_s} (R_m^2 - r^2) + \frac{q_0 C_m R_m^2}{3k_s} \left(1 - \frac{R_m}{R_0}\right), & r < R_m \\ \frac{q_0 C_m R_m^3}{3k_s} \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{R_0}\right), & R_m < r < R_0 \end{cases} \quad (4.3)$$

Используя уравнение (4.3) легко показать, что в случае $R_m \ll R_0$ распределение температуры слабо зависит от внешнего радиуса R_0 рассматриваемой области.

УПМ ансамбля определяется магнитными и геометрическими свойствами наночастиц [143-145]. При фиксированных частоте и амплитуде переменного магнитного поля параметр q_0 можно считать заданным. Известно, что средняя теплопроводность биологической среды $k_s = 0.49 \text{ Вт(мК)}^{-1}$ [90]. Таким образом, только радиус области нагрева R_m и концентрация магнитных наночастиц C_m , распределенных в этой области, являются переменными сферически-симметричной модели (4.1) - (4.3). Кроме того, легко видеть, что в приведенных координатах $x = r/R_m$ в пределе $R_m \ll R_0$ распределение температуры в рассматриваемой области зависит только от одного параметра $q_0 C_m R_m^2 / k_s$.

Зафиксируем типичные значения $q_0 = 100 \text{ Вт/г}$ и $k_s = 0.49 \text{ Вт(мК)}^{-1}$ и рассмотрим зависимость распределения температуры от параметров R_m и C_m , которые могут быть выбраны исследователем. При магнитной гипертермии типичные значения концентрации наночастиц составляют $C_m = 5 - 30 \text{ мг/см}^3$, тогда как характерные радиусы опухолей у лабораторных животных находятся в пределах $R_t = 0.1 - 0.8 \text{ см}$ [145–150].

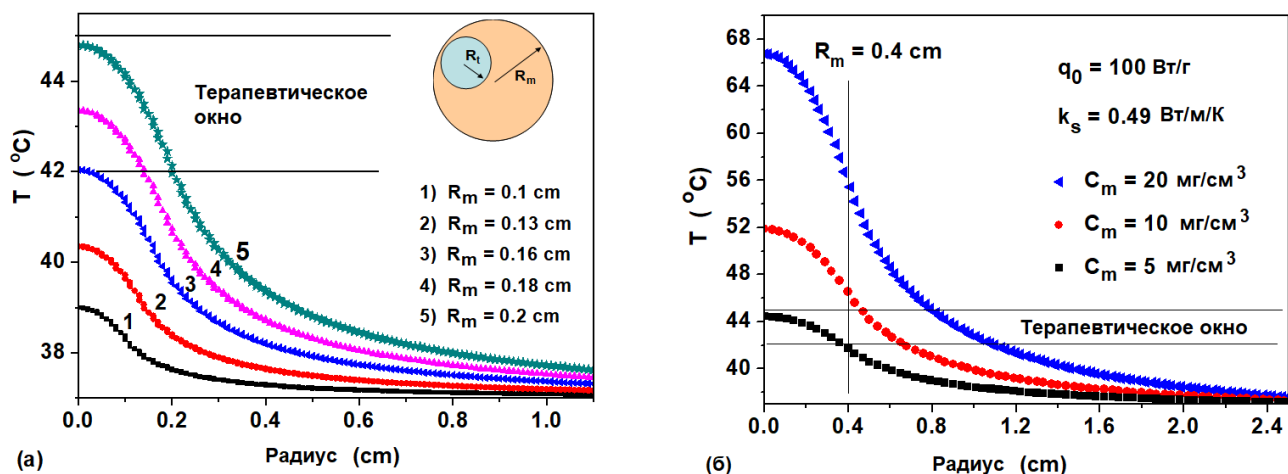


Рисунок 4.4 – а) Распределение температуры в сферически-симметричной модели, уравнение (3) при фиксированных значениях $q_0 = 100$ Вт/г, $k_s = 0.49$ Вт/(мК)⁻¹, $C_m = 20$ мг/см³ в зависимости от радиуса области нагрева R_m ; б) то же при $R_m = 0,4$ см для различной концентрации наночастиц C_m в области нагрева [А6].

Рассмотрим сначала случай относительно небольшой области нагрева с радиусом $R_m \leq 0.2$ см. Как видно из рисунка 4.4а, даже при концентрации $C_m = 20$ мг/см³ терапевтическое окно $42 < T < 45$ °С появляется только при $R_m \geq 0.16$ см. При этом при $R_m = 0.16$ см возможен нагрев только очень мелких опухолей. С другой стороны, при $R_m = 0.2$ см любая опухоль с $R_t < 0.2$ см может быть нагрета, если она полностью поместится в нагреваемую область, как показано на вставке рисунка 3.7а. Таким образом, небольшие изолированные опухоли с $R_t \leq 0.1$ см можно уверенно прогревать, покрывая их зонами нагрева радиусом $R_m = 0.2$ см. В то же время, согласно рисунку 4.4а, значительный окружающий сферический слой здоровых тканей в диапазоне радиусов $0,2 < r < 0,8$ см также прогревается в интервале температур 38 - 42° С.

Рассмотрим теперь случай относительно большой области нагрева $R_m = 0.4$ см при различных значениях $C_m \leq 20$ мг/см³. Как видно из рисунка 4.4б, при концентрациях $C_m \geq 10$ мг/см³ в центральной части прогретой области происходит огромный перегрев, $T > 50$ °С. Этот режим нагрева фактически представляет собой термическую абляцию. Его следует исключить в стационарных условиях. Более того, даже увеличение концентрации частиц от $C_m = 5$ мг/см³ до $C_m = 10$

мг/см³ уже достаточно критично, так как приводит к повышенным температурам в центральной части нагретой области. Поэтому для области нагрева $R_m = 0.4$ см пригодными кажутся концентрации порядка $C_m = 5\text{—}6$ мг/см³. Но в то же время возможен только нагрев опухолей с $R_t < R_m$, если область нагрева полностью покрывает опухоль. Понятно, что это ограниченное условие, если опухоль имеет сложную форму, так как в этом случае температура на отдельных участках опухоли может не попадать в терапевтическое окно.

Этот наглядный пример показывает, что одной из задач магнитной гипертермии является формирование оптимального распределения температуры для лечения опухолей неправильной формы или достаточно больших размеров, $R_t > 0.4 - 0.5$ см.

Линейная комбинация источников тепла

В предыдущем разделе было показано, что сферически-симметричная модель (4.3) не является достаточно универсальной для использования при планировании распределения температуры в магнитной гипертермии. Однако существует интересная возможность покрытия большой опухоли сложной формы тепловыми полями от нескольких квазисферических источников тепла [А6].

Легко видеть, что в силу линейности уравнения (4.1) при наличии нескольких сферических областей нагрева, $n_i(|r - \bar{\rho}_i|)$, $i = 1, 2, \dots, N$, центры которых расположены в точках, решение уравнения (1) представляет собой линейную комбинацию решений (4.3) вида $\Delta T(x, y, z) = \sum_i \Delta T_i(|r - \bar{\rho}_i|)$. Более того, если внешняя граница области S расположена достаточно далеко от области источников тепла, то приближенно выполняется и граничное условие $\Delta T(x, y, z)|_S = 0$.

При наличии нескольких источников тепла в задаче появляется достаточное количество подгоночных параметров, таких как центры $\bar{\rho}_i$ расположения источников тепла, их радиусы $R_{m,i}$, а также концентрация магнитных наночастиц в

различных источниках, $C_{m,i}$. В результате появляется возможность спроектировать оптимальное стационарное распределение температуры внутри и вокруг опухоли сложной формы.

В качестве примера рассмотрим опухоль неправильной формы, расположенную вблизи центра куба с ребром 1 см. На рисунке 4.5а показано распределение температуры в центральном сечении куба $z = 0.5$ см, создаваемом одним сферическим источником тепла, расположенным в его центре. Параметры источника тепла равны $q_0 = 150$ Вт/г, $C_m = 20$ мг/см³ and $R_m = 0.15$ см соответственно. Теплопроводность среды $k_s = 0.49$ Вт(мК)⁻¹. Как видно из рисунка 4.5а, при наличии одного источника тепла с заданными параметрами края опухоли не попадают в терапевтический интервал. Это может привести к рецессии опухоли через некоторое время после окончания терапевтической процедуры. С другой стороны, как видно из рисунка 3.8б, при наличии четырех одинаковых источников тепла, расположенных в плоскости $z = 0.5$ см, опухоль прогревается полностью. Однако при этом в его центральной части температура значительно выше терапевтического окна, что приводит к термической абляции в этой области.

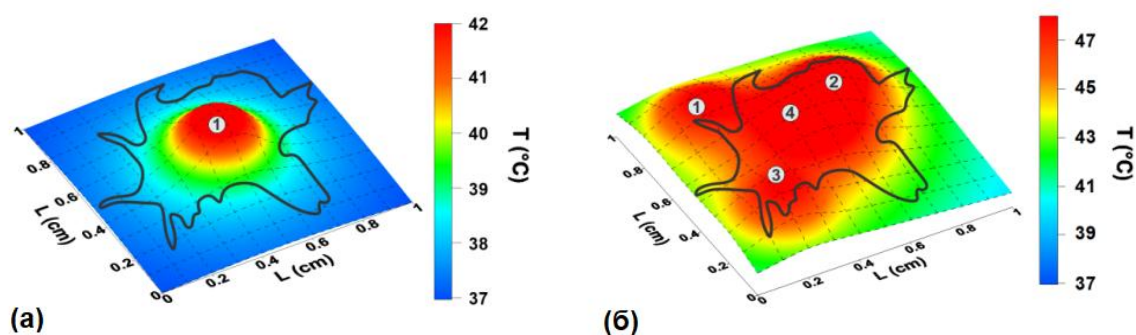


Рисунок 4.5 – а) пространственное распределение температуры в центральном сечении $z = 0.5$ см куба размером 1 см, создаваемое одним источником тепла в центре куба; б) то же для случая четырех одинаковых источников тепла с центрами, лежащими в плоскости $z = 0.5$ см и отмеченными точками 1—4. Контурсы опухоли неправильной формы на данных сечениях показаны черной кривой [А6].

К счастью, расчеты показывают, что удовлетворительные результаты по моделированию теплового поля в опухоли можно получить при соответствующем распределении источников тепла одинаковой тепловой мощности. В этом случае количество подгоночных параметров в задаче оптимизации значительно уменьшается. А именно, достаточно выбрать пространственный период расположения источника тепла и тепловую мощность отдельного источника.

В качестве примера на рисунке 4.6 показаны различные сечения распределения температуры в кубе с ребром 1 см, создаваемые шестью одинаковыми источниками тепла, расположенными симметрично в кубе на расстоянии 0.3 см от центра куба. Тепловые параметры каждого источника $q_0 = 100$ Вт/г, $C_m = 15$ мг/см³ and $R_m = 0.15$ см соответственно. Как видно из рисунка 4.6, такой выбор источников тепла создает почти равномерное распределение температуры вблизи центра куба с температурным приращением $\Delta T = 5 - 6$ °С, так что почти вся область нагрева попадает в терапевтическое окно. По-видимому, правильное распределение одинаковых источников тепла предпочтительнее для обогрева опухоли больших размеров или сложной геометрии, находящейся в однородной биологической среде. Для обеспечения необходимого пространственного распределения источников тепла в объеме опухоли могут быть использованы перспективные методы малоинвазивной и регенеративной терапии [91].

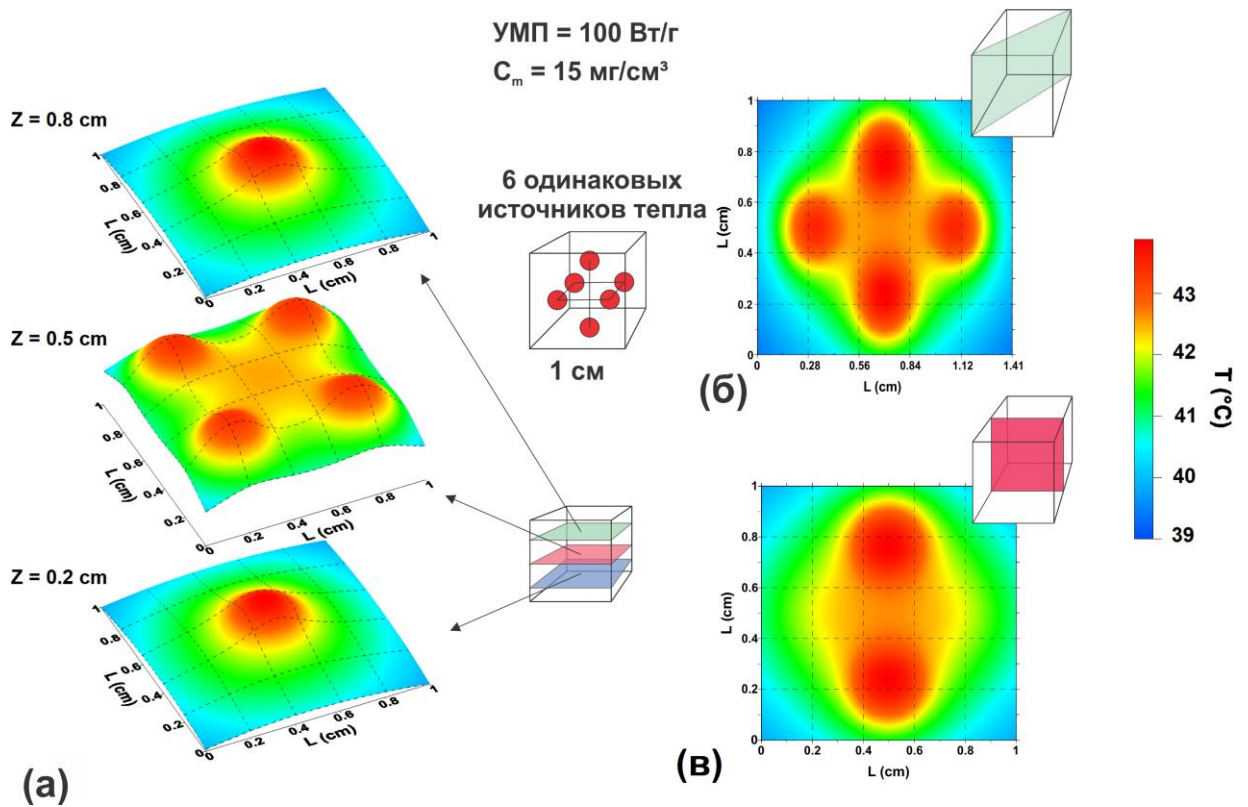


Рисунок 4.6 – Пространственное распределение температуры в биологических средах, создаваемое 6 источниками тепла одинаковой мощности, симметрично расположенными относительно центра куба. а) сечения куба плоскостями $z/L_z = 0.2, 0.5$ и 0.8 соответственно; б), в) то же для плоскостей $(x+y)/L_z = 1$ и $x/L_z = 0.5$ соответственно [А6].

Интересно отметить, что умеренное значение УПМ $q_0 = 100 \text{ Вт/г}$ оказывается достаточным для обеспечения оптимального распределения температуры в относительно большой области биологической среды диаметром $D \sim 0.5\text{--}0.8 \text{ см}$. Стоит отметить также, что распределение температуры, уравнение. (3.4), генерируемая одним источником тепла, зависит от произведения $q_0 C_m$. Для распределения температуры, показанного на рисунке 4.6, это произведение равно $1,5 \text{ Вт/см}^3$. Кроме того, общее количество магнитных наночастиц, введенных в нагревательный объем, оценивается всего в $m = 6C_m V_m \approx 1.3 \text{ мг}$, где $V_m = 4\pi R_m^3/3$ – объем одного источника тепла.

Оптимизация кластеров наночастиц

Мы уже отмечали во введении трудности, возникающие при магнитной гипертермии, если использовать ансамбли, состоящие из отдельных суперпарамагнитных наночастиц. Действительно, в биологической среде обычно происходит неконтролируемая агрегация наночастиц. Кроме того, наночастицы часто удаляются из опухоли через отток крови. Серьезной проблемой является быстрое разрушение отдельных наночастиц в организме под воздействием агрессивных сред и т. д. Представляется, что хотя бы часть этих проблем можно преодолеть, если в качестве источников тепла использовать небольшие оптимизированные капсулы магнитных наночастиц. В этом случае частицы будут лучше защищены от агрессивного воздействия биологических сред. Кроме того, влияние магнито-дипольного взаимодействия на УПМ можно минимизировать при правильной конструкции капсулы. В литературе [86 - 89] есть несколько удачных примеров экспериментального создания малых капсул из магнитных наночастиц. Однако оптимизация структуры капсул, чтобы сделать их наиболее подходящими для магнитной гипертермии, еще не обсуждалась.

Имеются аргументы [86], показывающие, что средний диаметр магнитных капсул не должен превышать $D_c = 100 - 150$ нм, так как капсулы такого размера, покрытые тонкими биосовместимыми оболочками, легко проникают в опухоли. Следующим по важности является вопрос о магнитных и геометрических параметрах самих наночастиц. Хотя магнитные оксиды железа в настоящее время наиболее популярны в биомедицине [145-147], ясно, что при магнитной гипертермии использование наночастиц металлического железа [153-154] было бы предпочтительнее из-за гораздо более высокой намагниченности насыщения. Независимо от типа используемого ферромагнетика, для создания магнитных капсул необходимо использовать частицы оптимальных диаметров, учитывая, что окно оптимальных диаметров зависит также от частоты и амплитуды приложенного переменного магнитного поля [38,39]. Наконец, стоит объединить в капсулы наночастицы, предварительно покрытые достаточно толстыми

немагнитными оболочками, сравнимыми с диаметром частиц. Это значительно снижает интенсивность магнито-дипольного взаимодействия между частицами внутри капсулы [84] и улучшает защиту наночастиц от агрессивного воздействия среды.

Исходя из этих соображений, мы оптимизировали структуру небольших капсул из наночастиц железа для использования в магнитной гипертермии. Детали численного моделирования приведены в работах [83,84]. Процедура оптимизации проводится при умеренных значениях амплитуды и частоты переменного магнитного поля, что является предпочтительным для применения данной методики в клинической практике [151,152]. Для конкретности рассмотрим два характерных случая для параметров переменного магнитного поля: 1) $H_0 = 50$ Э, $f = 200$ кГц и 2) $H_0 = 100$ Э, $f = 100$ кГц.

На рисунке 4.7а представлены результаты расчетов УПМ для невзаимодействующего случайно ориентированного ансамбля сферических наночастиц железа с кубическим типом магнитной анизотропии в зависимости от диаметра частиц для указанных выше значений f и H_0 . Намагниченность насыщения и константа кубической магнитной анизотропии частиц составляют $M_s = 1700$ едм/см³ и $K_c = 4,6 \times 10^5$ эрг/см³ соответственно [123]. Как видно из рисунка 4а, значительное поглощение энергии переменного магнитного поля происходит в достаточно узких интервалах диаметров частиц. Для первого случая $H_0 = 50$ Э, $f = 200$ кГц оптимальное окно диаметров частиц $D = 18 - 20$ нм, где УПМ достигает значений порядка 350 - 430 Вт/г. Для второго случая, $H_0 = 100$ Э, $f = 100$ кГц, УПМ превышает 500 Вт/г в диапазоне диаметров $D = 21 - 23$ нм.

