

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук

Николай Александрович Усов

Москва –2023

**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 удельной поглощаемой мощностью (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 ограничена 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. Однако, ансамбли магнитных наночастиц полученные в результате химического синтеза имеют широкое распределение по диаметрам. Для того чтобы попасть в оптимальное окно диаметров, где поглощение энергии переменного магнитного поля максимально, 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 методы, основанные на физических процессах, позволяющих получить наноразмерную фракцию частиц, такие как лазерная абляция [8] и механокавитация [А4]. Последний метод 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 [А4].

Традиционно, УПМ разреженного ансамбля магнитных наночастиц измеряется в вязкой жидкости, например, в воде [9]. В вязкой среде взаимодействие магнитных и механических степеней свободы порождает сложную динамику частиц с кубическим, либо одноосным типом магнитной анизотропии [А2,А5,А7]. 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 [А1, А6].

**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  $Fe_{73}Co_{27}$ , 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  $Fe_{73}Co_{27}$  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  $Fe_{73}Co_{27}$  и оксида железа  $Fe_3O_4$ . Полученные частицы обладают химически чистой поверхностью и высокими значениями намагниченности насыщения, близкими к соответствующим значениям для 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 УПМ = 100 – 200 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  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и  $\text{Fe}_{73}\text{Co}_{27}$ , обладающие химически чистой поверхностью и рекордно высокими значениями намагниченности насыщения.

3. 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» (НМММ- 2021), Москва, 1 - 8 Июля 2021.
4. Е.М. Губанова, Р.А. Рытов, 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» (НМММ- 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.

Объем и структура диссертации:

### Содержание работы

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость результатов. Изложены основные положения, выносимые на защиту, приводится список публикаций и сведения об апробации работы.

**Глава 1** содержит краткий литературный обзор по теме диссертации. Обсуждаются текущие проблемы, связанные с применением ансамблей магнитных наночастиц в магнитной гипертермии и биомедицине.

**Глава 2** посвящена описанию математической модели динамики намагниченности в ансамбле магнитных наночастиц.

Динамика единичного вектора намагниченности  $\vec{\alpha}_i$   $i$ -й однодоменной наночастицы ансамбля определяется стохастическим уравнением Ландау-Лифшица [9]

$$\frac{\partial \vec{\alpha}_i}{\partial t} = -\gamma_1 \vec{\alpha}_i \times (\vec{H}_{ef,i} + \vec{H}_{th,i}) - \kappa \gamma_1 \vec{\alpha}_i \times (\vec{\alpha}_i \times (\vec{H}_{ef,i} + \vec{H}_{th,i})), \quad i = 1, 2, \dots, N_p, \quad (1)$$

где  $\gamma$  - гиромагнитное отношение,  $\kappa$  - феноменологический параметр затухания,  $\gamma_1 = \gamma/(1+\kappa^2)$ ,  $\vec{H}_{ef,i}$  есть эффективное магнитное поле и  $\vec{H}_{th,i}$  - тепловое поле. Эффективное магнитное поле, действующее на отдельную наночастицу, можно вычислить как производную от полной энергии кластера

$$\vec{H}_{ef,i} = -\frac{\partial W}{\partial \vec{\alpha}_i}, \quad (2)$$

где  $V$  есть объем наночастицы.

Полная магнитная энергия системы  $W = W_a + W_z + W_m$  представляет из себя сумму энергии магнитной анизотропии  $W_a$ , энергии Зеемана  $W_z$  частиц во внешнем магнитном поле и энергии магнитодипольного взаимодействия частиц  $W_m$ .

Для наночастиц с одноосной магнитной анизотропией энергия магнитокристаллической анизотропии определяется формулой [A3]

$$W_a = -K_1 V \sum_{i=1}^{N_p} (\vec{\alpha}_i \cdot \vec{n}_i)^2, \quad (3)$$

где  $n_i$  - единичный вектор, определяющий пространственную ориентацию оси легкой анизотропии  $i$ -й частицы,  $K_1$  - константа одноосной магнитной анизотропии. В случае частиц с кубической анизотропией вклад  $W_a$  заменяется соответствующей формулой [A3].

Энергия Зеемана  $W_z$  для ансамбля частиц во внешнем переменном магнитном поле  $\vec{H}_0 \sin(\omega t)$  задается как

$$W_z = -M_s V \sum_{i=1}^{N_p} (\vec{\alpha}_i \cdot \vec{H}_0 \sin(\omega t)). \quad (4)$$

Далее, для сферических однодоменных наночастиц магнитостатическая энергия кластера может быть представлена как энергия точечных взаимодействующих диполей расположенных в центрах частиц  $r_i$  внутри кластера. Тогда магнитодипольная энергия взаимодействия равна

$$W_m = \frac{M_s^2 V^2}{2} \sum_{i \neq j} \frac{\vec{\alpha}_i \cdot \vec{\alpha}_j - 3(\vec{\alpha}_i \cdot \vec{n}_{ij})(\vec{\alpha}_j \cdot \vec{n}_{ij})}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|^3}, \quad (5)$$

где  $n_{ij}$  единичный вектор вдоль линии, соединяющей центры  $i$ -й и  $j$ -й частиц, соответственно.

Таким образом, эффективное магнитное поле, действующее на  $i$ -ю наночастицу в кластере определяется формулой

$$\vec{H}_{ef,i} = H_a(\vec{\alpha}_i \vec{n}_i) \vec{n}_i + \vec{H}_0 \sin(\omega t) - M_s V \sum_{j \neq i} \frac{\vec{\alpha}_j - 3(\vec{\alpha}_j \vec{n}_{ij}) \vec{n}_{ij}}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|^3}. \quad (6)$$

где  $H_a = 2K_1/M_s$  есть поле анизотропии частицы.

Тепловые поля  $\vec{H}_{th,i}$  действующие на различные наночастицы ансамбля являются статистически независимыми, со следующими статистическими свойствами их компонентов для каждой наночастицы [10]

$$\langle H_{th}^{(\alpha)}(t) \rangle = 0; \quad \langle H_{th}^{(\alpha)}(t) H_{th}^{(\beta)}(t_1) \rangle = \frac{2k_B T K}{\gamma M_s V} \delta_{\alpha\beta} \delta(t - t_1), \quad \alpha, \beta = (x, y, z). \quad (7)$$

Здесь  $k_B$  постоянная Больцмана,  $\delta_{\alpha\beta}$  является символом Кронекера, а  $\delta(t)$  является дельта функцией. Методы решения стохастического уравнения (1), (7) подробно изложены в работе [9].

