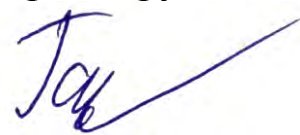


Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

На правах рукописи



Габбасов Рауль Рамилевич

Исследование магнитной динамики ансамблей
наночастиц в среде методом мессбауэровской
спектроскопии

Специальность : 01.04.07 – Физика конденсированного состояния

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук
В.Я. Панченко

Москва 2015

Оглавление

| | |
|---|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 3 |
| Актуальность темы..... | 3 |
| Цели и задачи работы:..... | 4 |
| Научная и практическая значимость | 6 |
| Научная новизна:..... | 7 |
| Апробация работы. | 8 |
| ГЛАВА 1. МАГНИТНАЯ ДИНАМИКА АНСАМБЛЯ РЕЛАКСИРУЮЩИХ НАНОЧАСТИЦ И ЕЕ ПРОЯВЛЕНИЕ В МЕССБАУЭРОВСКИХ СПЕКТРАХ ... | 10 |
| 1.1 Основы релаксационной мессбауэровско й спектроскопии | 10 |
| 1.2 Трехуровневая релаксационная модель для анализа мессбауэровских спектров и кривых намагничивания наночастиц в магнитном поле | 13 |
| 1.3 Основы многоуровневой релаксационной модели | 18 |
| 1.4 Биомедицинские применения магнитных наночастиц оксида железа .. | 25 |
| ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ | 31 |
| 2.1 Трансмиссионная мессбауэровская спектроскопия..... | 31 |
| 2.2 Измерения намагниченности | 33 |
| 2.3 Измерение и анализ данных рентгеновской дифрактометрии..... | 33 |
| 2.4 Метод одновременного анализа группы спектров | 34 |
| 2.5 Подготовка биологических образцов и образцов наночастиц | 35 |
| 2.6 Программные пакеты MS TOOLS, DISCOVER и Origin Lab | 36 |
| ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ МАГНИТНОЙ ДИНАМИКИ АНСАМБЛЕЙ НАНОЧАСТИЦ МЕТОДОМ РЕЛАКСАЦИОННОЙ МЕССБАУЭРОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ..... | 39 |
| 3.1 Введение..... | 39 |

| | |
|---|-----|
| 3.2 Исследование влияния способа приготовления образца на форму мессбауэровских спектров..... | 41 |
| 3.3 Исследование размерных эффектов в ансамблях наночастиц..... | 45 |
| 3.4 Оценка силы магнито-дипольных взаимодействий в ансамблях наночастиц, использующихся в гипертермии..... | 54 |
| ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДЕГРАДАЦИИ АНСАМБЛЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПРИ ПОМОЩИ МЕССБАУЭРОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ..... | 66 |
| 4.1 Введение..... | 66 |
| 4.2 Качественное исследование поведения ансамбля наночастиц в организме..... | 67 |
| 4.3. Моделирование влияния межчастичного взаимодействия в наноконъюгате <i>in vivo</i> | 71 |
| 4.4. Исследование биodeградации наноконъюгатов <i>in vivo</i> методом одновременного анализа группы мессбауэровских спектров..... | 76 |
| 4.5 Сравнительный анализ процессов биodeградации двух типов ансамблей наночастиц..... | 85 |
| Заключение..... | 94 |
| Литература..... | 96 |
| Список опубликованных работ по теме диссертации..... | 105 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Материалы на основе магнитных частиц предельных оксидов железа с размерами порядка нескольких нанометров привлекают все большее внимание исследователей. Частицы с такими размерами являются однодоменными, что дает огромный потенциал для их применения в технологиях, так или иначе связанных с магнетизмом. На сегодняшний день они применяются в технологиях магнитных и магнитооптических устройств записи информации, приборов цветного изображения, феррожидкостей, ЯМР-томографии, химического катализа, целевой доставке лекарств, гипертермии, магнитном разделении белков и клеток и т.п. Последние направления, связанные с биотехнологиями и медициной, в настоящее время показывают наиболее интенсивное развитие. В связи с этим фокус исследований все больше смещается от исследований свойств самих магнитных наночастиц к исследованию взаимодействий наночастиц в той среде, где они должны будут использоваться. Например, в живом организме, куда наночастицы могут быть введены в рамках биомедицинских процедур. В этом случае ансамбль наночастиц может менять свои магнитные свойства в силу изменения магнитодипольного взаимодействия между отдельными частицами, а также вследствие биodeградации. Последняя представляет собой цепочку биохимических процессов, в результате которых происходит разложение введенных в организм наночастиц оксида железа с последующим связыванием железа в виде железосодержащих белков, таких как трансферрин, ферритин и т.д. В результате эффективность биомедицинских процедур может быть снижена за счет изменения магнитных свойств введенных наночастиц.

В настоящее время большинство наночастиц, использующихся для биомедицинских исследований, синтезируются в виде так называемых наноконъюгатов - покрытых полимерной оболочкой кластеров из наночастиц, имеющих размеры до нескольких сотен нанометров. В этом случае, под

биодegradацией понимается распад именно такой интегральной частицы в организме на отдельные наночастицы оксида железа с их последующим естественным переходом в форму эндогенных железосодержащих белков. Поэтому при исследовании взаимодействия наночастиц в среде организма возникает проблема разделения вкладов от наночастиц и продуктов их распада или, другими словами, разделения вкладов от эндогенного и экзогенного железа в организме.

В данной диссертационной работе продемонстрировано, что задача исследования магнитных свойств наночастиц в среде может быть эффективно решена с помощью разработанной экспериментальной методики на основе анализа мессбауэровских спектров одного и того же образца, полученных при разных условиях.

Цели и задачи работы:

- 1) Разработка методики для определения важнейших характеристик наночастиц с помощью анализа группы мессбауэровских спектров одного и того же образца, полученных при разных условиях.
- 2) Решение проблемы подготовки образца феррожидкости для измерения мессбауэровских спектров.
- 3) Проведение сравнительного анализа методов измерения размеров наночастиц.
- 4) Исследование влияния стерической стабилизации на величину межчастичных взаимодействий и магнитные свойства ансамбля наночастиц.
- 5) Исследование физических механизмов изменения характеристик ансамблей магнитных наночастиц после введения их в организм лабораторных животных и решение проблемы разделения вкладов в мессбауэровский спектр их органов от экзогенного и эндогенного железа.
- 6) Исследование влияния полимерной оболочки наночастиц на процесс их биодegradации.

Результаты работы, выносимые на защиту:

1. На примере исследования группы образцов стандартных наночастиц производства компании «OceanNanotech» (США) показано, что размеры наночастиц, найденные по данным электронной микроскопии и рентгеновской дифракции, могут не соответствовать данным намагниченности и мессбауэровской спектроскопии. Одной из возможных причин является то, что результаты обоих методов могут зависеть от дополнительных поверхностных фаз, отличных от магнитного ядра наночастиц.
2. На примере наночастиц со стерической стабилизацией производства фирмы «Sirtex» (Австралия) для магнитной гипертермии показана зависимость тепловыделения наночастиц от энергии анизотропии.
3. На примере наночастиц производства fluidMAG-Chemicell (Германия) с покрытием на основе глюкуроновой кислоты показано, что после введения наночастиц в организм имеет место значительное изменение их характеристик, т.н. процесс биodeградации. Можно выделить два этапа данного процесса, различающихся как по физическому механизму, так и по скорости протекания.
4. Моделирование начального этапа биodeградации путем изменения силы межчастичного взаимодействия в ансамбле наночастиц fluidMAG-Chemicell, показало, что в течение нескольких часов после инъекции наночастиц происходит распад исходного наноконъюгата взаимодействующих частиц на отдельные изолированные частицы, что приводит к значительному уменьшению силы межчастичного взаимодействия в ансамбле.
5. Метод одновременного анализа группы мессбауэровских спектров одного и того же образца, измеренных в разных температурных и полевых точках, позволил провести разделение близких по параметрам компонент мессбауэровского спектра с разной магнитной природой. По результатам

анализа показано, что через несколько недель после введения наночастиц в организм имеет место интенсивная трансформация экзогенного железа в форму железосодержащих белков.

6. На примере двух типов наночастиц с цитратным покрытием и покрытием на основе оксида кремния показана возможность управления скоростью процесса биodeградации посредством изменения типа полимерной оболочки наночастиц. Были продемонстрированы две противоположные ситуации после введения этих феррожидкостей в организм: практически полностью продеградировавшая за месяц феррожидкость и сохранившая свои свойства небiodeградируемая феррожидкость, соответственно.

Научная и практическая значимость

Среди возможных типов наночастиц наибольшее распространение получили наночастицы на основе оксидов железа, таких как магнетит Fe_3O_4 и маггемит $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Их популярность обусловлена хорошей биологической совместимостью, т.к. в человеческом организме имеется значительное количество железа, участвующего в биохимических процессах, например, в печени в виде белка ферритина или в гем-содержащих белках, таких как миоглобин. С другой стороны, для медицинских процедур, предполагающих введение наночастиц, т.е. значительного количества оксида железа, встает вопрос о безопасности такого подхода. Эта проблема в свою очередь требует изучения механизмов естественной биodeградации наночастиц и их выведения из организма. Вопрос о наличии в организме механизмов разложения или выведения железосодержащих наночастиц сегодня является открытым, ключевым для развития описываемых технологий, и требующим однозначного ответа для внедрения метода в клиническую практику. Кроме того, эффективность ряда биомедицинских методов, например, таких как направленная доставка лекарственных средств, контрастирование изображений в магнитно-резонансной томографии и гипертермия опухолей за счет нагрева магнитных частиц в высокочастотном магнитном поле сильно зависит от магнитных свойств введенных в организм

наночастиц. При попытках исследовать метаболизм в живом организме магнитных наночастиц, используемых, например, для целевой магнитной доставки лекарств, возникает проблема, состоящая в неразличимости для стандартных биомедицинских методов экзогенного железа, содержащегося в наночастицах, от эндогенного железа, содержащегося в ферритине или миоглобине. В данной работе создан экспериментальный метод диагностики наночастиц, способный эффективно разделять спектральные вклады от экзогенного и эндогенного железа, а также отслеживать характеристики ансамбля на протяжении всего процесса биodeградации. Данный метод позволит не только оптимизировать частицы с точки зрения облегчения их естественного выведения, но и создать новые технологии их искусственного выведения, например, путем химического медикаментозного воздействия на промежуточные продукты распада. С помощью этой методики было впервые проведено практически важное исследование биodeградации в живых организмах магнитных наночастиц оксида железа, используемых для целевой доставки лекарственных средств, и получен ряд новых результатов. Результаты работы могут быть применены при разработке биосовместимых терапевтических и диагностических наноконъюгатов для применения в медицинских технологиях целевой магнитной доставки лекарственных средств и магнитной гипертермии.

Научная новизна:

В данной работе была разработана аналитическая методика одновременного анализа группы мессбауэровских спектров одного и того же образца, полученных при разных условиях, которые позволяют определить основные характеристики исследуемого ансамбля наночастиц, а именно: распределение по размерам, энергию анизотропии, критическое поле перемангничивания и концентрацию железа в образце. В основе лежит недавно разработанный и ранее не применявшийся метод релаксационной мессбауэровской спектроскопии, заключающийся в совмещении времени релаксации магнитных моментов наночастиц с шириной мессбауэровского окна

(около 10^{-7} с). Ключевой особенностью данной методики является одновременный анализ группы мессбауэровских спектров одного и того же образца в рамках единой модели магнитной динамики и единого набора параметров для всех спектров. Впервые было проведено исследование процесса биодegradации методом мессбауэровской спектроскопии. При помощи развитой методики были разделены спектральные вклады от экзогенного железа, содержащегося в наночастицах, и эндогенного железа, содержащегося в белках. Были прослежены цепочки биодegradации ряда магнитных конъюгатов, предназначенных для целевой доставки лекарств, а также динамика изменения концентраций экзогенного и эндогенного железа в организме, сопровождающая этот процесс.

Личный вклад автора

Автор подготавливал образцы и проводил измерения всех мессбауэровских спектров и кривых намагниченности и принимал непосредственное участие в обобщении и интерпретации всех результатов, изложенных в работе.

Достоверность результатов

Достоверность результатов обеспечивалась путем многократной проверки имеющихся методов, а также сравнения полученных результатов с имеющимися в литературе теоретическими и экспериментальными данными.

Апробация работы.

Основные положения и результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на 8-й, 9-й и 10-й Молодежных Курчатовских школах (2010, 2011, 2012); Московском международном симпозиуме по магнетизму (2011); 31-й, 32-й и 33-й Международных конференциях по применению эффекта Мессбауэра (2011, 2013, 2015); 9-й и 10-й Международных конференциях по научному и клиническому применению магнитных носителей (2012 и 2014); 12-й и 13-й Международных конференциях «Мессбауэровская спектроскопия и ее применение» (2012, 2014).

Публикации. По результатам исследований опубликовано 32 печатных работы, из них 14 статей в рецензируемых журналах, находящихся в перечне ВАК. Список всех публикаций автора приводится в конце автореферата.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Работа содержит 111 страниц, включает в себя 33 рисунка и 6 таблиц. Список цитированной литературы содержит 87 наименований.

ГЛАВА 1. МАГНИТНАЯ ДИНАМИКА АНСАМБЛЯ РЕЛАКСИРУЮЩИХ НАНОЧАСТИЦ И ЕЕ ПРОЯВЛЕНИЕ В МЕССБАУЭРОВСКИХ СПЕКТРАХ

1.1 Основы релаксационной мессбауэровской спектроскопии

Одними из наиболее информативных методов изучения магнитной динамики частиц малых размеров являются гамма-резонансная (мессбауэровская) спектроскопия и стандартные измерения намагниченности (восприимчивости) исследуемого образца. Данные методы успешно используются для исследования структурных, магнитных и термодинамических свойств нанокристаллических магнитных материалов (наномагнетиков), которые в реальной ситуации представляют собой совокупность магнитных наночастиц, «погруженных» в некоторую матрицу для предотвращения их агрегации.

Спектроскопическое разрешение метода определяется шириной резонансной линии мессбауэровского перехода Γ , которая связана со временем жизни возбужденного ядра τ , как $\Gamma \sim \hbar/\tau$. Для ядер ^{57}Fe τ составляет порядка 10^{-7} с. Данную величину τ называют «мессбауэровским временным окном» и она является параметром, определяющим чувствительность метода к временным процессам. Например, осцилляции магнитного поля вблизи мессбауэровского ядра, протекающие за соизмеримые времена, посредством сверхтонкого электронно-ядерного взаимодействия могут воздействовать на ядерные уровни, что в свою очередь приводит к релаксационной трансформации мессбауэровского спектра. В этом случае происходит усреднение по направлению магнитного сверхтонкого поля на ядре, что приводит к размытию сверхтонкой структуры ядерных уровней, а с увеличением частоты осцилляций к её полному исчезновению.

Следует отметить, что малый размер частиц часто оказывается решающим фактором в реализации той или иной формы мессбауэровских спектров поглощения. Дело в том, что размер частицы определяет время релаксации её магнитного момента между локальными состояниями, связанными с магнитной анизотропией. Наиболее важным является случай, когда время релаксации частицы попадает в мессбауэровское временное окно, определяемое временем жизни возбужденного ядра (10^{-7} с для ^{57}Fe). В результате появляется возможность исследования локальной магнитной динамики ансамбля наночастиц в высокочастотном диапазоне.

Для определения характеристик ансамбля наночастиц наибольшее распространение получила методика измерения мессбауэровских спектров магнитных наночастиц в зависимости от температуры. В этом случае, основные особенности эволюции магнитной сверхтонкой структуры спектров с температурой давно известны и являются следствиями простейшей двухуровневой модели релаксации однодоменной частицы с аксиальной магнитной анизотропией [1]. Основой данной модели является классическая формула Нееля для вероятности перехода в единицу времени из одного локального минимума энергии в другой [2]:

$$p = p_0 \exp(-KV/kT), \quad (1.1)$$

где p_0 – константа осцилляции, K – константа анизотропии, V – объем частицы, T – температура, k – константа Больцмана. При достаточно низких температурах, когда магнитные моменты наночастиц «заморожены» в локальных минимумах энергии магнитной анизотропии, спектры демонстрируют хорошо разрешенную сверхтонкую структуру (магнитный секстет линий для ядер ^{57}Fe , соответствующий зеемановскому расщеплению энергетических уровней ядра в сверхтонком магнитном поле \mathbf{H}_{hf}). С повышением температуры существенную роль начинают играть переходы между локальными состояниями, а когда скорость этих переходов становится сравнимой со временем жизни ядра в возбужденном состоянии, величина и направление \mathbf{H}_{hf} следуют изменениям во

времени магнитного момента частицы и меняются во времени случайным образом, что приводит к размытию магнитной сверхтонкой структуры спектров. С дальнейшим повышением температуры, когда скорость релаксационных переходов становится больше ларморовской частоты прецессии спина ядра в сверхтонком поле, ядро не успевает следить за быстрыми изменениями направления магнитного момента частицы, и происходит коллапс магнитной сверхтонкой структуры в одиночную линию или квадрупольный дублет. Существует еще одна, чрезвычайно информативная, но крайне редко используемая методика измерения мессбауэровских спектров наночастиц в слабом (по сравнению с H_{hf}) магнитном поле. В экспериментах неоднократно наблюдалась кардинальная трансформация формы спектров наночастиц с изменением напряженности внешнего поля порядка или меньше 1 кЭ [3]. Широкое распространение этой методики сдерживало единственное обстоятельство: до последнего времени фактически отсутствовал теоретический базис для анализа спектров такого рода, что, в свою очередь, не позволяло извлекать информацию о физических параметрах исследуемого материала. Недавно был предложен общий путь решения этой задачи на основе описания магнитной динамики ансамбля наночастиц, в котором в качестве стохастических состояний каждой частицы рассматриваются прецессионные орбиты вектора намагниченности частицы \mathbf{M} , а каждое состояние характеризуется средним значением намагниченности вдоль каждой траектории [4-6]. И хотя формализм расчета мессбауэровских спектров в рамках этого подхода еще не разработан в общем виде, к настоящему времени предложены и реализованы два упрощенных варианта такого подхода для анализа спектров: трехуровневая модель релаксации [7] и многоуровневая модель магнитной динамики в пределе медленной релаксации [8]. Последний случай представляет собой особую важность для данного исследования, т.к. позволяет извлекать количественную информацию о физических характеристиках наночастиц в исследуемых образцах [9], и в частности, проводить реальную диагностику их биохимической трансформации в организме [10-14].

1.2 Трехуровневая релаксационная модель для анализа мессбауэровских спектров и кривых намагничивания наночастиц в магнитном поле

Энергия однородно намагниченной частицы во внешнем магнитном поле имеет вид [15, 16]:

$$E = -KV \cos^2 \theta - \mathbf{HM}V \quad (1.1)$$

Здесь, K – константа аксиальной магнитной анизотропии, V – объем частицы, θ – угол между направлением однородной намагниченности \mathbf{M} и осью легчайшего намагничивания частицы. В слабом магнитном поле $H \ll H_{\text{hf}}$ наблюдается существенная трансформация сверхтонкой структуры спектров по сравнению со сверхтонкой структурой в отсутствие поля. Данная трансформация качественно отличается от ее эволюции с температурой и отражает особенности магнитной динамики исследуемого образца [4, 8, 17-20]. Основные особенности трансформации спектров с увеличением напряженности внешнего поля были описаны в рамках общей теории стохастической переориентации вектора однородной намагниченности \mathbf{M} статистического ансамбля однодоменных частиц [21]. В качестве стохастических состояний каждой частицы рассматриваются прецессионные орбиты вектора \mathbf{M} , а каждое состояние характеризуется средним значением намагниченности вдоль каждой траектории [4-7,20]. В этом случае, помимо двух очевидных энергетических минимумов, заданных осью анизотропии, появляется дополнительный энергетический максимум, положение которого определяется направлением внешнего магнитного поля (рис. 1.1). Одним из ключевых параметров в данной модели является критическое поле

$$H_C = 2K / M_0 \quad (1.2)$$

определяемое как поле полного перемагничивания частицы с произвольной ориентацией [15, 16]. Согласно модели, с ростом напряженности поля глубина одного из минимумов энергии начинает сокращаться и при достижении $H = H_C$ полностью исчезает, приводя к соответствующему перераспределению населенностей уровней в оставшемся минимуме и максимуме энергии.

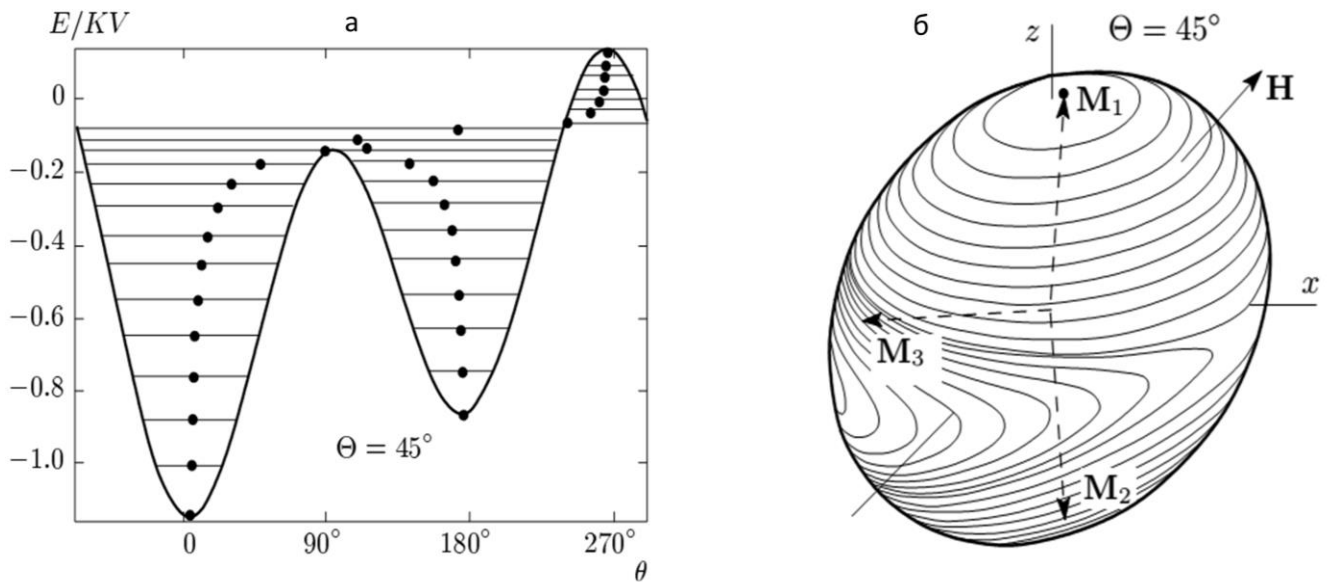


Рис 1.1 Схематическая структура энергетических уровней однородно намагниченной частицы в магнитном поле (а), карта траекторий прецессии вектора намагниченности \mathbf{M} частицы на поверхности сферы радиуса M_0 (б) [16].