Конечно, УПМ ансамбля капсул обычно снижается [88] из-за влияния сильного магнито-дипольного взаимодействия близко расположенных наночастиц внутри капсул. Для минимизации этого эффекта было предложено [84] покрывать частицы немагнитными оболочками толщиной t_{sh} порядка диаметра частицы, $t_{sh} \sim D$. Задача оптимизации состоит, таким образом, в случайном размещении внутри капсулы ряда наночастиц оптимальных диаметров D , покрытых немагнитными

оболочками толщиной t_{sh} , при условии, что диаметр капсулы D_c не превышает 100–150 нм.

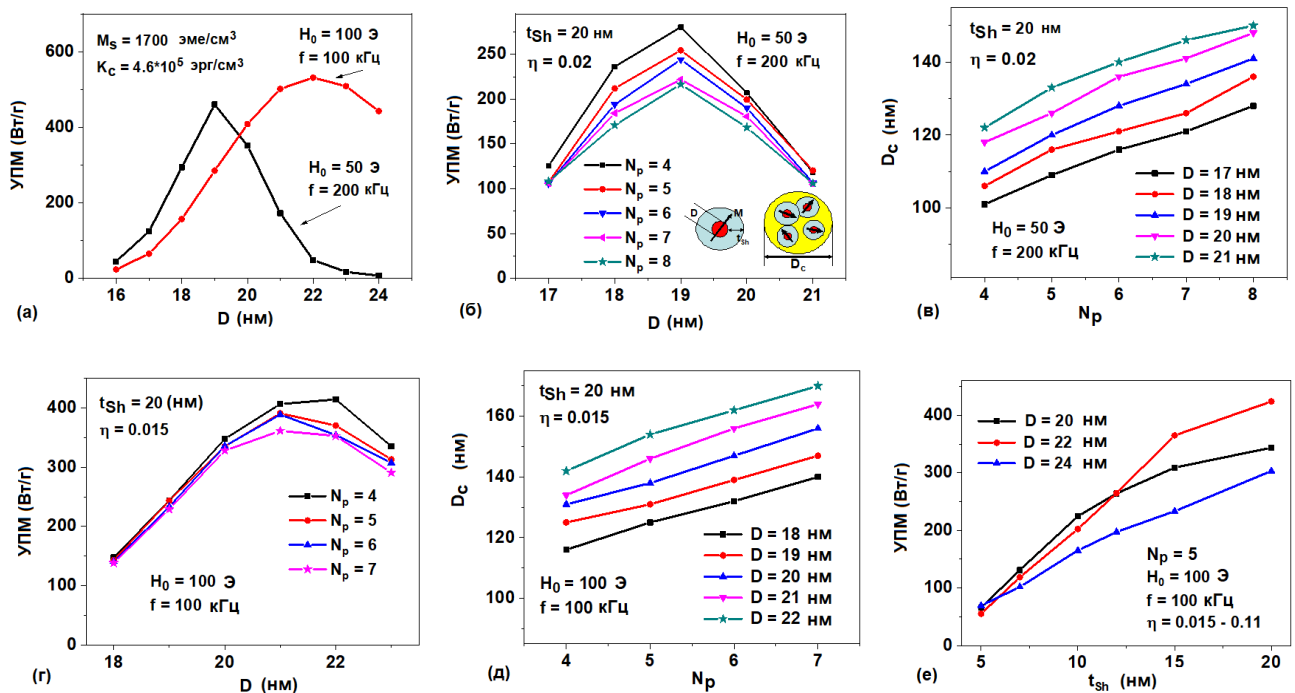


Рисунок 4.7 – а) УПМ ансамбля невзаимодействующих произвольно ориентированных сферических наночастиц железа в зависимости от диаметра частиц для различных частот и амплитуд переменного магнитного поля; б) УПМ разбавленного ансамбля магнитных капсул в зависимости от диаметра частиц для различного количества наночастиц в капсуле; в) размер капсул D_c в зависимости от числа частиц N_p для различных оптимальных диаметров частиц. Для панелей б) и в) $H_0 = 50$ Э, $f = 200$ кГц, $\eta = 0.02$. На вставке рисунка 4.7б показаны геометрия и расположение наночастиц в капсуле. г), д) то же, что и для панелей б) и в), но для случая $H_0 = 100$ Э, $f = 100$ кГц, $\eta = 0.015$; е) УПМ редкого ансамбля капсул в зависимости от толщины немагнитной оболочки t_{sh} для различных оптимальных диаметров частиц [A6].

На рисунке 4.7б представлены результаты расчета УПМ разреженных сборок магнитных капсул для случая $H_0 = 50$ Э, $f = 200$ кГц. Для наночастиц железа с диаметрами в диапазоне $D = 17 - 21$ нм, покрытых немагнитными оболочками фиксированной толщины $t_{sh} = 20$ нм, приведены значения УПМ для различного числа $N_p = 4 - 8$ наночастиц, случайно распределенных в объеме капсулы. Для каждого набора значений D и N_p на рисунке 4.7б результаты расчетов усредняются по ансамблям из 400 независимых реализаций отдельных

капсул. Объемная доля магнитного материала в капсуле определяется как $\eta = N_p V / V_c$, где $V = \pi D^3 / 6$ – объем частицы и $V_c = \pi D_c^3 / 6$ – объем капсулы соответственно. В проведенных расчетах объемная доля поддерживалась примерно постоянной $\eta \approx 0.02$, что близко к ее максимально возможному значению для частиц, покрытых немагнитными оболочками заданной толщины $t_{sh} = 20$ нм. Очевидно, что в построенных таким образом случайных капсулах расстояние между центрами магнитных ядер не может быть меньше $d_{sep} = D + 2t_{sh}$. Это приводит к значительному уменьшению характерной энергии магнитодипольного взаимодействия в объеме капсулы. Интересно отметить, что максимум УПМ на рисунке 3.10б соответствует диаметру частиц $D = 19$ нм, что касается ансамбля невзаимодействующих наночастиц. Но значение УПМ в максимуме составляет всего 220-270 Вт/г в зависимости от количества частиц в капсуле. Хотя УПМ снижается по сравнению с соответствующим значением 430 Вт/г для ансамбля невзаимодействующих наночастиц, его все же достаточно для применения в магнитной гипертермии. Важно также отметить, что, как видно из рисунка 4в, диаметры капсул во всех рассмотренных случаях попадают в диапазон $D_c = 100 - 150$ нм.

На рисунке 4.7г показан УПМ разреженного ансамбля капсул, рассчитанный для случая $H_0 = 100$ Э, $f = 100$ кГц, $\eta \approx 0,015$. С увеличением амплитуды переменного магнитного поля максимальное значение УПМ для ансамбля капсул смещается в диапазон $D = 21-22$ нм. Оно практически совпадает с положением максимума УПМ для невзаимодействующих наночастиц железа при тех же значениях H_0 и f . Однако максимальное значение УПМ для ансамбля капсул снижается до значения 350-400 Вт/г. На рисунке 4.7д показаны диаметры магнитных капсул D_c в зависимости от диаметра и числа частиц в капсуле соответственно. Для оптимальных диаметров частиц $D = 21-22$ нм диаметр капсулы оказывается в диапазоне $D_c = 140-170$ нм, если число частиц в капсуле $N_p \leq 7$.

На рисунке 4.7е представлены результаты аналогичной процедуры оптимизации для различных диаметров частиц $D = 20 - 24$ нм, для случая, когда количество частиц в капсуле фиксировано, $N_p = 5$, но толщина немагнитной оболочки капсулы частицы различаются. В проведенных расчетах минимальный диаметр капсулы D_c определяется при условии, что в объеме капсулы могут разместиться $N_p = 5$ частиц диаметром D , покрытых оболочками толщиной t_{sh} . При уменьшении t_{sh} с 20 до 5 нм минимальный диаметр капсулы D_c уменьшается со 180 до 80 нм. Одновременно увеличивается объемная доля магнитного вещества с $\eta = 0.015$ до $\eta = 0.11$ и соответственно уменьшается минимальное расстояние d_{sep} между центрами магнитных ядер. Таким образом, рисунок 4.7е подтверждает, что уменьшение толщины оболочки частиц приводит к значительному снижению УПМ разбавленного ансамбля магнитных капсул за счет увеличения интенсивности магнито-дипольного взаимодействия.

Оценим нагревательную способность магнитных капсул, созданных с использованием наночастиц металлического железа. Как уже отмечалось выше, для формирования типичного теплового распределения в биологических средах, показанного на рисунке 4.6, достаточно обеспечить мощность нагрева одного источника тепла на уровне 1.5 Вт/см^3 . Расчеты УПМ показывают, что оптимизированные магнитные капсулы могут давать гораздо более высокую мощность нагрева в объеме капсулы. Действительно, как показывает рисунок 4.6г, для ансамбля капсул, содержащих $N_p = 4$ наночастицы диаметром $D = 22$ нм, максимум УПМ составляет 414 Вт/г . Принимая во внимание средний диаметр капсулы $D_c = 142$ нм и плотность железа $\rho = 7,8 \text{ г/см}^3$, легко рассчитать, что это значение УПМ соответствует средней мощности нагрева в капсуле около 48 Вт/см^3 . Предположим теперь, что такие магнитные капсулы равномерно распределены в объеме одного источника тепла. Для поддержания мощности нагрева всего источника на уровне 1.5 Вт/см^3 должно выполняться балансовое соотношение $48V_c = 1.5L^3$, где L — размер куба, вмещающего в среднем одну капсулу. Из этого соотношения получается примерно $L \approx 2.5D_c$. Очевидно, размер L представляет собой среднее расстояние между центрами магнитных капсул,

распределенных в объеме источника тепла. Это расстояние кажется достаточно большим, чтобы значительно уменьшить магнито-дипольное взаимодействие между капсулами. Далее, в рассматриваемом случае в объеме L^3 находится в среднем всего 4 наночастицы железа. Таким образом, концентрация наночастиц железа в источнике тепла оценивается как низкая $C_m = \rho N_p V / L^3 \approx 3 \text{ мг/см}^3$.

Интересно отметить, что в замечательной работе [88] были успешно синтезированы полимерные наносферы с магнитными наночастицами, со средним диаметром $D_c = 80 - 100 \text{ нм}$. Они содержат моодисперсные частицы MnFe_2O_4 диаметром $D = 6$ и 18 нм , соответственно. Полимерные наносферы демонстрируют превосходную коллоидную стабильность как в воде, так и в физиологической среде. Для отдельных наночастиц и ансамблей наносфер с различной плотностью частиц измерения УПМ проводились в воде и агарозном геле в переменном магнитном поле с $H_0 = 50 \text{ Э}$ и $f = 435 \text{ кГц}$. Показано, что УПМ отдельных частиц в воде существенно зависит от диаметра частиц. А именно, для частиц диаметром $D = 6$ и 18 нм были получены значения УПМ 83 и 580 Вт/г соответственно. Этот результат еще раз показывает важность определения оптимального диаметра частиц, когда УПМ достигает своего максимума. К сожалению, авторы [88] ограничились изучением только частиц двух диаметров.

Важные результаты были получены [88] и для ансамблей наносфер, содержащих частицы диаметром $D = 18 \text{ нм}$ с разным коэффициентом загрузки частиц. Для ансамбля наносфер с более низкой степенью загрузки было получено значение УПМ = 332 Вт/г, что в три раза выше, чем для наносфер того же диаметра с более высокой степенью загрузки. Этот результат прямо показывает, что УПМ ансамблей наносфер уменьшается с увеличением интенсивности магнито-дипольного взаимодействия. Наконец, было обнаружено, что в отличие от ансамбля индивидуальных наночастиц, для обоих типов ансамблей наносфер с низкой и высокой степенью загрузки наночастицами УПМ ансамбля в воде и растворе агарозы практически одинаков. Это означает, что броуновским вкладом в тепловыделение в наносферах под действием переменного магнитного поля можно пренебречь.

Отметим в связи с этим, что расчеты УПМ, показанные на рисунке 4.7, проводились в предположении, что вращение магнитных наночастиц или капсул в окружающей среде заторможено.

Глава 5 Динамика ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в жидкости в линейном переменном магнитном поле

В данной главе приводятся результаты вычисления УПМ разреженного ансамбля магнитных наночастиц оксидов железа в зависимости от диаметров частиц, амплитуды переменного поля, и вязкости жидкости [A5, A7]. На основе этих данных выяснены условия применимости теории линейного отклика [107]. Кроме того, проведено сравнение УПМ разреженных ансамблей, распределенных в твердой матрице [155,156] и в вязкой жидкости. Выполнено также сопоставление полученных теоретических результатов с соответствующими экспериментальными данными [157,158].

Разреженный ансамбль магнитных наночастиц в вязкой жидкости

Поведение разреженного ансамбля магнитных наночастиц в вязкой жидкости требует более сложного описания по сравнению со случаем частиц, распределенных в твердой матрице [155,156], поскольку в жидкости возможно вращение наночастиц как целого под действием тепловых флуктуаций вращательных механических моментов и действия внешнего переменного магнитного поля. При конечной температуре системы T , в дополнение к стохастическому уравнению Ландау-Лифшица, которое описывает динамику единичного вектора намагниченности частицы, необходимо использовать соответствующее стохастическое уравнение для описания движения директора наночастицы. Директор наночастицы является единичным вектором, который жестко связан с частицей, и в каждый момент времени указывает направление легкой оси магнитной анизотропии вращающейся частицы. Система стохастических уравнений для описания связанной динамики единичного вектора намагниченности α и директора частицы n в вязкой жидкости в переменном магнитном поле была предложена в работе [8].

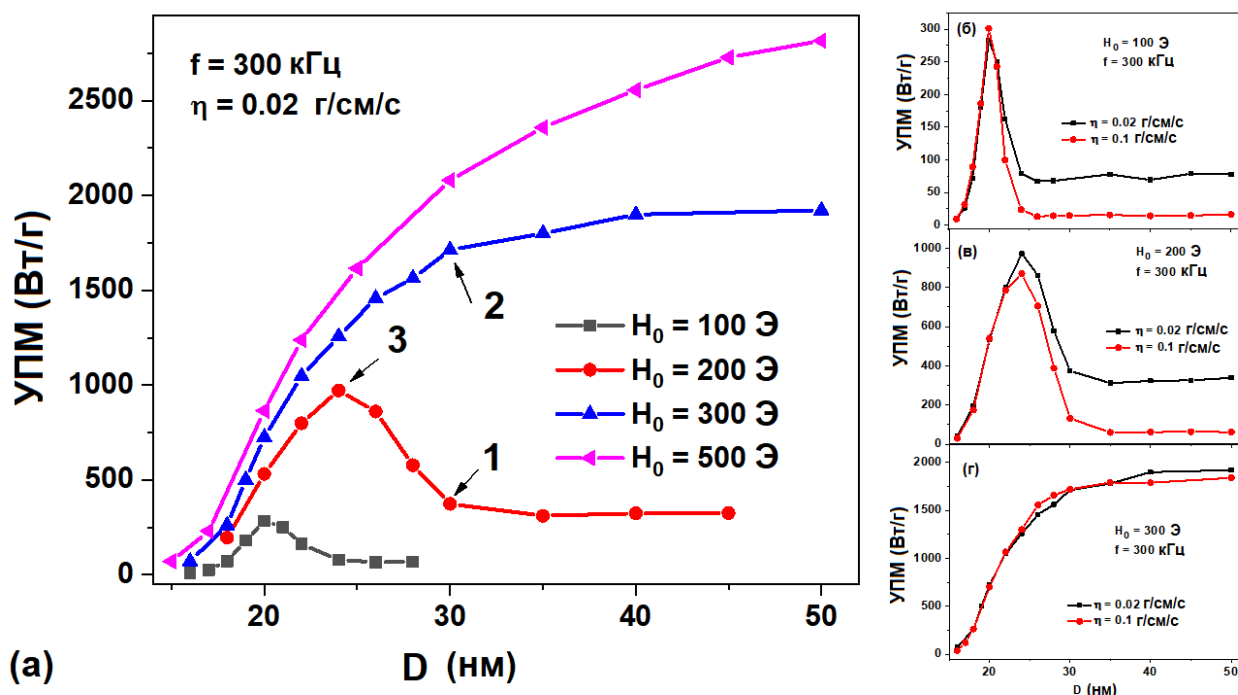


Рисунок 5.1 – УПМ разреженного ансамбля магнитных наночастиц в зависимости от диаметра частиц при различных значениях амплитуды переменного магнитного поля H_0 и кинематической вязкости жидкости η . Частота переменного поля $f = 300 \text{ кГц}$, температура системы $T = 300 \text{ К}$ [A5].

С использованием этой методики в данной работе подробно исследована зависимость УПМ разреженного ансамбля квазисферических однодоменных наночастиц оксидов железа с намагниченностью насыщения $M_s = 350 \text{ эме/см}^3$ и эффективной константой одноосной магнитной анизотропии $K_1 = 10^5 \text{ эрг/см}^3$ от размеров частиц в интервале диаметров $D = 15 - 55 \text{ нм}$, от амплитуды переменного магнитного поля, $H_0 = 50 - 500 \text{ Э}$, и кинематической вязкости жидкости, $\eta = 0.01 - 0.5 \text{ г/(см·с)}$. Плотность магнитного материала наночастиц принята равной $\rho = 5.0 \text{ г/см}^3$. Указанные значения параметров представляют наибольший интерес для приложения таких ансамблей в магнитной гипертермии. Большая часть вычислений проведена при частоте переменного магнитного поля равной $f = 300 \text{ кГц}$. Это значение является достаточно типичным для экспериментов по измерению УПМ ансамблей в вязкой жидкости [13-19]. Результаты проведенных вычислений представлены на рисунке 5.1.

На рисунке 5.1а обращает на себя внимание резкая разница в зависимости УПМ от диаметра частиц для случая умеренных значений амплитуды переменного магнитного поля, $H_0 = 100, 200$ Э, и случая достаточно больших амплитуд, $H_0 = 300, 500$ Э. Как видно из рисунка 5.1а, в первом случае, значения УПМ в зависимости от диаметра частицы проходят через характерный максимум и затем выходят на постоянное плато, в то время как во втором случае УПМ ансамбля монотонно увеличивается с ростом диаметра частицы. Как отмечалось ранее [8], указанное различие связано с тем, что в области амплитуд $H_0 < H_k/2$, где $H_k = 2K_1/M_s = 571$ Э есть поле анизотропии частицы, динамика единичного вектора намагниченности α и директора n происходит в основном в так называемой вязкой моде. В этой моде движение обоих векторов сильно коррелировано, они движутся приблизительно в унисон. В то же время, для достаточно больших амплитуд поля, $H_0 \sim H_k$, как правило, реализуется магнитная мода колебаний. В магнитной моде с течением времени происходит ориентация директоров частиц вдоль направления действия переменного магнитного поля. В развитой магнитной моде директор частицы очень мало отклоняется от направления действия поля, в то время как магнитный вектор периодически перескакивает между двумя эквивалентными магнитными потенциальными ямами с частотой переменного поля. В некоторых случаях существует также переходный, перемежающийся режим, в котором вязкое и магнитное движение векторов чередуются. На рисунке 5.2а показан характер движения векторов α и n в вязкой моде. Здесь черная и красная кривые показывают проекции единичного вектора намагниченности и директора отдельной, случайно выбранной наночастицы ансамбля, соответственно, на направление внешнего магнитного поля в течение нескольких периодов изменения поля. Этот тип движения векторов α и n характерен при выходе УПМ ансамбля на плато. В частности, рисунок 5.2а показывает колебания проекций указанных векторов при $H_0 = 200$ Э, $f = 300$ кГц, $D = 30$ нм, что соответствует точке 1 на рисунке 5.1а. Однако, при увеличении амплитуды переменного поля до значения $H_0 = 300$ Э (точка 2 на

рисунке 5.1а), в этом же ансамбле реализуется магнитная мода движения векторов α и n , показанная на рисунке 5.2б.