**Глава 3** содержит результаты по исследованию ансамблей магнитных наночастиц из сплава  $Fe_{73}Co_{27}$  и оксида  $Fe_3O_4$ , полученных методом механического раскалывания в потоке кавитационных пузырьков.

### Наночастицы $Fe_{73}Co_{27}$

С помощью механокавитации был получен ансамбль магнитных частиц  $Fe_{73}Co_{27}$  со средним диаметром  $D \sim 100$  нм, как показывает рисунок 1.

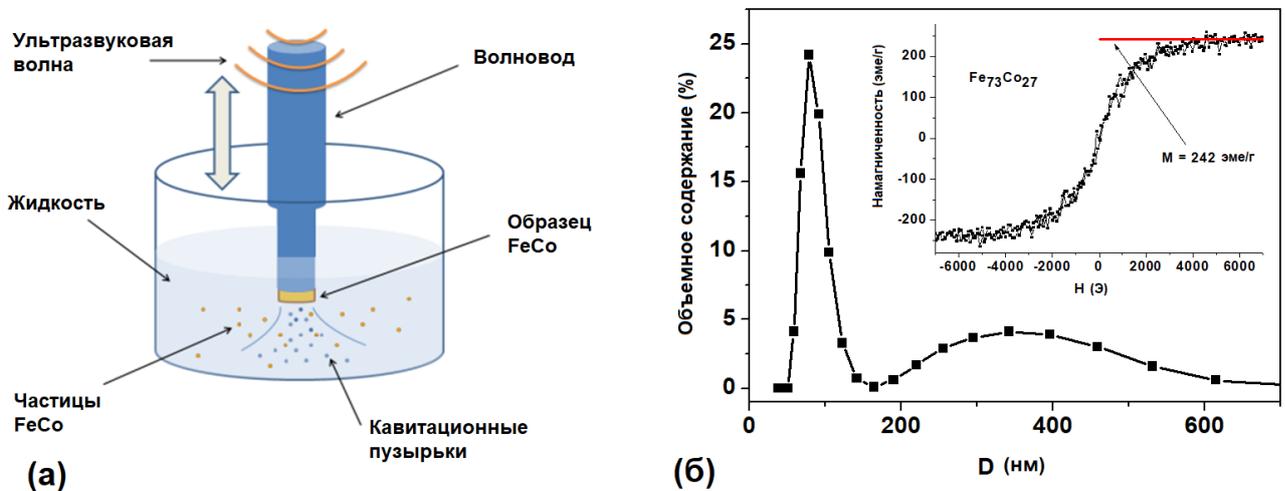


Рисунок 1 – а) Схема процесса кавитации; б) Распределение по размерам частиц сплава  $Fe_{73}Co_{27}$ , полученных методом ультразвуковой кавитации макроскопического образца в бензиловом спирте. Вставка показывает экспериментально измеренную петлю гистерезиса магнитного композита, приготовленного из частиц  $Fe_{73}Co_{27}$ .

Измеренное значение удельной намагниченности насыщения частиц сплава  $Fe_{73}Co_{27}$ , полученных с помощью метода кавитации, оказалось равным  $M_s = 242$  эме/г, что близко к соответствующему значению для монокристаллического объемного материала.

Средний диаметр полученных частиц,  $D \sim 100$  нм, существенно превышает диаметр однодоменности сферидальных частиц  $Fe_{73}Co_{27}$ , который, как показано в работе [A4], изменяется в интервале  $20 < D_c < 30$  нм для частиц с умеренным аспектным отношением,  $L/D$

= 1.0 – 2.0. Поэтому вихревое состояние является нижайшим по энергии для частиц  $Fe_73Co_{27}$  в интересующем нас интервале диаметров  $D = 80 - 120$  нм. С помощью численного моделирования рассчитаны квазистатические петли гистерезиса разреженных, неориентированных ансамблей частиц  $Fe_73Co_{27}$ , распределенных в жесткой немагнитной матрице.

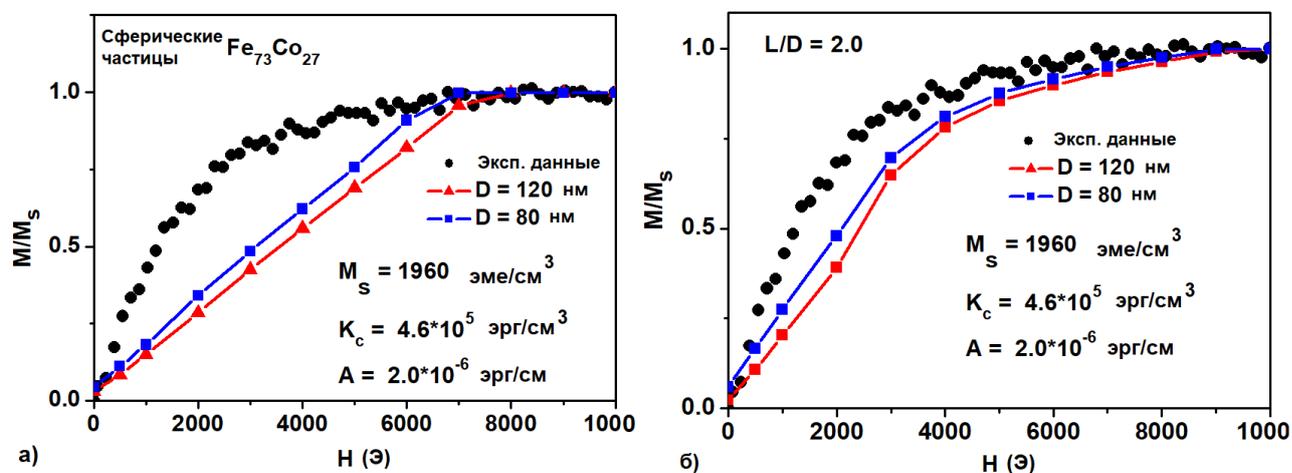


Рисунок 2 – а) Усредненные петли гистерезиса для случайно ориентированного ансамбля магнитных наночастиц,  $D = 80, 120$  нм с аспектным отношением  $L/D = 1.0$ , б) То же для наночастиц с диаметрами  $D = 80, 120$  нм и аспектным отношением  $L/D = 2.0$ . Сплошными кружками на рисунках 2а, 2б показана экспериментально измеренная кривая.