При $H > H_C$ остается единственный минимум энергии (1.1) и усиливаются поляризационные эффекты в самих мессбауэровских спектрах, которые зависят от взаимной ориентации вектора \mathbf{H} и волнового вектора гамма-квантов \mathbf{k} [22]. Данный эффект хорошо иллюстрируют спектры наночастиц магнетита типа ARA250, измеренные при 78 К и 300 К и во внешнем магнитном поле $H = 3.4$ кЭ при комнатной температуре [11]. В частности, вместо стандартного соотношения интенсивности линий в магнитном секстете $I_{1,6} : I_{2,5} : I_{3,4} = 3:2:1$ (спектр при $T = 78$ К на рис. 1.1) для ансамбля хаотически ориентированных наночастиц в отсутствие поля, в пределе сильного ($H \gg H_C$) поперечного ($\mathbf{H}_k = 0$) поля должен наблюдаться секстет линий с соотношением интенсивностей $I_{1,6} : I_{2,5} : I_{3,4} = 3:4:1$ [8, 22]. Спектр поглощения в поперечном поле $H = 3.4$ кЭ на рис. 1.2 качественно демонстрирует как раз такую картину намагничивания наночастиц в режиме сильного ($H > H_C$) поля. Однако, для количественного описания этих эффектов континуальную модель магнитной динамики [5-7,23] можно переформулировать на квантово-механическом языке по аналогии с многоуровневой моделью [15, 24], описанной в следующем разделе.

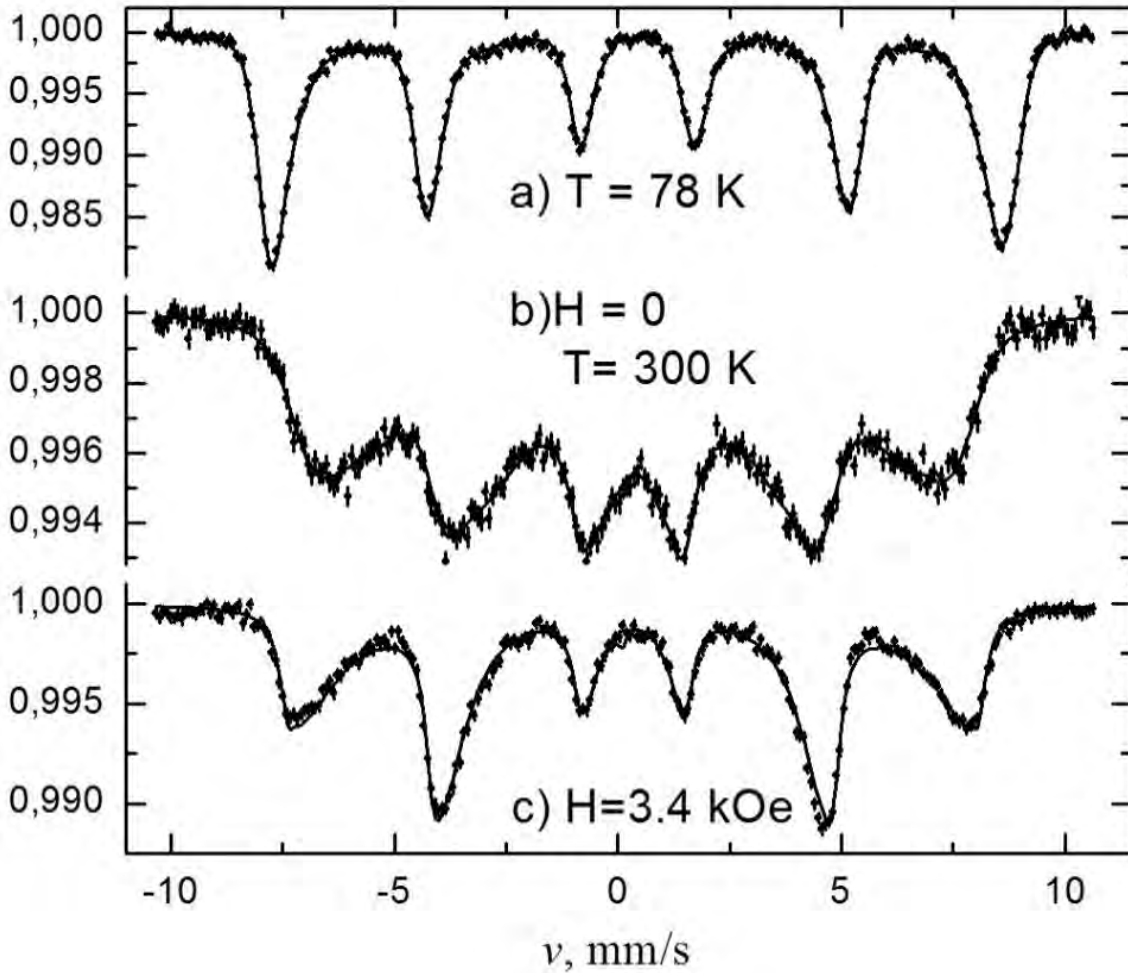


Рис. 1.2. Мессбауэровские спектры ядер ^{57}Fe в наночастицах ARA250 при температуре жидкого азота 78 K (a) и комнатной температуре (b) в отсутствие внешнего магнитного поля, а также в поперечном магнитном поле $H = 3.4$ кЭ при комнатной температуре (c) [11].

Для этого вместо энергии (1.1) запишем гамильтониан частицы с заданным углом Θ между «легкой» осью и направлением поля:

$$\hat{H} = -KV(\hat{S}_z^2/S^2 + 2h \cos \Theta \hat{S}_z/S + 2h \sin \Theta \hat{S}_x/S), \quad (1.3)$$

где введено эффективное поле Стонера-Вольфарта [15]:

$$h = H/H_c \quad (1.4)$$

Стационарные состояния (прецессионные орбиты в [5-7,20]) такой частицы описываются волновыми функциями

$$|\psi_k\rangle = \sum_m c_{km} |m\rangle, \quad (1.5)$$

которые являются собственными функциями гамильтониана (1.2), т.е. удовлетворяют уравнению Шредингера

$$\hat{H}|\psi_k\rangle = E_k|\psi_k\rangle, \quad (1.6)$$

где E_k – собственные значения энергии. Тогда, в пределе медленной диффузии вектора однородной намагниченности вместо среднего значения намагниченности $\bar{\mathbf{M}}(\Theta, E)$ для каждой из прецессионных орбит в континуальной модели [5-7,20] стационарные состояния (1.4) будут описываться квантовыми характеристиками

$$\mathbf{M}_k = \frac{M_0}{S} \langle \psi_k^* | \hat{S}_z \mathbf{n}_z + \hat{S}_x \mathbf{n}_x | \psi_k \rangle, \quad (1.7)$$

где \mathbf{n}_i – орты соответствующих осей,

$$\mathbf{M}_k \mathbf{n}_y = 0 \quad (1.8)$$

из условия симметрии задачи [5-7], а также равновесной заселенностью

$$W_k = e^{-E_k/kT} / \sum_i e^{-E_i/kT}. \quad (1.9)$$

В этом случае общие формулы для расчета спектра поглощения ансамбля наночастиц с хаотической ориентацией «легких» осей в магнитном поле [5-7,20] существенно упрощаются и сводятся к усреднению по распределению эффективного сверхтонкого поля, заданного векторами \mathbf{M}_k [8]:

$$\sigma(\omega) = \int_0^{\pi/2} \sin \Theta d\Theta \sum_k L_k(\omega, \Theta) W_k(\Theta) \quad (1.10)$$

$$L_k(\omega, \Theta) = \frac{\sigma_a \Gamma_0^2}{4} \sum_{\alpha} \frac{|C_{\alpha}|^2 \langle F_{\alpha k}(\theta_{\gamma}, \Theta) \rangle}{(\omega - E_0/\hbar - \omega_{\alpha k}(\Theta))^2 + \Gamma_0^2/4}, \quad (1.11)$$

$$\omega_{\alpha k}(\Theta) = (m_e \omega_e - m_g \omega_g) \mathbf{M}_k(\Theta) / M_0, \quad (1.12)$$

а $\langle F_{\alpha k}(\theta_{\gamma}, \Theta) \rangle$ – функции углового распределения интенсивности излучения для заданной ориентации (угла θ_{γ}) волнового вектора \mathbf{k} относительно направления магнитного поля. Эти функции как раз и определяют поляризационные эффекты в

спектрах поглощения, а их точные значения для ансамбля хаотически ориентированных наночастиц приведены в [8].

Для заданных модельных параметров по формулам (1.7-1.12) можно рассчитать спектр поглощения наночастиц, измеренный при любой температуре и достаточно сильном внешнем поле $H > H_C$, если скорость релаксационных переходов между стационарными состояниями (1.5) много меньше обратного времени жизни ядра в возбужденном состоянии. Данная модель позволяет не только проводить численный анализ экспериментальных спектров ансамбля однодоменных частиц в магнитном поле, но и делать качественные выводы о реализации той или иной формы спектров в каждом отдельном случае [8,17-20]. Кроме того, это дает возможность оценивать такую фундаментальную характеристику ансамбля как среднее критическое поле полного перемагничивания частиц (1.3) [26]. Однако, задача расчета мессбауэровских спектров в рамках этого подхода еще не решена в общем виде, поскольку основные проблемы анализа связаны с оптимизацией вычислительной процедуры, прежде всего, для расчета лиувиллевских операторов сверхтонкого взаимодействия в условиях меняющегося как по величине, так и по направлению сверхтонкого поля. С другой стороны, многоуровневая модель магнитной динамики [4-7, 20] сводится к довольно простому и замкнутому формализму для расчета мессбауэровских спектров наночастиц в магнитном поле в предельном случае медленной релаксации [8]. Т.е. когда за время жизни ядра в возбужденном состоянии можно пренебречь релаксационными переходами между стохастическими состояниями (орбитами прецессии вектора \mathbf{M}). Такую ситуацию можно реализовать не только в ранее рассмотренном случае слабого взаимодействия каждой отдельной частицы с окружением [8], когда происходит эффективное уменьшение самой константы диффузии D , но и в случае $H > H_C$, когда происходит эффективное увеличение расстояния между энергетическими уровнями стохастических состояний. Именно это обстоятельство можно уже сейчас использовать для количественного оценивания характеристик как самих наночастиц, так и продуктов их биodeградации в живом организме.

1.3 Основы многоуровневой релаксационной модели

Одной из наиболее адекватных с физической точки зрения моделей для описания такой трансформации мессбауэровских спектров является многоуровневая релаксационная модель (МУР) [25], предложенная еще в середине 80-х прошлого века и основанная на квантово-механическом описании однородно намагниченной частицы с полным спином S и энергией

$$E = -KV \cos^2 \theta = -KVS_z^2/S^2 \quad (1.13)$$

При этом переходы между стохастическими состояниями проекции S_z обусловлены поперечными компонентами случайного поля [24, 25]. В результате получается система с $2S+1$ уровнями и двумя энергетическими минимумами. Данная модель является квантовым аналогом общей теории релаксации однородной намагниченности ансамбля однодоменных частиц в магнитном поле [21], в которой стохастическая переориентация вектора \mathbf{M} описывается уравнением диффузии с релаксационным оператором [26]

$$P = -D \left[\Delta - \frac{V}{kT} \nabla(\nabla E(\theta, \varphi)) \right] - \frac{\gamma}{M_0} \nabla \left(\frac{\mathbf{M}}{M_0} \times \nabla E(\theta, \varphi) \right) \quad (1.14)$$

где D – коэффициент диффузии, V – объем частицы, φ – азимутальный угол, γ – гиромагнитное отношение. С макроскопической точки зрения модель МУР описывает стохастические переходы между орбитами прецессии однородной намагниченности (с постоянной энергией $E(\theta)$) в эффективном поле

$$\mathbf{H}_{\text{eff}}(\theta) = H_C \cos \theta \mathbf{n}_z, \quad (1.15)$$

где \mathbf{n}_z – единичный вектор вдоль оси анизотропии, а H_C – критическое поле (1.3), определяющее характерную частоту прецессии в локальных минимумах энергии

$$\Omega_0 = -\gamma H_C. \quad (1.16)$$

Существуют два существенных обстоятельства, которые ограничивают область физических параметров, где эта модель применима. Во-первых, неявным

предположением исходной модели МУР [25] является существенное превышение характерной частоты прецессии Ω_0 над ларморовскими частотами прецессии ядерного спина в сверхтонком магнитном поле

$$\omega_{g,e} = -g_{g,e} \mu_N H_{hf} / \hbar, \quad (1.17)$$

μ_N - ядерный магнетон, g_g и g_e - ядерные g -факторы для основного и возбужденного состояний ядра. Учет неизбежного уменьшения частоты прецессии вектора однородной намагниченности, отклоненного на угол θ относительно «легкой» оси, в поле магнитной анизотропии (1.15)

$$\Omega(\theta) = \Omega_0 \cos \theta \quad (1.18)$$

приводит к качественной трансформации спектров поглощения [24], поэтому модель МУР справедлива лишь при условии $|\Omega_0| \gg \omega_g, \omega_e$. Во-вторых, само предположение о наличии эффективного поля (1.12) справедливо лишь в том случае, когда оно успевает вырабатываться на фоне непрерывного релаксационного процесса, заданного скоростью диффузии D , т.е. когда $|\Omega_0| \gg D$.

Одним из наиболее очевидных преимуществ (по сравнению с двухуровневой моделью релаксации [1]) предложенной модели является возможность описать большое разнообразие форм спектров (рис. 1.3), в частности эволюцию формы спектров наночастиц с температурой (рис. 1.3, слева) [8]. Кроме того, модель МУР позволяет описать качественно другие формы спектров, например, часто наблюдаемые в эксперименте сильно асимметричные линии с резкими внешними фронтами и сильно размытыми к центру спектра внутренними фронтами (рис. 1.3 d, e). Такая форма спектров реализуется в режиме медленной релаксации [15, 24, 26], когда скорость диффузии существенно меньше скорости распада возбужденного состояния ядра, т.е. когда $D \ll \Gamma_0 / \hbar$, где Γ_0 – ширина уровня возбужденного состояния ядра, или, иными словами, когда время релаксации вектора намагниченности существенно меньше ширины т.н. «мессбауэровского временного окна» (10^{-7} с). В этом предельном случае релаксация не оказывает существенного влияния на формирование сверхтонкой

структуры, а сама форма спектров определяется распределением Гиббса эффективного поля (1.15) по равновесной заселенности стохастических состояний [24,26]:

$$W(\theta) \propto \sin \theta \exp[-E(\theta)V/kT], \quad (1.19)$$

где T – температура, k – константа Больцмана.

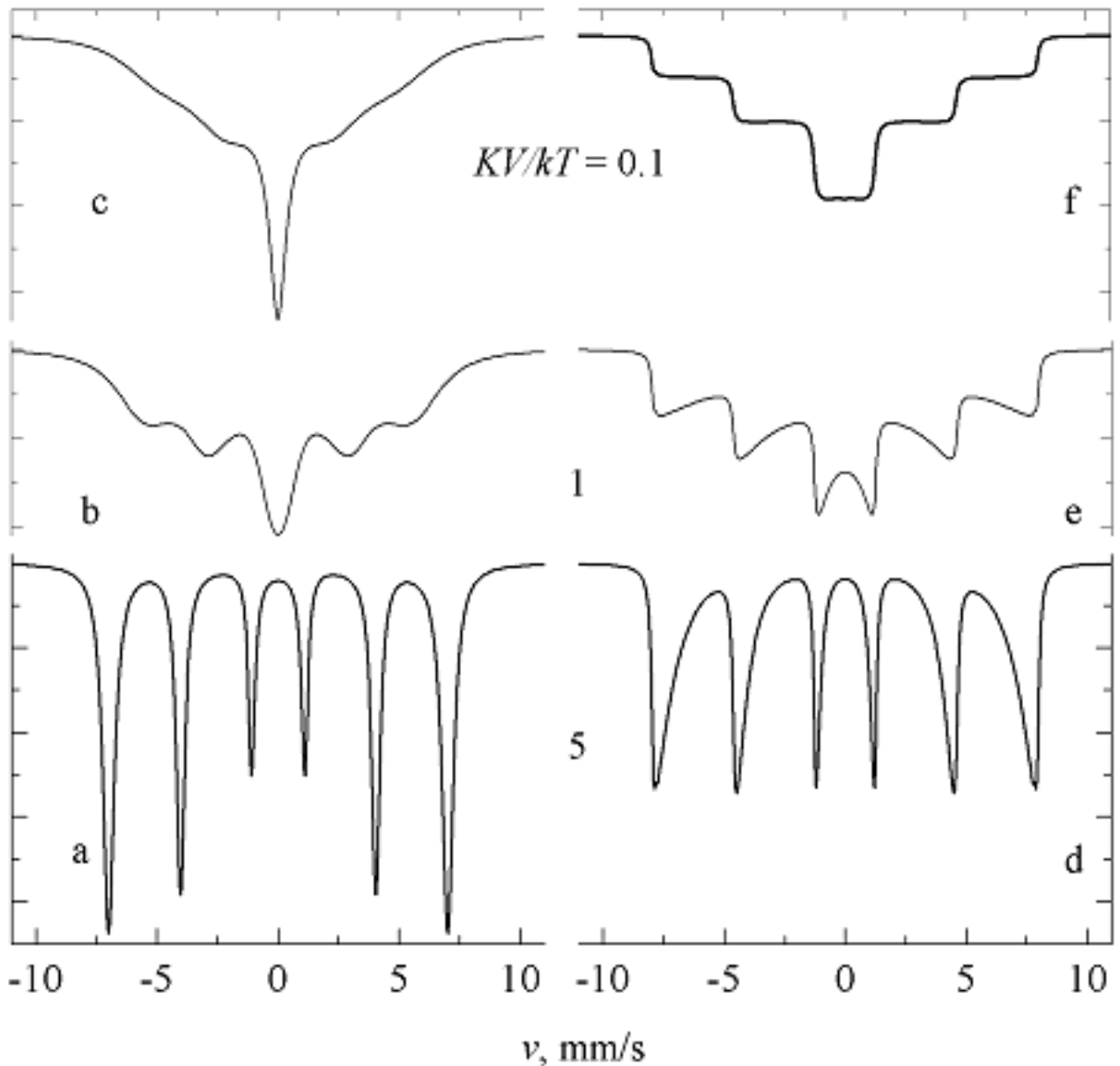


Рис. 1.3. Спектры поглощения ядер ^{57}Fe в ансамбле однодоменных частиц ($H_{\text{hf}}^{(0)} = 500$ кЭ), рассчитанные в рамках многоуровневой модели релаксации при $D = 1$ мм/с ≈ 73 мкс $^{-1}$ (слева) и в пределе медленной диффузии при $D \ll \Gamma_0$ (справа) для разных значений KV/kT , приведенных в центре. Жирная кривая (f) соответствует высокотемпературному пределу медленно релаксирующих наночастиц [8].

Отдельно стоит отметить форму спектра при высоких скоростях прецессии в классическом предельном случае высоких температур $kT \gg KV$. Соответствующий спектр поглощения, рассчитанный в модели МУР, показан на рис.1.3f и демонстрирует магнитную сверхтонкую структуру в виде перевернутого пятиступенчатого пьедестала. Спектры такой формы ранее неоднократно наблюдались в экспериментах в виде парциальной компоненты на фоне одиночной линии или квадрупольного дублета, соответствующих частицам в режиме быстрой релаксации (рис.1.3с) [27-32].

Для демонстрации анализа мессбауэровских спектров в многоуровневой релаксационной модели можно рассмотреть наночастицы магнетита, приведенные на рис. 1.2 a,b, измеренные при 300 К и 78 К в работе [11]. Форма этих спектров поглощения качественно отражает стандартное поведение ансамбля однодоменных частиц с магнитной анизотропией.

При низкой температуре в спектре наблюдается хорошо разрешенная сверхтонкая магнитная структура (магнитный секстет для ядер ^{57}Fe), которая соответствует ситуации, когда магнитные моменты наночастиц «заморожены» в локальных минимумах энергии, и релаксационные переходы между этими состояниями медленны по сравнению со временем жизни ядра в возбужденном состоянии. В этом случае положения и интенсивности линий определяются гамильтонианами зеемановского взаимодействия магнитных моментов ядра со статическим сверхтонким магнитным полем на ядре \mathbf{H}_{hf} :

$$\hat{H}^{(g,e)} = -g_{g,e}\mu_N\mathbf{H}_{\text{hf}}\hat{\mathbf{I}}^{(g,e)}, \quad (1.20)$$

где μ_N – ядерный магнетон, g_g и g_e – ядерные g -факторы, а $\hat{\mathbf{I}}^{(g)}$ и $\hat{\mathbf{I}}^{(e)}$ – ядерные спины для основного и возбужденного состояний ядра, соответственно. С повышением температуры релаксационные процессы становятся существенными за счет термоактивации переходов между локальными состояниями. В этом случае направление результирующего магнитного момента каждой частицы и, соответственно, направление сверхтонкого поля на ядре \mathbf{H}_{hf} меняются во времени случайным образом, что приводит к размытию магнитной сверхтонкой структуры

спектров, степень которого зависит также от распределения наночастиц по размерам в исследуемом образце.

Для детального анализа этих спектров была использована стохастическая модель для описания релаксационных эффектов в системе однородно намагниченных однодоменных частиц с энергией (1.2) [15]. В этой модели форма спектра поглощения гамма-кванта с энергией $E = \hbar\omega$ описывается следующим общим выражением[4, 15]:

$$\sigma(\omega) = -\frac{\sigma_a \Gamma_0}{2} \text{Im} \sum_{\alpha} |C_{\alpha}|^2 \langle W | \hat{A}_{\alpha}^{-1}(\omega) | 1 \rangle, \quad (1.21),$$

где

$$\sigma_a \equiv \sigma_a(T) = \sigma_0 f_a(T) n_a d_a \quad (1.22)$$

– эффективная толщина поглотителя, σ_0 – сечение резонансного поглощения ядер ^{57}Fe , f_a – вероятность эффекта Мессбауэра, n_a – концентрация ядер ^{57}Fe , d_a – толщина поглотителя, Γ_0 – ширина уровня возбужденного состояния ядра, коэффициенты C_{α} определяют интенсивности переходов на резонансных частотах

$$\omega_{cm} = (m_e \omega_e - m_g \omega_g) m / S, \quad (1.23)$$

$\alpha = (m_e, m_g)$ нумерует переходы с проекциями спина ядра m_e и m_g на направление сверхтонкого поля,

$$\hbar\omega_{g,e} = -g_{g,e} \mu_N H_{\text{hf}}, \quad (1.24)$$

а $m = -S, -S+1, \dots, S$ – проекции электронного спина, $\langle W |$ и $| 1 \rangle$ – вектор заселенности и единичный столбец стохастических состояний m .

Форма спектра поглощения определяется главным образом матрицей

$$\hat{A}_{\alpha}(\omega) = \omega - E_0 / \hbar - \hat{\omega}_{\alpha} + i\hat{P} + i\Gamma_0 / 2, \quad (1.25)$$

где E_0 – энергия резонансного перехода, $\hat{\omega}_{\alpha}$ – диагональная матрица сверхтонкого взаимодействия, элементы которой соответствуют различным состояниям ядерной системы во флуктуирующем окружении, \hat{P} – релаксационная матрица,

элементы которой задаются конкретной релаксационной моделью. В предположении, что релаксация связана с поперечными компонентами случайного поля, вероятности переходов между стохастическими состояниями в единицу времени определяются коэффициентом диффузии D , пропорциональным среднему квадрату амплитуды случайного поля [15, 24]:

$$P_{mm+1} = P_{m+1m} = D \left\langle m \left| \hat{S}_- \right| m+1 \right\rangle^2 = D[S(S+1) - m(m+1)] \quad (1.26)$$

В этом случае релаксационная матрица \hat{P} становится трехдиагональной:

$$P_{mm\pm 1} = -P_{mm\pm 1} f_{mm\pm 1}, \quad P_{mm} = -P_{mm-1} - P_{mm+1}, \quad (1.27)$$

$$f_{ij} = \begin{cases} \exp[-(E_j - E_i)/kT], & E_j > E_i \\ 1, & E_j < E_i \end{cases}, \quad (1.28)$$

Для заданных элементов вектора $\langle W |$, а также матриц $\hat{\omega}_\alpha$ и \hat{P} , т.е. для заданных модельных параметров H_{hf} , K , V и D по формулам (1.21-1.28) можно рассчитать спектр поглощения наночастиц при любой температуре.