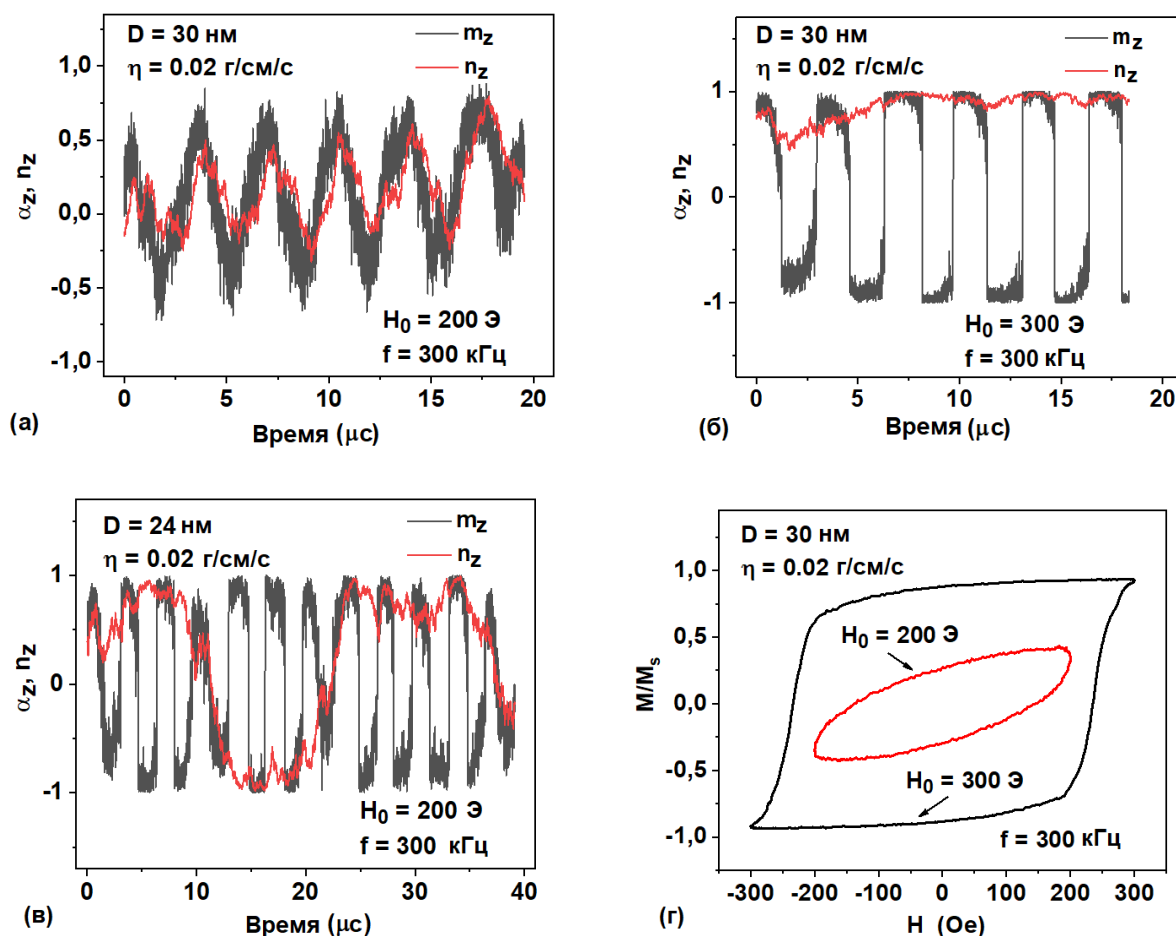


Рисунок 5.2 – Характер движения единичного вектора намагниченности и директора отдельной наночастицы ансамбля в вязкой жидкости для различных случаев: а) развитая вязкая мода, точка 1 на рисунок 5.1а, б) развитая магнитная мода, точка 2 на рисунке 5.1а, в) перемежающийся режим, точка 3 на рисунке 5.1а. г) частотные петли гистерезиса для вязкой и магнитной мод в точках 1 и 2 на рисунке 5.1а, соответственно [A5].

Как показывает рисунок 5.2б, продольная проекция директора частицы в магнитной моде в рассматриваемом случае близка к значению $n_z = +1$ (значение $n_z = -1$ равно возможно), а проекция единичного вектора намагниченности осциллирует между значениями $\alpha_z = \pm 1$ с частотой переменного магнитного поля. Следует отметить, что для частиц больших диаметров, и при увеличенной вязкости жидкости установление стационарного движения в магнитной моде может происходить достаточно медленно, на протяжении нескольких десятков

периодов переменного магнитного поля. Наконец, рисунок 5.2в показывает перемежающийся режим движения векторов α и n в точке 3 на рисунке 5.1а. В этом режиме продольная проекция директора также периодически перескакивает между значениями $n_z = \pm 1$, но частота этого перескока существенно меньше частоты переменного поля f . На рисунке 5.2г показаны частотные петли гистерезиса разреженного ансамбля, состоящего из $N_p = 400$ наночастиц диаметра $D = 30$ нм, которые соответствуют вязкой и магнитной модам ансамбля в точках 1 и 2 на рисунке 5.1а, соответственно. Легко видеть, что петля гистерезиса для магнитной моды имеет форму, близкую к идеальной прямоугольной частотной петли гистерезиса. Как известно [155], для идеальной прямоугольной петли гистерезиса УПМ ансамбля имеет максимальное возможное значение, $УПМ = 4M_s H_0 f / \rho$.

Интересно отметить, что в точке 3 на рисунке 5.1а УПМ ансамбля достигает максимума как функция диаметра частицы. Для случая $H_0 = 200$ Э значение УПМ в максимуме, при $D = 24$ нм, равно 972.5 Вт/г, в то время как характерные значения УПМ на плато, при $D > 30$ нм, составляют только 320 – 350 Вт/г. Аналогично, для случая $H_0 = 100$ Э максимальное значение УПМ при $D = 20$ нм равно 283 Вт/г, в то время как значения УПМ на плато, при $D > 24$ нм, составляют приблизительно 70 Вт/г. Следовательно, для генерации тепла в вязкой жидкости при умеренных амплитудах переменного магнитного поля предпочтительно использовать ансамбли наночастиц оксидов железа с характерными диаметрами $D = 20 - 24$ нм. Конечно, при увеличении амплитуды поля до $H_0 = 300$ Э на той же частоте $f = 300$ кГц можно получить гораздо большие значения УПМ, порядка 1600 – 1700 Вт/г, при диаметрах наночастиц $D > 30$ нм. Но использование переменных магнитных полей большой амплитуды энергетически затратно, и небезопасно в условиях медицинской клиники.

Обратимся теперь к вопросу о влиянии вязкости на значения УПМ ансамбля в переменном магнитном поле. Общим местом является утверждение [80,100,105], что УПМ ансамбля наночастиц в жидкости падает при увеличении вязкости жидкости. Однако, как показывают рисунки 5.1б-5.1г, по крайней мере, для

разреженного ансамбля наночастиц в жидкости, в пренебрежении кластеризацией частиц, это утверждение требует существенной корректировки. УПМ ансамбля действительно уменьшается обратно пропорционально вязкости, но только в развитой вязкой моде, при выходе УПМ на плато с увеличением диаметра наночастиц. С другой стороны, как показывают рисунки 5.1б-5.1г, увеличение вязкости жидкости оказывает лишь слабое влияние на значение УПМ ансамбля в максимуме, в вязкой моде и перемежающемся режиме, при умеренных значениях амплитуды поля, $H_0 < H_k/2$. Кроме того, как показывает рисунок 5.2в, для развитой магнитной моды, значения УПМ практически не зависят от вязкости, поскольку в этом случае директор наночастицы только слабо осциллирует около направления, параллельного действию переменного магнитного поля.

Эффективное время релаксации магнитных наночастиц в жидкости

Как отмечалось выше, в последнее время стало популярным интерпретировать данные экспериментальных измерений УПМ ансамблей, распределенных в вязкой жидкости, в терминах теории линейного отклика Розенцвейга [107]. Выражение для УПМ ансамбля наночастиц в жидкости было получено в приближении слабого переменного магнитного поля в виде

$$УПМ = \chi_0 \frac{\omega \tau_{ef}}{1 + (\omega \tau_{ef})^2} \frac{f}{\rho} H_0^2. \quad (5.1)$$

Здесь $\chi_0 = \pi M_s^2 V / 3k_B T$ есть начальная магнитная восприимчивость ансамбля суперпарамагнитных наночастиц [159], $V = \pi D^3/6$ есть объем наночастицы, k_B есть константа Больцмана, $\omega = 2\pi f$ есть круговая частота переменного поля. Кроме того, в уравнении (5.1) присутствует характерное время магнитной релаксации ансамбля τ_{ef} , которое в работе [107] принято равным времени релаксации Шлиомиса [160]

$$\tau_{ef} = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N}. \quad (5.2)$$

Здесь $\tau_B = 3\eta V/k_B T$ есть время Броуновской ориентационной релаксации направлений директоров частиц под действием тепловых флуктуаций вращательных моментов в жидкости, полученное для полярных жидкостей Дебаем [161]. При наличии немагнитного слоя на поверхности магнитной частицы, и при учете увлечения жидкости при вращении наночастицы, объем частицы V в этой формуле должен быть заменен на эффективный объем V_η . Но такая замена не приводит к качественно новым результатам, поэтому в данной работе мы полагаем $V_\eta = V$. Далее, τ_N есть Нееловское время релаксации магнитного момента ансамбля неподвижных суперпарамагнитных частиц, для которого Браун [162] получил аналитическую аппроксимацию в пределе достаточно большой высоты приведенного энергетического барьера, $R_b = K_1 V/k_B T \gg 1$, в виде

$$\tau_N = \frac{1}{f_0} \exp\left(\frac{K_1 V}{k_B T}\right); \quad f_0 = \frac{4\kappa\gamma_1 K_1}{M_s} \sqrt{\frac{K_1 V}{\pi k_B T}}. \quad (5.3)$$

Здесь κ есть постоянная магнитного затухания, $\gamma_1 = \gamma/(1+\kappa^2)$, γ есть гиромагнитное отношение.

Очевидно, что релаксация магнитного момента ансамбля в жидкости происходит за счет одновременного действия двух процессов, а именно, за счет движения единичных векторов намагниченности частиц по отношению к направлениям легких осей анизотропии, и за счет поворота директоров при вращении частиц в жидкости как целого. Согласно гипотезе Шлиомиса [160], оба эти процесса происходят независимо друг от друга.

Хотя допущение о независимости релаксационных процессов не является очевидным, гипотеза Шлиомиса широко используется при анализе экспериментальных результатов [13,16,17,26,27]. В работе [109] соотношение Шлиомиса выводилось путем приближенного решения уравнения Фоккера – Планка в пределе слабого внешнего магнитного поля. В силу важности этой гипотезы, в данной работе процесс релаксации разреженного ансамбля наночастиц в жидкости исследован также с помощью численного моделирования. Для этого, подготовим ансамбль в начальном состоянии, в момент времени $t = 0$ так, что все директоры и единичные векторы намагниченности частиц параллельны оси z декартовой системы координат, $n_i = \alpha_i = (0,0,1)$, $i = 1, 2, \dots, N_p$. Временную эволюцию ансамбля при $t > 0$ при заданной вязкости жидкости η и температуре системы T можно изучить, решая систему стохастических уравнений для движений директоров и единичных векторов намагниченности частиц. Средний приведенный магнитный момент ансамбля и средний момент совокупности директоров в процессе эволюции ансамбля вычисляются по формулам

$$\langle \vec{m}(t) \rangle = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^N \vec{\alpha}_i; \quad \langle \vec{n}(t) \rangle = \frac{1}{N_p} \sum_{i=1}^N \vec{n}_i. \quad (5.4)$$

Последний вектор характеризует изменение совокупной пространственной ориентации частиц ансамбля с течением времени. Очевидно, что в результате релаксации разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц к равновесному состоянию среднее значение обоих векторов должно быть равно нулю, $\langle m \rangle = \langle n \rangle = 0$.

Расчет процессов релаксации в жидкости выполнен для разреженного ансамбля наночастиц с теми же магнитными параметрами, что и выше, $M_s = 350$ эме/см³, $K_1 = 10^5$ эрг/см³. Чтобы получить статистически достоверные результаты, вычисления проведены для достаточно большой совокупности частиц, $N_p = 800 - 1000$. Численный шаг по времени в данных вычислениях был выбран равным 1/30

от характерного времени прецессии единичных векторов намагниченности T_p , поскольку ранее было показано [163], что такой выбор шага по времени гарантирует достаточную точность проводимых численных расчетов.

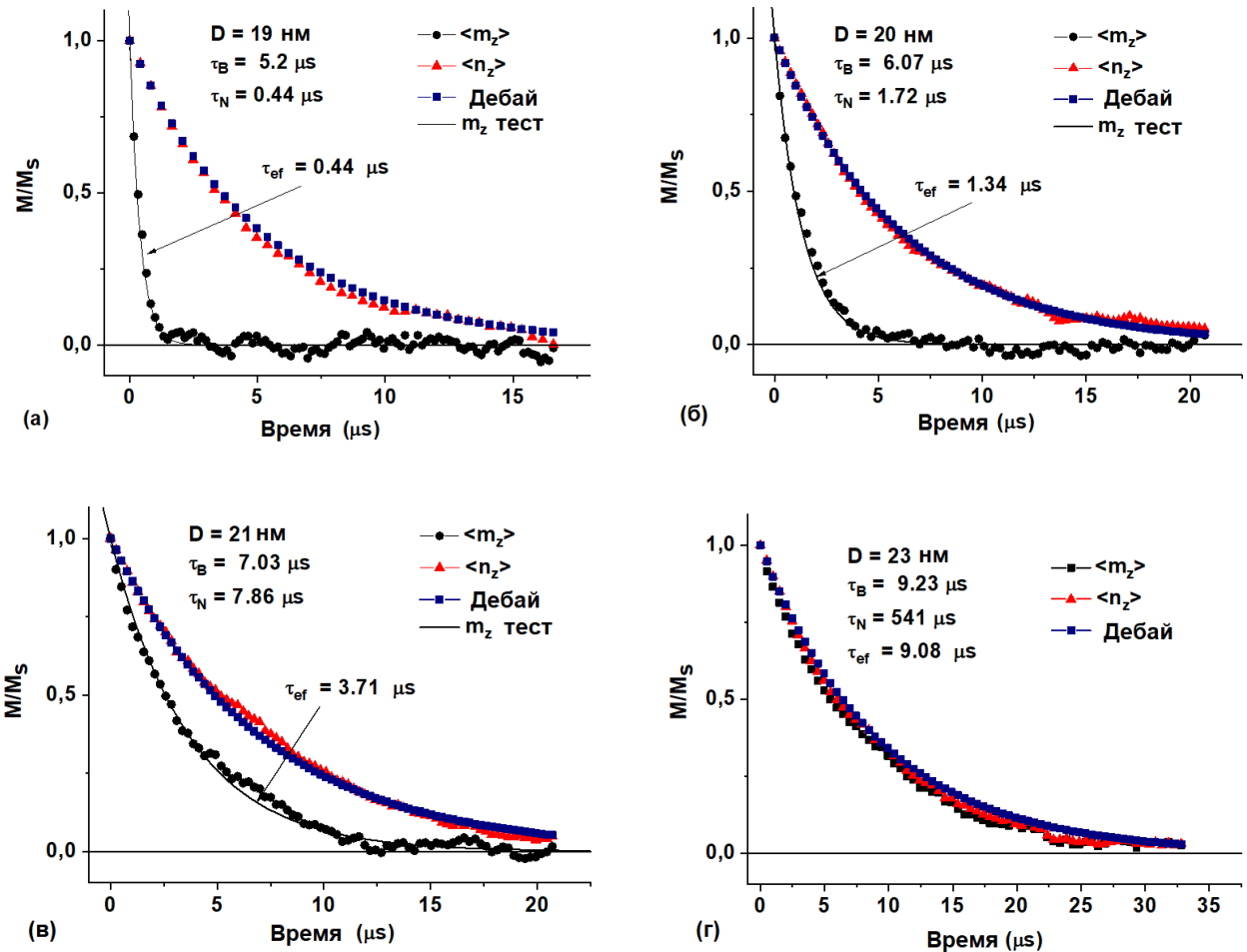


Рисунок 5.3 – Кривые релаксации разреженных ансамблей магнитных наночастиц различных диаметров, $D = 19, 20, 21$ и 23 нм, в жидкости с вязкостью $\eta = 0.02$ г/см/с при температуре $T = 300$ К. Черные и красные доты показывают временную зависимость проекций векторов $\langle m_z(t) \rangle$ и $\langle n_z(t) \rangle$, соответственно. Синие доты показывают процесс ориентационной релаксации Дебая с временем релаксации τ_B . Сплошная кривая показывает аппроксимацию зависимости $\langle m_z(t) \rangle$ экспонентой со временем релаксации τ_{ef} [A5].

На рисунке 5.3а-5.3г черные доты показывают зависимость от времени z-компоненты среднего приведенного магнитного момента ансамбля, $\langle m_z(t) \rangle$, для наночастиц различных диаметров, $D = 19, 20, 21$ и 23 нм, соответственно. Красные доты на этих рисунках показывают временную зависимость z-компоненты вектора средней пространственной ориентации наночастиц ансамбля

$\langle n_z(t) \rangle$. Для сравнения, синие доты показывают скорость ориентационной релаксации в жидкости немагнитных наночастиц соответствующего диаметра с временем релаксации Дебая, $\tau_B = 3\eta V/k_B T$. Как видно из рисунка 5.3, кривые ориентационной релаксации ансамбля магнитных наночастиц во всех случаях весьма близко следуют соответствующим кривым релаксации Дебая. Таким образом, наличие у наночастиц магнитных степеней свободы практически не влияет на процесс ориентационной релаксации ансамбля наночастиц в вязкой жидкости.

С другой стороны, наличие ориентационных степеней свободы у магнитных наночастиц существенно влияет на процесс релаксации среднего магнитного момента ансамбля, причем, как показывают рисунки 5.3а-5.3в, кривые магнитной релаксации весьма близко аппроксимируются экспоненциальными временными зависимостями с временем релаксации Шлиомиса (5.2). Эти кривые показаны рисунках 5.3а-5.3в сплошными линиями. Подобные результаты были получены для разреженных ансамблей наночастиц оксидов железа в жидкостях различной вязкости, $\eta = 0.01 - 0.2$ г/см/с. Таким образом, гипотеза Шлиомиса во всех исследованных случаях полностью оправдывается. Разумно предположить, что она остается справедливой и в *достаточно слабом* постоянном, либо переменном магнитном поле.

Как видно из рисунка 5.3в, при заданных магнитных параметрах и заданной вязкости жидкости времена релаксации τ_N и τ_B сравниваются для частиц диаметра $D \approx 21$ нм. Поскольку при увеличении размера частицы время релаксации τ_N экспоненциально быстро растет, то уже при $D = 23$ нм отношение времен релаксации τ_N/τ_B становится весьма большим, так что из формулы (5.2) следует, что эффективное время релаксации $\tau_{ef} = \tau_B$. Таким образом, для частиц диаметров $D \geq 23$ нм магнитная релаксация происходит лишь за счет ориентационной релаксации частиц ансамбля, то есть за счет поворота частиц в жидкости как целого. Действительно, как показывает рисунок 5.3г, для случая $D = 23$ нм кривые

релаксации $\langle m_z(t) \rangle$ и $\langle n_z(t) \rangle$ практически совпадают друг с другом, и с кривой релаксации Дебая.