Для неориентированных ансамблей частиц  $Fe_73Co_{27}$  средний наклон петли гистерезиса существенно зависит от аспектного отношения частиц. Как показывает рисунок 2а, для сферических частиц,  $L/D = 1.0$ , петля гистерезиса ансамбля выходит на насыщение в магнитном поле  $H \geq 8.0$  кЭ. В то же время, как показывает рисунок 2б, для сфероидальных частиц с аспектным отношением  $L/D = 2.0$  средний угол наклона петли гистерезиса существенно больше, так что средняя намагниченность ансамбля приближается к насыщению уже в поле  $H \sim 6.5$  кЭ. Рассчитанная петля гистерезиса сфероидальных частиц с аспектным отношением  $L/D = 2.0$  оказывается в удовлетворительном соответствии с экспериментально измеренной петлей гистерезиса магнитного композита.

### Наночастицы $Fe_3O_4$

В отличие от эксперимента со сплавом  $Fe_73Co_{27}$ , крупные частицы магнетита непосредственно вводились в экспериментальную ячейку с рабочей жидкостью. Поэтому, 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 крупными частицами магнетита  $Fe_3O_4$  (рисунок 3а). Эксперимент подробно описан в работе [А8].

Рисунок 3б 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 чего 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 диаметром около 100 нм (рисунок 3е). 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 3в–3д. Линейные

размеры исследованных кластеров лежат в диапазоне 200 – 400 нм и, по оценкам, содержат 100 – 200 наночастиц.

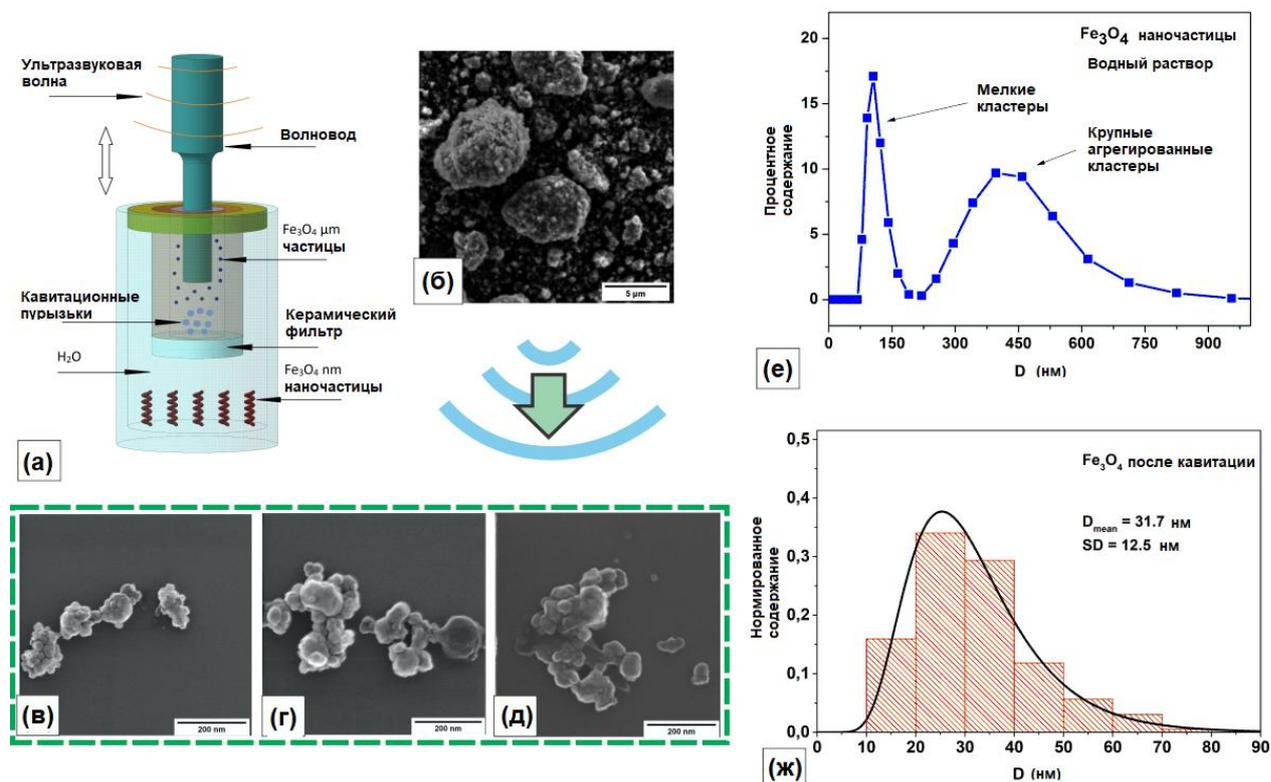


Рисунок 3 – (а) Схема установки для получения наночастиц магнетита Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> методом ультразвуковой кавитации (б) СЭМ изображение исходного порошка магнетита; (в) – (д) СЭМ изображения наночастиц магнетита после кавитационного разрушения; распределение по размерам кластеров из наночастиц магнетита полученное из анализа DLS (е) и ПЭМ (ж).

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 4а, подтверждают, что полученные наночастицы обладают намагниченностью насыщения около 92 эме/г, что близко соответствует значению намагниченности насыщения для чистого магнетита.

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 в кластерах лежит в достаточно широком интервале диаметров, 10–80 нм (рисунок 3ж).

Рентгенограмма показала, что исходный материал и полученные из него наночастицы состоят из одной фазы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (база данных COD 96-900-5838) и имеют абсолютно идентичный фазовый состав (рисунок 4б). 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.

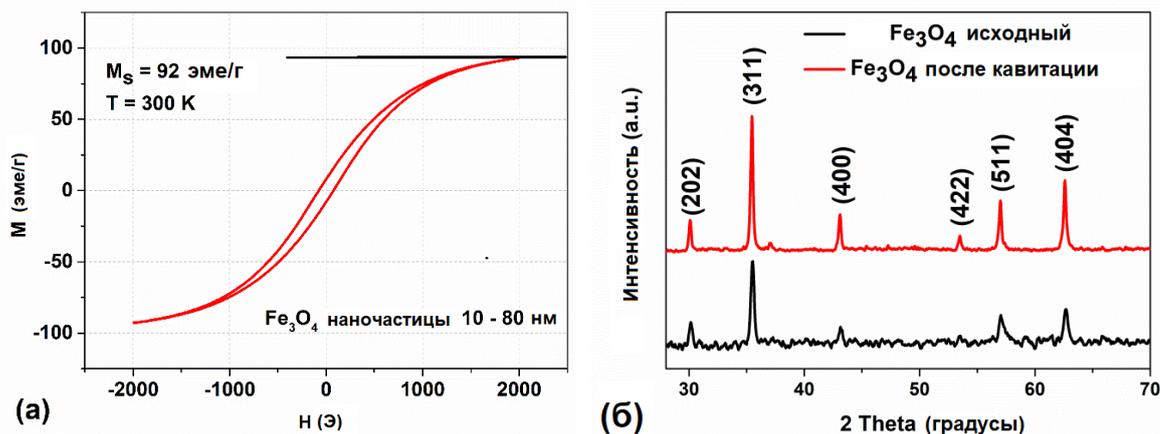


Рисунок 4 – (а) Квазистатическая петля гистерезиса ансамбля наночастиц магнетита с характерными размерами в интервале 10 – 80 нм, полученных методом кавитационного разрушения; (б) кристаллографические пики исходного порошка магнетита и ансамбля частиц после 1 цикла кавитационного разрушения.