Для проведения количественного анализа серии мессбауэровских спектров, измеренных при разных температурах (например, показанных на рис. 1.2), необходимо проводить усреднение (1.21), как минимум, по размерам частиц, например, по диаметру частиц d , заданному гауссовой функцией распределения:

$$P(d > 0) \propto \exp\left(-\frac{(d/\bar{d} - 1)^2}{2\gamma_d^2}\right), \quad (1.29)$$

γ_d – параметр, отвечающий за распределение размеров частиц в ансамбле. Тогда результирующий спектр поглощения с учетом разного количества атомов в частицах разного размера описывается следующим выражением:

$$\sigma(\omega) = \int \sigma(\omega) x^3 P(x) dx / \int x^3 P(x) dx \quad (1.30)$$

Параметр эффективной толщины образца наночастиц (1.22) определяет величину эффекта поглощения в экспериментальных спектрах, а его среднее значение с высокой точностью восстанавливается из анализа спектров, поскольку

он пропорционален интегральной спектральной характеристике, полной площади спектра. Для этой цели была использована наиболее точная процедура определения эффективной толщины образца и площади спектра с учетом свертки спектра поглощения с линией излучения источника, основанная на методике безмодельного анализа произвольного мессбауэровского спектра в рамках метода DISCOVER [33]. Как видно из выражения (1.22), с учетом известных значений σ_0 и d_a знание параметра $\sigma_a(T)$ позволяет оценить абсолютную концентрацию атомов железа в исследуемом образце, если известна вероятность эффекта Мессбауэра f_a при заданной температуре в данной фазе. Наиболее простой способ оценивания последнего параметра и его зависимости от температуры реализуется в модели Дебая:

$$f(T) = e^{-2W(T, T_D)}, \quad (1.31),$$

где

$$2W(T, T_D) = \frac{6R}{kT_D} \left[\frac{1}{4} + \left(\frac{T}{T_D} \right)^{2T_D/T} \int_0^{T_D/T} \frac{xdx}{e^x - 1} \right] \quad (1.32)$$

– фактор Дебая-Валлера, R – энергия отдачи резонансного ядра, T_D – температура Дебая. Используя известное из анализа спектров отношение значений эффективной толщины образца $\sigma_{np}(T)$ при двух значениях температуры, по формулам (1.23) и (1.24) нетрудно оценить значение T_D для исходных наночастиц. Наиболее удобными для этой цели температурными точками являются температура кипения жидкого азота и комнатная: $T = 77$ и 300 К. Это позволяет восстановить факторы Лэмба-Мёссбауэра (1.21), а, следовательно, и абсолютную концентрацию резонансных атомов железа в исследуемом образце. Концентрация всех атомов железа в образце определяется долей резонансных ядер ^{57}Fe (около 2.2%) в изотопном составе необогащенного железа.

Стоит отметить, что измерения и анализ мессбауэровских спектров в зависимости от температуры сами по себе не позволяют определить полный набор физических параметров, характеризующих исследуемый ансамбль

наночастиц. Этот недостаток позволяют восполнить дополнительные измерения мессбауэровских спектров и кривых намагничивания во внешнем магнитном поле. В этом случае наиболее подходящей моделью для анализа оказывается трехуровневая модель.

1.4 Биомедицинские применения магнитных наночастиц оксида железа

На сегодняшний день наночастицы оксида железа применяются в таких областях, как магнитные и магнитооптические устройства записи информации, приборы цветного изображения, феррожидкости, ЯМР-томографии, химический катализ, целевая доставка лекарств, гипертермия, магнитное разделение белков и клеток и т.п. Причем в направлениях, связанных с биотехнологиями и медициной, применение магнитных наночастиц позволило достичь наиболее заметного прогресса. В этом случае, в качестве инструмента контроля используются суперпарамагнитные наночастицы, не обладающие в нормальных условиях макроскопическим магнитным моментом, но способные приобрести его при наложении внешнего магнитного поля. Наибольший интерес представляет использование неоднородного магнитного поля для неинвазивного управления биохимическими процессами в реальном времени. Такой подход имеет огромный потенциал для применения в области медицинских технологий. Данное обстоятельство во многом обуславливается хорошей биосовместимостью наночастиц оксида железа [9-14, 34, 35], что позволяет их рассматривать как ключевой компонент для инвазивных биомедицинских процедур, таких как целевая доставка лекарств и гипертермия раковых опухолей [36-39]. Например, при целевой доставке лекарственный агент, будучи прикрепленным к поверхности наночастиц, доставляется в любую выбранную область организма градиентом магнитного поля и удерживается там достаточно для запуска нужных цепочек биохимических реакций время. Метод гипертермии раковых опухолей включает в себя доставку в опухоль и дальнейший нагрев наночастиц в переменном магнитном поле с целью разрушения раковых клеток. Метод магниторезонансной томографии основывается на различии поглощательных

способностей наночастиц разными тканями [40, 41]. Например, введя в организм наночастицы с определенными размерами и типом поверхности, можно получить на сканере изображение сердечно сосудистой системы. Другой набор параметров используется для визуализации лимфатической системы и т.п. Отдельно стоит отметить развивающийся метод безрадионуклидной брахитерапии. Такой метод базируется на переизлучении внешнего гамма-излучения наночастицами, размещенными внутри опухолевых клеток [40, 43]. Вторичное излучение, продуцируемое наночастицами, сопровождается испусканием фотоэлектрона и каскада Оже-электронов, обладающих высокой биологической эффективностью уничтожения клеток. Помимо этого имеются предпосылки использовать в качестве основного процесса резонансное поглощение гамма-квантов ядром ^{57}Fe [44, 45].

Эффективность описанных биомедицинских методов сильно зависит от магнитных свойств наночастиц, введенных в организм, в том числе от скорости релаксации их векторов намагниченности. Среди возможных типов наночастиц наибольшей популярностью пользуются наночастицы на основе оксидов железа, таких как магнетит Fe_3O_4 и маггемит $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Такой выбор главным образом обусловлен их хорошей биологической совместимостью, т.к. в человеческом организме имеется значительное количество железа, участвующего в биохимических процессах, например, в печени в виде белка ферритина или в гем-содержащих белках, таких как гемоглобин и миоглобин. С другой стороны, для медицинских процедур, предполагающих введение наночастиц, т.е. значительного количества оксида железа, встает вопрос о безопасности такого подхода. Способов контролируемого вывода отработанных наночастиц из организма в настоящее время не существует. Следовательно, любая подобная процедура помимо ожидаемого терапевтического эффекта потенциально может иметь негативные последствия, связанные с интоксикацией организма введенным экзогенным железом. Эта проблема в свою очередь требует изучения механизмов естественной биodeградации наночастиц и их выведения из организма. В настоящее время большинство наночастиц, использующихся для биомедицинских

исследований, сразу синтезируются в виде так называемых наноконъюгатов - кластеров наночастиц, имеющих размеры до нескольких сотен нанометров и покрытых полимерной оболочкой. В этом случае, под биодegradацией понимается распад именно такой интегральной частицы в организме после выполнения своей прямой функции на отдельные наночастицы оксида железа с их последующим естественным переходом в форму эндогенных железосодержащих белков [46]. На сегодняшний день нет окончательного ответа на вопрос о механизме трансформации железа из наночастиц внутри организма. Наиболее распространенная модель предполагает деградацию наночастиц в лизосомах в кислой среде в купферовских клетках печени [47, 48].

Существует несколько методов для оценки распределения магнитных частиц в организме. Наиболее распространенным является гистологическое исследование тканей, содержащих инжесктированные наночастицы, после обработки железочувствительным красителем (Prussian Blue) [49, 50]. Метод показывает локализацию наночастиц оксида железа и запасенного (эндогенного) организмом железа. В другом, неинвазивном, подходе используются магнитные свойства наночастиц, что позволяет качественно оценить их концентрацию в исследуемом органе [51, 52]. В [53] была разработана методика, основанная на магнитно-резонансной томографии (МРТ) для оценки концентрации хранящегося в тканях железа при заблеваниях, связанных с переизбытком железа в организме. Данная методика может быть также использована для количественного описания концентрации железа в организме после инъекции, но не способна различать вклады от железосодержащих белков (ферритина и гемосидерина и т.п.) и магнитных наночастиц. Таким образом, возникает необходимость создания экспериментальной методики, способной количественно определить концентрацию железа в организме, но при этом также учитывать их магнитные свойства, т.е. различать экзогенное и эндогенное железо. В главе 4 будет обсуждаться методика, основанная на одновременном анализе мессбауэровских спектров одного и того же образца и удовлетворяющая вышеописанным условиям.

Одними из основных факторов, влияющих на форму линий мессбауэровского спектра наночастиц, являются распределение размеров частиц в ансамбле и сила магнито-дипольного взаимодействия, зависящая от расстояния между ними. Подобная ситуация достаточно распространена, т.к. в подавляющем большинстве ансамблей наночастиц так или иначе присутствует магнитное дипольное взаимодействие между отдельными частицами. При этом обратная задача восстановления параметров частиц из мессбауэровских спектров достаточно нетривиальна и может иметь несколько решений, а вклады от этих факторов в магнитную динамику ансамбля разделить практически невозможно. В этом случае векторы намагниченности соседних наночастиц влияют друг на друга через магнитодипольное взаимодействие, что может приводить к замедлению процессов релаксации по сравнению со случаем невзаимодействующих частиц. Наибольшую важность данная ситуация приобретает для случая магнитной гипертермии, которая считается на сегодня одной из наиболее перспективных областей применения магнитных наночастиц в медицине. Этот способ включает в себя уничтожение опухолевых клеток посредством нагрева до температуры 42-46°C магнитных наночастиц, доставленных в нужную область организма, внешним переменным магнитным полем. Одной из основных проблем, мешающих распространению метода в клинической практике, является соблюдение условия безопасности для окружающих тканей, т.е. нагрев должен происходить только в целевой зоне вокруг магнитного носителя и не должен влиять на окружающие здоровые ткани. Это в свою очередь создает необходимость разработки методов для дистанционного управления температурой нагрева, или возможностью автоматического отключения нагрева, если температура превышает критическое значение. Можно выделить два возможных пути для создания таких автовыключателей магнитных носителей с нелинейной зависимостью коэффициента поглощения электромагнитного поля от температуры. Первый заключается в поиске объемного ферромагнитного материала с точкой Кюри, лежащей в диапазоне 42-46°C. Второй способ основан на синтезе искусственных наномангнетиков - так называемых

суперферромагнитных материалов. Эти материалы представляют собой ансамбли магнитных наночастиц с магнито-дипольным взаимодействием, чьи коллективные магнитные свойства зависят от связей, возникающих между векторами намагниченности соседних частиц [54-56]. Поглощение электромагнитного излучения в указанных ансамблях сильно зависит от межчастичных магнито-дипольных взаимодействий.

В зависимости от структуры наноконъюгата тепло от переменного внешнего магнитного поля может генерироваться с помощью различных физических механизмов. Например, в объемных проводниках основным механизмом является тепловыделение от вихревых токов. В многодоменных ферромагнитных материалах преобладают теплотери из-за смещения доменных стенок. В случае однодоменных магнитных наночастиц потери вызваны вращением магнитных моментов внутри домена. Для достаточно маленьких суперпарамагнитных наночастиц становятся преобладающими потери, вызванные неелевской и броуновской релаксацией магнитных моментов [57]. Современные наноконъюгаты, используемые для магнитной гипертермии, обычно имеют более сложную конструкцию с целью максимизации энергопотерь. Как правило, они представляют собой ансамбль наночастиц, заключенных в органической матрице, с сильным межчастичным магнито-дипольным взаимодействием. В результате, зачастую для такого ансамбля работают одновременно несколько механизмов нагрева, что затрудняет установление связи между характеристиками ансамбля и коэффициентом нагрева. С другой стороны, такие ансамбли дают возможность управления их магнитным откликом путем изменения силы дипольных взаимодействий между частицами. Например, в работе [58] было экспериментально показано, что сильно взаимодействующие однодоменные кубические наночастицы оксида железа, обладают намного большей эффективностью магнитного нагрева по сравнению со сферическими частицами схожего размера. В работе [17] было продемонстрировано, что форма мессбауэровских спектров полимерных композитов на основе магнитных однодоменных частиц больше зависит от взаимодействия между частицами, чем

от суперпарамагнитных свойств отдельной частицы. Асимметричная форма линий спектра с резкими внешними фронтами и размытыми внутренними оказалась характерной чертой спектров таких систем с сильным взаимодействием между частицами [17, 56]. Учитывая вышесказанное, имеет смысл описать влияние силы межчастичных взаимодействий в ансамблях наночастиц с идентичным распределением размеров (см. раздел 3.4).

ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Трансмиссионная мессбауэровская спектроскопия

В экспериментах по наблюдению ядерного гамма - резонанса измерялась интенсивность прошедшего через исследуемый образец излучения как функция относительной скорости движения источника и поглотителя, т.е. энергетический спектр поглощения. Мессбауэровские спектры измерялись на двух спектрометрах электродинамического типа, работающих в режиме постоянного ускорения. Первый спектрометр был собран на базе стандартного многоканального анализатора NOKIA LP4900B (Финляндия) с использованием электродинамических приводов финского производства, а также самостоятельного изготовления. Второй спектрометр марки MS-1104 Em произведен НИИ Физики ЮФУ (г. Ростов-на-Дону) (рис.2.1).

В качестве источника мессбауэровского излучения с энергией 14.4 кэВ применялись стандартные источники ^{57}Co в родиевой матрице с активностями от 5 до 50 мКи. Для регистрации гамма излучения применялся сцинтилляционный кристалл NaI толщиной 0.1 мм и диаметром 25 мм в комбинации с фотоумножителем. Такой кристалл обладает высокой эффективностью регистрации резонансных квантов и низкой эффективностью регистрации квантов с энергией свыше 100 кэВ и позволяет уменьшить нерезонансный фон до 20-30% в области энергий около 14.4 кэВ. Низкотемпературные измерения проводились с помощью криостатов двух типов. Для промежуточных температур (78-300 К) использовался проточный азотный криостат, входящий в комплект спектрометра (рис 2.1). Для длительных многосуточных измерений при 78К использовался экономичный малогабаритный криостат (рис. 2.2) производства ВНИИФТРИ (г. Менделлево, Моск. обл.).

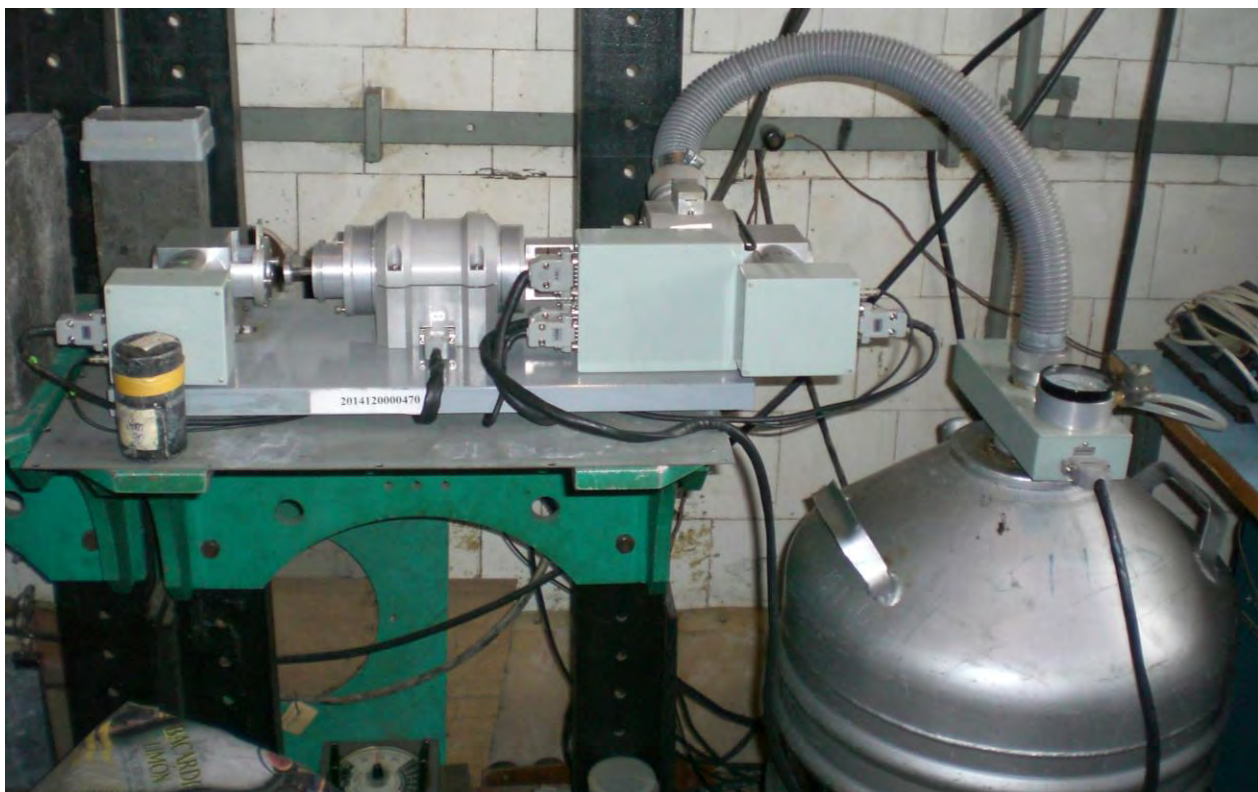


Рис.2.1 Мессбауэровский спектрометр MS-1104 Et (слева) и проточный азотный криостат для получения промежуточных температур 78-300 K (справа).

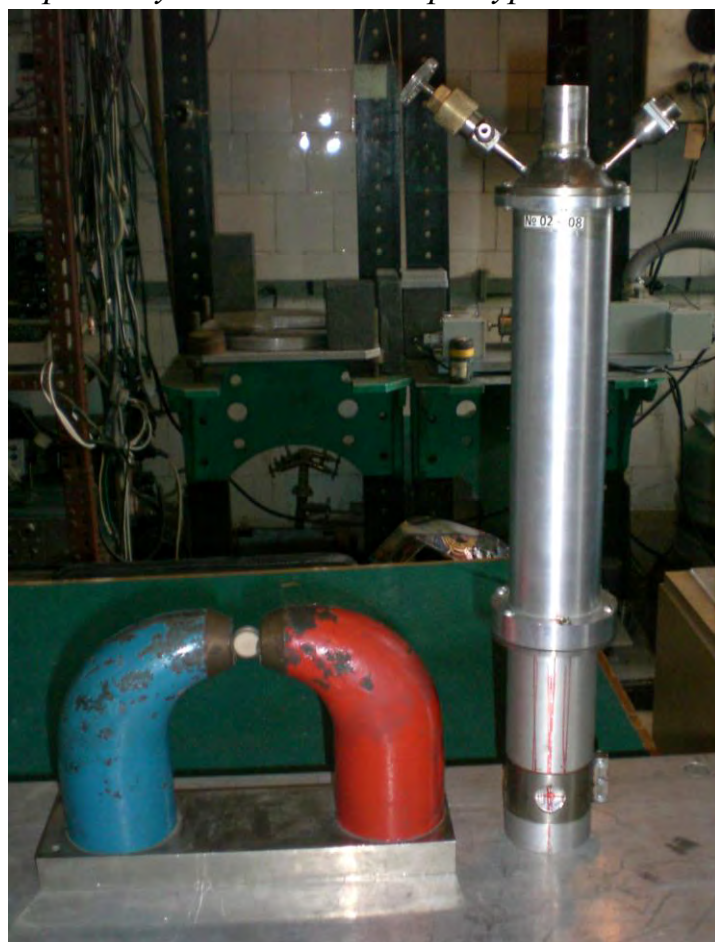


Рис. 2.2. Малогабаритный криостат с фиксированной температурной точкой и постоянный магнит.

Для измерения спектров в магнитном поле использовался постоянный магнит, создающий в зазоре магнитное поле напряженностью 3.4 кЭ (рис. 2.2). Измеренные данные записываются в текстовый файл для дальнейшей обработки пакетами программ (см. п. 2.4).

2.2 Измерения намагниченности

Для измерения намагниченности образцов использовался магнетометр типа VSM (Vibrating Sample Magnetometer) производства фирмы «Quantum design» (США) [59]. В установке капсула с образцом закрепляется на штоке, совершающем колебания вдоль своей оси с частотой 40 Гц и амплитудой до 1 мм вблизи чувствительной катушки, отслеживающей изменение намагниченности с менее чем 10^{-6} ед. Измерение намагниченности осуществляется посредством регистрации наведенного на катушке напряжения V_{coil} , вызванного изменением магнитного потока, согласно формуле:

$$V_{\text{coil}} = \left(\frac{d\Phi}{dz} \right) \left(\frac{dz}{dt} \right) \quad (2.1),$$

где Φ - магнитный поток через катушку, z – координата капсулы с образцом. С учетом гармонического закона осцилляции с частотой f это можно переписать как

$$V_{\text{coil}} = 2\pi f M A C \sin(2\pi f t) \quad (2.2),$$

где M – намагниченность образца, A - амплитуда движения капсулы с образцом, C - константа. Таким образом, наведенное на катушке напряжение V_{coil} будет прямо пропорционально намагниченности образца M . Зависимость намагниченности образца от внешнего магнитного поля строится поточечно с определенным шагом по магнитному полю. Измерение величины намагниченности на каждом шаге проводилось при постоянном внешнем поле, не оказывающем влияния на катушку. Временная задержка между изменением внешнего поля и началом измерения на каждом шаге составляла 0.1 с.

2.3 Измерение и анализ данных рентгеновской дифрактометрии

Измерение рентгеновской дифракции проводилось на дифрактометре Rigaku SmartLab методом плоского монохроматора с использованием Cu K_α излучения.

Образцы помещались на кремниевый держатель. Рентгенографические данные собирались в диапазоне 20-80 градусов. Поскольку в дифракционных кривых наряду с возможным дискретным набором присутствуют непрерывные распределения линий, обусловленные разбросом физических характеристик исследуемого материала, то для оптимального описания использовался профиль Фойта [60], т.е. свертка лоренцевского и гауссовского распределения:

$$V(x, \Gamma, \gamma) = L(x, \Gamma) * G(x, \gamma) = \frac{\Gamma}{2\pi\gamma\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\exp\left(\frac{-y^2}{2\gamma^2}\right)}{(x-y)^2 + \frac{\Gamma^2}{4}} dy \quad (2.3)$$

Где γ и Γ – гауссовские и лоренцевские ширины соответственно. Сама процедура расчета и преодоление возникающих при этом вычислительных трудностей более подробно описаны в работе [60].