С другой стороны, для частиц диаметров $D \leq 19$ нм время релаксации (5.3) становится гораздо меньше времени релаксации Дебая, поэтому $\tau_{ef} = \tau_N$. Соответственно, в этом интервале диаметров магнитная релаксация ансамбля происходит за счет механизма Нееля- Брауна, а медленная ориентационная релаксация для наночастиц таких диаметров несущественна. При этом, как показывают численные расчеты, феноменологическая формула (5.2) хорошо описывает также и временную зависимость магнитной релаксации в узком интервале диаметров наночастиц, $19 \text{ нм} \leq D \leq 23 \text{ нм}$, в котором происходит смена режимов релаксации.

Заметим, что в предположении независимости рассматриваемых процессов релаксации качественное объяснение справедливости формулы (5.2) может быть получено из следующего рассуждения. Допустим, что без учета ориентационной релаксации процесс магнитной релаксации идет по закону $m_z(t) = m_z(0)\exp(-t/\tau_N)$. Но при этом за счет ориентационной релаксации проекция среднего магнитного момента ансамбля на выделенную ось уменьшается по закону $m_z \sim \exp(-t/\tau_B)$. В результате одновременного и независимого действия обоих процессов, получим временную зависимость $m_z(t) \sim \exp(-t/\tau_B)\exp(-t/\tau_N) \sim \exp(-t/\tau_{ef})$.

Границы применимости линейной теории отклика

Как отмечалось во введении, в настоящий момент нет полной ясности об области применимости формул Розенцвейга (5.1), (5.2). В данном разделе исследована зависимость УПМ изучаемого ансамбля от амплитуды переменного магнитного поля для магнитных наночастиц различных диаметров. Как мы видели в предыдущем разделе, при заданных магнитных параметрах наночастиц и вязкости жидкости, в линейном приближении эффективное время релаксации ансамбля определяется механизмом Нееля для частиц диаметром $D \leq 19$ нм, и

механизмом Дебая в интервале диаметров $D > 22$ нм. Поэтому следует ожидать, что поведение УПМ ансамбля будет различным в указанных областях диаметров.

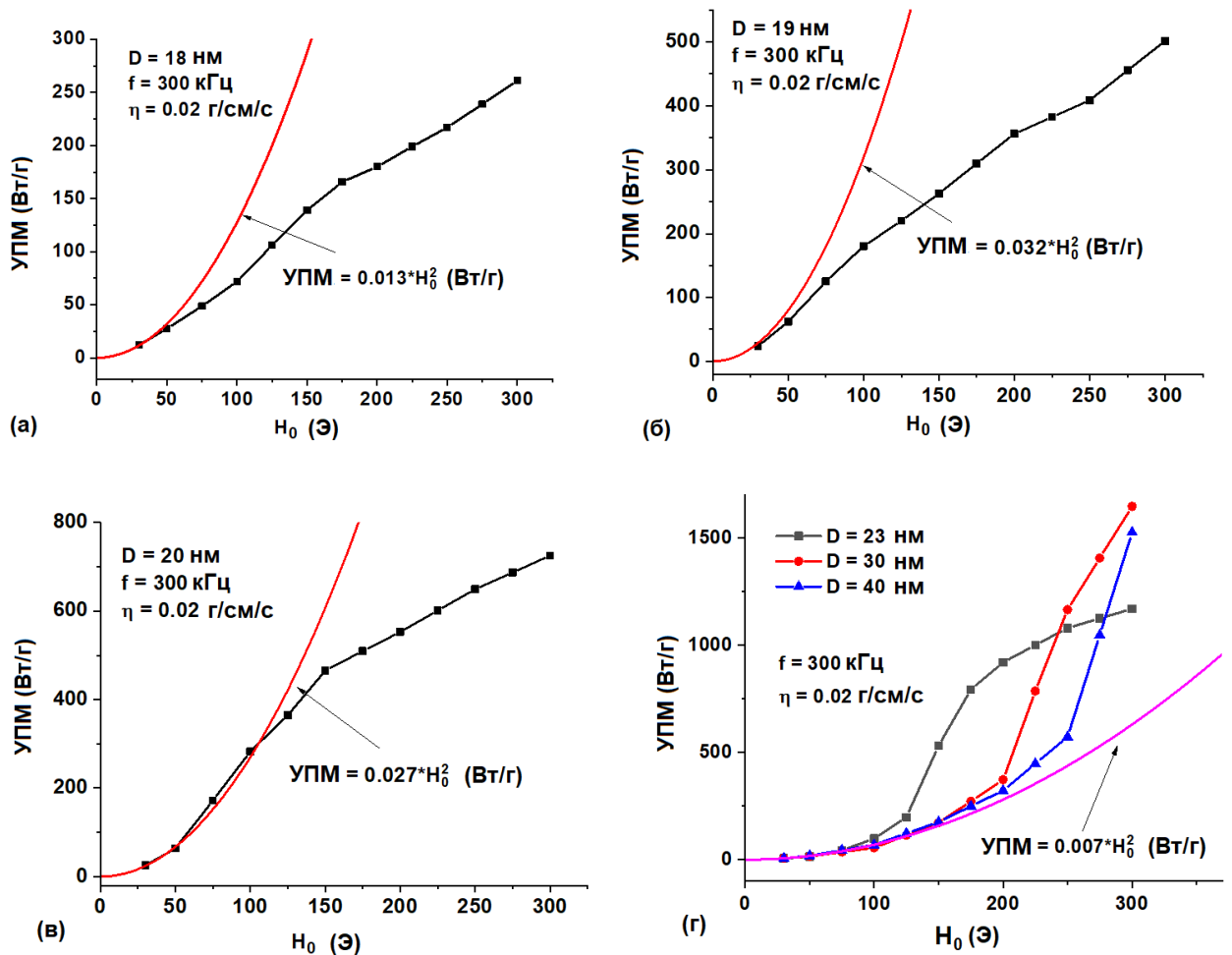


Рисунок 5.4 – Зависимость УПМ разреженного ансамбля (доты) от амплитуды переменного поля H_0 для частиц различных диаметров. Частота переменного поля $f = 300$ кГц, вязкость жидкости $\eta = 0.02$ г/см/с, температура системы $T = 300$ К. Сплошные кривые проведены в соответствии с уравнениями (5.1) – (5.3) [A5].

Как показывают рисунок 5.4а, 5.4б, для наночастиц диаметров $D \leq 19$ нм область линейного режима ограничена значением $H_0 = 50$ Э. В случае частиц малых диаметров, $\omega\tau_{ef} \ll 1$, когда УПМ в линейном приближении определяется механизмом Нееля, из формулы (5.1) получаем

$$SAR = \frac{2\pi^2}{3} \frac{M_s^2}{k_B T \rho} V \tau_N f^2 H_0^2. \quad (5.5)$$

Таким образом, в этом пределе УПМ ансамбля не зависит от вязкости жидкости, но при этом имеется экспоненциальная зависимость от приведенного энергетического барьера и квадратичная зависимость от частоты переменного поля.

Как показывают рисунки 5.4в, 5.4г, с увеличением диаметра частиц область линейного режима расширяется вплоть до значений $H_0 = 200$ Э для частиц диаметра $D = 40$ нм. Заметим, что в области частиц больших диаметров, когда выполняется условие $\omega\tau_{ef} \gg 1$, формула (5.1) упрощается и принимает вид

$$УПМ = \frac{M_s^2}{18\eta\rho} H_0^2. \quad (5.6)$$

При этом УПМ ансамбля в линейном режиме убывает обратно пропорционально вязкости жидкости. Кроме того, в этой области значение УПМ не зависит ни от диаметра частиц, ни от частоты переменного поля. Численные данные на рисунке 5.4г подтверждают слабую зависимость УПМ от диаметров частиц в указанном пределе.

Интересно заметить также, что как показывают рисунки 5.4а - 5.4г, при развитии нелинейного режима значения УПМ, полученные с помощью численного моделирования, для частиц малых диаметров, $D \leq 20$ нм, уменьшаются по сравнению со значениями УПМ, вычисленными по формулам линейного отклика (5.1), (5.2). Противоположная ситуация наблюдается на рисунке 4.4г для частиц больших диаметров, $D \geq 23$ нм.

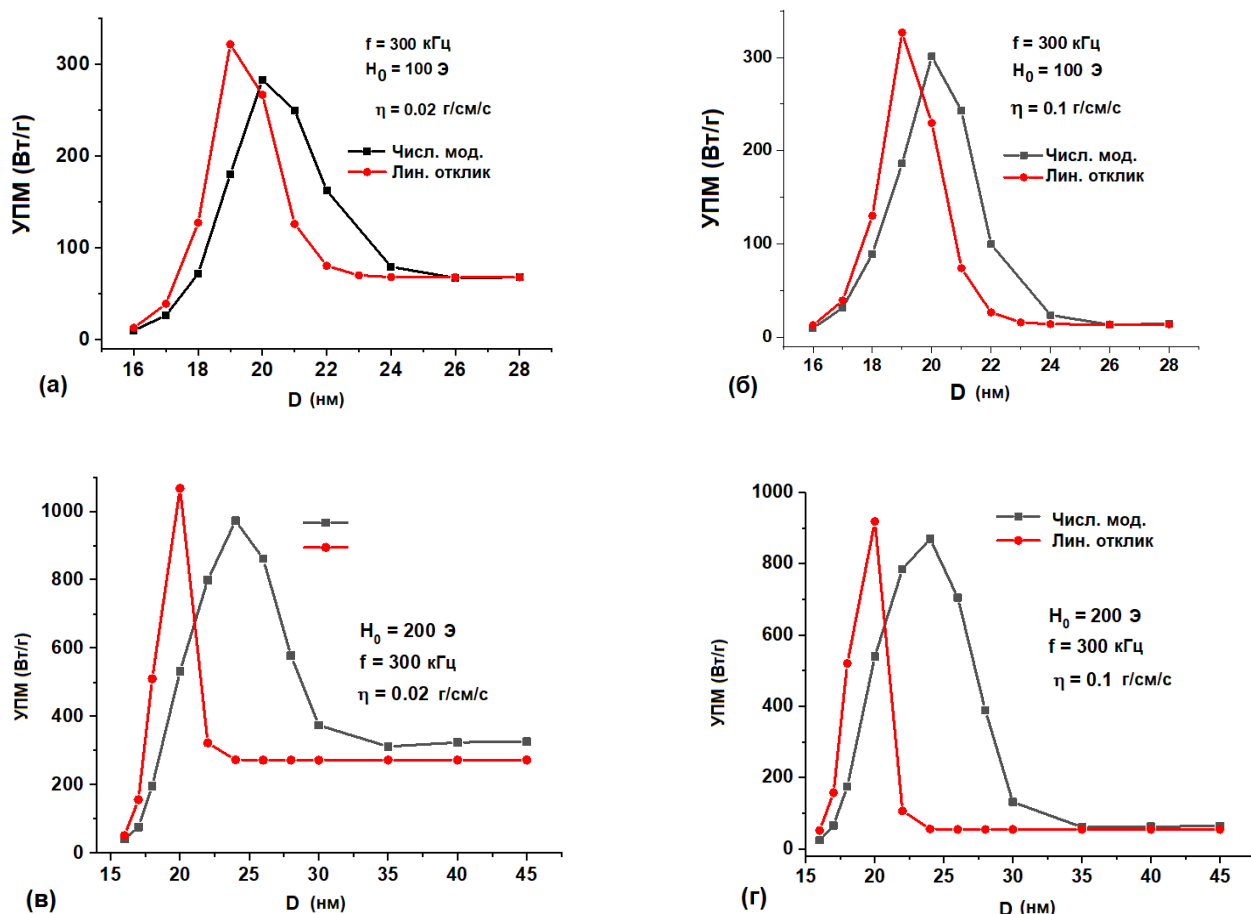


Рисунок 5.5 – Сопоставление данных численного моделирования и приближения линейного отклика для различных значений амплитуды переменного поля и вязкости жидкости [A5].

На рисунке 5.5 приводится сравнение данных численного моделирования с результатами вычислений по теории линейного отклика в зависимости от диаметров частиц, при различных амплитудах переменного поля и вязкости жидкости. Как показывает рисунок 5.5, значения УПМ, полученные с помощью численного моделирования, и с помощью формул линейного отклика (5.1), (5.2) достаточно близки лишь в области малых диаметров частиц, $D \leq 16$ нм, когда поглощение энергии определяется механизмом Нееля, и в области больших диаметров, $D \geq 24 - 30$ нм, где поглощение энергии связано с вязким трением частиц в жидкости. В промежуточной же области диаметров пик поглощения в теории линейного отклика существенно сдвинут в область меньших диаметров частиц, так что разница значений УПМ, полученных двумя методами, весьма

велика, особенно для амплитуд поля $H_0 = 200$ Э. При еще больших амплитудах переменного поля теория линейного отклика неприменима.

Отмеченная на рисунке 5.5 разница результатов численного моделирования и аналитических результатов (5.1) – (5.3) для УПМ разреженного ансамбля в вязкой жидкости является ожидаемой, поскольку теория линейного отклика применима, строго говоря, лишь в пределе $H \ll H_k$. Действительно, в уравнении (5.1) используется выражение для начальной магнитной восприимчивости ансамбля, которое справедливо лишь в области слабых магнитных полей [159]. Кроме того, соотношение (5.2), которое существенно используется в уравнении (5.1), характеризует процессы релаксации только в слабом магнитном поле, и не учитывает наличие вязких и магнитных мод колебаний векторов α и n , которые развиваются при конечных значениях амплитуды переменного магнитного поля.

Таким образом, на основе проведенных вычислений мы приходим к интересному выводу, что влияние вязкости на УПМ разреженного ансамбля наночастиц, распределенных в жидкости, достаточно ограничено. Именно, УПМ ансамбля уменьшается обратно пропорционально вязкости жидкости только в развитой вязкой моде колебаний, при малых и умеренных амплитудах переменного магнитного поля, и для наночастиц достаточно больших диаметров. При большой амплитуде поля, сравнимой с полем анизотропии частиц, когда реализуется магнитная мода колебаний, УПМ ансамбля наночастиц, распределенных в жидкости, существенно превышает УПМ того же случайно ориентированного ансамбля наночастиц, распределенных в твердой матрице. Но это есть следствие ориентации директоров частиц в жидкости в направлении действия переменного магнитного поля. При этом вязкость жидкости влияет, в основном, только на скорость установления стационарной магнитной моды колебаний.

Очевидно, что УПМ ансамбля в жидкости должен увеличиваться в результате частичной ориентации директоров наночастиц за счет приложения внешнего постоянного магнитного поля H_{dc} в направлении действия переменного поля. В работах [164, 165] получено экспериментальное подтверждение этого

факта. Кроме того, достаточно давно известно, что УПМ ансамбля существенно увеличивается также при образовании дипольно связанных одномерных цепочек наночастиц в вязкой жидкости [166-170]. В этой связи следует отметить, что предсказанная в работе [114] и подтвержденная экспериментально [121, 122] самопроизвольная ориентация директоров частиц в вязкой жидкости происходит лишь под действием переменного магнитного поля достаточно большой амплитуды, в отсутствие внешнего постоянного поля H_{dc} , и в достаточно разреженном ансамбле, в пренебрежении влиянием магнито-дипольных взаимодействий между наночастицами.

Стоит также подчеркнуть, что теоретические значения УПМ, приведенные на рисунках 5.1, 5.4-5.6, получены в данной работе путем численного интегрирования низко-частотных петель гистерезиса ансамбля суперпарамагнитных наночастиц по хорошо известной [155,156] термодинамической формуле, $SAR = M_s f \oint \vec{\alpha} d\vec{H} / \rho$, без привлечения каких либо дополнительных гипотез о динамической магнитной восприимчивости ансамбля [110], о временах релаксации наночастиц [112,113,119,120], пр. Частотные петли гистерезиса, частные примеры которых показаны на рисунке 5.2г, рассчитывались по методике, изложенной во второй главе данной работы. Как показано ранее [163], данная методика расчета достаточно точно воспроизводит известные аналитические аппроксимации для времен релаксации τ_N наночастиц в твердой матрице. Более того, как показывает рисунок 5.3, она точно воспроизводит также Дебаевское время ориентационной релаксации ансамбля наночастиц в вязкой жидкости. Важно отметить, что низкочастотные петли гистерезиса ансамбля допускают непосредственное экспериментальное измерение [172,173]. Все эти факты образуют прочный базис для изложенного в данной работе подхода. В то же время, приводимые в работах [112,113,119,120] попытки выразить УПМ ансамбля в терминах эффективных времен релаксации, зависящих от амплитуды переменного магнитного поля и частоты, при больших амплитудах и частотах поля, существенных для магнитной гипертермии, представляются нам физически

необоснованными. Действительно, невозможно указать прямой физический эксперимент, в котором такие времена релаксации могли бы быть непосредственно измерены.

В то же время, эффективное время релаксации Шлиомиса (5.2) имеет ясный физический смысл, поскольку эта величина, хотя бы в принципе, допускает непосредственное физическое измерение. Отмеченная выше неочевидность гипотезы Шлиомиса следует из двух фактов. Во-первых, она относится только к процессу релаксации среднего магнитного момента ансамбля, и нечего не говорит о идущей одновременно ориентационной релаксации наночастиц ансамбля. В данной работе показано, что ориентационная релаксация в жидкости конечной вязкости происходит со временем релаксации Дебая τ_B . В то же время, в системах с очень малой, в пределе, нулевой вязкостью, сильное взаимодействие вращательных и магнитных степеней свободы наночастицы может приводить к новым физическим эффектам [57].

Сопоставим теперь результаты проведенных вычислений с экспериментальными данными работ [157,158] В работе [157] измеряется УПМ ансамблей магнито- мягких наночастиц магнетита со средними диаметрами $D = 10, 14$ и 18 нм, в широком интервале частот, $f = 110 - 990$ кГц, при умеренных амплитудах поля, $H_0 \leq 200$ Э, в жидкостях различной вязкости. Теоретические оценки показывают, что при указанных амплитудах поля, для частиц столь малых диаметров приближение ЛТО полностью применимо. Причем доминирующим является Неелевский тип магнитной релаксации. Следовательно, измеренные значения УПМ не должны зависеть от вязкости жидкости, что и подтверждается в данном эксперименте. Наоборот, в работе [158] изучаются высоко анизотропные наночастицы феррита кобальта ($M_s = 420$ эме/см³, $K_{ef} = 2 \times 10^6$ эрг/см³) в жидкости с малой вязкостью $\eta = 2.94 \times 10^{-3}$ г/см/с. Интервал диаметров частиц равен $5 - 25$ нм. Поле анизотропии частиц оказывается столь большим, $H_k = 2 \times 10^6$ Ое, что при амплитуде поля $H_0 = 120 - 300$ Ое возможно лишь возбуждение вязких колебательных мод. Поэтому, в качественном согласии с проведенными

вычислениями, для частиц достаточно больших диаметров, $D > 10 - 12$ нм, измеренные значения УПМ ансамблей уменьшаются обратно пропорционально вязкости жидкости.

Глава 6 Динамика ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в жидкости во вращающемся магнитном поле

Вращающееся магнитное поле в магнитной гипертермии

В последнее время появились теоретические [179-185] и экспериментальные работы [186-189] по применению вращающегося магнитного поля для задач биомедицины, и в частности для целей магнитной гипертермии. К сожалению, измеренное в работах [187,189] значение УПМ ансамблей частиц, распределенных в вязкой жидкости, во вращающемся магнитном поле оказалось крайне малым, порядка нескольких ватт на грамм.