**Глава 4** посвящена исследованию нагревательной способности наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , полученных методом механокавитации, для применения в магнитной гипертермии.

#### Квазисферические кластеры

Эксперимент показал, что удельная мощность поглощения сильно зависит от концентрации магнитных наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в 4% растворе агарозы. Как показывает рисунок 5, с уменьшением концентрации частиц величина УПМ линейно увеличиваются, а при достижении концентрации 2 мг/мл выходит на плато в 140 Вт/г, что является типичным значением УПМ для плотных ансамблей частиц магнетита [1,11].

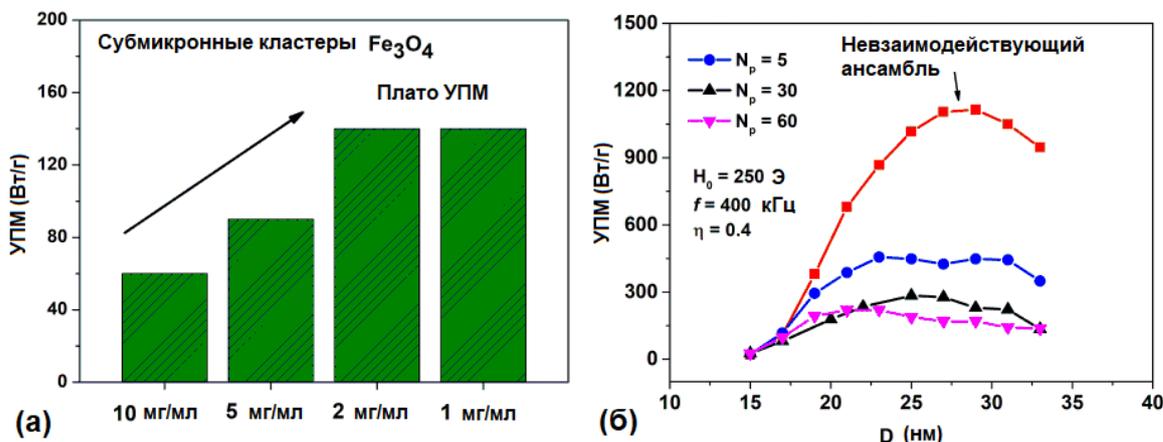


Рисунок 5 – (а) Экспериментально полученные значения УПМ в 4% растворе агарозы с концентрациями наночастиц 1–10 мг/мл. (б) Результаты численного моделирования плотных 3D ансамблей магнитных наночастиц в зависимости от диаметра частиц и числа частиц в ансамбле.

Для объяснения экспериментальных результатов было проведено численное моделирование УПМ для плотных ансамблей магнитных наночастиц в зависимости от диаметра и числа частиц в ансамбле. Рисунок 5б показывает рассчитанную величину УПМ наночастиц магнетита как функцию диаметра частиц и числа частиц в кластере. Как показано на рисунке 5б, при указанных параметрах переменного магнитного поля, величина УПМ в случае разреженного ансамбля 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

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 6а показаны цепочечные структуры наночастиц магнетита в растворе агарозы, полученные с помощью оптической микроскопии. Было выявлено присутствие как крупных цепочек с линейными размерами 300 мкм, так и мелких кластеров с размерами менее 50 мкм. Исследование образца с вытянутыми кластерами также проводилось с помощью просвечивающей электронной микроскопии, как показывает рисунок 6б. 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  $45^\circ$  к внешнему переменному магнитному полю. Результаты измерения УПМ показаны на рисунке 6в.

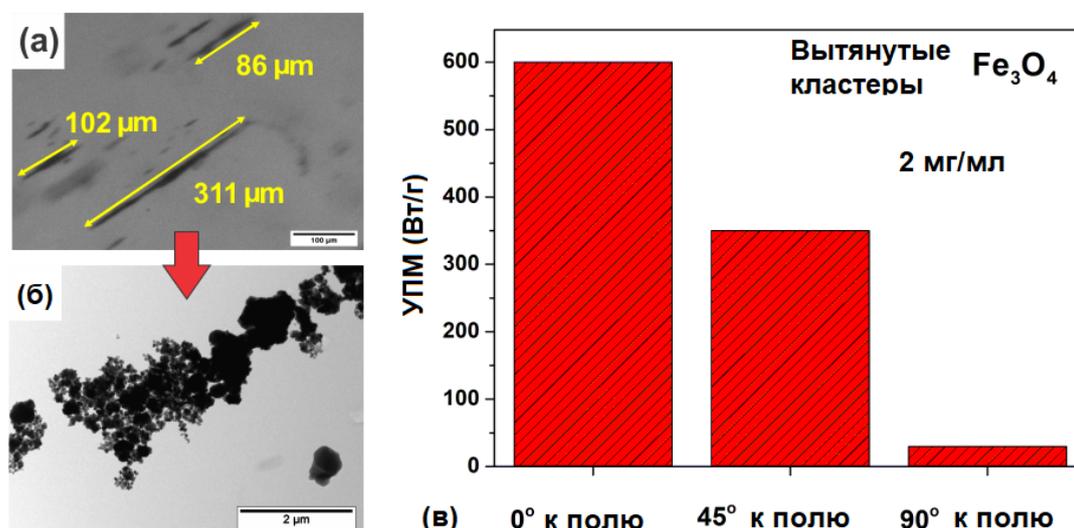


Рисунок 6 – (а) Вытянутые кластеры наночастиц магнетита в агарозе, снимок оптического микроскопа. (б) ПЭМ изображение вытянутых кластеров наночастиц магнетита. (в) Экспериментально полученные значения УПМ для цепочек частиц в зависимости от направления внешнего переменного магнитного поля.