2.4 Метод одновременного анализа группы спектров

В разделах 1.1 - 1.3 было показано, что обладая набором параметров конкретного ансамбля наночастиц, таких как энергия анизотропии KV, константа диффузии D, температура Дебая T_D , распределение размеров γ_d и критическое поле H_C , можно адекватно описать трансформацию формы линий спектра с изменением температуры и магнитного поля. С другой стороны, можно поставить обратную задачу: восстановить вышеуказанные параметры из анализа нескольких мессбауэровских спектров одного и того же образца, измеренных при разных физических условиях. Минимальный набор спектров для такого описания составляет два температурных спектра и один полевой (два температурных спектра нужны для вычисления T_D по формулам 1.31 и 1.32). При этом температурные спектры должны описываться в рамках многоуровневой модели, а полевой – в трехуровневой. Как показывает практика, независимый анализ трех спектров дает весьма противоречивые результаты, в силу наличия множества решений описания мессбауэровского спектра и самой процедуры подгонки, минимизирующей стандартное отклонение. Следовательно, для получения согласованного результата необходим одновременный анализ всех трех (или

более) спектров. Иными словами значения KV , D , T_D , γ_d , H_C и спектральные характеристики трех спектров (такие как изомерный сдвиг, квадрупольное расщепление, сверхтонкое поле и т.д.) должны рассматриваться и подгоняться как единый набор параметров. В результате метод одновременного анализа трех спектров одного и того же образца позволяет получить самосогласованный набор параметров и адекватно описать форму линий образца, что будет продемонстрировано в следующих главах при решении поставленных задач.

2.5 Подготовка биологических образцов и образцов наночастиц

С целью получения максимально точных и неискаженных данных для большинства исследуемых образцов феррожидкости необходимо провести подготовку к измерениям.

Для образцов наночастиц, которые в первоначальном состоянии представляют собой феррожидкость, трудность заключается в том, что прямое измерение спектра феррожидкости при комнатной температуре оказывается невозможным, т.к. вероятность безотдачного поглощения мессбауэровским ядром гамма-кванта в жидкости стремится к нулю. Это вызвано наличием хаотически направленных на частицу сил броуновского движения, действие которых невозможно скомпенсировать скоростной модуляцией источника относительно поглотителя. Наиболее простым выходом из этой ситуации является высушивание феррожидкости до порошкообразного состояния. Для данного исследования образцы феррожидкости высушивались при температуре не выше 60°C во избежание повреждения полимерного покрытия частиц.

Однако, в этом случае возникает вопрос о достоверности полученных данных. Дело в том, что удаление лишних молекул воды уменьшает среднее расстояние между частицами, а это вполне может изменить магнитные свойства. Учитывая эти обстоятельства, необходима проверка адекватности такого метода подготовки образцов. Пример такого исследования приведен в главе 3.

При проведении мессбауэровских измерений биологических образцов встает проблема искажения спектров. Дело в том, что даже при малейшем

несовпадении оси осцилляции образца (источника) с направлением пучка гамма-квантов скорость счета нерезонансных фотонов меняется при смене направления движения поглотителя (источника). Поэтому из-за возможной неоднородности образца по объему количество атомов железа, попадающих в пучок гамма-квантов, становится неодинаковым, т.к. часть образца из-за несовпадения осей «уезжает» за пределы пучка. В результате происходит сдвиг одной части базовой линии относительно другой. Величина такого искажения может составить несколько десятых долей процента эффекта поглощения и ничтожна для большинства исследуемых образцов железосодержащих соединений. Однако для биологических образцов со сравнительно малым содержанием железа, а, следовательно, и малым эффектом поглощения, этот фактор может оказаться существенным и способен значительно исказить измеряемый спектр. При этом для подавления этого негативного эффекта недостаточно лишь только точной настройки спектрометра. Необходима также высокая аксиальная симметрия.

При подготовке для исследования биологических образцов, таких как ткани печени или селезенки мыши проводилась их лиофилизация. Для этого образцы помещались в камеру, откуда в течение нескольких часов при помощи форвакуумного насоса откачивались воздух и пары воды. Полученная субстанция перемалывалась до порошкообразного состояния и помещалась в стандартный измерительный бюкс из оргстекла. В результате получался компактный и аксиально симметричный образец цилиндрической формы, что позволяло получить неискаженный мессбауэровский спектр.

2.6 Программные пакеты MS TOOLS, DISCOVER и Origin Lab

Релаксационные спектры в силу самой природы процесса релаксации содержат размытые и плохо визуально определяемые линии, поэтому использование моделей абсолютно необходимо для получения не только количественной, но даже качественной информации. Дополнительный усложняющий фактор, наблюдаемый в подавляющем большинстве релаксирующих систем, связан с наличием в исследуемом образце при

фиксированной температуре областей, находящихся выше и ниже релаксационного порога, например, в результате наличия в суперпарамагнитном образце распределения наночастиц по размерам. С другой стороны, используемые нами релаксационные модели отличаются максимальным набором варьируемых параметров из всех моделей, применяемых в настоящее время для анализа мессбауэровских спектров. Поэтому при обработке всегда использовался метод перехода «от простого к сложному», когда дополнительные допущения и свободные параметры вводятся только в случае невозможности описания экспериментальных результатов в рамках более простого подхода.

Часть мессбауэровских спектров, исследуемых в данной работе, анализировалась с помощью разработанного В.С. Русаковым пакета программ обработки мессбауэровских спектров MStools [61], являющимся на сегодня основным программным комплексом для отечественной мессбауэровской спектроскопии. Из входящих в комплекс программ наиболее интенсивно использовалась программа SPECTR, позволяющая проводить модельную расшифровку мессбауэровских спектров с использованием априорной информации об объекте исследования. В основе программы SPECTR лежит метод наименьших квадратов, используемый для наилучшего описания огибающей экспериментального спектра, наложения физически обоснованных связей между параметрами, а также принцип суперпозиции парциальных спектров, который справедлив для достаточно тонких образцов. При этом исходные положения и вид парциальных спектров задаются пользователем вручную, исходя из знания свойств исследуемого объекта, внешнего вида экспериментального или безмодельно «обостренного» спектра. Работа программы SPECTR состоит в уточнении параметров этих исходно заданных парциальных компонент мессбауэровского спектра путем минимизации ошибки описания.

Как отмечалось выше, для магнитных образцов с релаксационными свойствами характерна спектральная многообразность, когда даже для одной магнитной фазы возможно наблюдение набора различных спектров. По мере удаления от области релаксационного перехода соответствующие спектры

приобретают т.н. «квазистационарный» вид и хорошо описываются в рамках программы SPECTR.

В особо сложных для непосредственной аналитической интерпретации случаях анализ мессбауэровских спектров проводился в рамках процедур прецизионного метода DISCOVER [33], который позволяет найти модель спектра с наибольшим возможным числом линий. Метод основан на предположении, что для любой заданной точности измерений существуют линии со столь малым расщеплением, что их нельзя разделить. В этом случае спектральная модель не принимается заранее, а определяется расчетным путем в результате фитинга экспериментального спектра, причем плотность линий в спектре ограничена его статистическим качеством. Получаемая модель содержит наибольшее возможное количество линий, которое может быть разрешено в спектре для данного уровня статистики и является основой для дальнейшего анализа. Большая часть приведенных в Диссертации иллюстраций, создана с использованием пакета программ для обработки данных Origin Lab версии 7.0 и 9.1.

ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ МАГНИТНОЙ ДИНАМИКИ АНСАМБЛЕЙ НАНОЧАСТИЦ МЕТОДОМ РЕЛАКСАЦИОННОЙ МЕССБАУЭРОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

3.1 Введение

На сегодняшний день наночастицы оксида железа применяются в таких областях, как магнитные и магнитооптические устройства записи информации, приборы цветного изображения, феррожидкости, ЯМР-томографии, химический катализ, целевая доставка лекарств, гипертермия, магнитное разделение белков и клеток и т.п. Причем в направлениях, связанных с биотехнологиями и медициной, применение магнитных наночастиц позволило достичь наиболее заметного прогресса. Эти успехи во многом обуславливаются хорошей биосовместимостью наночастиц оксида железа [9-14, 34, 35], что позволяет их рассматривать как ключевой компонент для инвазивных биомедицинских процедур, таких как целевая доставка лекарств и гипертермия раковых опухолей [36-39]. Эффективность данных биомедицинских методов сильно зависит от магнитных свойств наночастиц, введенных в организм, в том числе от скорости релаксации их векторов намагниченности. Отметим, что магнитная динамика ансамбля наночастиц зависит как от распределения размеров, так и от величины межчастичных взаимодействий. В подавляющем большинстве ансамблей наночастиц так или иначе присутствует магнитное дипольное взаимодействие между отдельными частицами. В этом случае векторы намагниченности соседних наночастиц влияют друг на друга через магнитодипольное взаимодействие, что может приводить к замедлению процессов релаксации по сравнению со случаем невзаимодействующих частиц.

Одним из наиболее информативных методов для исследования структурных, магнитных и термодинамических свойств магнитных наночастиц является гамма-резонансная (мессбауэровская) спектроскопия. Мессбауэровская спектроскопия позволяет проводить измерения спектров ансамблей наночастиц при разных температурах [12, 13, 14, 40, 62], давлениях [63] и напряженности внешнего магнитного поля [14, 40, 62, 64]. Это обстоятельство вместе с рекордно высокой разрешающей способностью самой мессбауэровской спектроскопии и дает возможность прецизионного исследования физико-химических характеристик наночастиц, находящихся в различных средах. Основными факторами, влияющими на форму линий мессбауэровского спектра наночастиц, являются распределение размеров частиц в ансамбле и сила магнито-дипольного взаимодействия, зависящая от расстояния между ними. При этом обратная задача восстановления параметров частиц из мессбауэровских спектров достаточно нетривиальна и может иметь несколько решений, а вклады от этих факторов в магнитную динамику ансамбля разделить практически невозможно. В этом случае имеет смысл попробовать найти распределение размеров другими способами, не зависящими от силы межчастичного взаимодействия. В разделе 3.3 будет проведен сравнительный анализ нескольких способов определения размера частиц на примере группы ансамблей частиц разного размера. В разделе 3.4 будет сделана попытка количественного описания силы межчастичных взаимодействий в нескольких ансамблях наночастиц с идентичным распределением размеров. Однако прежде чем приступить к обсуждению указанных вопросов, необходимо определиться с методом измерения мессбауэровских спектров образцов наночастиц. Дело в том, что в большинстве описанных выше применений наночастицы используются в виде феррожидкости. Однако прямое измерение мессбауэровского спектра феррожидкости невозможно в силу низкой амплитуды безотдачного процесса в жидкости. В этом случае, для получения корректных экспериментальных данных необходимы специальные методы приготовления образца для мессбауэровских исследований. Следующий параграф будет

посвящен исследованию и сравнительному анализу способов приготовления мессбауэровских образцов.

3.2 Исследование влияния способа приготовления образца на форму мессбауэровских спектров.

3.2.1 Постановка задачи

При измерении мессбауэровских спектров ансамблей магнитных наночастиц неизбежно возникает задача подготовки образца к измерению. Для наночастиц, которые в первоначальном состоянии представляют собой феррожидкость, трудность заключается в том, что попытка прямого измерения мессбауэровского спектра при комнатной температуре приводит к исчезновению резонансной части, т.к. вероятность безотдачного испускания мессбауэровским ядром гамма - кванта в жидкости стремится к нулю. Это вызвано наличием в жидкости действующих на частицу хаотически направленных сил вроде броуновского движения, действие которых невозможно скомпенсировать скоростной модуляцией источника относительно поглотителя.

Наиболее простым выходом из этой ситуации является удаление жидкости из образца, т.е. высушивание феррожидкости до порошкообразного состояния. Однако в этом случае возникает вопрос о достоверности полученных данных. Дело в том, что испарение окружающих молекул воды уменьшает среднее расстояние между частицами, что приводит к изменению силы магнитодипольного взаимодействия между отдельными частицами. В результате меняются магнитные свойства всего ансамбля наночастиц, в частности скорость релаксации их магнитных моментов. Это в свою очередь должно привести к изменению формы линий мессбауэровских спектров, что, например, было продемонстрировано в [17].

Альтернативный подход заключается в измерении мессбауэровских спектров образцов ниже 0°C , т.е. ниже точки замерзания воды, так называемая «заморозка» феррожидкости. В этом случае наночастицы фиксируются кристаллической решеткой образовавшегося льда, что в дальнейшем позволяет

наблюдать ядерный гамма-резонанс. Однако у такого подхода есть ряд недостатков. Во-первых, это лишает нас ценной информации о поведении наночастиц в самом важном для их практического применения диапазоне температур: а именно выше 0°C . Во-вторых, такой подход значительно повышает требования к экспериментальной установке, поскольку для проведения измерений теперь необходимы будут криостат, теплоизоляция, система стабилизации температуры и т.п. Кроме того, это потребует расхода дорогостоящего хладагента, что еще больше увеличивает издержки. Учитывая эти обстоятельства, наиболее предпочтительным выглядит именно метод высушивания образца перед измерением. Однако при этом, необходима проверка адекватности такого подхода для исследования феррожидкости.

3.2.2 Описание эксперимента

Для данного эксперимента использовались наночастицы магнетита производства Университета г. Сегед (Венгрия), диспергированные в воду (концентрация магнетита 100 мг/мл). Для стабилизации частиц использовалась лимонная кислота, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ с концентрацией 0.3 мМ на 1г магнетита. Средний размер наночастиц, найденный при помощи магнитной гранулометрии, равен 10 нм. В ходе эксперимента измерялись мессбауэровские спектры двух типов образцов: высушенная до порошкообразного состояния феррожидкость и быстро замороженная до $T=78\text{ K}$ феррожидкость. Высушивание образца производилось при температуре $50\text{-}60^{\circ}\text{C}$ на воздухе. Заморозка феррожидкости достигалась путем опускания бюкса с образцом в жидкий азот с последующим быстрым помещением бюкса в предварительно охлажденный держатель образца проточного азотного криостата. Мессбауэровские измерения проводились при температурах 78 и 260 К (рис.3.1). Выбор точки 260 К (около -13°C) связан с тем обстоятельством, что влияние жидкости в образце будет наиболее сильно проявляться вблизи точки плавления льда.

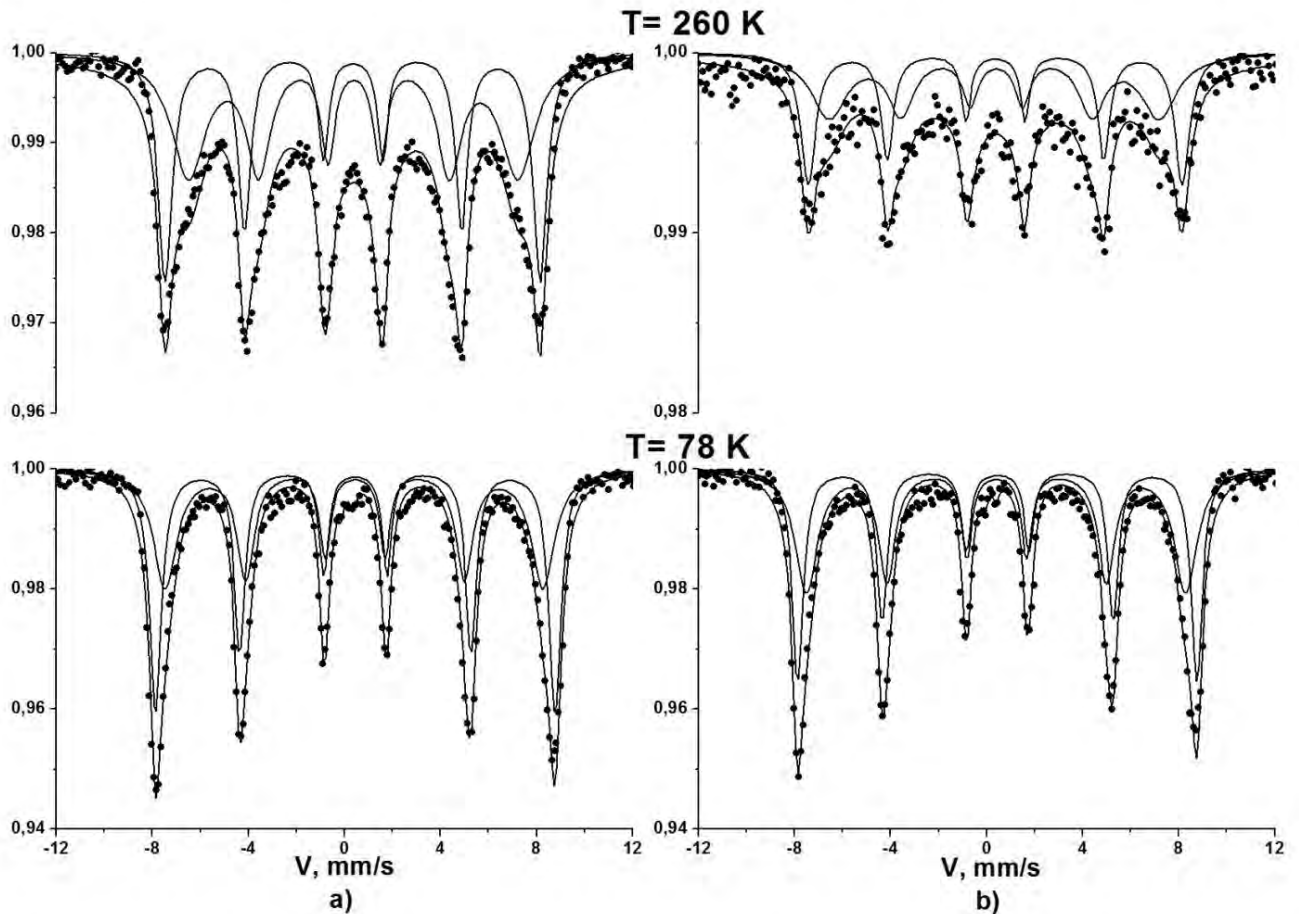


Рис.3.1 ^{57}Fe мессбауэровские спектры высушенной (а) и замороженной феррожидкости (б), измеренные при 260 и 78 К.

3.2.3 Обсуждение результатов

Анализ всех измеренных спектров проводился с помощью пакета MSTools [60] с использованием модели, состоящей из двух секстетов. Результаты анализа приведены в табл. 3.1. Мессбауэровские спектры обоих типов образцов при 78 К показали практически полностью идентичные формы линий и величину эффекта (см. рис. 3.1). При этом при температуре 260 К спектр образца замороженной феррожидкости имеет амплитуду в 3 раза меньшую, чем в спектре высушенного образца, что связано с близостью температуры к точке плавления льда в замороженном образце. Кроме того, стоит отметить, что спектральная форма образцов остается одинаковой, о чем можно судить по величине параметров соответствующих мессбауэровских спектров (табл. 3.1).

| T, K | 78 liq | 78 | 260 liq | 260 |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| δ_A , mm/s | 0.45 ± 0.01 | 0.45 ± 0.01 | 0.36 ± 0.02 | 0.35 ± 0.01 |
| δ_B , mm/s | $0,41 \pm 0.02$ | $0,42 \pm 0.02$ | 0.35 ± 0.03 | $0,38 \pm 0.02$ |
| $H_{hf A}$, kOe | 517 ± 1 | 518 ± 1 | 484 ± 2 | 486 ± 1 |
| $H_{hf B}$, kOe | 491 ± 2 | 489 ± 2 | 427 ± 5 | 426 ± 2 |

Таблица 3.1 Мессбауэровские параметры спектров замороженной феррожидкости и порошка наночастиц при 78 К и 260 К.

Таким образом, при измерении мессбауэровских спектров при низких температурах (78 К), сколь-либо значительной разницы у образцов, приготовленных разными способами, не наблюдается. Однако при достаточно высоких температурах метод высушивания по сравнению с заморозкой имеет преимущество в большей площади спектра. Данный эффект легко объясняется, если посмотреть на формулу вероятности безотдачного поглощения ядром железа гамма-кванта с волновым вектором k :

$$f = \exp(-k \langle x^2 \rangle) \quad (3.1),$$

где $\langle x^2 \rangle$ - средний квадрат тепловых колебаний атомов. Жесткость кристаллической решетки льда в замороженной феррожидкости вблизи точки плавления начинает резко падать, что приводит к увеличению амплитуды колебаний атомов железа. В результате в образовавшейся системе «лед - наночастицы» эффект резонансного поглощения ядром железа гамма-кванта в несколько раз меньше по сравнению с высушенным образцом. В результате время набора, необходимое для получения статистически значимого мессбауэровского спектра, в случае замороженной феррожидкости будет заметно больше. Этот факт в очередной раз говорит в пользу метода высушивания.

3.2.4 Выводы

В данном разделе было продемонстрировано, что метод высушивания не только не вносит заметного искажения в спектр исследуемой феррожидкости, но и дает более широкий разрешенный температурный диапазон для измерений и

большую величину эффекта поглощения для того же количества образца, по сравнению с методом заморозки феррожидкости.

3.3 Исследование размерных эффектов в ансамблях наночастиц

3.3.1 Постановка задачи

Одним из основных параметров, определяющим магнитные свойства наночастиц, является их размер. Существует довольно большое количество экспериментальных методов, позволяющих определить размер наночастиц: трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), рентгеновская дифракция, световое рассеяние, гидродинамические измерения и т.д. Однако полученное значение размера наночастиц сильно зависит от квантовомеханических свойств исследуемого образца и особенностей метода, поэтому может отличаться от значений, полученных другими методами. Иными словами, величины размера наночастицы, полученные из этих методов, имеют разный физический смысл. Наглядным примером являются наиболее часто используемые для исследования наноразмерных объектов методы трансмиссионной электронной микроскопии и рентгеновской дифракции. Первый метод, по сути, позволяет наблюдать внешние электронные оболочки поверхностного слоя, обычно соответствующие полимерной матрице, в которую заключена наночастица. В случае рентгеновской дифракции этот параметр указывает на размер области, в которой имеет место когерентное рассеяние рентгеновских лучей. Тем не менее, присутствие рентгеноаморфной поверхностной фазы или иных примесей может исказить эту информацию. Более того, оба этих метода имеют немагнитную природу и не способны предоставить достоверную информацию о магнитных параметрах исследуемого наноконъюгата. В этом случае для более корректного анализа ансамблей наночастиц в дополнение к вышеуказанным методам было бы полезно провести дополнительное измерение, чувствительное к магнитным свойствам образца. Наиболее подходящими для этой цели методами являются магнитные измерения и мессбауэровская спектроскопия. В данном параграфе будет продемонстрировано, что добавление данных мессбауэровской

спектроскопии к уже измеренным данным ТЭМ и рентгеновской дифракции позволяет преодолеть недостатки этих методов и получить более корректные результаты для исследуемых ансамблей наночастиц.

3.3.2 Описание эксперимента

Для эксперимента использовались наночастицы оксида железа с покрытием на основе олеиновой кислоты, синтезированные “Ocean Nanotech” (США) [66] в соответствии с методом, описанным в [67, 68]. Порошок оксида железа растворялся в олеиновой кислоте с последующим повышением температуры до 200°C, с образованием солей железа. При дальнейшем нагревании выше 300°C соли распадаются с образованием наночастиц магнетита. После этого реакцию смесь охлаждают и образованные наночастицы осаждаются добавлением хлороформа и ацетона. Размер наночастиц зависит от времени реакции, температуры и концентрации оксида железа и олеиновой кислоты. Средние размеры наночастиц оценивались с помощью трансмиссионной электронной микроскопии и примерно равны 5, 10, 15, 20 и 25 нм (образцы «5», «10», «15», «20» и «25» соответственно) (рис. 3.2). Измерение рентгеновской дифракции проводилось на дифрактометре Rigaku SmartLab с использованием Cu K_α излучения. Образцы помещались на кремниевый держатель. Рентгенографические данные собирались в диапазоне 20-80 градусов. Вычисление параметров решетки проводилось с использованием профиля Фойта, методика подробно описана в [60]. Средний размер частиц оценивался по формуле Шеррера:

$$D = \frac{c \lambda}{\Delta\theta \cos\theta_B} \quad (3.2),$$

где D - диаметр наночастицы, c - калибровочная константа, λ – длина волны рентгеновского излучения, $\Delta\theta$ – ширина дифракционного пика, θ_B – угол Брэгга.