В то же время, в переменном магнитном поле при оптимальных условиях удельная поглощаемая мощность ансамбля суперпарамагнитных наночастиц достигает значений порядка нескольких сотен ватт на грамм [24-27]. Возможно, что геометрические и магнитные параметры частиц использованных в экспериментах [187,189], были далеки от оптимальных. Поэтому важно определить оптимальные геометрические и магнитные параметры наночастиц, а также амплитуды и частоты вращающегося магнитного поля, при которых УПМ ансамбля суперпарамагнитных наночастиц будет достаточным большим для применения в магнитной гипертермии.

С этой целью, в данной главе представлены результаты [A2] по вычислению удельной поглощаемой мощности разреженного ансамбля суперпарамагнитных частиц с одноосной анизотропией, распределенных в вязкой жидкости, во вращающемся магнитном поле. Исходная постановка задачи аналогична работе [8], с тем отличием, что внешнее магнитное поле постоянной частоты f и амплитуды H_0 предполагается равномерно вращающимся в фиксированной плоскости. Сначала поведение частицы изучается в магнито- динамическом приближении [8], в пренебрежении тепловыми флуктуациями магнитных моментов частиц. На плоскости параметров (f, H_0) выделено три области, где

реализуются различных моды движения единичного вектора намагниченности частицы $\vec{\alpha}$, и единичного директора частицы $\vec{l}$, параллельного направлению оси легкого намагничивания вращающейся наночастицы. Границы раздела этих областей, определенные сначала численно, подтверждаются затем приближенными аналитическими вычислениями.

Затем проводится вычисление УПМ разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц во вращающемся магнитном поле путем решения стохастического уравнения Ландау-Лифшица. Показано, что как и для случая переменного магнитного поля, существует оптимальный интервал диаметров частиц, в котором УПМ ансамбля достигает значений порядка 400 – 450 Вт/г при частотах вращения магнитного поля $f = 400$ кГц и умеренных амплитудах, $H_0 = 100$ Э. Проводится сравнение УПМ ансамбля в переменном и во вращающемся магнитном поле. Показано, что при одинаковых частотах и амплитудах поля УПМ ансамбля во вращающемся поле принимает оптимальные значения в существенно более широком интервале диаметров магнитных наночастиц.

Магнитодинамическое приближение

Рассмотрим сначала динамику в вязкой жидкости сферической однодоменной наночастицы достаточно большого диаметра, близкого к диаметру однодоменности. В этом случае можно пренебречь влиянием тепловых флуктуаций магнитного момента и директора частицы и описывать ее поведение во вращающемся магнитном поле в магнито- динамическом приближении [8]. Без ограничения общности можно считать, что магнитное поле постоянной частоты f и амплитуды H_0 вращается в плоскости XY декартовой системы координат, так что

$$\vec{H}_0(t) = (H_0 \cos(\omega t), H_0 \sin(\omega t), 0) \quad (6.1)$$

В пренебрежении слабым магнитным затуханием, и малым моментом инерции магнитной наночастицы, магнито - динамические уравнения движения единичных векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ в вязкой жидкости имеют вид [8]

$$\frac{\partial \vec{n}}{\partial t} = G(\vec{\alpha} \vec{n})(\vec{\alpha} - \vec{n}(\vec{\alpha} \vec{n})); \quad (6.2)$$

$$\frac{\partial \vec{\alpha}}{\partial t} = -\gamma(\vec{\alpha} \times \vec{H}_0(t)) - \gamma H_k(\vec{\alpha} \vec{n})(\vec{\alpha} \times \vec{n}), \quad (6.3)$$

где $G = K_1/3\eta$ есть константа, зависящая от вязкости жидкости η и константы одноосной магнитной анизотропии наночастицы K_1 , $H_k = 2K_1/M_s$ есть поле анизотропии, M_s есть намагниченность насыщения наночастицы.

Система уравнений (6.1) – (6.3) описывает сложную связанную динамику единичных векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ под действием вращающегося магнитного поля. Численное решение динамических уравнений (6.1) – (6.3) с малым шагом по времени в соответствии с описанной ранее процедурой [8], выявляет 3 стационарных режима движения векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ на плоскости параметров (f, H_0) . На рисунках 6.1а, 6.1б показана регулярная динамика вектора $\vec{\alpha}$ в первом и втором режимах движения, соответственно. Директор частицы $\vec{n}$ движется в этих режимах подобным же образом, но отстает от вектора $\vec{\alpha}$ на постоянный сдвиг по времени. Динамика векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ для третьей моды движения показана на рисунках 6.1в, 6.1г. Эти иллюстративные расчеты проведены для магнитных наночастиц оксида железа, с намагниченностью насыщения $M_s = 350$ эме/см³, и константой магнитной анизотропии $K = 10^5$ эрг/см³. Вязкость жидкости принята равной $\eta = 0.01$ г/(см·сек).

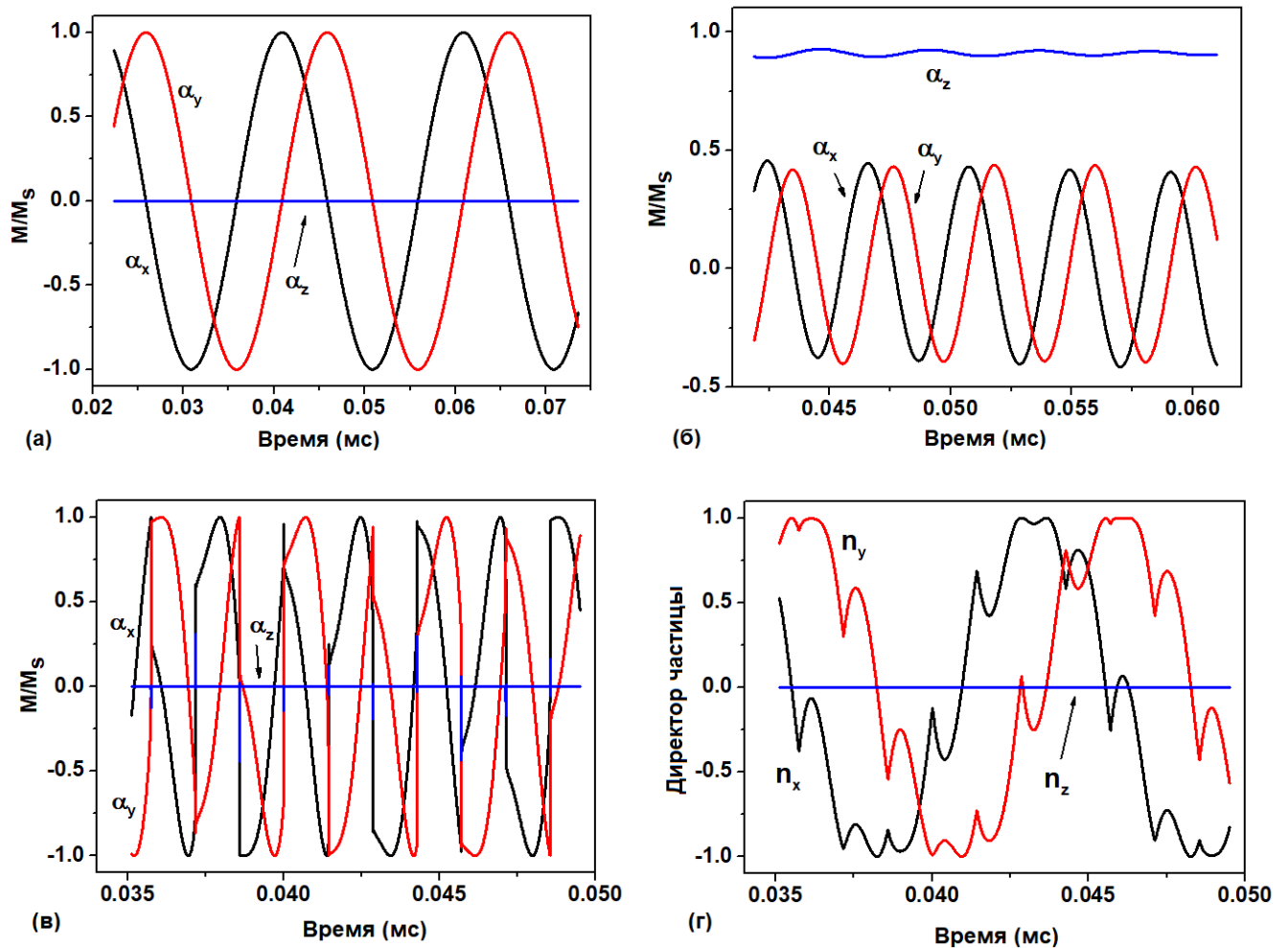


Рисунок 6.1 – Динамика единичного вектора намагниченности $\vec{\alpha}$ во вращающемся магнитном поле в магнито- динамическом приближении для различных режимов стационарного движения наночастицы в вязкой жидкости: а) первый режим, $f = 50$ кГц, $H_0 = 200$ Ое; б) второй режим, $f = 240$ кГц, $H_0 = 100$ Ое; в) и г) динамика векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ в третьем режиме, $f = 450$ кГц, $H_0 = 400$ Ое [A2].

Области существования различных магнито- динамических режимов движения I – III в зависимости от частоты и амплитуды вращающегося магнитного поля, определенные при указанных магнитных параметрах наночастицы, показаны на рисунке 6.2. Различные символы (dots) на этом рисунке показывают конкретные значения параметров (f , H_0), при которых были проведены численные расчеты. Область, расположенная ниже черной кривой на рисунке 6.2, соответствует условию $fH_0 \leq 6.25 \times 10^4$ кГц·Ое. Эта область частот и амплитуд переменного магнитного поля рекомендована по медицинским показаниям для применения в магнитной гипертермии [3,4].

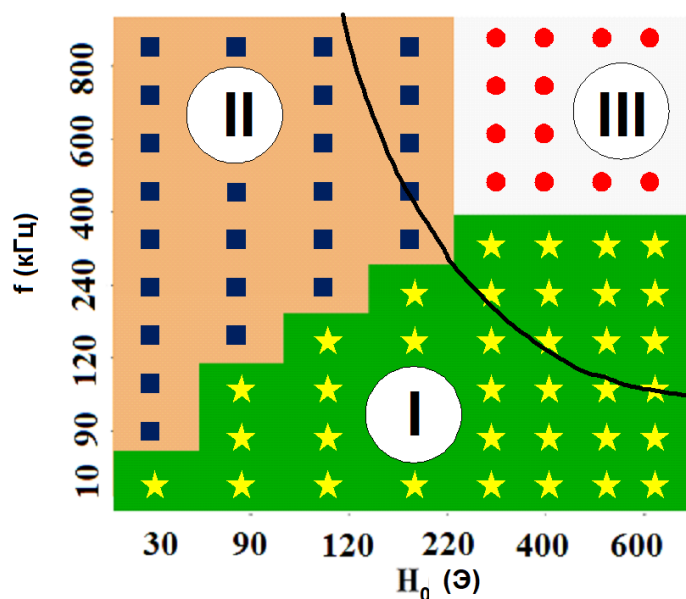


Рисунок 6.2 – Области существования различных магнито- динамических режимов движения I, II, и III единичных векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ магнитной наночастицы в зависимости от частоты и амплитуды вращающегося магнитного поля. Область Брезовича [3,4], рекомендованная по медицинским показаниям для использования в магнитной гипертермии, $fH_0 \leq 6.25 \times 10^4$ кГц·Ое, расположена ниже черной кривой [A2].

В первом режиме, который реализуется в области I на рисунке 6.2, при малых и умеренных частотах вращающегося магнитного поля, векторы $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ вращаются в унисон вокруг оси Z, с частотой вращения магнитного поля. Между векторами $\vec{\alpha}$, $\vec{n}$ и вектором магнитного поля имеются постоянные разности фаз. При этом Z - компоненты векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ в области I близки к нулю, так что вращение этих векторов происходит фактически вблизи плоскости XY. Пример такого движения для вектора $\vec{\alpha}$ показан на рисунке 6.1а.

Во втором режиме, который реализуется в области II на рисунке 6.2, оба вектора выходят из плоскости XY, так что у них появляются значительные компоненты, параллельные оси Z. Пример движения вектора $\vec{\alpha}$ в области II показан на рисунке 6.1б. Вектор $\vec{n}$ движется в области II аналогично. Проекции векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ на плоскость XY имеют постоянную разность фаз между собой и вектором магнитного поля

Наконец, в третьем режиме, который реализуется в области III на рисунке 6.2, векторы $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ возвращаются в плоскость вращения поля, но двигаются в этой плоскости с разными средними частотами. Единичный вектор намагниченности постепенно отстает от вектора магнитного поля и периодически перескакивает из одной потенциальной магнитной ямы в другую. Такое поведение компонент вектора $\vec{\alpha}$ показано на рисунке 5.1в. Как показывает рисунок 6.1г, директор частицы $\vec{n}$ также вращается вокруг оси Z с уменьшенной средней частотой, но при перескоках вектора $\vec{\alpha}$ он испытывает сложные колебательные движения.

Для подтверждения обнаруженных при численном решении особенностей динамики единичных векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ во вращающемся магнитном поле, и распространения этих результатов на широкую область параметров задачи, мы провели также аналитический анализ системы уравнений (6.1) – (6.3).

Анализ системы уравнений

Исходя из результатов численного исследования динамики векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$, показанных на рисунке 6.1, можно предположить, что зависимость от времени единичных векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ для областей I, II на рисунке 6.2 имеет вид

$$\vec{\alpha}(t) = (\sin \theta_1 \cos(\omega t - \delta_1), \sin \theta_1 \sin(\omega t - \delta_1), \cos \theta_1); \quad (6.4)$$

$$\vec{n}(t) = (\sin \theta_2 \cos(\omega t - \delta_1 - \delta_2), \sin \theta_2 \sin(\omega t - \delta_1 - \delta_2), \cos \theta_2); \quad (6.5)$$

Здесь $\omega = 2\pi f$ есть заданная угловая частота вращения вектора магнитного поля в плоскости XY. Сферические углы θ_1 и θ_2 описывают отклонение векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ от плоскости вращения магнитного поля. Угол δ_1 дает постоянный фазовый сдвиг между вектором $\vec{\alpha}$ и вектором вращающегося магнитного поля (6.4), а угол δ_2 дает постоянный фазовый сдвиг между векторами $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$. Таким образом,

неизвестными параметрами задачи являются 4 не зависящих от времени угла, θ_1 , θ_2 и δ_1 , δ_2 .

Прежде всего, заметим, что из соотношений (6.4), (6.5) следует, что скалярное произведение единичных векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ не зависит от времени

$$\xi = \vec{\alpha}(t)\vec{n}(t) = \sin \theta_1 \sin \theta_2 \cos \delta_2 + \cos \theta_1 \cos \theta_2. \quad (6.6)$$

Подставляя соотношения (6.4), (6.5) в уравнение движения директора наночастицы (6.2), находим, что это уравнение удовлетворяется при выполнении соотношений

$$\cos \theta_1 = \xi \cos \theta_2. \quad (6.7)$$

$$\omega \sin \theta_2 = G \xi \sin \theta_1 \sin \delta_2. \quad (6.8)$$

Кроме того, можно показать, что соотношения (6.4), (6.5) удовлетворяют также уравнению движения единичного вектора намагниченности (6.3) при условии выполнения соотношений

$$H_0 \sin \delta_1 = H_k \xi \sin \theta_2 \sin \delta_2. \quad (6.9)$$

$$\omega \sin \theta_1 = \gamma \cos \theta_1 (H_k \sin \theta_1 \sin^2 \delta_2 - H_0 \cos \delta_1). \quad (6.10)$$

Таким образом, искомые постоянные углы $\theta_1, \theta_2, \delta_1, \delta_2$ являются решением нелинейной системы уравнений (6.6) - (6.10).

Как показывает рисунок 6.2, при фиксированной амплитуде вращающегося поля первый режим движения реализуется в области малых частот. Для первого режима характерно малое значение z – компонент единичных векторов. При этом, если оба вектора $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ находятся в одной магнитной потенциальной яме, то их z – компоненты малы и отрицательны. Далее мы ограничимся этим случаем. Случай, когда единичные вектора $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ лежат в противоположных магнитных

потенциальных ямах отличается только знаком z – компонент единичных векторов.

Для первого режима движения систему нелинейных уравнений (6.6) - (6.10) можно проанализировать в пределе относительно малых частот. Введем малый параметр $\chi = \omega/G \ll 1$ и проведем разложение указанных уравнений по этому параметру. Тогда легко прийти к следующим соотношениям

$$\sin \delta_1 = \frac{H_k}{H_0} \chi + \dots; \quad \sin \delta_2 = \chi + \dots; \quad \theta_1 = \theta_2 = \frac{\pi}{2} + \frac{G}{\gamma H_0} \chi + \dots \quad (6.11)$$

Из соотношений (6.11) следует, что обе z -компоненты векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ малы и отрицательны, что характерно для режима стационарного движения в области I на рисунке 6.2.

Для второго режима движения z – компоненты единичных векторов положительны (если векторы $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ находятся в одной магнитной яме), и порядка единицы. Это случай реализуется при $H_0 \ll H_k$ с увеличением частоты, $\omega/G \sim 1$, $\omega/G < 1$. В этом пределе углы θ_1 и θ_2 невелики, и система уравнений (6.6) - (6.10) допускает такое решение

$$\theta_1 = \theta_2 = \frac{H_0 G}{H_k \omega} \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/G - G/\gamma H_k)^2}}; \quad \sin \delta_1 = \frac{1}{\sqrt{1 + (\omega/G - G/\gamma H_k)^2}}; \quad \sin \delta_2 = \frac{\omega}{G}. \quad (6.12)$$

Замечательно, что система уравнений (6.6) - (6.10) позволяет также приближенно аналитически оценить границы раздела между областями I – III для различных устойчивых режимов движения, показанных на Рис. 2. Заметим, что уравнения (6.6) - (6.8) не содержат переменной δ_1 . Если из уравнений (6.7), (6.8) исключить переменную ξ с помощью уравнения (6.6), то придем к соотношениям

$$\cos \delta_2 = \frac{\cos \theta_1 \sin \theta_2}{\sin \theta_1 \cos \theta_2}; \quad \sin \delta_2 = \frac{\omega \sin 2\theta_2}{G \sin 2\theta_1}. \quad (6.13)$$

Уравнение (6.13) показывает, что переменная δ_2 определяется углами θ_1, θ_2 . Более того, используя основное тригонометрическое тождество, можно связать эти углы, и выразить угол θ_1 через угол θ_2

$$\cos^2 \theta_1 = \frac{1}{2} \cos^2 \theta_2 \left(1 + \sqrt{1 - (2\omega/G)^2 \sin^2 \theta_2} \right). \quad (6.14)$$

Далее, используя уравнение (6.8), можно исключить переменную ξ из уравнения (6.11) и получить уравнение

$$\sin \delta_1 = \frac{H_k \omega \sin^2 \theta_2}{H_0 G \sin \theta_1}. \quad (6.15)$$

Таким образом, углы $\theta_1, \delta_1, \delta_2$ можно считать функциями угла θ_2 . Для угла θ_2 из уравнения (6.10) получаем определяющее уравнение

$$\frac{\omega}{\gamma H_k} \sin \theta_1 = \cos \theta_1 \left(\frac{(\omega/G)^2 \sin \theta_1 \sin^2 2\theta_2}{\sin^2 2\theta_1} - \frac{H_0}{H_k} \cos \delta_1 \right) \quad (6.16)$$

Уравнение (6.16) имеет решение при $\cos \theta_2 < 0$, $\theta_2 \approx \pi/2$, что соответствует области I на рисунке 6.2. Кроме того, оно имеет также решение и при $\cos \theta_2 > 0$, что соответствует области II на этом рисунке. Анализ решений уравнения (6.16) для первой и второй магнито-динамических мод движения частицы позволяет установить границы существования этих мод на плоскости параметров (f, H_0) , которые показаны на рисунке 6.3.