Ориентированные вдоль поля ансамбли кластеров продемонстрировали значения УПМ = 600 Вт/г, что в 4 раза превышает значения, полученные для неориентированных субмикронных квазисферических кластеров [А8]. С другой стороны, если вытянутые кластеры разместить перпендикулярно внешнему переменному магнитному полю, то величина поглощения энергии существенно падает до значений порядка 30 Вт/г. Если внешнее магнитное поле направлено под углом  $45^\circ$  к направлению длинных осей кластеров, то величина УПМ принимает промежуточное значение 350 Вт/г (см. рисунок 6в).

Такая резкая зависимость величины УПМ от формы кластера и его ориентации к внешнему магнитному полю говорит о том, что определяющим фактором, влияющим на величину УПМ в вытянутых кластерах, является магнито-дипольное взаимодействие между частицами.

## Распределение тепла в биосреде

Важным вопросом при планировании магнитной гипертермии является контроль распределения температуры в опухоли и окружающих ее здоровых тканях. При успешном проведении лечебной процедуры необходимо поддерживать температуру в пределах 42-45 °С во всем объеме опухоли, которая может иметь достаточно сложную форму. Кроме того, следует избегать нагревания здоровых тканей, окружающих опухоль, выше 42 °С во время сеанса гипертермии, который продолжается около 20-30 минут.

Для определения оптимального распределения теплового поля в биосреде нами предложено [А6] использовать линейную комбинацию сферически-симметричных источников тепла, показанную на рисунке 7. Это особенно важно, если опухоль имеет большие размеры или сложную форму. При таком подходе в задаче появляется достаточно большое количество подгоночных параметров, а именно количество тепловых источников, их положение, тепловая мощность, размеры и т. д., что позволяет точно планировать терапевтический процесс.

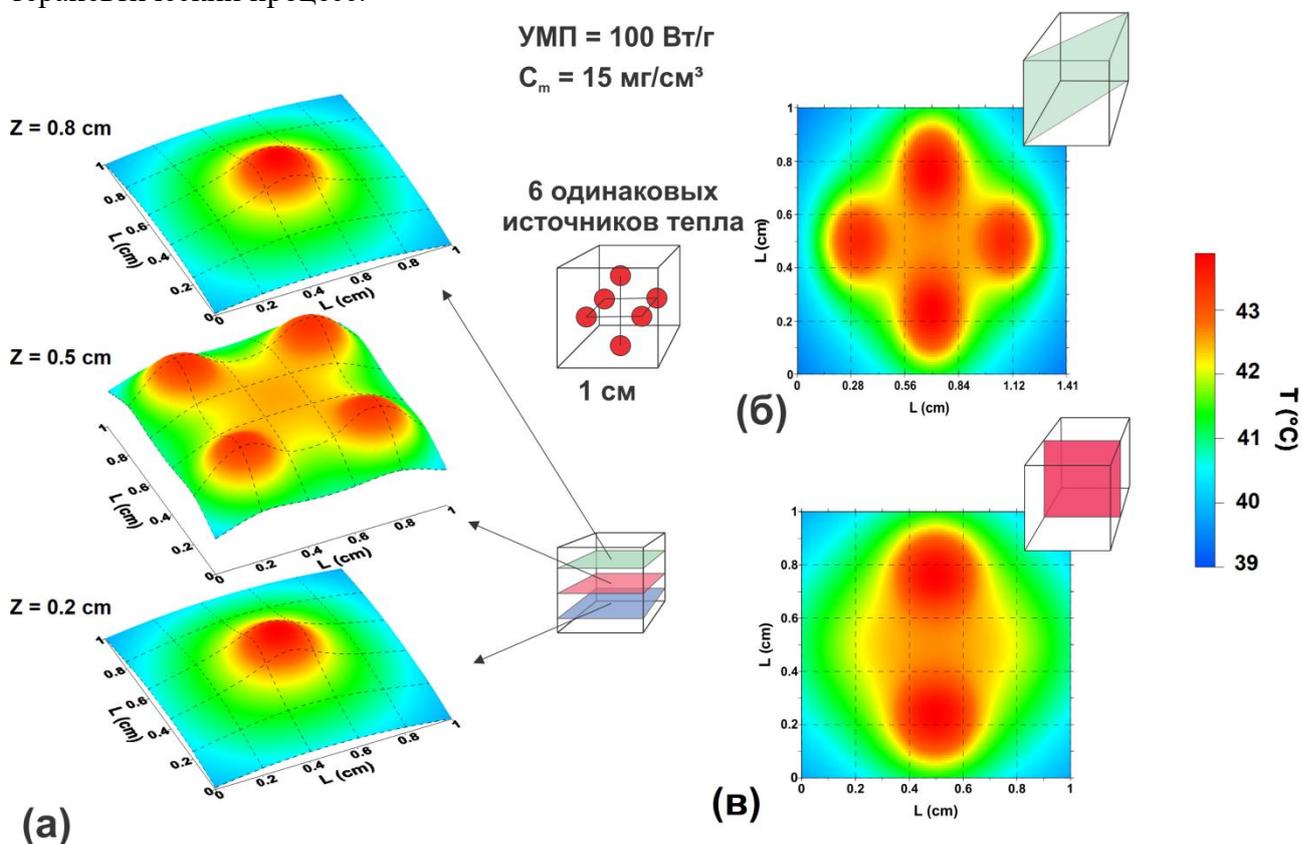


Рисунок 7 – Пространственное распределение температуры в биологической среде, создаваемое 6 источниками тепла одинаковой мощности, симметрично расположенными относительно центра куба. а) сечения куба плоскостями  $z/L_z = 0.2, 0.5$  и  $0.8$  соответственно; б), в) то же для плоскостей  $(x+y)/L_z = 1$  и  $x/L_z = 0.5$  соответственно.

Показано [А6], что для оказания терапевтического эффекта при МГ необходимо распределять в среде магнитные наночастицы так, чтобы величина поглощаемой мощности на единицу объема биологической среды лежала в диапазоне значений  $1 - 1.5 \text{ Вт/см}^3$ . Компьютерное моделирование показывает, что этот результат достижим при использовании биосовместимых капсул диаметром  $D = 100 - 150 \text{ нм}$ , которые содержат взаимодействующие магнитные наночастицы из металлического железа оптимального диаметра, покрытые немагнитными оболочками.

**Глава 5** посвящена расчетам УПМ ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц в жидкости, а также теоретическому изучению процессов релаксации намагниченности ансамбля невзаимодействующих магнитных наночастиц, распределенных в жидкости.

Методика проведения численных расчетов подробно описана в работе [A5]. Результаты проведенных вычислений представлены на рисунке 8.