В расчете были использованы ширины линий наиболее интенсивного пика (440). Измерения зависимости намагниченности от внешнего магнитного поля

проводились с использованием вибрационного магнитометра Quantum Design (более подробно методика эксперимента описана в гл.2). Все образцы были измерены при температуре 300 К с амплитудой магнитного поля 1 кЭ и постоянной шагом 25 Э. Мессбауэровские спектры были измерены с помощью спектрометра MS-1104Em, работающего в режиме постоянного ускорения. В качестве источника использовался ^{57}Co (Rh) активностью 5 мКи. Изомерные сдвиги вычислялись по отношению к центроиду $\alpha\text{-Fe}$. Образцы были измерены при температурах 78 и 300 К.

3.3.3 Обсуждение результатов

Рентгеновские дифракционные пики для всех образцов (рис. 3.3) соответствуют структуре шпинели Fe_3O_4 [9, 69]. Дифракционная картина образца «5» имеет сильно уширенные линии из-за небольшого размера частиц. Тем не менее, в ней присутствуют дифракционные пики с теми же углами рассеяния, что и в других образцах, что говорит о схожести кристаллической конфигурации. Отношения интенсивностей пиков для образцов «10», «15» и «20» примерно равны, что указывает на схожий фазовый состав образцов. С другой стороны, относительная амплитуда пика (400) у образца «25» значительно больше, чем у других образцов. В сумме со смещенным влево пиком (440) это указывает на наличие дополнительной фазы в образце. Средние размеры d_{XRD} , вычисленные из дифракционной картины (табл. 3.2), сравнимы со средними размерами, восстановленными из электронной микроскопии. Тем не менее, размер d_{XRD} для образца «25» меньше, чем d_{XRD} для образца «20». Это расхождение может быть связано с наличием в образце «25» дополнительного неупорядоченного слоя, который искажает когерентное рентгеновское рассеяние.

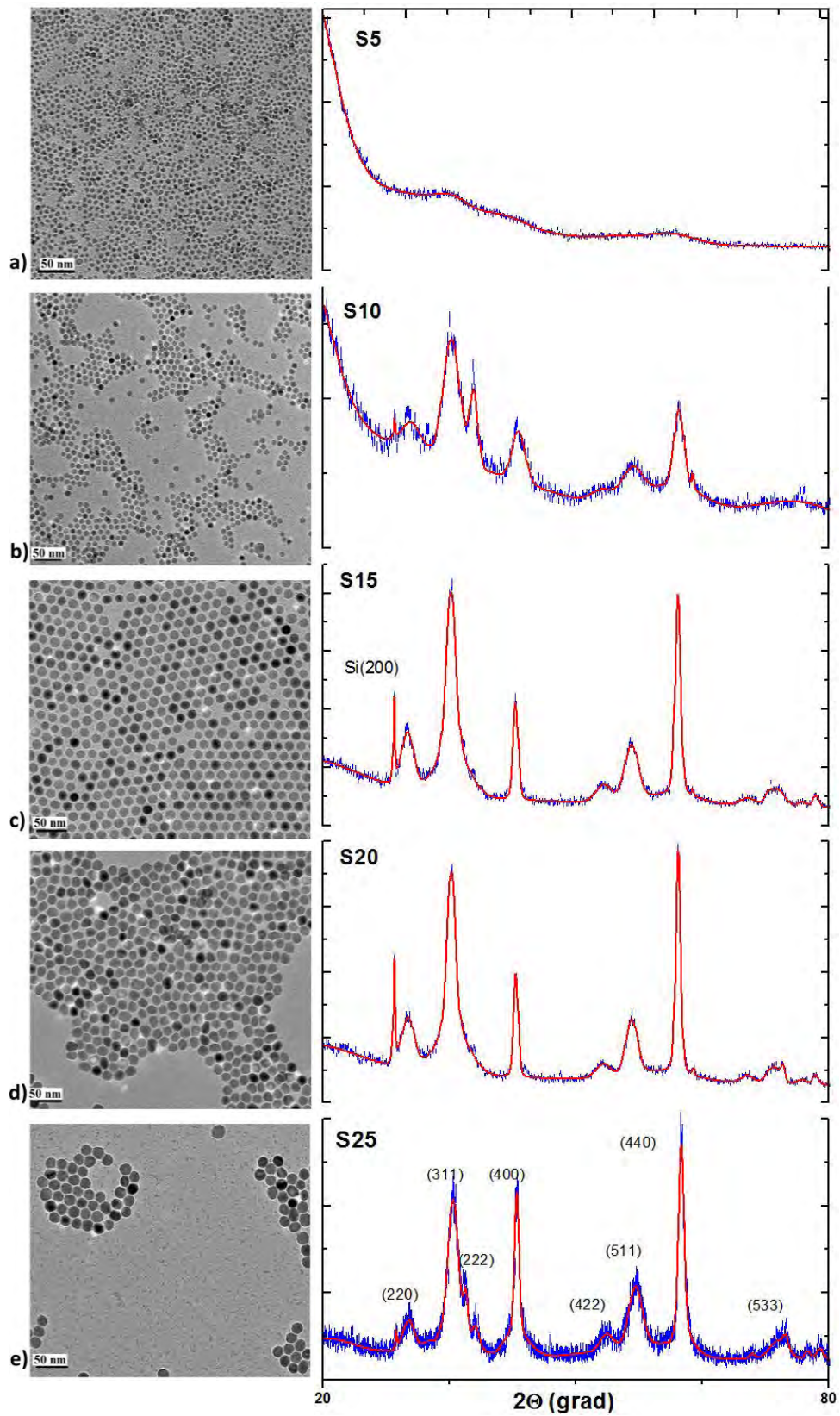


Рис.3.2 a)-e) Снимки электронной микроскопии образцов «5», «10», «15», «20 и «25» соответственно [66] (слева). Рис.3.3. Данные рентгеновского рассеяния для образцов «5»-«25» (справа).

Достаточно крупные наночастицы оксидов железа, имеющие структуру обратной шпинели и промежуточную стехиометрию между магнетитом и маггемитом, обычно демонстрируют ферримагнитное поведение и для корректного описания мессбауэровских спектров необходима развитая релаксационная модель для ферримагнетиков. Однако в первом приближении можно рассматривать спектр ферримагнитных частиц в виде суперпозиции двух независимых компонент для каждой из подрешеток. При этом компоненты будут иметь собственные спектральные параметры и общую константу диффузии, характеризующую интенсивность совместных процессов релаксации. В этом приближении мессбауэровский спектр наночастиц магнетита Fe_3O_4 содержит две секстетные компоненты с немного меньшими изомерными сдвигами, чем у А- и В-подрешеток в спектре объемного магнетита, и может быть обработан в рамках подхода, ранее применяемого для ферромагнетиков [15, 69]. Измеренные мессбауэровские спектры образцов показаны на рис. 3.4. Техника измерений образцов изложена в Главе 2. Спектры показывают типичное изменение формы линий с ростом размера наночастиц: последовательная трансформация от широкого дублета при 5 нм до хорошо разрешенной сверхтонкой структуры при 25 нм. Мессбауэровские спектры образцов наночастиц, кроме «5» и «25», хорошо описываются в модели двух секстетов. Спектр же образца «25» при 300 К содержит дополнительный уширенный синглет, который восстанавливает свою магнитную сверхтонкую структуру при 78 К. Этот синглет имеет высокое значение изомерного сдвига около 1.1 мм/с. Присутствие синглета с таким изомерным сдвигом может быть связано с дополнительной компонентой двухвалентного железа. Спектральные параметры, полученные из численного анализа экспериментальных спектров, приведены в таблице 3.2. Параметр KV для всех образцов связан с формулой Нееля для релаксации вектора намагниченности суперпарамагнитных частиц:

$$p = p_0 \exp(-KV/kT) \quad (4.3)$$

где p_0 – скорость релаксации, слабо зависящая от температуры T , V - объем частицы, k -постоянная Больцмана, K - плотность энергии анизотропии.

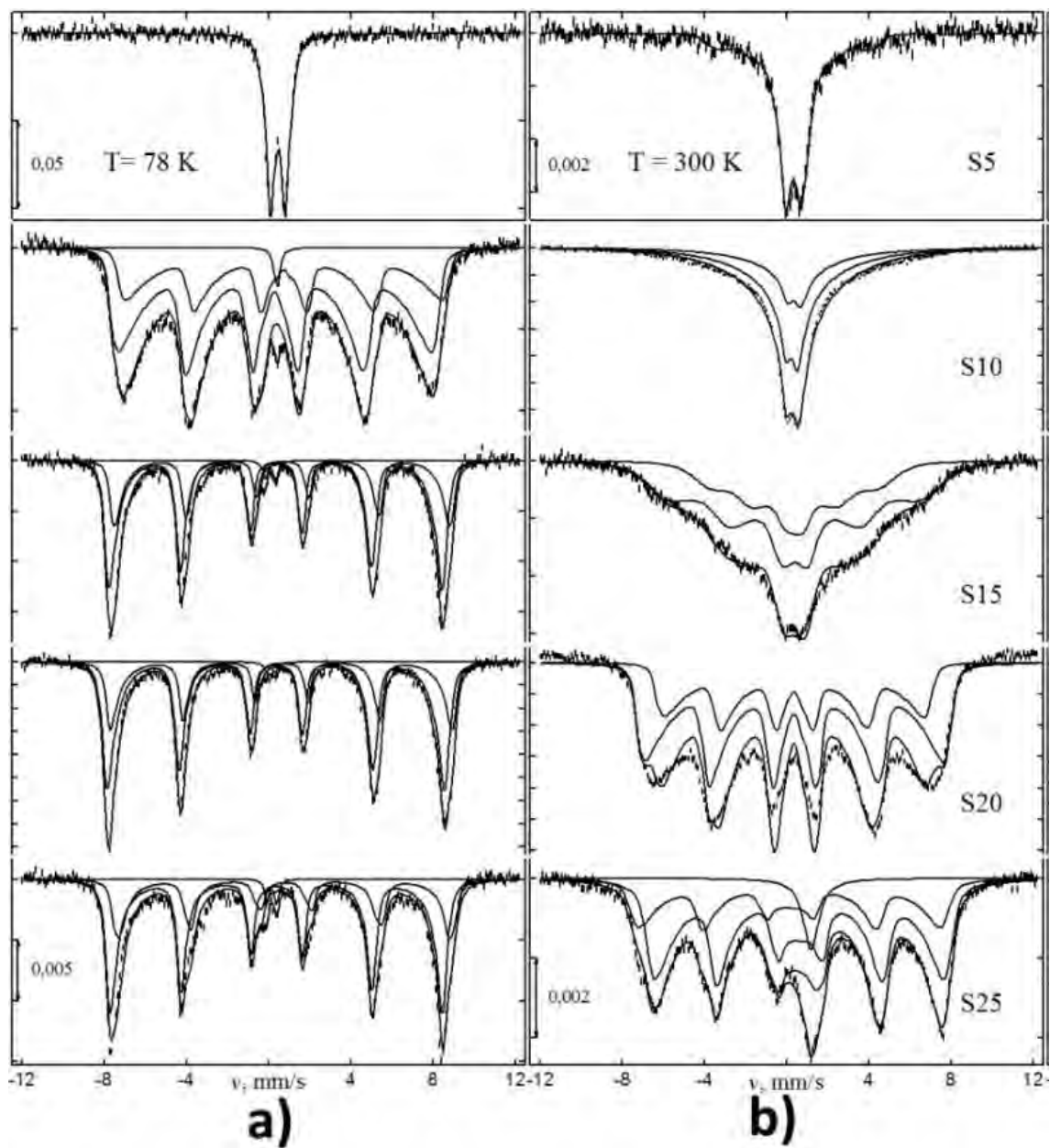


Рис.3.4 Набор ^{57}Fe мессбауэровских спектров, измеренных при 78 K (a), 300 K (b) для образцов «5», «10», «15», «20» и «25».

В этой формуле, информация о размере частиц содержится в высоте неелевского барьера KV . Эта величина пропорциональна высоте барьера, который вектор намагниченности должен преодолеть для того, чтобы изменить свою ориентацию на противоположную. Как показывают результаты, высота барьера слабо зависит от размера частиц. Образцы «10» и «5» показывают примерно одинаковые величины KV . В то же время в образцах «15» и «20» заметно выше. Высота

барьера у образца «25» меньше, чем у «20», что указывает на снижение силы магнитодипольных взаимодействий.

| Обр. | S5 | | S10 | | S15 | | S20 | | S25 | |
|--|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| d_{TEM} , nm | 5 | | 10 | | 15 | | 20 | | 25 | |
| d_{XRD} , nm | 2.9(2) | | 14 (1) | | 22 (1) | | 27 (1) | | 24 (1) | |
| T, K | 78 | 300 | 78 | 300 | 78 | 300 | 78 | 300 | 78 | 300 |
| Секстетные компоненты | | | | | | | | | | |
| KV , K | 206 (4) | | 209 (2) | | 770 (20) | | 750 (20) | | 390 (40) | |
| q_A , mm/s | 0.346 (2) | | 0.34 (1) | 0.37 (1) | 0.23 (1) | 0.35 (5) | 0.19 (1) | 0.35 (1) | 0.17 (1) | 0.35 (2) |
| q_B , mm/s | | | 0.27 (3) | 0.40 (3) | 0.20 (2) | 0.35 (7) | 0.05 (5) | 0.35 (1) | 0.35 (2) | 0.35 (4) |
| $H_{\text{hf}A}$, kOe | 300 (5) | 275 (6) | 490 (1) | 500 (50) | 513 (1) | 500 (5) | 520 (1) | 469 (1) | 512 (1) | 478 (1) |
| $H_{\text{hf}B}$, kOe | | | 494 (1) | 500 (50) | 516 (1) | 350 (5) | 526 (1) | 410 (1) | 512 (1) | 499 (2) |
| δ_A , mm/s | 0.45 (1) | 0.35 (6) | 0.31 (1) | 0.31 (1) | 0.36 (1) | 0.39 (1) | 0.36 (1) | 0.36 (1) | 0.39 (1) | 0.34 (2) |
| δ_B , mm/s | | | 0.74 (1) | 0.43 (3) | 0.67 (1) | 0.38 (1) | 0.62 (1) | 0.36 (1) | 0.79 (1) | 0.63 (1) |
| Дублетная (Синглетная) компонента | | | | | | | | | | |
| $2q_d$, mm/s | | | 0 | | 0.52 (3) | | 0.43 (5) | | 0.48 (2) | 0 |
| δ_d , mm/s | | | 0.41 (1) | | 0.1 (1) | | 0.11 (3) | | 0.13 (1) | 1.19 (1) |

Таблица 3.2. Экспериментальные данные образцов S5-S25. KV -высота неелевского барьера, q_A , q_B , $H_{\text{hf}A}$, $H_{\text{hf}B}$, δ_A , δ_B - квадрупольное расщепление, сверхтонкое поле и изомерный сдвиг компонент, соответствующих подрешеткам A и B соответственно.

Кривые намагниченности образцов «5»-«25» показаны на рис 3.5. Все пять кривых не имеют заметных петель гистерезиса. Образцы «10», 15» и «20» демонстрируют суперпарамагнитное поведение. На кривой образца «25» имеет место иная картина. При низкой напряженности магнитного поля (до 500 Э) удельная намагниченность образца «20» превышает удельную намагниченность образца «25». Выше 500 Э происходит противоположная ситуация: кривая намагниченности «25» растет намного быстрее, чем кривая образца «20». Такое несоответствие указывает на присутствие дополнительной парамагнитной компоненты, чей вклад в удельную намагниченность незначителен при низких полях и становится заметным при высоких.

Для образца «25» при 300 К величина KV составляет 540 К, что находится между значениями для образцов «15» и «20». Этот эффект обусловлен

наложением двух факторов: хотя средний размер магнитного ядра у образца «25» более чем у образца «15», дополнительная парамагнитная поверхностная фаза ослабляет силу дипольных взаимодействий, что приводит к снижению KV.

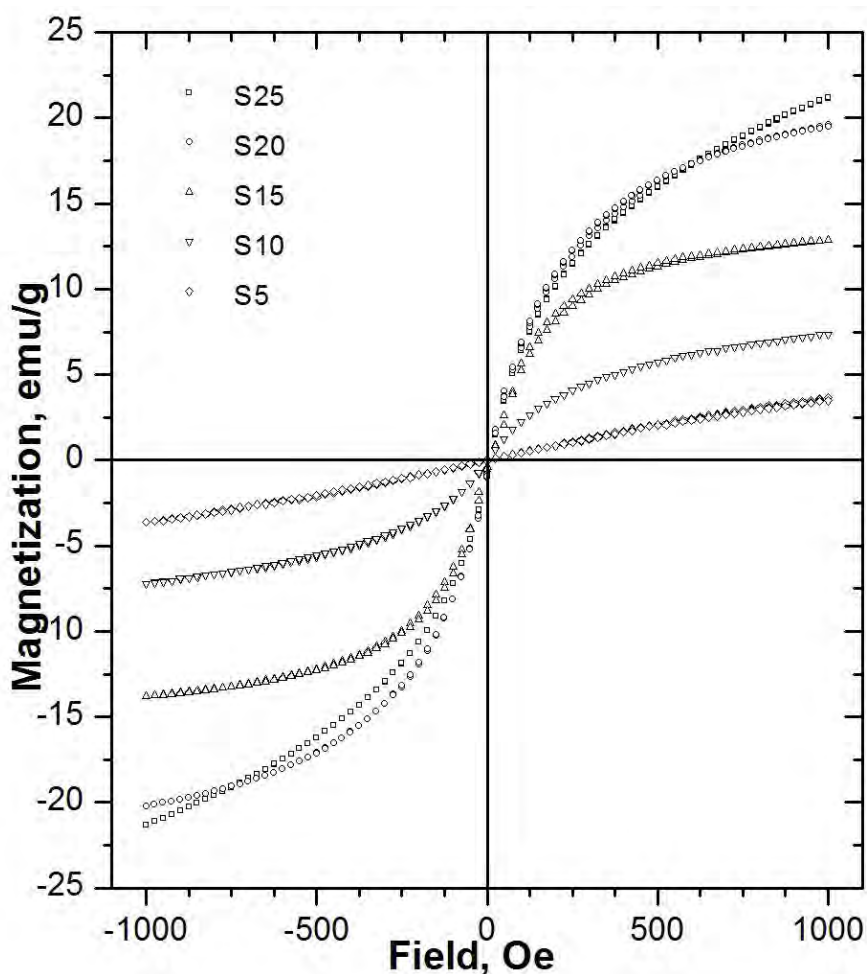


Рис.3.5 Кривые намагниченности образцов «5»-«25».

Рентгеновская дифракция, магнитные и мессбауэровские измерения показали присутствие дополнительной фазы в образце «25». Для мессбауэровских спектров, это проявляется, как интенсивный синглет в спектре при 300 К. Изомерный сдвиг этого синглета составляет около 1.1 мм/с. Наиболее вероятным кандидатом с такой же величиной изомерного сдвига является оксид двухвалентного железа FeO [71, 72]. На рис 3.6 показан мессбауэровский спектр синглетной компоненты в спектре образца «25» и мессбауэровский спектр FeO, синтезированного в [71]. Этот спектр практически идентичен по спектральным параметрам синглетной компоненте. При 300 К FeO является парамагнетиком, что соответствует поведению кривой намагниченности образца «25». Дифракционная

картина данной фазы FeO лишь немного отличается от картины на Fe₃O₄ в силу схожести их кристаллической конфигурации [73]. Наложение этих двух, близко расположенных дифракционных пиков, приводит к образованию эффективно уширенного пика и, как следствие, согласно формуле (3.2), к уменьшению расчетной величины параметра d_{XRD} для образца «25».

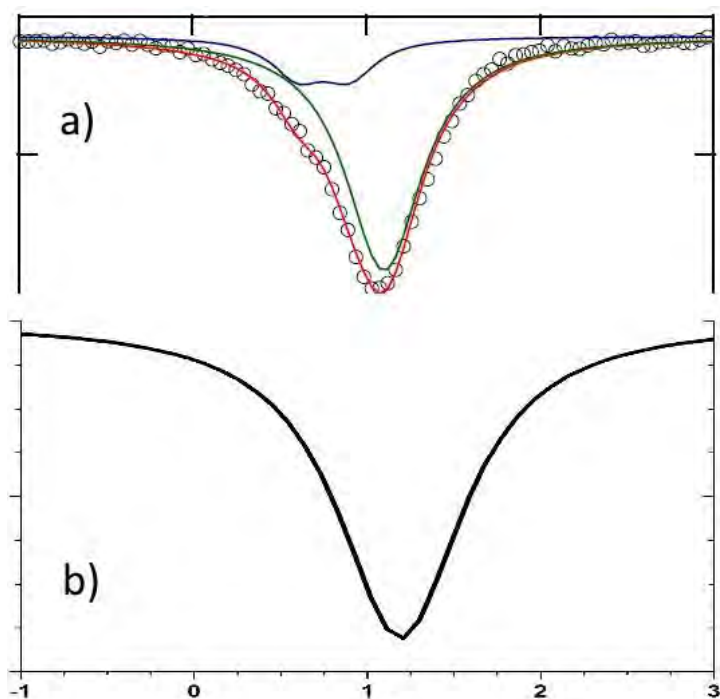


Рис 3.6. а) Мессбауэровский спектр порошка FeO при 300 К [71]. б) Синглетная компонента мессбауэровского спектра образца «25» при 300 К.

3.3.4 Выводы

Настоящее исследование показало, что размеры наночастиц, найденные из электронной микроскопии и рентгеновской дифракции, слабо коррелируют с магнитными свойствами наночастиц, в частности с высотой неелевского барьера. Одной из возможных причин является то, что результаты обоих методов могут зависеть от дополнительных поверхностных фаз, отличных от магнитного ядра наночастиц.

3.4 Оценка силы магнито-дипольных взаимодействий в ансамблях наночастиц, использующихся в гипертермии.

3.4.1 Постановка задачи

Магнитная гипертермия считается на сегодня одной из наиболее перспективных областей применения магнитных наночастиц в медицине. Этот способ включает в себя уничтожение опухолевых клеток посредством нагрева до температуры 42-46°C магнитных наночастиц, доставленных в нужную область организма внешним переменным магнитным полем. Одной из основных проблем, мешающих распространению метода в клинической практике, является соблюдение условия безопасности для окружающих тканей, т.е. нагрев должен происходить только в целевой зоне вокруг магнитного носителя и не должен влиять на окружающие здоровые ткани. В зависимости от структуры наноконъюгата тепло от переменного внешнего магнитного поля может генерироваться с помощью различных физических механизмов. Например, в объемных проводниках основным механизмом является тепловыделение от вихревых токов. В многодоменных ферромагнитных материалах преобладают теплотери из-за смещения доменных стенок. В случае однодоменных магнитных наночастиц потери вызваны вращением магнитных моментов внутри домена. Для достаточно маленьких суперпарамагнитных наночастиц становятся преобладающими потери, вызванные неелевской и броуновской релаксацией магнитных моментов [57]. Современные конъюгаты, использующиеся для магнитной гипертермии, обычно имеют более сложную конструкцию с целью максимизации энергопотерь. Как правило, они представляют собой ансамбль наночастиц, заключенных в органической матрице, с сильным межчастичным магнито-дипольным взаимодействием. В результате, зачастую для такого ансамбля работают одновременно несколько механизмов нагрева, что затрудняет установление связи между характеристиками ансамбля и коэффициентом нагрева. С другой стороны, такие ансамбли дают возможность управления их магнитным откликом путем изменения силы дипольных взаимодействий между частицами.