Построенное аналитическое решение описывает поведение векторов $\vec{\alpha}$ и $\vec{n}$ в областях I и II на плоскости параметров (f, H_0) , показанных на рисунке 6.2.

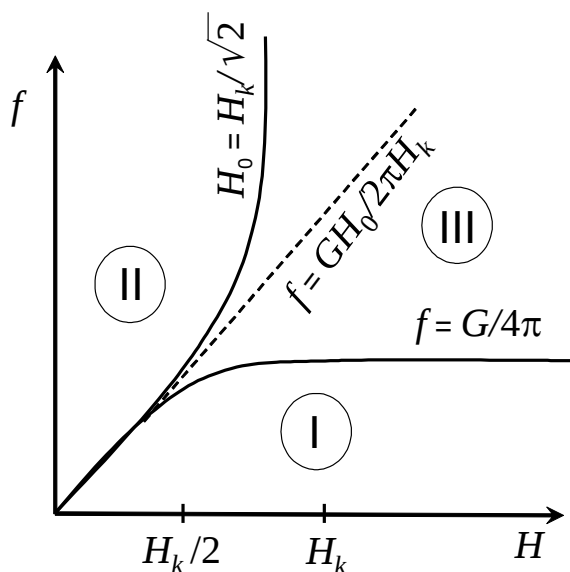


Рисунок 6.3 – Области реализации I – III различных магнито- динамических режимов движения наночастицы в вязкой жидкости во вращающемся магнитном поле, полученные при аналитическом анализе уравнений (6.1) – (6.3) [A2].

Границы раздела областей существования различных магнито- динамических мод движения частицы в вязкой жидкости во вращающемся магнитном поле, полученные в результате анализа нелинейной системы уравнений (6.1) – (6.3), показаны на рисунке 6.3. Полученные аналитические результаты находятся в прекрасном соответствии с численно определенными областями существования мод, приведенными на рисунке 6.2 для конкретных значений параметров M_s , K и η .

Удельная поглощаемая мощность во вращающемся магнитном поле

Перейдем теперь к расчету удельной мощности поглощения для разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц во вращающемся магнитном поле, с учетом тепловых флуктуаций магнитного момента и директора суперпарамагнитной наночастицы. Расчеты УПМ разреженного ансамбля наночастиц во вращающемся магнитном поле проведены путем совместного

решения стохастического уравнения Ландау – Лифшица для единичного вектора намагниченности и стохастического уравнения для директора суперпарамагнитной наночастицы [8]. Система уравнений описана во Второй главе данной работы.

Удельная поглощаемая мощность разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в магнитном поле, вращающемся с частотой f в плоскости XY, определяется интегралом

$$SAR = \frac{fM_s}{\rho} \oint (\langle \alpha_x \rangle dH_x + \langle \alpha_y \rangle dH_y), \quad (6.17)$$

где ρ есть плотность материала наночастицы. Усредненные компоненты единичного вектора намагниченности $\langle \alpha_x \rangle$ и $\langle \alpha_y \rangle$ вычисляются путем совместного решения стохастических уравнений (2.1) – (2.11) и усреднения результатов по достаточно большому числу независимых численных экспериментов, проведенных с одинаковыми магнитными наночастицами при произвольно заданных начальных условиях.

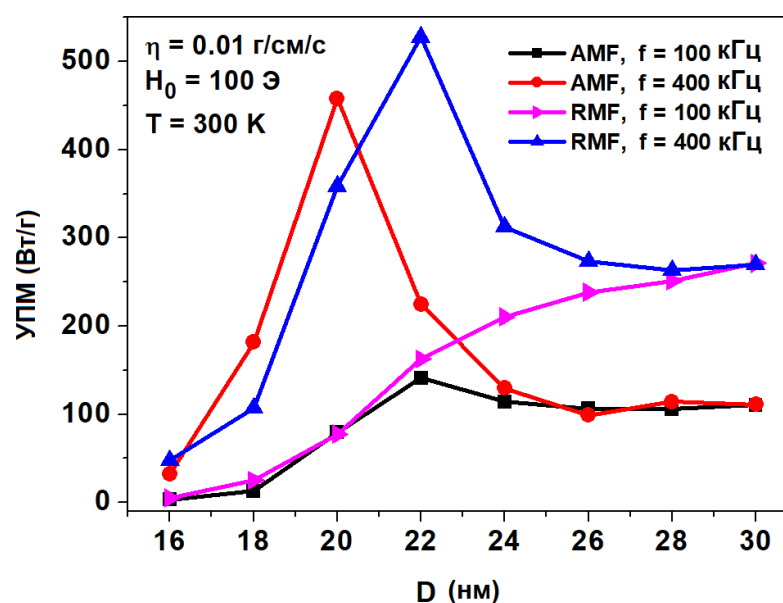


Рисунок 6.4 – Сравнение удельной мощности поглощения разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в переменном (AMF) и вращающемся магнитом

поле (RMF) в зависимости от диаметра наночастиц для двух частот, $f = 100$ и 400 кГц, при фиксированной амплитуде магнитного поля, $H_0 = 100$ Э [A2].

Прежде всего, интересно сравнить результаты расчета УПМ разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц, распределенных в вязкой жидкости, во вращающемся и в переменном магнитном поле, соответственно. В расчетах, представленных на рисунке 6.4, намагниченность насыщения наночастиц равна $M_s = 350$ эме/см³, эффективная константа магнитной анизотропии $K = 10^5$ эрг/см³, плотность $\rho = 5$ г/см³, вязкость жидкости $\eta = 0.01$ г/(см·сек), константа магнитного затухания принята равной $\kappa = 0.1$, температура среды $T = 300$ К.

Как показывает рисунок 6.4, для разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц во вращающемся магнитном поле при частоте $f = 100$ кГц УПМ монотонно увеличивается с увеличением диаметра частиц. Однако с увеличением частоты, $f = 400$ кГц, во вращающемся магнитном поле появляется достаточно узкая область оптимальных диаметров наночастиц, $D = 20 - 24$ нм, в которой УПМ достигает максимальных значений. Поведение УПМ в зависимости от диаметра наночастицы для случая переменного магнитного поля аналогично, [8].

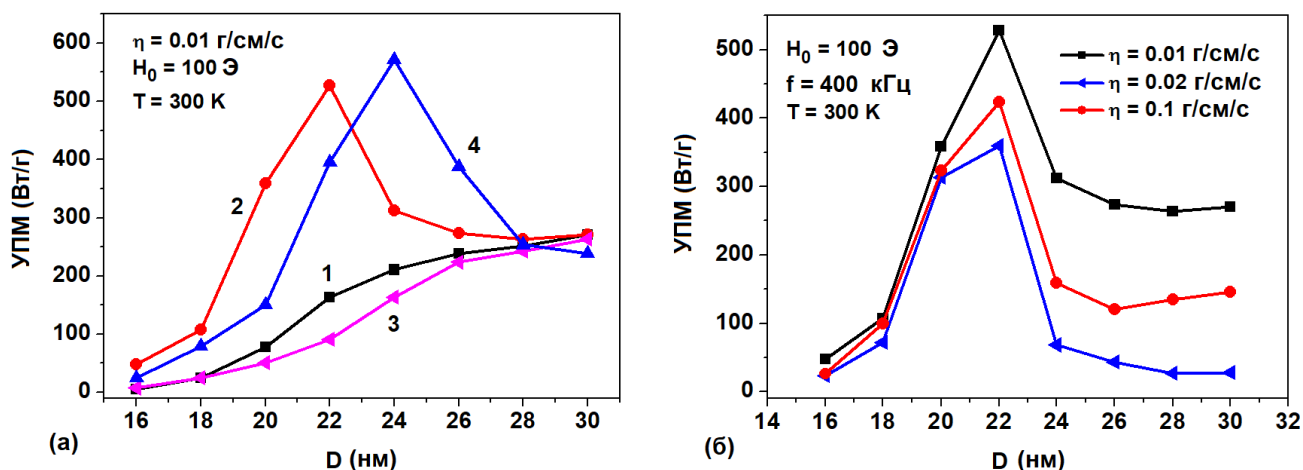


Рисунок 6.5 – а) УПМ во вращающемся магнитном поле для разреженных ансамблей суперпарамагнитных наночастиц с различным значением константы магнитной анизотропии: 1) $K = 10^5$ эрг/см³, $f = 100$ кГц, 2) $K = 10^5$ эрг/см³, $f = 400$ кГц, 3) $K = 8 \times 10^4$ эрг/см³, $f = 100$ кГц, 4) $K = 8 \times 10^4$ эрг/см³, $f = 400$ кГц. б) УПМ

ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в зависимости от вязкости жидкости [A2].

Важно отметить, однако, что как показывает рисунок 6.4, в области диаметров частиц $D > 24$ нм УПМ во вращающемся магнитном поле оказывается приблизительно в 2 раза больше, чем в переменном магнитном поле.

Для полноты исследования, мы провели также вычисления УПМ во вращающемся магнитном поле для ансамблей суперпарамагнитных наночастиц с разным значением константы магнитной анизотропии, и в жидкостях различной вязкости. Как показывает рисунок 6.5а, при небольшом уменьшении константы магнитной анизотропии характер зависимости УПМ от среднего диаметра наночастиц не меняется, но максимальное значение УПМ смещается в область больших диаметров частиц. На рисунке 6.5б представлена зависимость УПМ от среднего диаметра наночастиц в жидкостях различной вязкости. Как показывает рисунок 6.5б, область оптимальных диаметров частиц при изменении вязкости в интервале $\eta = 0.01 - 0.1$ г/(см·сек) мало меняется, но значения УПМ с увеличением вязкости уменьшаются, особенно в области относительно больших диаметров наночастиц.

Сравнение удельной поглощаемой мощности наночастиц во вращающемся магнитном поле с экспериментальными данными

Результаты численных расчетов, представленные на рисунках 6.4, 6.5 показывают, что при оптимальном выборе диаметров суперпарамагнитных наночастиц во вращающемся магнитном поле можно получить достаточно большие значения УПМ, порядка 400 – 500 Вт/г при умеренных амплитудах, $H_0 = 100$ Э, и частотах $f = 400$ кГц. Тем не менее, экспериментально измеренные в работах [187,189] значения УПМ во вращающемся магнитном поле для ансамбля наночастиц оксидов железа распределенных в вязкой жидкости оказались весьма малыми, всего порядка 1.0 – 4.0 Вт/г. Это может быть связано с малой амплитудой RMF в экспериментах [187,189]. Действительно, в работе [189]

измерялись значения УПМ ансамбля во вращающемся магнитном поле в достаточно широком интервале частот, от 100 до 800 кГц. Однако при этом амплитуда вращающегося магнитного поля принимала значения 1 или 2 кА/м, то есть не превышала значений порядка 25 Э. Как показывают проведенные нами численные расчеты, при столь малых амплитудах вращающегося магнитного поля получить заметные значения УПМ ансамбля невозможно. С другой стороны, в работе [187] измерения проводились при умеренных частотах поля, $f = 130$ и 160 кГц, но при этом амплитуда вращающегося поля составляла 4.1 кА/м, или 51.5 Э. Тем не менее, и в этом случае измеренные значения УПМ [187] оказались небольшими, менее, или порядка одного ватта на грамм. В то же время, как показывает рисунок 6.6, результаты численного моделирования, выполненного при тех же значениях частоты и амплитуды RMF, дают значения УПМ, на порядок большие по сравнению со значениями УПМ, измеренными в работе [38]. Следует заметить, что численные расчеты, представленные на рисунке 6.6, проведены для ансамбля наночастиц диаметром $D = 20$ нм. Этот диаметр близок к оптимальному диаметру для частиц с типичными магнитными параметрами оксида железа, то есть $M_s = 350$ эме/см³, $K = 10^5$ эрг/см³, $\rho = 5$ г/см³. Следовательно, можно предположить, что малые значения УПМ, измеренные в работе [187] связаны с тем, что максимум распределения наночастиц по диаметрам в этом эксперименте был далек от оптимального диаметра, $D \sim 20 - 24$ нм. С другой стороны, в согласии с результатами работы [187], вычисленные значения УПМ ансамбля во вращающемся магнитном поле оказались несколько больше соответствующих значений УПМ в переменном магнитном поле.

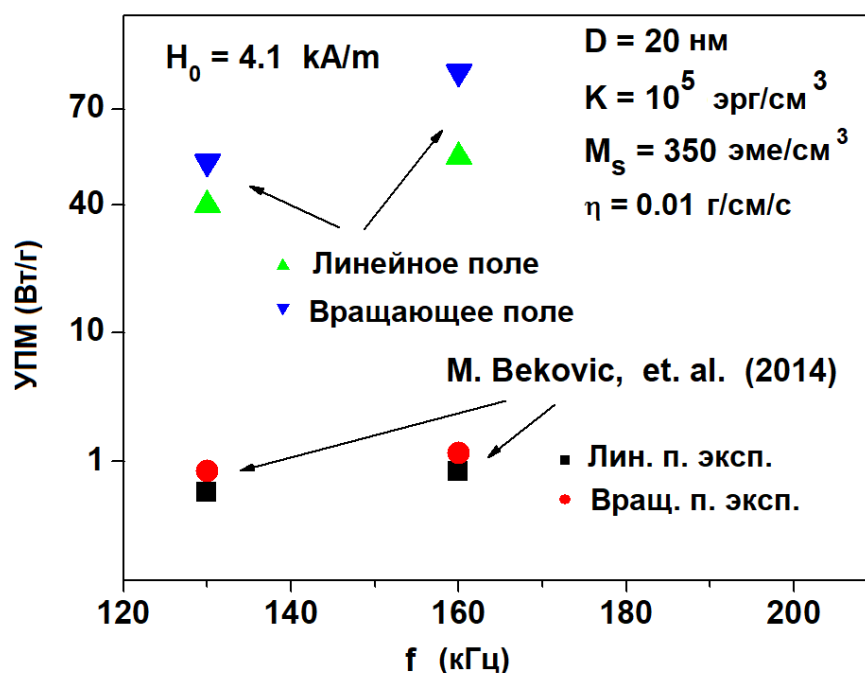


Рисунок 6.6 – Сравнение экспериментально измеренных в работе [187] значений УПМ ансамбля во вращающемся магнитном поле при частотах $f = 130$ и 160 кГц при амплитуде $H_0 = 4.1$ кА/м, с соответствующими значениями, полученными численно для разреженного ансамбля магнитных наночастиц в переменном и вращающемся магнитном поле, соответственно [A2].

Полученные результаты показывают, что для достижения достаточно высоких значений УПМ в магнитной гипертермии большое внимание следует уделять правильному выбору магнитных и геометрических параметров наночастиц, а также подбору частоты и амплитуды вращающегося, или переменного магнитного поля, воздействующего на ансамбль. Рассмотренные на рисунке 6.6 значения частоты, $f = 130 - 160$ кГц, и амплитуды, $H_0 = 4.1$ кА/м, соответствуют области I на диаграмме рисунке 6.2. В силу относительно малого значения УПМ, этот набор параметров не является оптимальным для применения в магнитной гипертермии. С целью определения оптимальных значений частоты и амплитуды вращающегося магнитного поля мы вычислили УПМ в различных точках диаграммы рисунка 6.2, оставаясь при этом в отмеченной на рисунке 5.2 области, удовлетворяющей ослабленному критерию Брезовича, $fH_0 \leq 6.25 \times 10^4$ кГц·Ое.

Как показывает рисунок 6.2, в области Брезовича существуют два магнито-динамических режима движения I, II магнитной частицы во вращающемся магнитном поле. В связи этим, интересно исследовать, какой тип динамики ансамбля магнитных частиц предпочтителен для применения в магнитной гипертермии. Для ответа на этот вопрос, мы провели расчеты УПМ для разреженного ансамбля магнитных наночастиц во вращающемся внешнем поле в двух характерных случаях: а) при заданной частоте, $f = 120$ кГц, в интервале амплитуд поля $H_0 = 50 - 550$ Э, и б) при заданной амплитуде поля $H_0 = 120$ Э в интервале частот $f = 50 - 1050$ кГц. Расчеты проведены для разреженных ансамблей наночастиц оксида железа с характерными диаметрами $D = 16, 20, 30$ нм, вязкость жидкости принята равной $\eta = 0.01$ г/(см·сек), температура среды $T = 300$ К.

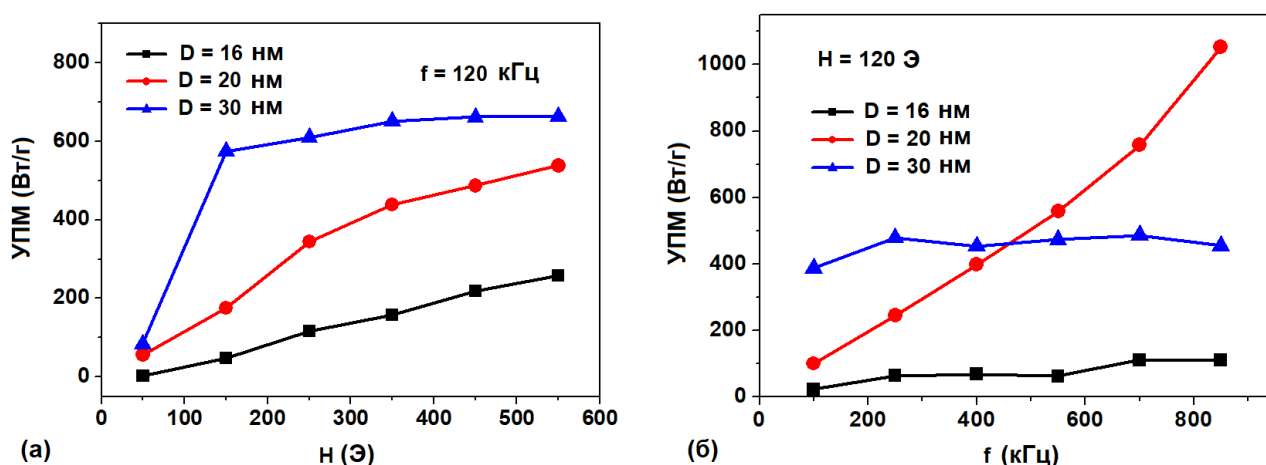


Рисунок 6.7 – а) УПМ разреженного ансамбля наночастиц оксида железа различных диаметров при фиксированной частоте вращающегося магнитного поля, $f = 120$ кГц, в зависимости от амплитуды RMF; б) то же при фиксированной амплитуде вращающегося магнитного поля, $H_0 = 120$ Э, в зависимости от частоты [A2].

Как показывает рисунок 6.7а, при фиксированной частоте $f = 120$ кГц УПМ растет с увеличением диаметра частицы и амплитуды вращающегося магнитного поля. Однако, для наночастиц максимального исследованного диаметра, $D = 30$ нм, увеличение УПМ в интервале полей $H_0 = 150 - 500$ Э незначительно. Следует также иметь в виду, что применение переменных магнитных полей большой

амплитуды требует генерации сильных электрических токов, что может быть небезопасно в условиях медицинской клиники. В связи с этим, представляется более перспективным применять в магнитной гипертермии RMF умеренной амплитуды, $H_0 = 100 - 120$ Э, но использовать частоты порядка 400 – 600 кГц. Как показывает рисунок 6.7б, В этом случае можно получить значения УПМ порядка 400 – 600 Вт/г, причем в достаточно широком интервале диаметров магнитных наночастиц, $D = 20 - 30$ нм.