На рисунке 8а 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 8а, 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 [9], 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  $\vec{\alpha}$  и директора  $\vec{n}$  происходит в основном в так называемой вязкой моде.

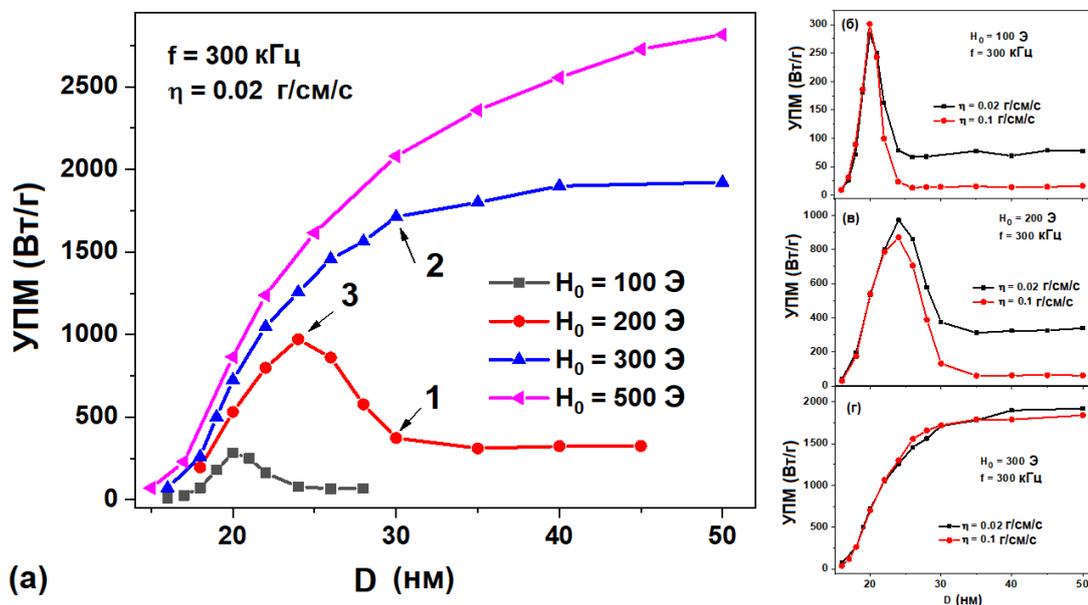


Рисунок 8 – УПМ разреженного ансамбля магнитных наночастиц в зависимости от диаметра частиц при различных значениях амплитуды переменного магнитного поля  $H_0$  и кинематической вязкости жидкости  $\eta$ . Частота переменного поля  $f = 300$  кГц, температура системы  $T = 300$  К.

В этой моде движение обоих векторов сильно коррелированно, 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.

Рисунок 9а показывает колебания проекций векторов  $\vec{\alpha}$  и  $\vec{n}$  в вязкой моде при  $H_0 = 200$  Э,  $f = 300$  кГц,  $D = 30$  нм, что соответствует точке 1 на рисунке 8а. Однако, при

увеличении амплитуды переменного поля до значения  $H_0 = 300$  Э (точка 2 на рисунок 8а), в этом же ансамбле реализуется магнитная мода движения векторов  $\vec{\alpha}$  и  $\vec{n}$ , показанная на рисунке 9б. Как показывает рисунок 9б, 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. Наконец, рисунок 9в показывает перемежающийся режим движения векторов  $\vec{\alpha}$  и  $\vec{n}$  в точке 3 на рисунке 8а. 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 9г 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 8а, соответственно. Легко видеть, что петля гистерезиса для магнитной моды имеет форму, близкую к идеальной прямоугольной частотной петли гистерезиса.