Например, в работе [58] было экспериментально показано, что сильно взаимодействующие однодоменные кубические наночастицы оксида железа, обладают намного большей эффективностью магнитного нагрева сравнению с сферическими частицами схожего размера. В работе [17] было продемонстрировано, что форма мессбауэровских спектров полимерных композитов на основе магнитных однодоменных частиц больше зависит от взаимодействия между частицами, чем от суперпарамагнитных свойств отдельной частицы. Асимметричная форма линий спектра с резкими внешними фронтами и размытыми внутренними оказалась характерной чертой спектров таких систем с сильным взаимодействием между частицами [17, 56]. В данном параграфе эта особенность была использована для количественной оценки силы магнитных взаимодействий внутри набора магнитных наноконъюгатов, синтезированных из одних и тех же наночастиц.

3.4.2 Описание эксперимента

Водный раствор наночастиц оксида железа (тип SB) был получен от фирмы Sirtex Medical Ltd. (SirtexNPs). На основе SirtexNPs были синтезированы стерически стабилизированные наночастицы (тип NJ) согласно работе [74]. Наночастицы покрывались слоем полиакриламидовой кислоты (полимер), с целью формирования тонкого, стерически стабилизирующего слоя. Данные термогравиметрического анализа показали присутствие поверхностного покрытия с толщиной приблизительно в 1 нм. При этом длина цепи полиакриламида соответствует увеличению гидродинамического радиуса на 4-5 нм (согласно методу светового рассеяния). В результате были синтезированы стерически стабилизированные феррожидкости, содержащие более 50% массы оксида железа. Были разработаны два типа конъюгатов, содержащие стабилизированные суперпарамагнитные наночастицы оксида железа в концентрации около 10^9 частиц при суммарном размере порядка 30 микрон. Один из подходов к созданию наноконъюгата дает возможность синтезировать практически идеальные сферические кластеры частиц (рис. 3.7а, образец EP-072). Однако, эти кластеры

производят сравнительно мало тепла при воздействии осциллирующего магнитного поля. Альтернативный подход позволяет синтезировать кластеры с неровной поверхностью (рис. 3.7b, образец EP-073).

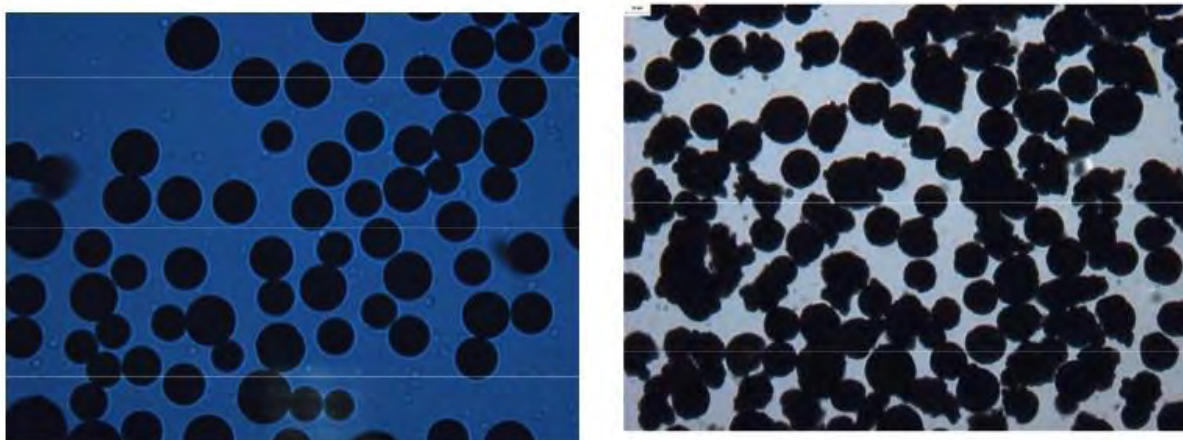


Рис. 3.7. Данные электронной микроскопии образцов с гладкой (EP-073, слева) и неровной (EP-072, справа) поверхностями. [75]

В этом случае конъюгат демонстрирует заметно большее тепловыделение при воздействии осциллирующего магнитного поля с той же частотой и амплитудой, что и в предыдущем случае. Образцы EP-072 и EP-073 содержат 79% и 77% оксида железа, соответственно. Помимо кластеров были исследованы: исходная феррожидкость до (образец SB) и после стерической стабилизации (образец NJ).

Нагревание образцов проводилось магнитным полем от катушки с использованием генератора Hewlett Packard 3324A с усилителем мощности 1140LA. Амплитуда магнитного поля, используемого для нагрева образцов, составила 90 Э. Эксперименты проводились на частоте 100 кГц. Температура нагревания измерялась с помощью оптического термометра Luxtron M3300. Температуру образцов измеряли за 1 мин. до включения магнитного поля, а затем через 2 мин. после активации поля. Было установлено, что образцы могут генерировать заметно различающиеся количества тепла при воздействии с одного и того же колебательного контура. Образцы EP-072 и EP-073 показали удельную мощность в 9,13 Вт/г и 0,85 Вт/г соответственно.

Намагниченность образцов измерялась на магнетометре VSM (Quantum Disgn Vibrating Sample Magnetometer) при комнатной температуре. Измерения проводились с переменным шагом по магнитному полю, составляющим около 5 Э при низких полях и до 20 Э при высоких с максимальной амплитудой магнитного поля 5кЭ (более подробно техника измерений описана в (п. 2.2)).

3.4.3 Данные намагниченности

Зависимость намагниченности образцов EP-072 и EP-073 от магнитного поля представлена на рис. 3.8. Как можно видеть, при наложении магнитных полей достаточно большой напряженности (более 1 кЭ), разница в эффектах локальной анизотропии в ансамблях частиц пропадает, и кривые намагниченности образцов становятся практически идентичны. Поточечное вычисление площади петель гистерезиса дает значения 3626 $\text{emu/g}\cdot\text{Oe}$ для образца EP-073 и 3015 $\text{emu/g}\cdot\text{Oe}$ для образца EP-072. С другой стороны, для описанной выше процедуры нагрева магнитным полем, существенно поведение кривых в диапазоне ± 90 Э (значение максимальной амплитуды приложенного поля). В этом случае площадь петли гистерезиса образца EP-072 составляет 1750 $\text{emu/g}\cdot\text{Oe}$ в противовес 1050 $\text{emu/g}\cdot\text{Oe}$ у EP-073. Такая разница в площадях была достигнута за счет более резкого роста намагниченности в образце EP-072. Тем не менее, даже такое различие не объясняет огромной разницы в удельной мощности нагрева образцов (9,13 Вт/г и 0,85 Вт/г соответственно), что свидетельствует о наличии в данных ансамблях также и других механизмов нагрева.

3.4.4 Данные мессбауэровской спектроскопии для стерической стабилизации наночастиц

Магнитную структуру наноконюгата, как правило, можно представить в виде двух уровней. Первый, нижний уровень магнитной структуры состоит из однодоменных наночастиц с размерами 5-30 нм и одноосной магнитной анизотропией. В соответствии с моделью Стонера-Вольфарта [15], вектор намагниченности таких частиц может спонтанно принимать два противоположных направления (вдоль или против оси легкого намагничивания) в

результате когерентного вращения всех спинов магнитных атомов наночастиц. Эти два состояния соответствуют минимумам энергии квантовой системы и разделены энергетическим барьером, который может быть преодолен за счет тепловой энергии. Вероятность переворота вектора намагниченности в такой частице, вследствие тепловых флуктуаций, определяется по формуле Нееля (3.3), где константа магнитной анизотропии K не зависит от размера V наночастиц и определяется только магнитно-кристаллической структурой материала.

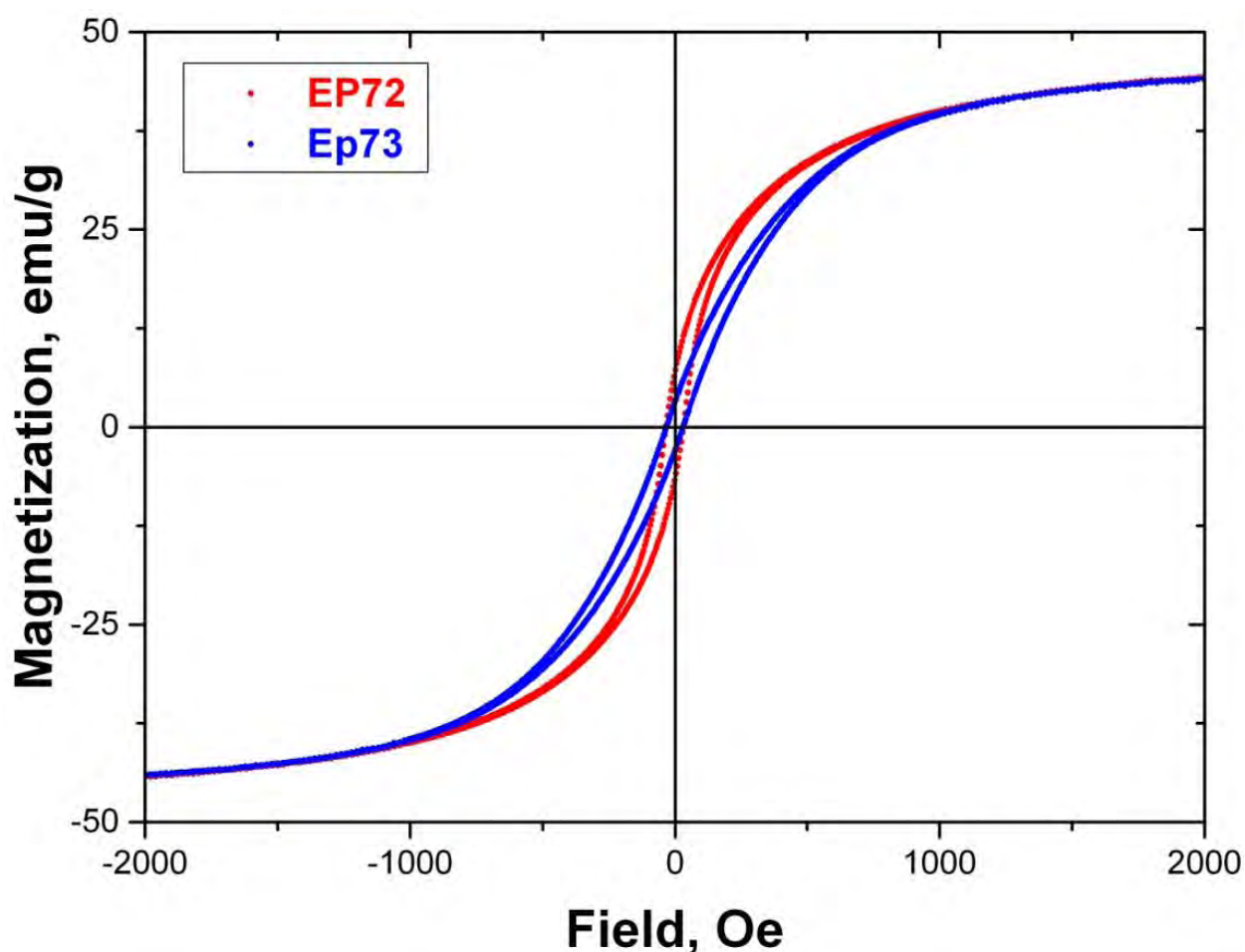


Рис. 3.8 Кривые намагниченности образцов EP072 и EP073, измеренные при 300 К.

Второй уровень магнитной структуры образуется компактным кластером наночастиц внутри магнитного наноконъюгата. При этом межчастичные взаимодействия меняют релаксационные свойства исходных наночастиц. Сегодня нет приемлемых методов феноменологического описания таких систем, поэтому подавляющее большинство экспериментаторов в интерпретации эффектов

взаимодействия пытаются изменить классическую формулу Нееля. Для этого чаще всего используется константа анизотропии K , зависящая от межчастичного магнитного взаимодействия. В этом случае объем частиц предполагается неизменным. Распространенность такого подхода объясняется тем, что в большинстве исследований константа магнитной анизотропии K и объем частиц V определяются независимыми способами. Например, путем измерения намагниченности для определения K и путем рентгеновской дифракции и электронной микроскопии для определения V . В предыдущем разделе продемонстрирована ограниченность такого подхода, что снова возвращает нас к мессбауэровской спектроскопии. Основным преимуществом этого метода является возможность прямых экспериментальных измерений высоты барьера в исследуемом ансамбле магнитных неелевских наночастиц. Именно этот параметр позволяет количественно охарактеризовать влияние межчастичных взаимодействий на магнитную динамику наночастиц. Высота барьера прямо пропорциональна размеру магнитных наночастиц кластера, который определяет наблюдаемую неелевскую релаксацию. С увеличением размера кластера растет и величина барьера, что приводит к уменьшению вероятности переворота вектора намагниченности в (3.3). Минимальная высота барьера соответствует одной изолированной магнитной наночастице. Сегодня нет общей теоретической модели, позволяющей связать высоту барьера Нееля во взаимодействующем ансамбле с размером кластера ферромагнитных наночастиц магнетита Fe_3O_4 . Работы по ее созданию ведутся сейчас, некоторые предельные случаи рассмотрены в [76]. Тем не менее, возможность сравнительной оценки размеров магнитных кластеров существует даже сегодня [14].

Мессбауэровские спектры исследуемых образцов были измерены при температурах 78, 200 и 300 К. На рисунке 3.9 показаны мессбауэровские спектры образцов исходной магнитной феррожидкости до (SB) и после (NJ) стерической стабилизации. Из каждого типа феррожидкости (SB и NJ) были получены два вида образцов, различающиеся методом приготовления (по аналогии с п. 3.1). Первый тип образцов получен высушиванием феррожидкости (спектры 78К,

200К, 290К), второй - её быстрой заморозкой – (спектр 200К fluid). Асимметричные формы линий, присутствующие на всех мессбауэровских спектрах подтвердили наличие межчастичных взаимодействий в обоих образцах. Можно утверждать, что с увеличением температуры асимметрия и размытие внутреннего фронта спектральных линий стерически стабилизированных частиц растет быстрее по сравнению с нестабилизированными. В таблице 3.3 приведены параметры сверхтонкой структуры спектров, представленных на рис. 3.9. Эти параметры были получены в результате самосогласованного анализа всей группы приведенных выше экспериментальных спектров в рамках многоуровневой модели [77]. В данной процедуре, изомерный сдвиг $\delta_{A,B}$, квадрупольное расщепление $q_{A,B}$, константа диффузии D и относительная ширина распределения размеров наночастиц γ_d для образцов SB и NJ фиксировались, т.к. они состоят из одних и тех же наночастиц.

Энергия анизотропии KV в образцах SB и NJ определялась из численного анализа экспериментальных спектров. Параметр KV входит в формулу Нееля (3.3) для релаксации вектора намагниченности суперпарамагнитной частицы. Она пропорциональна высоте барьера, который вектор намагниченности должен преодолеть, для изменения его ориентации на противоположную. Для образца SB высота барьера $KV = 1490(10)$ К и для NJ $KV = 1340(10)$ К при комнатной температуре. Учитывая, что объемы магнитных наночастиц, у обоих образцов одинаковые, можно сделать вывод о том, что стерическая стабилизация приводит к уменьшению константы магнитной анизотропии наночастиц на 10%.

Для подтверждения гипотезы, что стерическая стабилизация приводит к уменьшению константы анизотропии в ансамбле магнитных наночастиц, мы провели измерения при 290К спектров образцов SB и NJ во внешнем магнитном поле 3.4 кЭ (рис. 3.10).

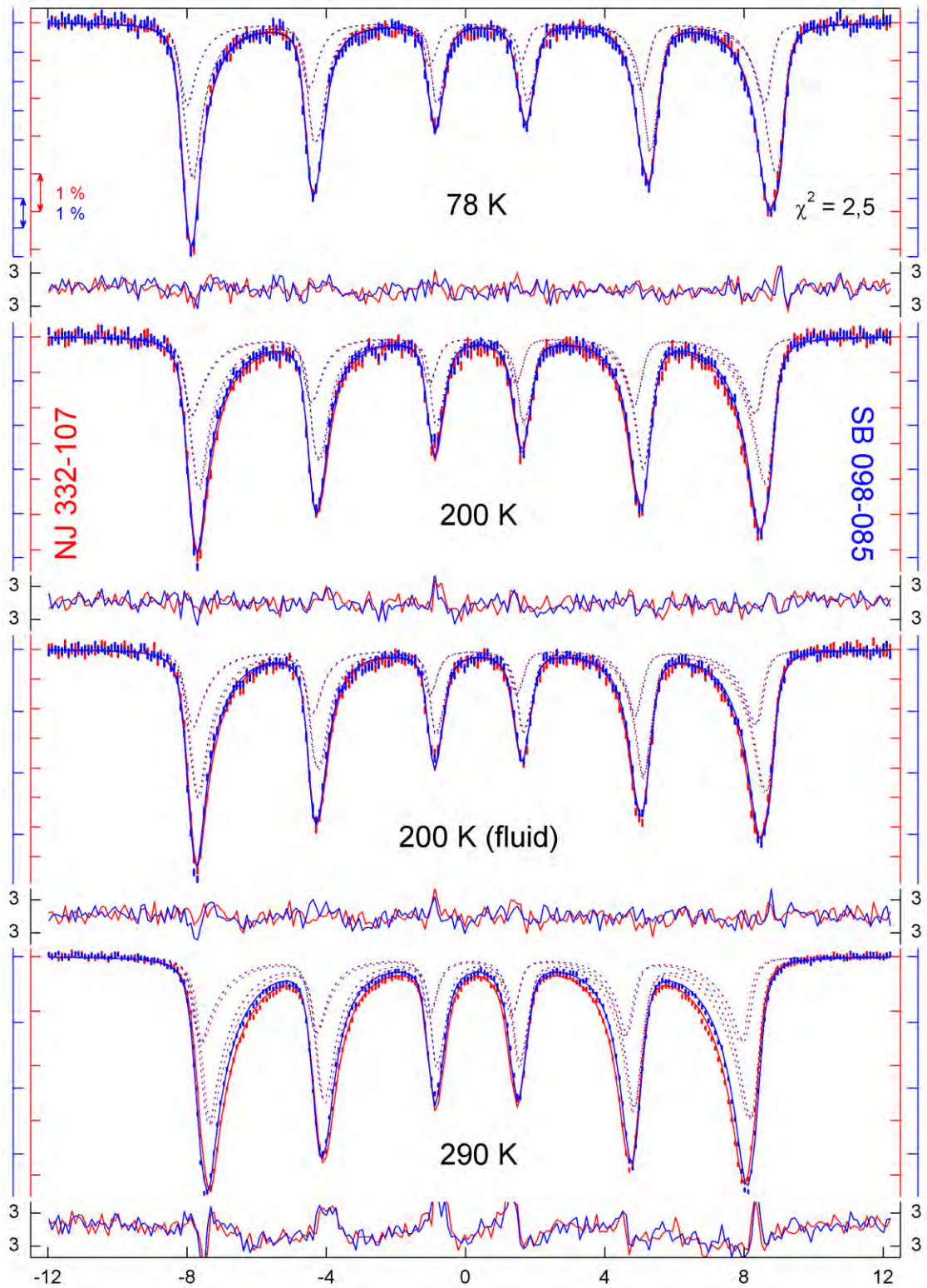


Рис 3.9 ^{57}Fe мессбауэровские спектры образцов магнитной феррожидкости до (SB - синие) и после (NJ - красные) стерической стабилизации, полученные высушиванием (78K, 200K, 290K) и заморозкой феррожидкости (200K fluid).

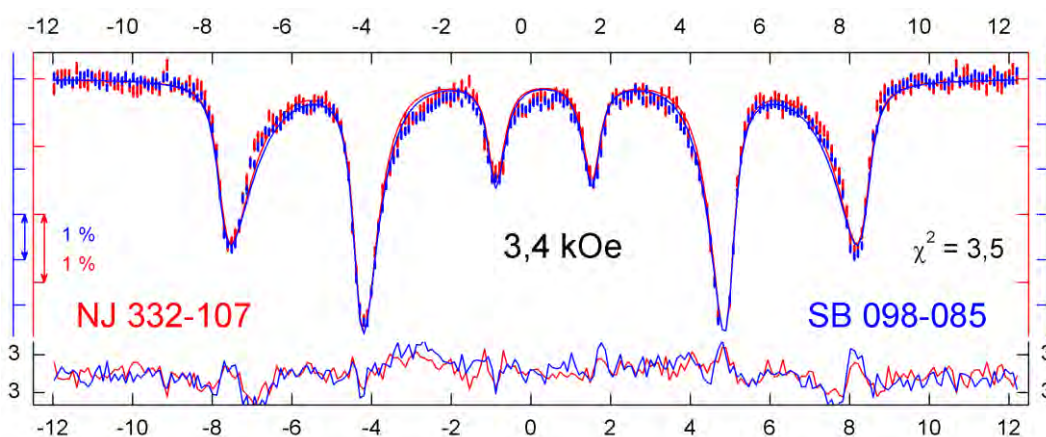


Рис 3.10. ^{57}Fe мессбауэровские спектры образцов SB (синие) и NJ (красные) во внешнем магнитном поле 3,4 кЭ при 290 К.

Численное моделирование температурных спектров, показанных на рис. 3.9 в рамках теоретической модели [20] показало, что критическое поле для перемангничивания H_c для исходных наночастиц SB составляет 1,82(4) кЭ, а для пространственно стабилизированных наночастиц NJ 2,34(3) кЭ. Учитывая, что $H_c = 2K/M_0$, и полагая однородную намагниченность M_0 одинаковой для обоих образцов, можно сделать вывод о том, что стерическая стабилизация привела к увеличению константы магнитной анизотропии в ансамбле наночастиц на 20%. Следует отметить, что модели Нееля и Стонера-Вольфарта применяются для описания ферромагнитных наночастиц и применение этих моделей для описания магнитной динамики ферромагнитных наночастиц не совсем корректно [76]. Тем не менее, два независимых подхода показали снижение константы магнитной анизотропии наночастиц после процедуры их стерической стабилизации.

Следующая серия экспериментов посвящена изучению эффекта взаимодействия между частицами внутри 30-микронного кластера, который содержит стерически стабилизированные наночастицы оксида железа. Образец EP-073 производит мало тепла при воздействии переменного магнитного поля, по сравнению с образцом EP-072, при одинаковой концентрации магнитных наночастиц и параметрах осциллирующего поля. На рисунке 3.10 показаны мессбауэровские спектры образцов EP-072 и EP-073, наложенных на спектры исходных наночастиц SB и стерически стабилизированных NJ. Асимметричная

форма линий по всех мессбауэровских спектрах подтверждает наличие межчастичных взаимодействий во всех образцах. Видно, что с увеличением температуры асимметрия и размытие внутрь сторон спектральных линий увеличивается, что свидетельствует о наличии магнитной релаксации. В таблице 3.3 приведены параметры сверхтонкой структуры спектров, представленных на рисунке 3.11.