Были получены численные и аналитические результаты, описывающие динамику суперпарамагнитной наночастицы в вязкой жидкости во вращающемся магнитном поле. Эта тема вызывает в последнее время значительный интерес [179-189] в связи с изучением возможности применения магнитных наночастиц в магнитной гипертермии, для лечения онкологических заболеваний. Следует отметить, что в экспериментальных работах [187,189], посвященных измерению УПМ в ансамблях суперпарамагнитных наночастиц во вращающемся магнитном поле, получены весьма малые значения УПМ, порядка нескольких ватт на грамм вещества. Однако весьма вероятно, что полученные малые значения УПМ связаны с тем, что геометрические и магнитные параметры частиц, которые использовались в экспериментах [187, 189], были далеки от оптимальных значений. Действительно, как показывают рисунки 6.4, 6.5, для наночастиц оксидов железа весьма малые значения УПМ должны наблюдаться, если диаметр частиц попадает в область размеров $D \leq 16$ нм. Кроме того, малые измеренные значения УПМ, полученные в экспериментах [187, 189], являются также следствием небольшой амплитуды RMF, использованных в этих экспериментах.

В данной работе с помощью численного моделирования определяются геометрические и магнитные параметры частиц, а также частоты и амплитуды вращающегося магнитного поля, при которых УПМ ансамбля во вращающемся магнитном поле оказывается достаточно большой для целей магнитной гипертермии.

Прежде всего, для разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц во вращающемся магнитном поле показано, что как и в случае переменного

магнитного поля [38,39], при достаточно высоких частотах существует оптимальная область диаметров наночастиц, в которой УПМ ансамбля достигает максимальных значений. Кроме того, получены достаточно большие теоретические значения УПМ в RMF, превосходящие значения УПМ в AMF при одинаковых значениях частоты и амплитуды поля. Так, в области оптимальных диаметров наночастиц оксидов железа, $D = 20 - 24$ нм получены значения УПМ в RMF порядка $400 - 450$ Вт/г при частотах 400 кГц и умеренной амплитуде вращающегося поля, $H_0 = 100$ Э. Важно отметить, что в области диаметров частиц $D > 24$ нм УПМ во вращающемся магнитном поле оказывается приблизительно в 2 раза больше, чем в переменном магнитном поле.

Показано также, что для магнитной гипертермии в RMF предпочтительно использовать поля умеренной амплитуды, $H_0 = 100$ Э, в интервале частот $400 - 600$ кГц. При этом для частиц в широкой области диаметров, $D = 20 - 30$ нм, можно получить значения УПМ порядка $400 - 600$ Вт/г

Заключение

В заключении, приведем основные выводы, полученные в диссертации:

1. Характеризация ансамблей магнитных наночастиц из магнитного сплава $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ и оксида железа Fe_3O_4 показала, что полученные методом механокавитации наночастицы обладают химически чистой поверхностью и значениями намагниченности насыщения, близкими к соответствующим значениям для исходных макрообразцов.
2. Наночастицы Fe_3O_4 , фиксированные в растворе агарозы, имеют величину УПМ $= 80 - 150$ Вт/г в поле с амплитудой 250 Э и частотой 393 кГц. Вытягивание кластеров наночастиц Fe_3O_4 в направлении внешнего магнитного поля существенно увеличивает УПМ ансамбля до 600 Вт/г.
3. При оптимальном распределении источников тепла в биологической среде необходимое распределение температуры возможно получить при УПМ $= 100 - 200$ Вт/г.
4. Теория линейного отклика применима для оценки значений УПМ ансамбля магнитных наночастиц лишь в области малых амплитуд внешнего магнитного поля, $H \leq 50$ Ое.
5. Величина УПМ для наночастиц с одноосным и кубическим типом магнитной анизотропии в жидкости определяется типом динамического режима движения единичного вектора намагниченности и директора частицы во внешнем переменном магнитном поле.
6. Установлено, что во вращающемся магнитном поле существует три режима динамики ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в вязкой жидкости, которые реализуются в зависимости от частоты и амплитуды вращающегося магнитного поля.

Список литературы

- A1. Rytov R. A. et al. Specific Absorption Rate of Fractal-like Aggregates of Magnetic Nanoparticles // *KnE Energy*. – 2018. – С. 433–440. <https://doi.org/10.18502/ken.v3i2.1848>
- A2. Usov N. A., Rytov R. A., Bautin V. A. Dynamics of superparamagnetic nanoparticles in viscous liquids in rotating magnetic fields // *Beilstein Journal of Nanotechnology*. – 2019. – Т. 10. – №. 1. – С. 2294-2303. <https://doi.org/10.3762/bjnano.10.221>
- A3. Rytov R. A., Usov N. A. A shape visualization of a magnetic anisotropy energy density of single-domain magnetic nanoparticles // *Scientific Visualization*. – 2020. – Т. 12. – №. 3. <https://doi.org/10.26583/sv.12.3.03>
- A4. Bautin V. A. Perov, N. S., Rytov, R. A., Gubanova, E. M., Usov, N. A. Magnetostatic properties of assembly of magnetic vortices // *Physica B: Condensed Matter*. – 2020. – Т. 582. – С. 411964. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2019.411964>
- A5. Usov N. A., Rytov R. A., Bautin V. A. Properties of assembly of superparamagnetic nanoparticles in viscous liquid // *Scientific Reports*. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86323-x>
- A6. Rytov R. A., Bautin V. A., Usov N. A. Towards optimal thermal distribution in magnetic hyperthermia // *Scientific Reports*. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07062-1>
- A7. Gubanova E. M., Rytov R. A., Usov N. A. Dynamics of particles with cubic magnetic anisotropy in a viscous liquid // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2022. – Т. 541. – С. 168494. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.168494>
- A8. Bautin V. A. et al. Specific absorption rate in quasispherical and elongated aggregates of magnetite nanoparticles: Experimental characterization and numerical simulation // *Ceramics International*. – 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2023.01.240>

1. Rubia-Rodríguez I. et al. Whither magnetic hyperthermia? A tentative roadmap //Materials. – 2021. – T. 14. – №. 4. – C. 706.
2. Périgo E. A. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia //Applied Physics Reviews. – 2015. – T. 2. – №. 4. – C. 041302.
3. Brezovich I. A. Low frequency hyperthermia: capacitive and ferromagnetic thermoseed methods //Med. Phys. Monogr. – 1988. – T. 16. – C. 82-111.
4. Hergt R., Dutz S. Magnetic particle hyperthermia—biophysical limitations of a visionary tumour therapy //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2007. – T. 311. – №. 1. – C. 187-192.
5. Usov N. A. Low frequency hysteresis loops of superparamagnetic nanoparticles with uniaxial anisotropy //Journal of Applied Physics. – 2010. – T. 107. – №. 12. – C. 123909.
6. Nemati Z. et al. Improving the heating efficiency of iron oxide nanoparticles by tuning their shape and size //The Journal of Physical Chemistry C. – 2018. – T. 122. – №. 4. – C. 2367-2381.
7. Unni M. et al. Thermal decomposition synthesis of iron oxide nanoparticles with diminished magnetic dead layer by controlled addition of oxygen //ACS nano. – 2017. – T. 11. – №. 2. – C. 2284-2303.
8. Usov N. A., Liubimov B. Y. Dynamics of magnetic nanoparticle in a viscous liquid: Application to magnetic nanoparticle hyperthermia //Journal of Applied Physics. – 2012. – T. 112. – №. 2. – C. 023901.
9. Soetaert F. et al. Experimental estimation and analysis of variance of the measured loss power of magnetic nanoparticles //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 1-15.
10. Pankhurst Q. A. et al. Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine //Journal of Physics D: Applied Physics. – 2009. – T. 42. – №. 22. – C. 224001.
11. Dutz S., Hergt R. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy //International Journal of Hyperthermia. – 2013. – T. 29. – №. 8. – C. 790-800.

12. Périgo E. A. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia //Applied Physics Reviews. – 2015. – T. 2. – №. 4. – C. 041302.
13. Kolosnjaj-Tabi J. et al. Biotransformations of magnetic nanoparticles in the body //Nano Today. – 2016. – T. 11. – №. 3. – C. 280-284.
14. Saritas E. U. et al. Magnetic particle imaging (MPI) for NMR and MRI researchers //Journal of Magnetic Resonance. – 2013. – T. 229. – C. 116-126.
15. Panagiotopoulos N. et al. Magnetic particle imaging: current developments and future directions //International journal of nanomedicine. – 2015. – T. 10. – C. 3097.
16. Wu L. C. et al. A review of magnetic particle imaging and perspectives on neuroimaging //American Journal of Neuroradiology. – 2019. – T. 40. – №. 2. – C. 206-212.
17. Carregal-Romero S. et al. Magnetically triggered release of molecular cargo from iron oxide nanoparticle loaded microcapsules //Nanoscale. – 2015. – T. 7. – №. 2. – C. 570-576.
18. Xin Y. et al. Recent progress on nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy //Cancer biology & medicine. – 2017. – T. 14. – №. 3. – C. 228.
19. El-Boubbou K. Magnetic iron oxide nanoparticles as drug carriers: clinical relevance //Nanomedicine. – 2018. – T. 13. – №. 8. – C. 953-971.
20. Usov N. A. Low frequency hysteresis loops of superparamagnetic nanoparticles with uniaxial anisotropy //Journal of Applied Physics. – 2010. – T. 107. – №. 12. – C. 123909.
21. Guardia P. et al. Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment //ACS nano. – 2012. – T. 6. – №. 4. – C. 3080-3091.
23. Won Y. W., Patel A. N., Bull D. A. Cell surface engineering to enhance mesenchymal stem cell migration toward an SDF-1 gradient //Biomaterials. – 2014. – T. 35. – №. 21. – C. 5627-5635.
24. Materia M. E. et al. Mesoscale assemblies of iron oxide nanocubes as heat mediators and image contrast agents //Langmuir. – 2015. – T. 31. – №. 2. – C. 808-816.

25. Ortega D. et al. High performance multicore iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: microwave synthesis, and the role of core-to-core //Nanoscale. – 2015. – T. 7. – C. 1768-1775.
26. Conde-Leboran I. et al. A single picture explains diversity of hyperthermia response of magnetic nanoparticles //The Journal of Physical Chemistry C. – 2015. – T. 119. – №. 27. – C. 15698-15706.
27. Sanz, B.; Calatayud, M. P.; Biasi, E. D.; Lima Jr., E.; Mansilla, M. V.; Zysler, R. D.; Ibarra, M. R.; Goya, G. F. Sci. Reports 2016, 6, 38733. doi: 10.1038/srep38733
28. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles //Biotechnology journal. – 2011. – T. 6. – №. 11. – C. 1342-1347.
29. Johannsen M. et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer //International Journal of Hyperthermia. – 2010. – T. 26. – №. 8. – C. 790-795.
30. Etheridge M. L. et al. Accounting for biological aggregation in heating and imaging of magnetic nanoparticles //Technology. – 2014. – T. 2. – №. 03. – C. 214-228.
31. Jeon S. et al. Quantifying intra-and extracellular aggregation of iron oxide nanoparticles and its influence on specific absorption rate //Nanoscale. – 2016. – T. 8. – №. 35. – C. 16053-16064.
32. Martinez-Boubeta C. et al. Adjustable hyperthermia response of self-assembled ferromagnetic Fe-MgO core-shell nanoparticles by tuning dipole-dipole interactions //Advanced Functional Materials. – 2012. – T. 22. – №. 17. – C. 3737-3744.
33. Branquinho L. C. et al. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia //Scientific reports. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-11.
34. Mehdaoui B. et al. Increase of magnetic hyperthermia efficiency due to dipolar interactions in low-anisotropy magnetic nanoparticles: Theoretical and experimental results //Physical Review B. – 2013. – T. 87. – №. 17. – C. 174419.
35. Landi G. T. Role of dipolar interaction in magnetic hyperthermia //Physical Review B. – 2014. – T. 89. – №. 1. – C. 014403.
36. Tan R. P., Carrey J., Respaud M. Magnetic hyperthermia properties of nanoparticles inside lysosomes using kinetic Monte Carlo simulations: Influence of key parameters

- and dipolar interactions, and evidence for strong spatial variation of heating power //Physical Review B. – 2014. – T. 90. – №. 21. – C. 214421.
37. Ruta S., Chantrell R., Hovorka O. Unified model of hyperthermia via hysteresis heating in systems of interacting magnetic nanoparticles //Scientific reports. – 2015. – T. 5. – №. 1. – C. 1-7.
38. Usov N. A., Serebryakova O. N., Tarasov V. P. Interaction effects in assembly of magnetic nanoparticles //Nanoscale research letters. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
39. Usov N. A. et al. Heating ability of magnetic nanoparticles with cubic and combined anisotropy //Beilstein Journal of Nanotechnology. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 305-314.
40. Newman J. J., Yarbrough R. B. Motions of a magnetic particle in a viscous medium //Journal of Applied Physics. – 1968. – T. 39. – №. 12. – C. 5566-5569.
41. Newman J., Yarbrough R. Theory of the motions of a fine magnetic particle in a Newtonian fluid //IEEE Transactions on Magnetism. – 1969. – T. 5. – №. 3. – C. 320-324.
42. Pankhurst Q. A. et al. Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine //Journal of Physics D: Applied Physics. – 2009. – T. 42. – №. 22. – C. 224001.
43. Faivre D. Iron oxides: from nature to applications. – John Wiley & Sons, 2016.
44. Dutz S., Hergt R. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy //International Journal of Hyperthermia. – 2013. – T. 29. – №. 8. – C. 790-800.
45. Périgo E. A. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia //Applied Physics Reviews. – 2015. – T. 2. – №. 4. – C. 041302.
46. Blanco-Andujar C. et al. High performance multi-core iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: microwave synthesis, and the role of core-to-core interactions //Nanoscale. – 2015. – T. 7. – №. 5. – C. 1768-1775.
47. Simeonidis K. et al. In-situ particles reorientation during magnetic hyperthermia application: Shape matters twice //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 1-11.

48. Sanz B. et al. In silico before in vivo: how to predict the heating efficiency of magnetic nanoparticles within the intracellular space //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 1-10.
49. Usov N. A., Serebryakova O. N., Tarasov V. P. Interaction effects in assembly of magnetic nanoparticles //Nanoscale research letters. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
50. Espinosa A. et al. Magnetic (hyper) thermia or photothermia? Progressive comparison of iron oxide and gold nanoparticles heating in water, in cells, and in vivo //Advanced Functional Materials. – 2018. – T. 28. – №. 37. – C. 1803660.
51. Usov N. A., Nesmeyanov M. S., Tarasov V. P. Magnetic vortices as efficient nano heaters in magnetic nanoparticle hyperthermia //Scientific reports. – 2018. – T. 8. – №. 1. – C. 1-9.
52. Engelmann U. M. et al. Predicting size-dependent heating efficiency of magnetic nanoparticles from experiment and stochastic Néel-Brown Langevin simulation //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – T. 471. – C. 450-456.
53. Usov N. A. et al. Heating ability of magnetic nanoparticles with cubic and combined anisotropy //Beilstein Journal of Nanotechnology. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 305-314.
54. Kumar C. S. S. R. (ed.). Microfluidic devices in nanotechnology: applications. – John Wiley & Sons, 2010.
55. Sun S., Zeng H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles //Journal of the American Chemical Society. – 2002. – T. 124. – №. 28. – C. 8204-8205.
56. Martinez-Boubeta C. et al. Learning from nature to improve the heat generation of iron-oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia applications //Scientific reports. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-8.
57. Kucheryavy P. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles with variable size and an iron oxidation state as prospective imaging agents //Langmuir. – 2013. – T. 29. – №. 2. – C. 710-716.
58. Baumgartner J. et al. Nucleation and growth of magnetite from solution //Nature materials. – 2013. – T. 12. – №. 4. – C. 310-314.

59. Bautin V. A. et al. Magnetic properties of polycrystalline cobalt nanoparticles //AIP Advances. – 2017. – T. 7. – №. 4. – C. 045103.
60. Kabashin A. V., Meunier M. Synthesis of colloidal nanoparticles during femtosecond laser ablation of gold in water //Journal of Applied Physics. – 2003. – T. 94. – №. 12. – C. 7941-7943.
61. Kabashin A. V. et al. Nanofabrication with pulsed lasers //Nanoscale research letters. – 2010. – T. 5. – №. 3. – C. 454-463.
62. Dell'Aglia M. et al. Mechanisms and processes of pulsed laser ablation in liquids during nanoparticle production //Applied Surface Science. – 2015. – T. 348. – C. 4-9.
63. Maximova K. et al. Size-controllable synthesis of bare gold nanoparticles by femtosecond laser fragmentation in water //Nanotechnology. – 2015. – T. 26. – №. 6. – C. 065601.
64. Zhang D., Gokce B., Barcikowski S. Laser synthesis and processing of colloids: fundamentals and applications //Chemical reviews. – 2017. – T. 117. – №. 5. – C. 3990-4103.
65. Brennen C. E. New York Oxford Oxford University Press. – 1995.
66. Vyas B., Preece C. M. Cavitation erosion of face centered cubic metals //Metallurgical Transactions A. – 1977. – T. 8. – №. 6. – C. 915-923.
67. Fortes Patella R., Reboud J. L. A new approach to evaluate the cavitation erosion power. – 1998.
68. Bogachev I. N. Cavitation Failure and Cavitation-Resistant Alloys //Metallurgiya, Mos. – 1972.
69. Giordano M. A., Gutierrez G., Rinaldi C. Fundamental solutions to the bioheat equation and their application to magnetic fluid hyperthermia //International Journal of Hyperthermia. – 2010. – T. 26. – №. 5. – C. 475-484.
70. Hedayati M. et al. The effect of cell cluster size on intracellular nanoparticle-mediated hyperthermia: is it possible to treat microscopic tumors? //Nanomedicine. – 2013. – T. 8. – №. 1. – C. 29-41.
71. Andreozzi A. et al. Modeling heat transfer in tumors: a review of thermal therapies //Annals of biomedical engineering. – 2019. – T. 47. – №. 3. – C. 676-693.

72. Astefanoaei I., Stancu A. A computational study of the bioheat transfer in magnetic hyperthermia cancer therapy //Journal of Applied Physics. – 2019. – T. 125. – №. 19. – C. 194701.
73. Cervadoro A. et al. Design maps for the hyperthermic treatment of tumors with superparamagnetic nanoparticles //PloS one. – 2013. – T. 8. – №. 2. – C. e57332.
74. Nabil M., Decuzzi P., Zunino P. Modelling mass and heat transfer in nano-based cancer hyperthermia //Royal Society open science. – 2015. – T. 2. – №. 10. – C. 150447.
75. Orndorff C. et al. Thermal analysis in a triple-layered skin structure with embedded vasculature, tumor, and gold nanoshells //International Journal of Heat and Mass Transfer. – 2017. – T. 111. – C. 677-695.
76. Guardia P. et al. Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment //ACS nano. – 2012. – T. 6. – №. 4. – C. 3080-3091.
77. Muela A. et al. Optimal parameters for hyperthermia treatment using biomineralized magnetite nanoparticles: theoretical and experimental approach //The Journal of Physical Chemistry C. – 2016. – T. 120. – №. 42. – C. 24437-24448.
78. Nemati Z. et al. Improving the heating efficiency of iron oxide nanoparticles by tuning their shape and size //The Journal of Physical Chemistry C. – 2018. – T. 122. – №. 4. – C. 2367-2381.
79. Sanz B. et al. In silico before in vivo: how to predict the heating efficiency of magnetic nanoparticles within the intracellular space //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 1-10.
80. Di Corato R. et al. Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment for different nanoparticle designs //Biomaterials. – 2014. – T. 35. – №. 24. – C. 6400-6411.
81. Jeon S. et al. Quantifying intra-and extracellular aggregation of iron oxide nanoparticles and its influence on specific absorption rate //Nanoscale. – 2016. – T. 8. – №. 35. – C. 16053-16064.