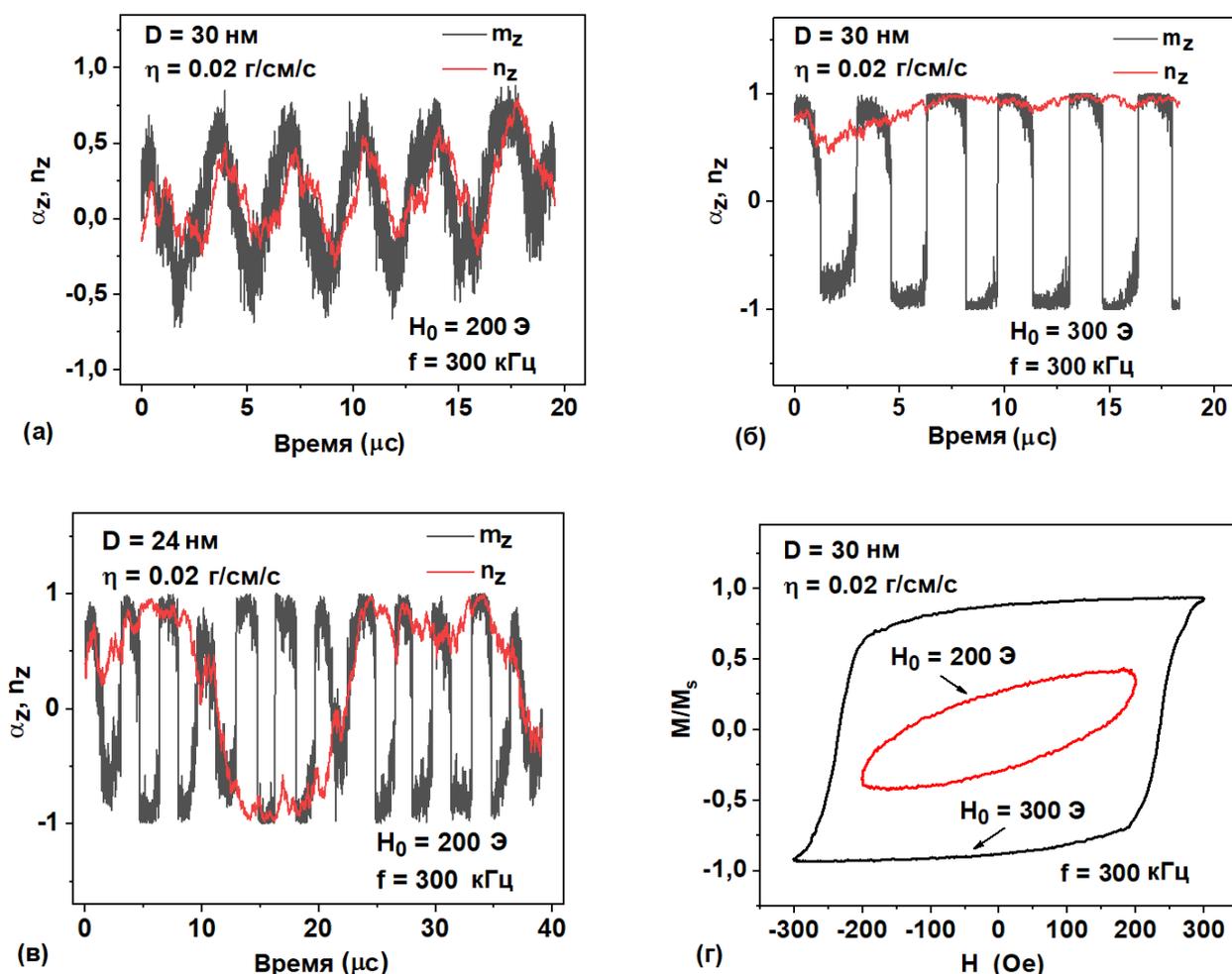


Рисунок 9 – Характер движения единичного вектора намагниченности и директора отдельной наночастицы ансамбля в вязкой жидкости для различных случаев: а) развитая вязкая мода, точка 1 на рисунке 8а, б) развитая магнитная мода, точка 2 на рисунке 8а, в) перемежающийся режим, точка 3 на рисунке 8а. г) частотные петли гистерезиса для вязкой и магнитной мод в точках 1 и 2 на рисунке 8а, соответственно.

Также было проведено сравнение УПМ ансамблей наночастиц с кубическим и одноосным типом магнитной анизотропии с результатами теории линейного отклика [A5,A7], которая состоит в том, что УПМ ансамбля наночастиц в жидкости выражается в виде [12]

$$SAR = \chi_0 \frac{\omega \tau_{ef}}{1 + (\omega \tau_{ef})^2} \frac{f}{\rho} H_0^2. \quad (8)$$

Здесь  $\chi_0 = \pi M_s^2 V / 3k_B T$  есть начальная магнитная восприимчивость ансамбля суперпарамагнитных наночастиц [13],  $V = \pi D^3 / 6$  есть объем наночастицы,  $k_B$  есть константа Больцмана,  $\omega = 2\pi f$  есть круговая частота переменного поля. Кроме того, в уравнении (8) присутствует характерное время магнитной релаксации ансамбля  $\tau_{ef}$ , которое принято равным времени релаксации Шлиомиса [14]

$$\tau_{ef} = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N}. \quad (9)$$

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 [15]. Далее,  $\tau_N$  есть Нееловское время релаксации магнитного момента ансамбля неподвижных суперпарамагнитных частиц, для которого Браун [10] получил аналитическую аппроксимацию в пределе достаточно большой высоты приведенного энергетического барьера,  $R_b = K_1 V / k_B T \gg 1$ , в виде

$$\tau_N = \frac{1}{f_0} \exp\left(\frac{K_1 V}{k_B T}\right); \quad f_0 = \frac{4\kappa \gamma_1 K_1}{M_s} \sqrt{\frac{K_1 V}{\pi k_B T}}. \quad (10)$$

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

Было показано [A5,A7], что теория линейного отклика применима лишь в области малых амплитуд внешнего магнитного поля. В области больших амплитуд реализуется вязкая, либо магнитная мода колебаний частиц, которые определяют величину УПМ ансамбля.

**Глава 6** посвящена исследованию поведению ансамбля невзаимодействующих одноосных наночастиц в вязкой жидкости во вращающемся магнитном поле. Показано [A2], что в зависимости от частоты и амплитуды вращающегося магнитного поля существуют три динамических режима движения намагниченности и директора частицы, которые показаны на рисунке 11.

В первом режиме, который реализуется в области I на рисунке 11, при малых и умеренных частотах вращающегося магнитного поля, векторы  $\vec{a}$  и  $\vec{n}$  вращаются в унисон вокруг оси  $Z$ , с частотой вращения магнитного поля. Между векторами  $\vec{a}$ ,  $\vec{n}$  и вектором магнитного поля имеются постоянные разности фаз. При этом  $Z$ -компоненты векторов  $\vec{a}$  и  $\vec{n}$  в области I близки к нулю, так что вращение этих векторов происходит фактически вблизи плоскости  $XY$ . Пример такого движения для вектора  $\vec{a}$  показан на рисунке 12а.

Во втором режиме, который реализуется в области II на рисунке 11, оба вектора выходят из плоскости  $XY$ , так что у них появляются значительные компоненты, параллельные оси  $Z$ . Пример движения вектора  $\vec{a}$  в области II показан на рисунке 12б.

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

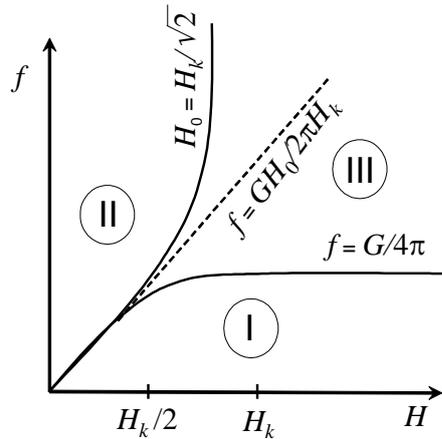


Рисунок 11 – Области реализации I – III различных магнито- динамических режимов движения наночастицы в вязкой жидкости во вращающемся магнитном поле, полученные при аналитическом анализе уравнений (см. Приложение к [A2]).

Как показывает рисунок 12г, директор частицы  $\vec{n}$  также вращается вокруг оси Z с уменьшенной средней частотой, но при перескоках вектора  $\vec{\alpha}$  он испытывает сложные колебательные движения.