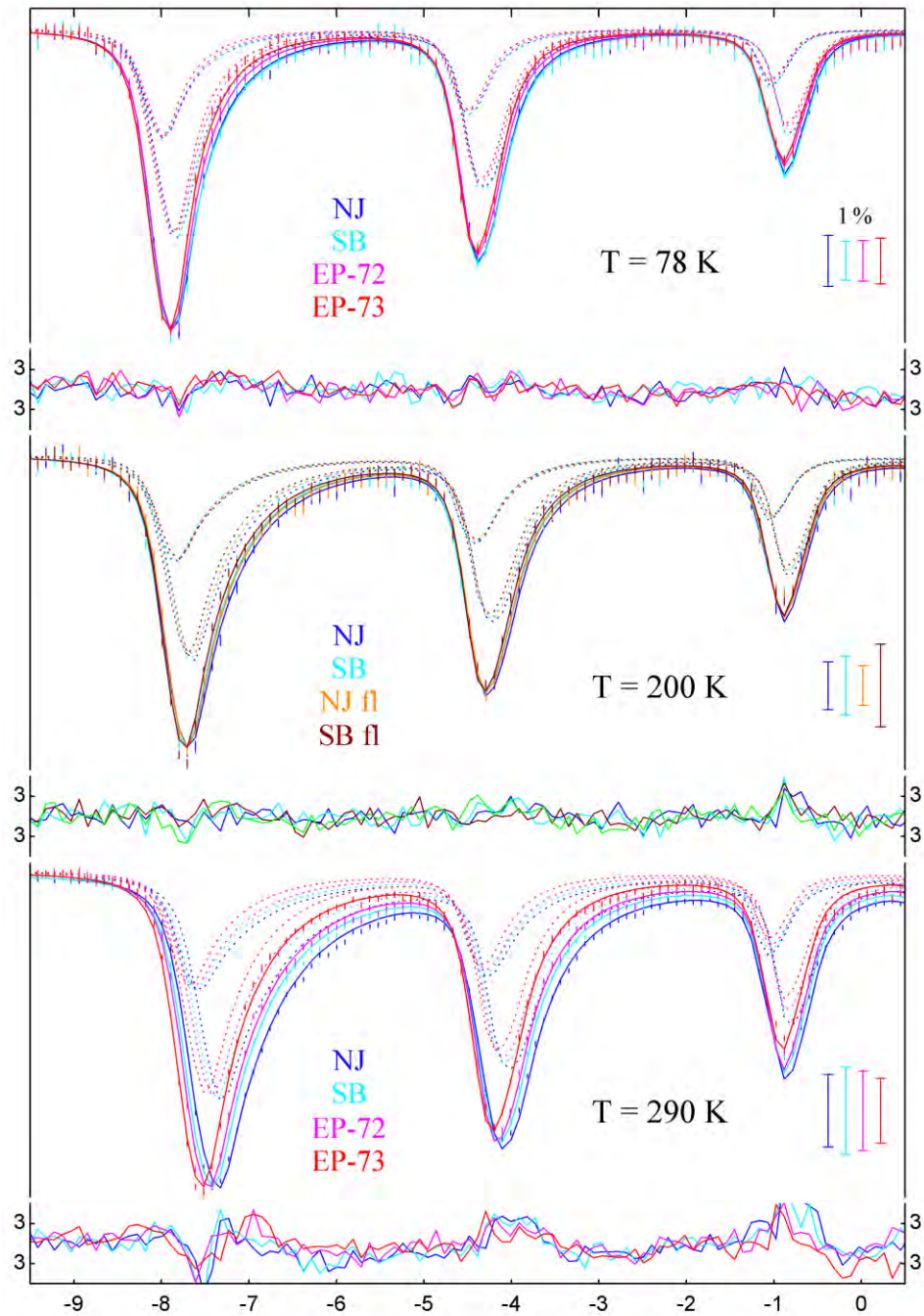


Рис 3.11 ^{57}Fe мессбауэровские спектры образцов EP-73, EP-72 и ансамблей исходных наночастиц и стерически стабилизированных NJ.

| | D, mm/s | 0.0027 (2) | | | |
|----------------|----------------------------|------------|-----------|-----------------|-----------------|
| T=78 K | Sample | NJ | SB | EP-72 | EP-73 |
| | KV, K | 730 (10) | 690 (10) | 840 (20) | 950 (20) |
| | H _{hf, A} , кЭ | 520.5 (4) | 521.9 (4) | 519.2 (3) | 520.9 (3) |
| | H _{hf, B} , кЭ | 526.6 (3) | 527.6 (3) | 526.6 (2) | 527.2 (3) |
| | δ _A , мм/с | 0.288 (5) | 0.284 (5) | 0.290 (4) | 0.295 (5) |
| | δ _B , мм/с | 0.524 (2) | 0.526 (3) | 0.514 (2) | 0.511 (2) |
| T=200 K | Sample | NJ | SB | NJ fluid | SB fluid |
| | KV, K | 1260 (20) | 1350 (20) | 1320 (20) | 1390 (20) |
| | H _{hf, I} , кЭ | 509.6 (5) | 510.5 (4) | 508.4 (4) | 509.8 (4) |
| | H _{hf, II} , к кЭ | 513.3 (3) | 514.5 (3) | 513.8 (3) | 515.4 (3) |
| | δ _A , мм/с | 0.224 (6) | 0.230 (5) | 0.236 (5) | 0.254 (5) |
| | δ _B , мм/с | 0.465 (3) | 0.462 (2) | 0.459 (3) | 0.452 (3) |
| T=290 K | Sample | NJ | SB | EP-72 | EP-73 |
| | KV, K | 1340 (10) | 1490 (10) | 1550 (10) | 1900 (20) |
| | H _{hf, A} , кЭ | 489.9 (2) | 493.2 (2) | 495.0 (3) | 497.6 (2) |
| | H _{hf, B} , кЭ | 490.5 (1) | 493.7 (1) | 495.6 (2) | 499.2 (2) |
| | δ _A , мм/с | 0.155 (2) | 0.177 (2) | 0.197 (3) | 0.194 (3) |
| | δ _B , мм/с | 0.412 (1) | 0.407 (1) | 0.396 (2) | 0.395 (2) |
| | dQ/dt, Вт/Г | | | 9,13 | 0,85 |

Таблица 3.3. Мессбауэровские параметры ^{57}Fe спектров образцов EP-072, EP-073 и ансамблей исходных наночастиц SB и стерически стабилизированных NJ, показанные на рис. 3.11 и данные нагрева наночастиц магнитным полем. $\delta_{A,B}$ – изомерный сдвиг, $q_{A,B}$ – квадрупольное расщепление, $H_{hfA,B}$ – сверхтонкие поля, соответствующие ферромагнитным подрешеткам A и B, D – константа диффузии, KV – неелевский барьер, γ_d – относительная ширина распределения наночастиц по размерам. dQ/dt – удельная мощность теплопотерь.

Величина неелевского барьера, измеренная в исходной магнитной жидкости составляет 1490 К (образец SB). Стерическая стабилизация феррожидкости привела к снижению величины неелевского барьера до 1340 К (образец NJ). При этом очевидно, что сами наночастицы Fe_3O_4 в результате такого процесса не изменились. Таким образом, можно сделать вывод о том, что первоначальная феррожидкость содержит не отдельные наночастицы, а их кластеры. Стерическая стабилизация разделяет наночастицы в кластерах и неелевский барьер системы снижается. В результате синтеза наноконъюгатов для магнитной гипертермии на

базе этих пространственно стабилизированных наночастиц (NJ) образуются новые магнитные кластеры. Значения неелевских барьеров 1550 К для образца EP-072 с высоким тепловыделением и 1900 К для образца EP-073 с низким тепловыделением ясно показывают, что размер магнитных кластеров в EP-073 больше, чем в EP-072, и в обоих случаях они крупнее, чем кластеры в исходной магнитной жидкости. Учитывая одинаковую концентрацию магнитных наночастиц в обоих образцах, можно увидеть, что 20% увеличение высоты неелевского барьера приводит к 10-кратному снижению удельной мощности теплопотерь, что согласуется с результатами [78].

3.4.5 Выводы

Стерическая стабилизация приводит к уменьшению межчастичных взаимодействий в ансамбле наночастиц, что в свою очередь сказывается на высоте энергетического барьера. Мессбауэровская спектроскопия позволяет напрямую вычислять высоту энергетического барьера для вектора переворота намагниченности в кластере взаимодействующих частиц. Т.к. величина барьера пропорциональна величине магнитного кластера, эти данные указывают на размеры магнитных кластеров, существующих в ансамблях взаимодействующих наночастиц. При этом можно отметить обратную связь между высотой энергетического барьера и удельной мощностью теплопотерь.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДЕГРАДАЦИИ АНСАМБЛЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ПРИ ПОМОЩИ МЕССБАУЭРОВСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

4.1 Введение

Среди возможных типов наночастиц наибольшей популярностью пользуются наночастицы на основе оксидов железа, таких как магнетит Fe_3O_4 и маггемит $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Такой выбор главным образом обусловлен их хорошей биологической совместимостью, т.к. в человеческом организме имеется значительное количество железа, участвующего в биохимических процессах, например, в печени в виде белка ферритина или в гем-содержащих белках, таких как гемоглобин и миоглобин. С другой стороны, для медицинских процедур, предполагающих введение наночастиц, т.е. значительного количества оксида железа, встает вопрос о безопасности такого подхода. Способов контролируемого вывода отработанных наночастиц из организма в настоящее время не существует. Следовательно, любая подобная процедура помимо ожидаемого терапевтического эффекта потенциально может иметь негативные последствия, связанные с интоксикацией организма введенным экзогенным железом. Эта проблема в свою очередь требует изучения механизмов естественной биodeградации наночастиц и их выведения из организма. В настоящее время большинство наночастиц, используемых для биомедицинских исследований, сразу синтезируются в виде так называемых наноконъюгатов - кластеров наночастиц, имеющих размеры до нескольких сотен нанометров и покрытых полимерной оболочкой. В этом случае, под биodeградацией понимается распад именно такой интегральной частицы в организме после выполнения своей прямой функции на отдельные наночастицы оксида железа с их последующим естественным переходом в форму эндогенных железосодержащих белков. На сегодняшний день, нет окончательного ответа на вопрос о механизме трансформации железа из наночастиц внутри организма.

Наиболее распространенная модель предполагает деградацию наночастиц в лизосомах в кислой среде в купферовских клетках печени [40,48]

Существует несколько методов для оценки распределения магнитных частиц в организме. Наиболее распространенным является гистологическое исследование тканей, содержащих инжесктированные наночастицы, после обработки железочувствительным красителем (Prussian Blue) [48, 49]. Метод показывает локализацию наночастиц оксида железа и запасенного (эндогенного) организмом железа. В другом неинвазивном подходе используются магнитные свойства наночастиц, что позволяет качественно оценить содержание наночастиц в исследуемом органе [51, 52]. В [53] была разработана методика, основанная на магнитно-резонансной томографии (МРТ) для оценки концентрации хранящегося в тканях железа при заблеваниях, связанных с переизбытком железа в организме. Данная методика может быть также использована для количественного описания концентрации железа в организме после инъекции, но не способна различать вклады в мессбауэровский спектр от железосодержащих белков (ферритина и гемосидерина и т.п.) и магнитных наночастиц. В данной главе будет продемонстрирована экспериментальная методика, основанная на анализе мессбауэровских спектров для исследования процесса биodeградации магнитных наночастиц в организме.

4.2 Качественное исследование поведения ансамбля наночастиц в организме.

4.2.1. Описание эксперимента

Первый эксперимент состоял в качественном изучении поведения наночастиц в живом организме. В качестве подопытных животных использовались мыши породы Balb/c с массой 20-22 г. В работе использовались коммерчески доступные магнитные наночастицы магнетита, заключенные в виде магнитной феррожидкости fluidMAG-ARA250 фирмы Chemicell GmbH (Германия) [79]. 17 мг наночастиц, были растворены в 300 мкл физраствора и введены в хвостовую вену мышей. Для контрольного эксперимента, в хвостовую вену одной мыши было введено также 300 мкл физраствора. Через определенное

время после введения частиц (2 недели и 12 недель) происходил забой животных и экстракция органов для дальнейшего изучения. Мессбауэровские спектры исходных наночастиц и образцов органов мышей были измерены при комнатной (300 К) и температуре 78 К. Анализ полученных спектров проводился с помощью пакета программ MStools [61].

4.2.2. Результаты

На рис.4.1 показаны мессбауэровские спектры органов мыши через 2 недели после введения наночастиц и контрольной мыши. Во всех спектрах имеется очень слабая линия поглощения, соответствующая имеющемуся в организме железу. При этом лишь спектры печени и селезенки показали заметное увеличение содержания железа в образцах после введения наночастиц. Таким образом, наночастицы, будучи введенными в организм, аккумулируются в печени и селезенке. Дальнейшие исследования показали, что биodeградация наночастиц в печени [11] и селезенке [12] протекает схожим образом, поэтому для краткости далее будут приводиться только спектры печени мыши. Форма мессбауэровского спектра печени мышей после инъекции, существенно отличается от формы спектра вводимых наночастиц. В частности, наряду со сверхтонкой компонентой, соответствующей введенным частицам, в спектрах печени мыши наблюдался интенсивный дополнительный дублет (рис.4.2). Соединения железа, содержащиеся в тканях печени до введения наночастиц, демонстрируют спектр со значительно меньшей амплитудой, чем в двухнедельном спектре. Следовательно, они не могут быть ответственны за образование этого дублета. Также можно отметить уменьшение со временем спектральной амплитуды дублета и секстета, что указывает на постепенное выведение частиц из организма.

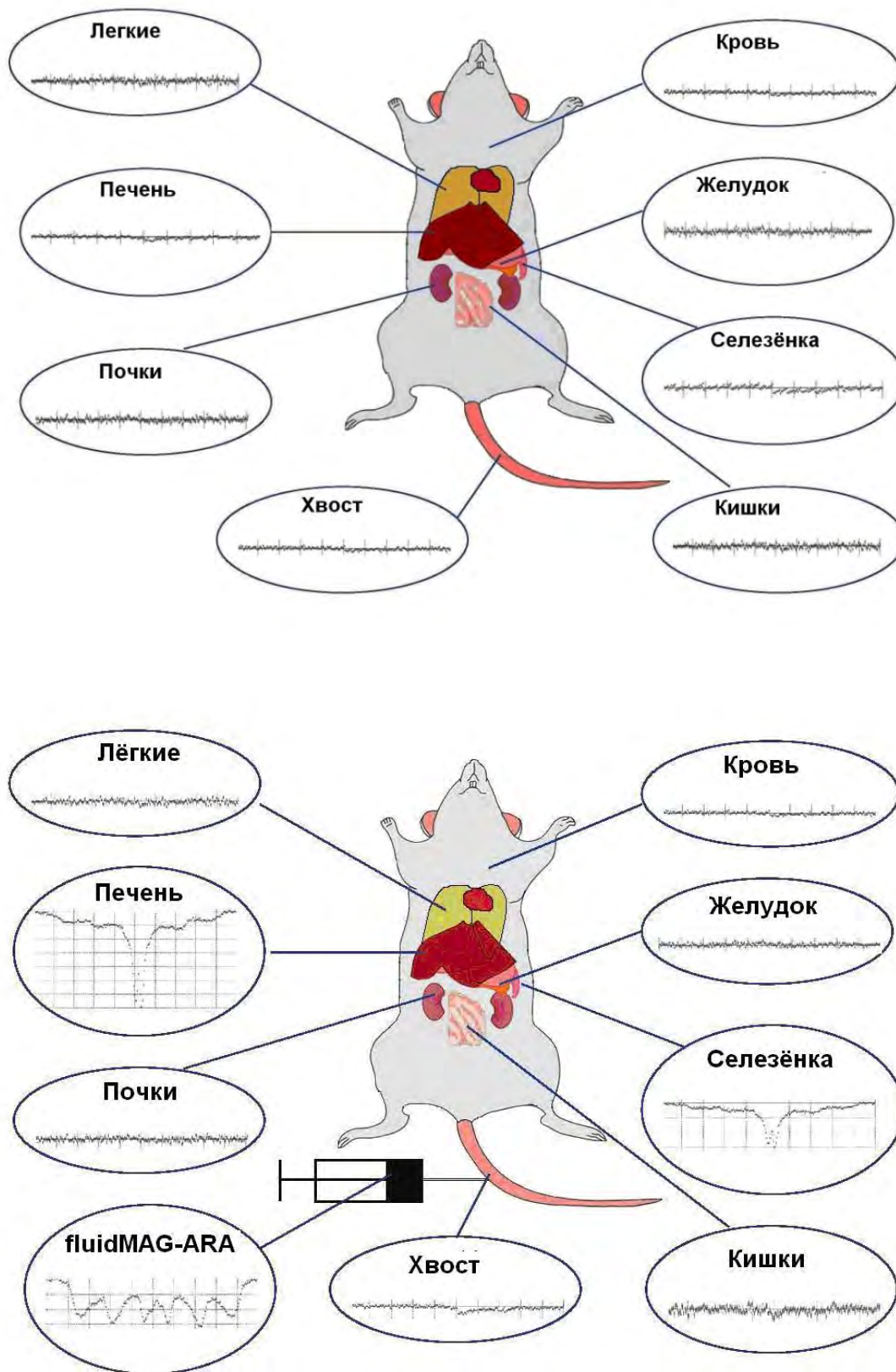


Рис.4.1 ^{57}Fe мессбауэровские спектры органов контрольной мыши (сверху) и органов мыши (снизу) через 2 недели после введения наночастиц. Для сравнения показан спектр образца исходных наночастиц fluidMAG-ARA [10](слева).

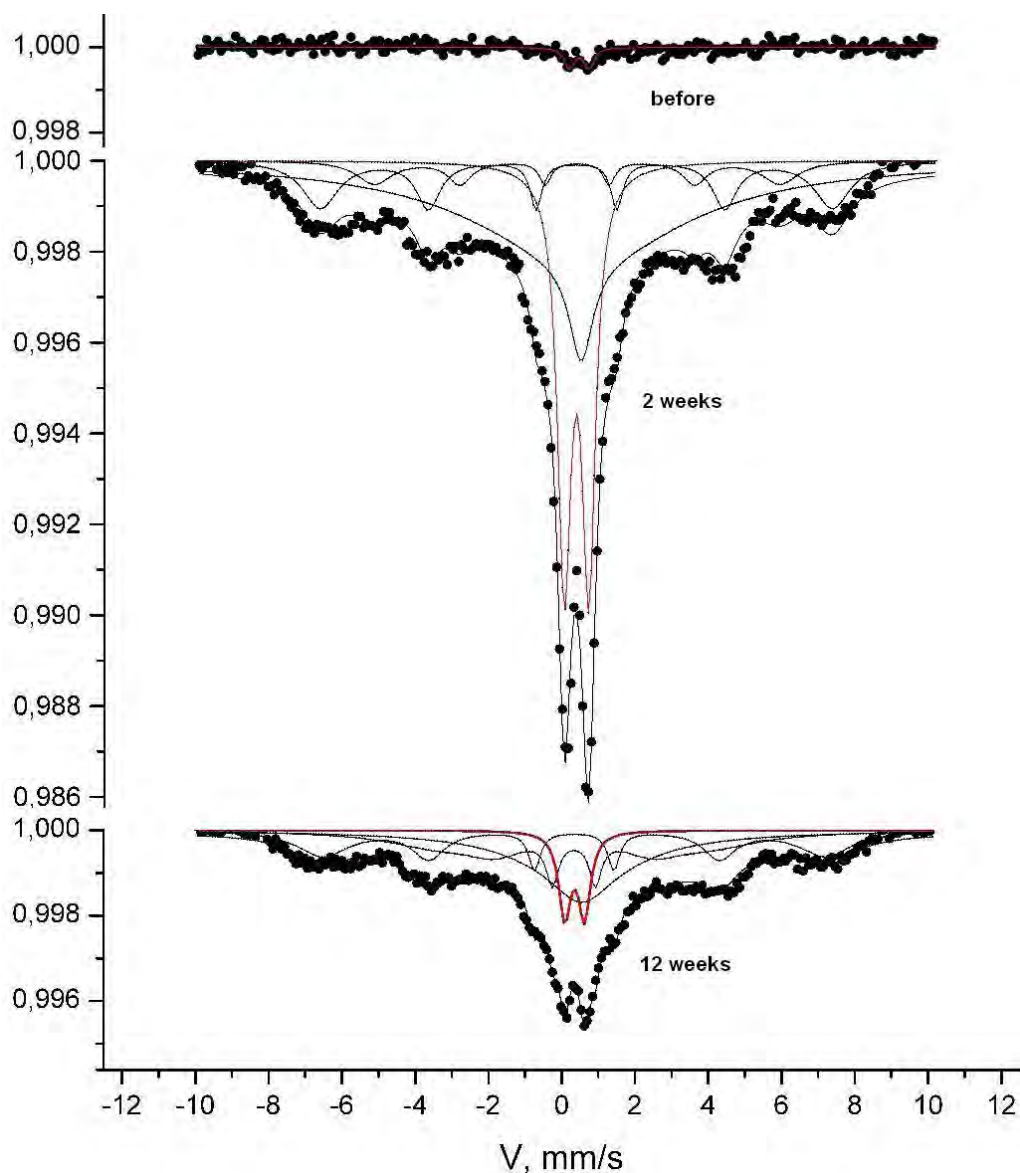


Рис.4.2 ^{57}Fe Мессбауэровские спектры печени: до введения, через 2 и 12 недель после введения наночастиц.

Происхождение дублета можно связать с образованием парамагнитных железосодержащих белков, например, такими как гемосидерин и ферритин, представляющими собой естественное хранилище железа в организме [80, с.158, 81, 82]. Однако дальнейшие исследования показали, что подобная трансформация мессбауэровского спектра происходит уже через несколько часов после введения наночастиц [11, 14, 83]. Следовательно, такой быстрый процесс невозможно объяснить только генерацией железосодержащего белка в печени мыши. Тем не менее, подобная трансформация спектра может свидетельствовать об изменении

магнитной динамики наночастиц, например, вследствие изменения магнитодипольного взаимодействия между ними [84].

4.2.3 Выводы

При введении в организм наночастиц имеет место значительное изменение их характеристик, т.н. процесс биодegradации. Можно выделить два этапа данного процесса, различающихся как по физическому механизму, так и по скорости протекания. Однако для более развернутой интерпретации данных, необходимы дополнительные исследования каждого этапа.

4.3. Моделирование влияния межчастичного взаимодействия в наноконъюгате *in vivo*.

4.3.1 Постановка задачи

Между векторами намагниченности наночастиц, достаточно близко расположенных друг к другу, имеет место диполь-дипольное взаимодействие. В результате время релаксации вектора намагниченности такой частицы становится немного большим, чем, если бы эта частица не имела близких соседей, что приводит к соответствующей трансформации мессбауэровского спектра. Таким образом, изменение межчастичного расстояния может привести к заметной трансформации мессбауэровского спектра. Примером такого процесса является эксперимент со специальным образом приготовленным образцом наночастиц гематита в работе [17]. В этом эксперименте после заполнения кюветы с порошком водой имеет место трансформация спектра наночастиц, изначально находившихся в виде сухого порошка (рис.4.3а), из секстета в широкий дублет (рис.4.3б). Однако эффект обратим и после выпаривания воды форма спектра возвращается к первоначальной. В этом случае происходит отделение друг от друга агрегированных наночастиц в жидкости, что приводит к увеличению межчастичного расстояния, и как следствие, ослаблению диполь-дипольного взаимодействия.