82. Branquinho L. C. et al. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia //Scientific reports. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-11.
83. Usov N. A., Serebryakova O. N., Tarasov V. P. Interaction effects in assembly of magnetic nanoparticles //Nanoscale research letters. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
84. Usov N. A. et al. Heating ability of magnetic nanoparticles with cubic and combined anisotropy //Beilstein Journal of Nanotechnology. – 2019. – T. 10. – №. 1. – C. 305-314.
85. Lartigue L. et al. Biodegradation of iron oxide nanocubes: high-resolution in situ monitoring //Acs Nano. – 2013. – T. 7. – №. 5. – C. 3939-3952.
86. Béalle G. et al. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia //Langmuir. – 2012. – T. 28. – №. 32. – C. 11834-11842.
87. Cristofolini L. et al. Hybrid polyelectrolyte/Fe₃O₄ nanocapsules for hyperthermia applications //Acs Applied Materials & Interfaces. – 2016. – T. 8. – №. 38. – C. 25043-25050.
88. Liu X. L. et al. Magnetic nanoparticle-loaded polymer nanospheres as magnetic hyperthermia agents //Journal of Materials Chemistry B. – 2014. – T. 2. – №. 1. – C. 120-128.
89. Zyuzin M. V. et al. Confining iron oxide nanocubes inside submicrometric cavities as a key strategy to preserve magnetic heat losses in an intracellular environment //ACS applied materials & interfaces. – 2019. – T. 11. – №. 45. – C. 41957-41971.
90. McIntosh R. L., Anderson V. A comprehensive tissue properties database provided for the thermal assessment of a human at rest //Biophysical Reviews and Letters. – 2010. – T. 5. – №. 03. – C. 129-151.
91. Ashammakhi N. et al. Minimally invasive and regenerative therapeutics //Advanced Materials. – 2019. – T. 31. – №. 1. – C. 1804041.
92. Mehdaoui B. et al. Large specific absorption rates in the magnetic hyperthermia properties of metallic iron nanocubes //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2010. – T. 322. – №. 19. – C. L49-L52.

93. Di Corato R. et al. Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment for different nanoparticle designs //Biomaterials. – 2014. – T. 35. – №. 24. – C. 6400-6411.
94. Sanz B. et al. In Silico before. – 2016.
95. Etheridge M. L. et al. Accounting for biological aggregation in heating and imaging of magnetic nanoparticles //Technology. – 2014. – T. 2. – №. 03. – C. 214-228.
96. Jeon S. et al. Quantifying intra-and extracellular aggregation of iron oxide nanoparticles and its influence on specific absorption rate //Nanoscale. – 2016. – T. 8. – №. 35. – C. 16053-16064.
97. Branquinho L. C. et al. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia //Scientific reports. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-11.
98. Usov N. A., Serebryakova O. N., Tarasov V. P. Interaction effects in assembly of magnetic nanoparticles //Nanoscale research letters. – 2017. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
99. Soukup D. et al. In situ measurement of magnetization relaxation of internalized nanoparticles in live cells. ACS Nano 9, 231–240. – 2015.
100. Fortin J. P. et al. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia //Journal of the american chemical society. – 2007. – T. 129. – №. 9. – C. 2628-2635.
101. Mehdaoui B. et al. Large specific absorption rates in the magnetic hyperthermia properties of metallic iron nanocubes //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2010. – T. 322. – №. 19. – C. L49-L52.
102. Guardia P. et al. Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment //ACS nano. – 2012. – T. 6. – №. 4. – C. 3080-3091.
103. Boskovic M. et al. Influence of size distribution and field amplitude on specific loss power //Journal of Applied Physics. – 2015. – T. 117. – №. 10. – C. 103903.
104. Soetaert F. et al. Experimental estimation and analysis of variance of the measured loss power of magnetic nanoparticles //Scientific reports. – 2017. – T. 7. – №. 1. – C. 1-15.

105. Cabrera D. et al. Unraveling viscosity effects on the hysteresis losses of magnetic nanocubes //Nanoscale. – 2017. – T. 9. – №. 16. – C. 5094-5101.
106. Nemati Z. et al. Improving the heating efficiency of iron oxide nanoparticles by tuning their shape and size //The Journal of Physical Chemistry C. – 2018. – T. 122. – №. 4. – C. 2367-2381.
107. Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field //Journal of magnetism and magnetic materials. – 2002. – T. 252. – C. 370-374.
108. Mamiya H., Jeyadevan B. Hyperthermic effects of dissipative structures of magnetic nanoparticles in large alternating magnetic fields //Scientific reports. – 2011. – T. 1. – №. 1. – C. 1-7.
109. Taukulis R., Cēbers A. Coupled stochastic dynamics of magnetic moment and anisotropy axis of a magnetic nanoparticle //Physical Review E. – 2012. – T. 86. – №. 6. – C. 061405.
110. Raikher Y. L., Stepanov V. I. Physical aspects of magnetic hyperthermia: Low-frequency ac field absorption in a magnetic colloid //Journal of magnetism and magnetic materials. – 2014. – T. 368. – C. 421-427.
111. Lima E. et al. Relaxation time diagram for identifying heat generation mechanisms in magnetic fluid hyperthermia //Journal of nanoparticle research. – 2014. – T. 16. – №. 12. – C. 1-11.
112. Jonasson C. et al. Modelling the effect of different core sizes and magnetic interactions inside magnetic nanoparticles on hyperthermia performance //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – T. 477. – C. 198-202.
113. Yoshida T. et al. Effect of viscosity on the AC magnetization of magnetic nanoparticles under different AC excitation fields //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – T. 471. – C. 334-339.
114. Usov N. A., Liubimov B. Y. Dynamics of magnetic nanoparticle in a viscous liquid: Application to magnetic nanoparticle hyperthermia //Journal of Applied Physics. – 2012. – T. 112. – №. 2. – C. 023901.
115. Usadel K. D., Usadel C. Dynamics of magnetic single domain particles embedded in a viscous liquid //Journal of Applied Physics. – 2015. – T. 118. – №. 23. – C. 234303.

116. Reeves D. B., Weaver J. B. Combined Néel and Brown rotational Langevin dynamics in magnetic particle imaging, sensing, and therapy //Applied physics letters. – 2015. – T. 107. – №. 22. – C. 223106.
117. Weizenecker J. The fokker–planck equation for coupled brown–néel-rotation //Physics in Medicine & Biology. – 2018. – T. 63. – №. 3. – C. 035004.
118. Spector P. E. et al. The dimensionality of counterproductivity: Are all counterproductive behaviors created equal? //Journal of vocational behavior. – 2006. – T. 68. – №. 3. – C. 446-460.
119. Engelmann U. M. et al. Predicting size-dependent heating efficiency of magnetic nanoparticles from experiment and stochastic Néel-Brown Langevin simulation //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – T. 471. – C. 450-456.
120. Shasha C., Krishnan K. M. Nonequilibrium dynamics of magnetic nanoparticles with applications in biomedicine //Advanced Materials. – 2021. – T. 33. – №. 23. – C. 1904131.
121. Suwa M., Uotani A., Tsukahara S. Alignment and small oscillation of superparamagnetic iron oxide nanoparticle in liquid under alternating magnetic field //Journal of Applied Physics. – 2019. – T. 125. – №. 12. – C. 123901.
122. Suwa M., Uotani A., Tsukahara S. Magnetic and viscous modes for physical rotation of magnetic nanoparticles in liquid under oscillating magnetic field //Applied Physics Letters. – 2020. – T. 116. – №. 26. – C. 262403.
123. Chikazumi S. Physics of Magnetism John Wiley //New York. – 1964.
124. W.F. Brown, Jr., Micromagnetics. New York – London: Wiley-Interscience, 1963.
125. Aharoni A. et al. Introduction to the Theory of Ferromagnetism. – Clarendon Press, 2000. – T. 109.
126. Brown Jr W. F. Thermal fluctuations of a single-domain particle //Physical review. – 1963. – T. 130. – №. 5. – C. 1677.
127. Landau L. D. et al. Electrodynamics of continuous media. – elsevier, 2013. – T. 8.
128. A. I. Akhiezer, V. G. Baryakhtar, and S. V. Peletminskii, Spin Waves. Amsterdam: North-Holland, 1968.

129. Coffey W., Kalmykov Y. P. The Langevin equation: with applications to stochastic problems in physics, chemistry and electrical engineering. – World Scientific, 2012. – T. 27.
130. Coffey W. T., Kalmykov Y. P. Inertial effects in the complex magnetic susceptibility of a ferrofluid in the presence of a dc bias field //Journal of magnetism and magnetic materials. – 1996. – T. 164. – №. 1-2. – C. 133-142.
131. Usov N. A., Peschany S. E. Magnetization curling in a fine cylindrical particle //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 1993. – T. 118. – №. 3. – C. L290-L294.
132. Usov N. A., Grebenshchikov Y. B. Micromagnetics of small ferromagnetic particles //Magnetic nanoparticles. – 2009. – C. 303-347.
133. Brown Jr W. F. The fundamental theorem of fine-ferromagnetic-particle theory //Journal of Applied Physics. – 1968. – T. 39. – №. 2. – C. 993-994.
134. Aharoni A. Elongated single-domain ferromagnetic particles //Journal of applied physics. – 1988. – T. 63. – №. 12. – C. 5879-5882.
135. Usov N. A., Tucker J. W. Non uniform equilibrium micromagnetic structures in small ellipsoidal particles //Materials Science Forum. – Trans Tech Publications Ltd., Zurich-Uetikon, Switzerland, 2001. – T. 373. – C. 429-432.
136. Bautin V. A. et al. Cavitation assisted production of assemblies of magnetic nanoparticles of high chemical purity //JOM. – 2020. – T. 72. – №. 1. – C. 509-516.
136. S. Chikazumi, Physics of Magnetism, Wiley, New York, 1964.
137. W.F. Brown, Micromagnetics, Wiley-Interscience, New York - London, 1963.
138. A. Aharoni, Introduction to the Theory of Ferromagnetism, Clarendon Press, Oxford, 1996.
139. Gans R. Über das magnetische Verhalten isotroper Ferromagnetika //Annalen der Physik. – 1932. – T. 407. – №. 1. – C. 28-44.
140. Johnson Jr C. E., Brown Jr W. F. Theoretical magnetization curves for particles with cubic anisotropy //Journal of Applied Physics. – 1961. – T. 32. – №. 3. – C. S243-S244.

141. Usov N. A., Peschany S. E. Theoretical hysteresis loops for single-domain particles with cubic anisotropy //Journal of magnetism and magnetic materials. – 1997. – T. 174. – №. 3. – C. 247-260.
142. Nemati Z. et al. Improving the heating efficiency of iron oxide nanoparticles by tuning their shape and size //The Journal of Physical Chemistry C. – 2018. – T. 122. – №. 4. – C. 2367-2381.
143. Dutz S., Hergt R. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy //International Journal of Hyperthermia. – 2013. – T. 29. – №. 8. – C. 790-800.
144. Dutz S., Hergt R. Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy? //Nanotechnology. – 2014. – T. 25. – №. 45. – C. 452001.
145. Périgo E. A. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia //Applied Physics Reviews. – 2015. – T. 2. – №. 4. – C. 041302.
146. Blanco-Andujar C., Teran F. J., Ortega D. Current outlook and perspectives on nanoparticle-mediated magnetic hyperthermia //Iron oxide nanoparticles for biomedical applications. – Elsevier, 2018. – C. 197-245.
147. Rubia-Rodríguez I. et al. Whither magnetic hyperthermia? A tentative roadmap //Materials. – 2021. – T. 14. – №. 4. – C. 706.
148. Alphandery E. et al. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy //ACS nano. – 2011. – T. 5. – №. 8. – C. 6279-6296.
149. Kobayashi T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles //Biotechnology journal. – 2011. – T. 6. – №. 11. – C. 1342-1347.
150. Le Fèvre R. et al. Enhanced antitumor efficacy of biocompatible magnetosomes for the magnetic hyperthermia treatment of glioblastoma //Theranostics. – 2017. – T. 7. – №. 18. – C. 4618.
151. Johannsen M. et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique //International journal of hyperthermia. – 2005. – T. 21. – №. 7. – C. 637-647.

152. van Landeghem F. K. H. et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles //Biomaterials. – 2009. – T. 30. – №. 1. – C. 52-57.
153. Mehdaoui B. et al. Optimal size of nanoparticles for magnetic hyperthermia: a combined theoretical and experimental study //Advanced Functional Materials. – 2011. – T. 21. – №. 23. – C. 4573-4581.
154. Glaria A. et al. Silica coated iron nanoparticles: synthesis, interface control, magnetic and hyperthermia properties //RSC advances. – 2018. – T. 8. – №. 56. – C. 32146-32156.
155. Usov N. A. Low frequency hysteresis loops of superparamagnetic nanoparticles with uniaxial anisotropy //Journal of Applied Physics. – 2010. – T. 107. – №. 12. – C. 123909.
156. Carrey J., Mehdaoui B., Respaud M. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization //Journal of applied physics. – 2011. – T. 109. – №. 8. – C. 083921.
157. Avolio M. et al. In-gel study of the effect of magnetic nanoparticles immobilization on their heating efficiency for application in Magnetic Fluid Hyperthermia //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – T. 471. – C. 504-512.
158. Torres T. E. et al. The relevance of Brownian relaxation as power absorption mechanism in Magnetic Hyperthermia //Scientific reports. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 1-11.
159. Respaud M. Magnetization process of noninteracting ferromagnetic cobalt nanoparticles in the superparamagnetic regime: Deviation from Langevin law //Journal of applied physics. – 1999. – T. 86. – №. 1. – C. 556-561.
160. Shliomis M. I. Magnetic fluids //Soviet Physics Uspekhi. – 1974. – T. 17. – №. 2. – C. 153.
161. Debye P. Polar molecules, the chemical catalog company //Inc., New York. – 1929. – C. 77-108.

162. Brown Jr W. F. Thermal fluctuations of a single-domain particle //Physical review. – 1963. – T. 130. – №. 5. – C. 1677.
163. Usov N. A., Grebenshchikov Y. B. Micromagnetics of small ferromagnetic particles //Magnetic nanoparticles. – 2009. – C. 303-347.
164. Shi G. et al. Enhanced specific loss power from Resovist® achieved by aligning magnetic easy axes of nanoparticles for hyperthermia //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2019. – T. 473. – C. 148-154.
165. Ranoo S. et al. Enhancement in hyperthermia efficiency under in situ orientation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in dispersions //Applied Physics Letters. – 2019. – T. 115. – №. 4. – C. 043102.
166. Martinez-Boubeta C. et al. Learning from nature to improve the heat generation of iron-oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia applications //Scientific reports. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 1-8.
167. Serantes D. et al. Multiplying magnetic hyperthermia response by nanoparticle assembling //The Journal of Physical Chemistry C. – 2014. – T. 118. – №. 11. – C. 5927-5934.
168. Simeonidis K. et al. In-situ particles reorientation during magnetic hyperthermia application: Shape matters twice //Scientific reports. – 2016. – T. 6. – №. 1. – C. 1-11.
169. Asensio J. M. et al. To heat or not to heat: a study of the performances of iron carbide nanoparticles in magnetic heating //Nanoscale. – 2019. – T. 11. – №. 12. – C. 5402-5411.
170. Usov N. A., Gubanova E. M. Application of magnetosomes in magnetic hyperthermia //Nanomaterials. – 2020. – T. 10. – №. 7. – C. 1320.
171. Landau L. D. et al. Electrodynamics of continuous media. – elsevier, 2013. – T. 8.
172. Gudoshnikov S. A. et al. The influence of a demagnetizing field on hysteresis losses in a dense assembly of superparamagnetic nanoparticles //Journal of magnetism and magnetic materials. – 2012. – T. 324. – №. 22. – C. 3690-3694.
173. Gudoshnikov S. A. et al. AC magnetic technique to measure specific absorption rate of magnetic nanoparticles //Journal of superconductivity and novel magnetism. – 2013. – T. 26. – №. 4. – C. 857-860.

174. Usov N. A., Liubimov B. Y. Magnetic nanoparticle motion in external magnetic field //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2015. – T. 385. – C. 339-346.
175. García-Palacios J. L., Lázaro F. J. Langevin-dynamics study of the dynamical properties of small magnetic particles //Physical Review B. – 1998. – T. 58. – №. 22. – C. 14937.
176. Scholz W., Schrefl T., Fidler J. Micromagnetic simulation of thermally activated switching in fine particles //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2001. – T. 233. – №. 3. – C. 296-304.
177. Kalmykov Y. P., Coffey W. T., Titov S. V. Thermally activated escape rate for a Brownian particle in a double-well potential for all values of the dissipation //The Journal of chemical physics. – 2006. – T. 124. – №. 2. – C. 024107.
178. Landau L. D., Lifshitz E. M. Fluid Mechanics: Landau and Lifshitz: Course of Theoretical Physics, Volume 6. – Elsevier, 2013. – T. 6.
179. Cēbers A., Ozols M. Dynamics of an active magnetic particle in a rotating magnetic field //Physical Review E. – 2006. – T. 73. – №. 2. – C. 021505.
180. Denisov S. I., Lyutyy T. V., Hänggi P. Magnetization of nanoparticle systems in a rotating magnetic field //Physical review letters. – 2006. – T. 97. – №. 22. – C. 227202.
181. Denisov S. I. et al. Dynamical and thermal effects in nanoparticle systems driven by a rotating magnetic field //Physical Review B. – 2006. – T. 74. – №. 10. – C. 104406.
182. Yoshida T. et al. Magnetic fluid dynamics in a rotating magnetic field //Journal of Applied Physics. – 2012. – T. 111. – №. 5. – C. 053901.
183. Lyutyy T. V. et al. Rotational properties of ferromagnetic nanoparticles driven by a precessing magnetic field in a viscous fluid //Physical Review E. – 2015. – T. 92. – №. 4. – C. 042312.
184. Usadel K. D. Dynamics of magnetic nanoparticles in a viscous fluid driven by rotating magnetic fields //Physical Review B. – 2017. – T. 95. – №. 10. – C. 104430.
185. Iszály Z. et al. Efficiency of magnetic hyperthermia in the presence of rotating and static fields //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2018. – T. 466. – C. 452-462.

186. Dieckhoff J. et al. Protein detection with magnetic nanoparticles in a rotating magnetic field //Journal of Applied Physics. – 2014. – T. 115. – №. 2. – C. 024701.
187. Beković M. et al. A comparison of the heating effect of magnetic fluid between the alternating and rotating magnetic field //Journal of magnetism and Magnetic Materials. – 2014. – T. 355. – C. 12-17.
188. Egolf P. W. et al. Hyperthermia with rotating magnetic nanowires inducing heat into tumor by fluid friction //Journal of Applied Physics. – 2016. – T. 120. – №. 6. – C. 064304.
189. Beković M. et al. Magnetic fluids' heating power exposed to a high-frequency rotating magnetic field //Advances in Materials Science and Engineering. – 2018. – T. 2018.
190. Brown Jr W. F. Thermal fluctuations of a single-domain particle //Physical review. – 1963. – T. 130. – №. 5. – C. 1677.
191. Garcia-Palacios, J. L.; Lazaro, F. J. Phys. Rev. B. 1998, 58, 14937-14958.
doi: 10.1103/PhysRevB.58.14937
192. Scholz W., Schrefl T., Fidler J. Micromagnetic simulation of thermally activated switching in fine particles //Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2001. – T. 233. – №. 3. – C. 296-304.