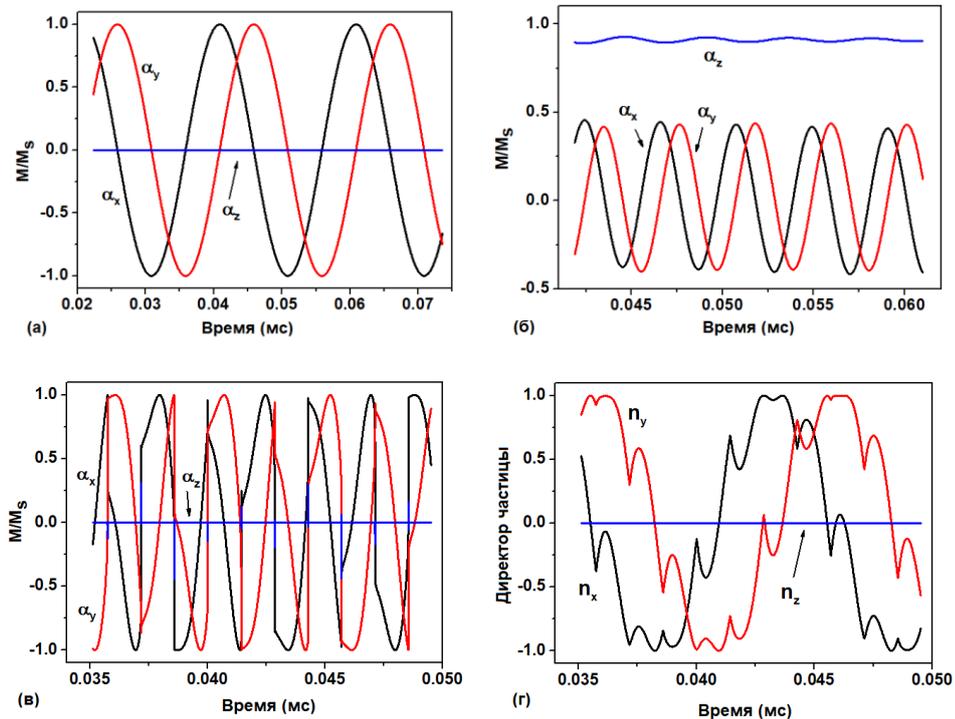


Рисунок 12 – Динамика единичного вектора намагненности  $\vec{\alpha}$  во вращающемся магнитном поле в магнито- динамическом приближении для различных режимов стационарного движения наночастицы в вязкой жидкости: а) первый режим,  $f = 50$  кГц,  $H_0 = 200$  Э; б) второй режим,  $f = 240$  кГц,  $H_0 = 100$  Э; в) и г) динамика векторов  $\vec{\alpha}$  и  $\vec{n}$  в третьем режиме,  $f = 450$  кГц,  $H_0 = 400$  Э.

Наконец, в третьем режиме, который реализуется в области III на рисунке 11, векторы  $\vec{a}$  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  $\vec{a}$  показано на рисунке 12в.

Показано также, что для магнитной гипертермии во вращающемся магнитном поле 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.

Как показывает рисунок 13, 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.

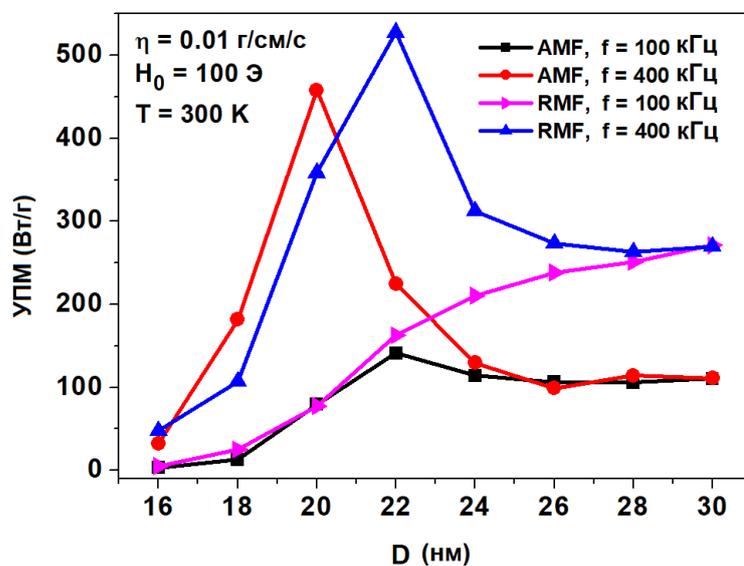


Рисунок 13 – Сравнение удельной мощности поглощения разреженного ансамбля суперпарамагнитных наночастиц в переменном (AMF) и вращающемся магнитном поле (RMF) в зависимости от диаметра наночастиц для двух частот,  $f = 100$  и  $400$  кГц, при фиксированной амплитуде магнитного поля,  $H_0 = 100$  Э.

Важно отметить, однако, что как показывает рисунок 13, в области диаметров частиц  $D > 24$  нм УПМ во вращающемся магнитном поле оказывается приблизительно в 2 раза больше, чем в переменном магнитном поле.

В **заключении** подводятся итоги диссертационного исследования, излагаются его основные результаты:

1. Характеризация ансамблей магнитных наночастиц из магнитного сплава  $Fe_{73}Co_{27}$  и оксида железа  $Fe_3O_4$  показала, что полученные наночастицы обладают химически чистой поверхностью и значениями намагниченности насыщения, близкими к соответствующим значениям для 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  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в направлении внешнего магнитного поля существенно увеличивает УПМ ансамбля до 600 Вт/г.

3. При оптимальном распределении источников тепла в биологической среде положительный терапевтический эффект возможно получить при УПМ = 100 – 200 Вт/г.

4. Величина УПМ для наночастиц с одноосным и кубическим типом магнитной анизотропии в жидкости определяется типом динамического режима движения частицы во внешнем переменном магнитном поле.

5. Теория линейного отклика [13] применима для оценки значений УПМ ансамбля магнитных наночастиц лишь в области малых амплитуд внешнего магнитного поля.

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 опубликованных работ:**

A1. Rytov R. A. et al. Specific Absorption Rate of Fractal-like Aggregates of Magnetic Nanoparticles // *КнЕ 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., Gubanov, 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. Gubanov 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., Rytov R. A., Nalench Y. A., Chmelyuk N. S., Antoshina I. A., Usov N. A. Specific absorption rate in quasispherical and elongated aggregates of magnetite nanoparticles: Experimental characterization and numerical simulation // *Ceramics International*. – 2023.

### **Список литературы:**

1. Rubia-Rodríguez I. et al. Whither magnetic hyperthermia? A tentative roadmap // *Materials*. – 2021. – Т. 14. – №. 4. – С. 706.

2. Périgo E. A. et al. Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia // *Applied Physics Reviews*. – 2015. – Т. 2. – №. 4. – С. 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. 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.
9. 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.
10. Brown Jr. W.F. Thermal fluctuations of a single-domain particle. Phys. Rev. 130, 1677-1686 (1963).
11. 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.
12. Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field //Journal of magnetism and magnetic materials. – 2002. – T. 252. – C. 370-374.
13. 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.
14. Shliomis M. I. Magnetic fluids //Soviet Physics Uspekhi. – 1974. – T. 17. – №. 2. – C. 153.
15. Debye P. Polar Molecules, Chemical Catalog Company, Inc //New York, NY. – 1929.