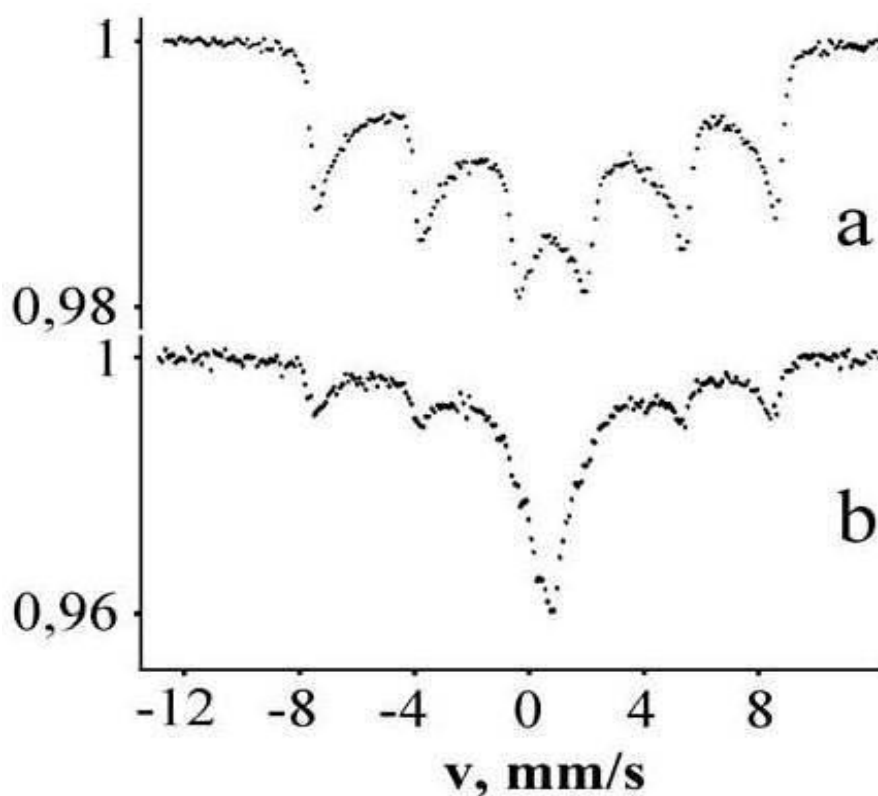


Рис.4.3 Мессбауэровские спектры наночастиц гематита, измеренные при комнатной температуре а) в сухой кювете, б) в заполненной водой кювете. [17].

В результате это приводит к увеличению скорости релаксации векторов намагниченности наночастиц и к соответствующей трансформации мессбауэровского спектра. Высушивание образца дает обратный результат: среднее расстояние между частицами сокращается и диполь-дипольное взаимодействие принимает свое первоначальное значение. Схожий процесс может иметь место в живом организме, при взаимодействии наночастиц с биохимическим окружением. В этом случае происходит растворение наночастиц в биохимической среде, что приводит к увеличению межчастичного расстояния, и как следствие ослаблению диполь-дипольного взаимодействия. Для проверки этой гипотезы был смоделирован процесс растворения наночастиц в живом организме.

4.3.2. Моделирование уменьшения силы межчастичного взаимодействия в ансамбле наночастиц.

Для этой цели образец порошка наночастиц fluidMAG, идентичный введенным, был осажден в спирте с добавлением клея БФ-4, играющего роль жидкости по аналогии с вышеупомянутой работой, и затем снова высушен [84]. Таким образом, в ансамбле наночастиц было искусственно увеличено среднее расстояние между соседними наночастицами, т.е. уменьшилось межчастичное взаимодействие. В результате в мессбауэровском спектре наблюдается картина, схожая с процессом биodeградации наночастиц в печени мыши. А именно, переход от секстета, изначально наблюдавшегося в спектре исходных наночастиц (рис.4.4а), в спектр в форме перевёрнутого пятиступенчатого пьедестала (формирование такой формы линий спектра обсуждается в разделе 1.3) с дублетом в центре [8] (рис. 4.4b).

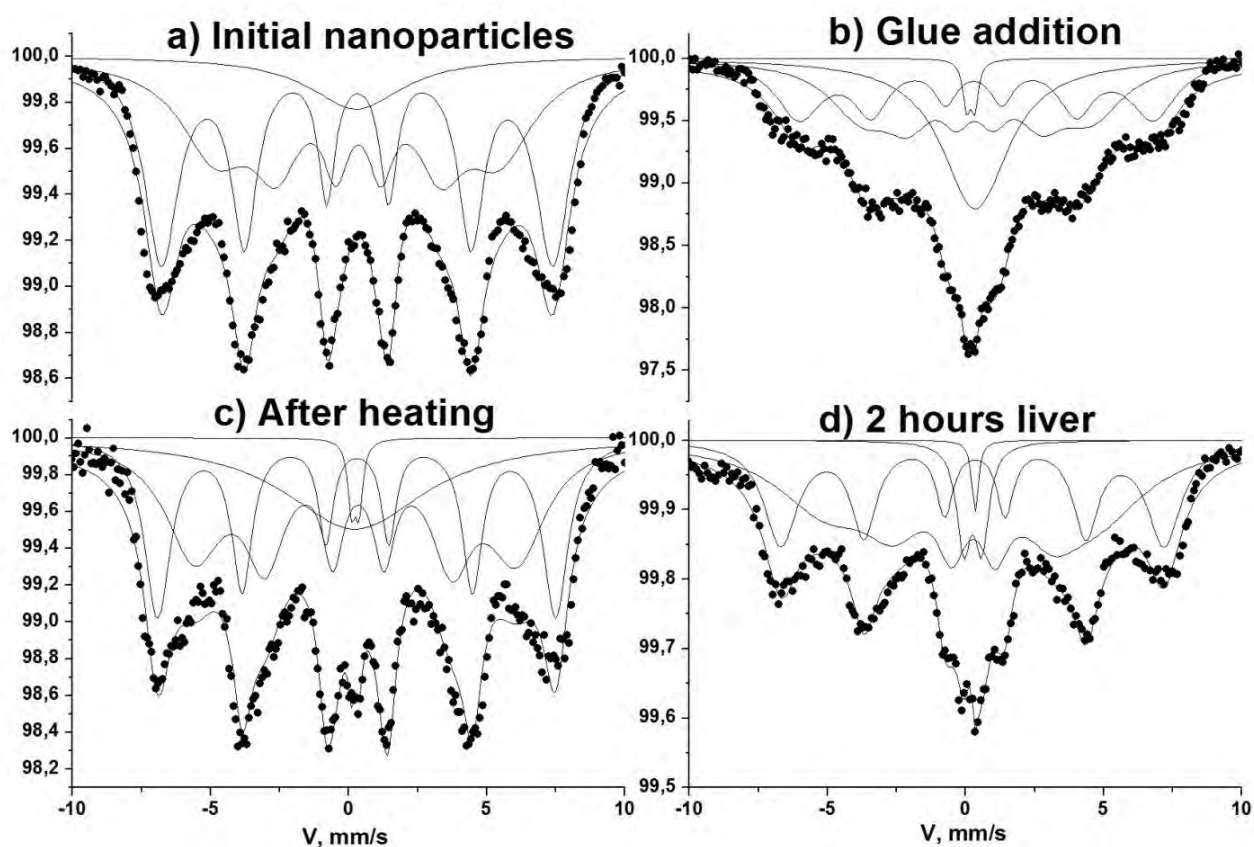


Рис.4.4 Мессбауэровские спектры а) исходных наночастиц, б) наночастиц после добавления клея, с) после нагрева д) печени мыши через 2 ч после введения наночастиц.

Полученный дублет имеет схожие спектральные параметры, что и дублет, наблюдающийся в спектре двухчасовой мыши (рис. 4.4d). При этом распределение размеров наночастиц не менялось. Наблюдаемая трансформация спектра произошла исключительно за счет изменения силы межчастичного взаимодействия в ансамбле наночастиц. Этот факт указывает, что межчастичное взаимодействие играет существенную роль в формировании формы спектра печени мыши.

4.3.3. Моделирование увеличения силы межчастичного взаимодействия в ансамбле наночастиц.

Теперь необходимо восстановить первоначальное значение межчастичного взаимодействия в образце, т.е. удалить полимерную прослойку, изолирующую отдельные наночастицы друг от друга. Самым простым способом это сделать является нагревание образца до высокой температуры, достаточной для разрушения полимера, но при этом еще не должно происходить спекание наночастиц. Для этой цели было произведено медленное нагревание образца до 400⁰С. В ходе всего процесса нагревания контроль массы образца осуществлялся посредством дериватографа, позволяющего измерять массу образца с высокой точностью, в том числе во время процесса нагревания, что позволяет наблюдать процесс испарения соединений, входящих в исследуемый образец. На рис. 4.5 показана зависимость массы образца и подводимой мощности от температуры. В районе 280⁰С на нижнем графике наблюдается пик, слева от которого скорость роста температуры замедляется при увеличении подводимой мощности. На этом участке происходит наиболее интенсивное испарение полимера, на что указывает точка перегиба в графике зависимости массы образца. С дальнейшим увеличением температуры масса образца стабилизируется и выходит на почти постоянную величину в районе 400⁰С.

Мессбауэровский спектр образца наночастиц после отжига (рис. 4.4с), измеренный при комнатной температуре, показал его практически полное сходство с изначальным спектром наночастиц. В частности почти полностью

восстановилась сверхтонкая структура, характерная для образца исходных наночастиц. Из различий стоит отметить присутствие дополнительного дублета, указывающего на остатки не удаленного полимера, и некоторое уменьшение ширины линий, связанное со спеканием частиц в более крупные кластеры, по сравнению с исходным образцом. Налицо обратный процесс, когда в результате удаления связующего полимера магнитные свойства наночастиц вернулись к первоначальному состоянию, что является прямым проявлением межчастичного взаимодействия.

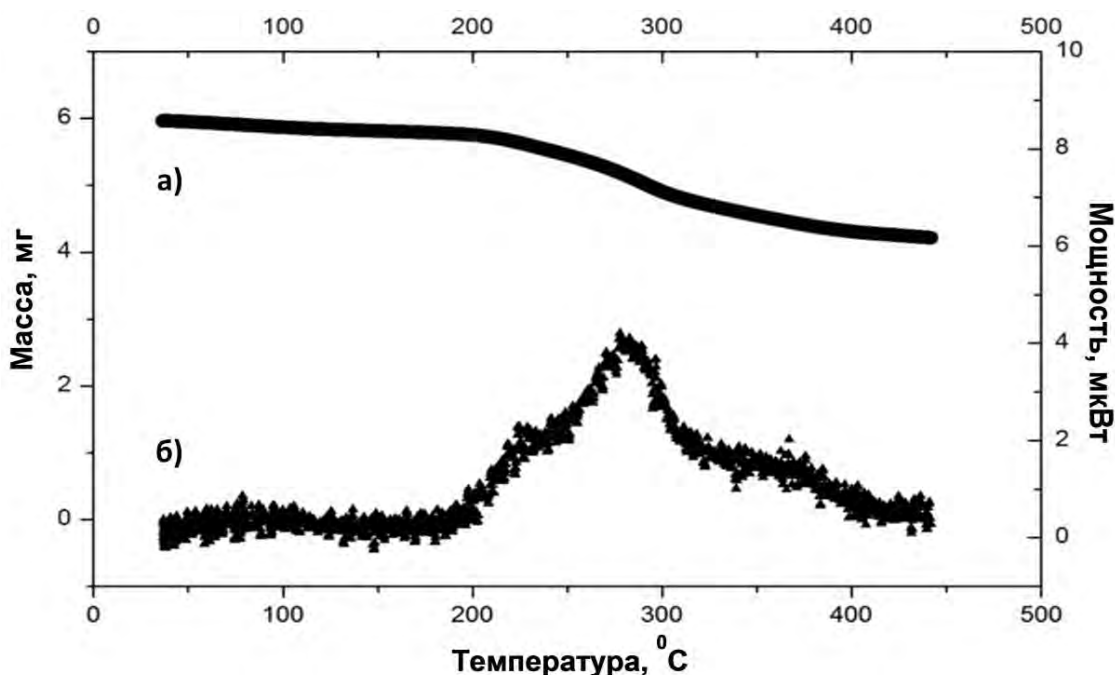


Рис. 4.5 Зависимость массы образца (а) и подводимой мощности (б) от температуры нагрева на дериватографе.

4.3.4 Выводы

Моделирование процесса биодеградаци, протекающего в течение нескольких часов после введения наночастиц, показало обратимость процесса, что является прямым указанием на изменение силы магнито-дипольного взаимодействия в ансамбле. Таким образом, уже через несколько часов после введения наночастиц имеет место разложение исходного наноконъюгата на отдельные частицы, что приводит к значительному изменению силы межчастичного взаимодействия в ансамбле. Поскольку такой процесс качественно меняет характеристики ансамбля наночастиц, можно говорить о

быстрой фазе биodeградации имеющей место через несколько часов после введения наночастиц.

4.4. Исследование биodeградации наноконъюгатов *in vivo* методом одновременного анализа группы мессбауэровских спектров

4.4.1. Постановка задачи

В предыдущем разделе было показано, что через несколько часов после введения наночастиц в организм имеет место разложение исходного наноконъюгата на отдельные частицы, в результате приводящее к значительному изменению силы межчастичного взаимодействия в исследуемом ансамбле. Однако, как показали дальнейшие исследования, со временем запускается другой механизм биodeградации, связанный с образованием железосодержащих белков. В результате мессбауэровский спектр образцов печени мыши содержит помимо секстета от суперпарамагнитных частиц еще и дополнительную парамагнитную компоненту в виде дублета. Причем вклад в дублет могут вносить, как и отдельные наночастицы, так и образовавшиеся железосодержащие белки.

Для дальнейшего прогресса в этой области необходимо разделение этих компонент, т.е. определение их спектральных характеристик, независимо друг от друга. В этом разделе будет показано, что даже минимальный набор экспериментальных данных из трех мессбауэровских спектров, измеренных при разных температурах и во внешнем магнитном поле, вместе с кривой намагничивания позволяет надежно оценить ключевые параметры наночастиц и продуктов их биотрансформации на каждом этапе биodeградации в живом организме.

4.4.2 Описание эксперимента

Для этой цели были измерены три мессбауэровских спектра поглощения ядер ^{57}Fe каждого из образцов печени мышей, забитых спустя разное время после инъекции наночастиц. Предыдущие исследования показали, что наиболее высокую концентрацию наночастиц имеют ткани печени подопытной мыши. По

этой причине в данном эксперименте сделан упор на изучение образцов печени мыши. Процедура ведения эксперимента и использовавшиеся типы частиц были аналогичны первому эксперименту, описанному в параграфе 4.2 за тем исключением, что теперь измерялись образцы печени четырёх мышей: через 2 часа, 2 дня, 2 недели и 2 месяца после введения. Мессбауэровские спектры исходных наночастиц и образцов печени мышей были измерены в трех разных физических условиях: при температурах 300 К, 78 К и во внешнем магнитном поле с напряженностью 3.4 кЭ при температуре 300 К. Все три серии экспериментальных спектров, измеренных при $T = 78$ К и 300 К, а также при $H = 3.4$ кЭ на разных стадиях деградации наночастиц, показаны на рисунках 4.6-4.8. Измерения кривых намагниченности образцов печени мыши в магнитном поле проводились на вибрационном магнетометре при температуре 78 К в диапазоне полей до 10 кЭ с постоянным шагом по полю 25 Э (более подробно техника измерений описана в п. 2.2).

4.4.3 Обсуждение результатов

Как отчетливо видно на этих рисунках, форма спектров образцов печени мышей претерпела существенное изменение по сравнению с формой спектров исходных наночастиц. Во-первых, наряду с магнитной сверхтонкой структурой, соответствующей форме спектров исходных наночастиц, в центре каждого спектра печени мышей наблюдается дополнительный дублет линий. Однако более детальный анализ показывает, что в зависимости от времени после инъекции дублеты показывают принципиально разное поведение их формы линий с изменением температуры. В частности, спектр через 2 часа после инъекции при 300 К (рис.4.7b) в дополнение к секстету, соответствующему введенным наночастицам, демонстрирует достаточно интенсивный парамагнитный дублет. В то же время как при 78 К (рис. 4.6b), так и в магнитном поле (рис. 4.8b) этот дублет практически полностью исчезает, что указывает на его суперпарамагнитное происхождение.

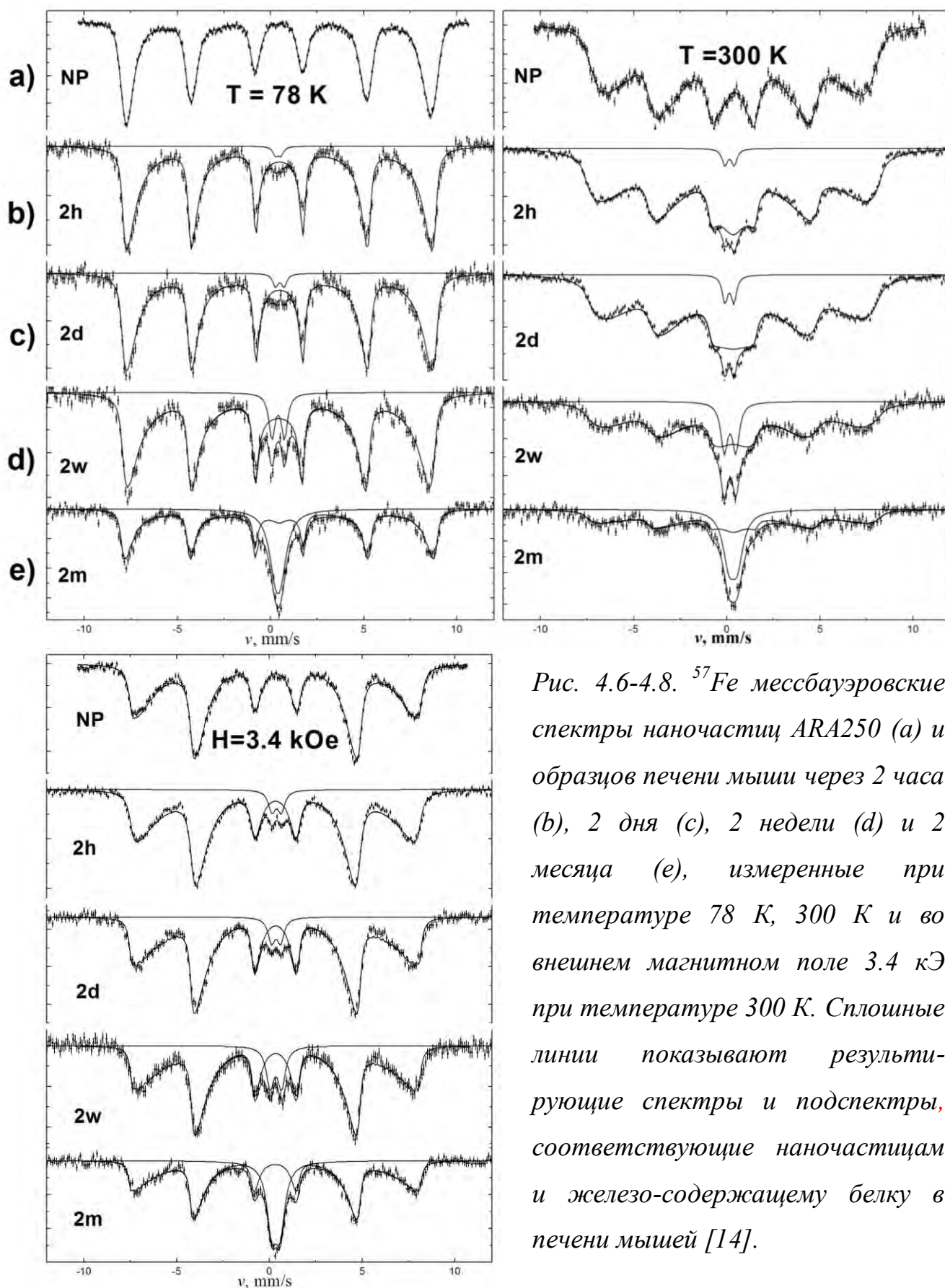


Рис. 4.6-4.8. ^{57}Fe мессбауэровские спектры наночастиц ARA250 (a) и образцов печени мыши через 2 часа (b), 2 дня (c), 2 недели (d) и 2 месяца (e), измеренные при температуре 78 K, 300 K и во внешнем магнитном поле 3.4 кЭ при температуре 300 K. Сплошные линии показывают результирующие спектры и подспектры, соответствующие наночастицам и железо-содержащему белку в печени мышей [14].

Противоположная ситуация наблюдается в мессбауэровском спектре образца печени через 2 месяца после инъекции (рис.4.7е). Дублет сохраняет свою форму как при низкой температуре (рис.4.6е), так и в магнитном поле (рис. 4.8е), т.е. доказывая свое парамагнитное происхождение. Таким образом, дублеты в спектрах печени мыши через 2 часа и 2 месяца после инъекции имеют разную природу. Как было показано в разделе 5.3 в первом случае дублет обусловлен разрушением в тканях печени введенного наноконъюгата, с образованием изолированных наночастиц, не связанных между собой межчастичным взаимодействием. Уменьшение температуры или наложение магнитного поля уменьшает скорость релаксации их векторов намагниченности, что в результате приводит к наблюдаемому восстановлению сверхтонкой структуры в соответствующих спектрах. Во втором же случае неизменность формы линии с температурой является характерной чертой для ферритино-подобных железосодержащих белков [80-82], которые вырабатываются в печени в процессе деградации попавших в нее наночастиц. Однако следует отметить, что ферритин может проявлять суперпарамагнетизм, но уже при существенно более низких температурах порядка 40 К и ниже. Для количественного описания этих эффектов все спектры поглощения печени мышей были проанализированы с помощью процедуры одновременного анализа трех спектров каждого образца. Каждый из спектров описывался в виде суперпозиции магнитной компоненты, которая трактовалась в рамках представленных выше многоуровневых моделей магнитной динамики наночастиц, и эффективного дублета линий для ферритино-подобного белка. В процессе подгонки экспериментальных спектров помимо вышеупомянутых физических параметров наночастиц варьировались стандартные для мессбауэровской спектроскопии параметры квадрупольного дублета линий, изомерный сдвиг δ_f , квадрупольное расщепление (спектральное расстояние между линиями дублета) $2q_f$, одинаковая результирующая ширина линий дублета Γ_f и парциальная площадь спектра в единицах эффективной толщины образца σ_f .

Результаты проведенного анализа показаны на рис. 4.9 и в таблицах 4.1 и 4.2. Как видно на рис.4.9, с увеличением времени после инъекции интенсивность

(спектральная площадь) этого дублета существенно возрастает по отношению к интенсивности магнитной сверхтонкой структуры наночастиц, при этом также возрастает ширина линий дублета. Что же касается самой магнитной сверхтонкой структуры, в спектрах печени мышей наблюдается заметное уширение линий эффективного магнитного секстета, причем это уширение, как и сама форма магнитной сверхтонкой структуры, слабо зависит от времени после инъекции.

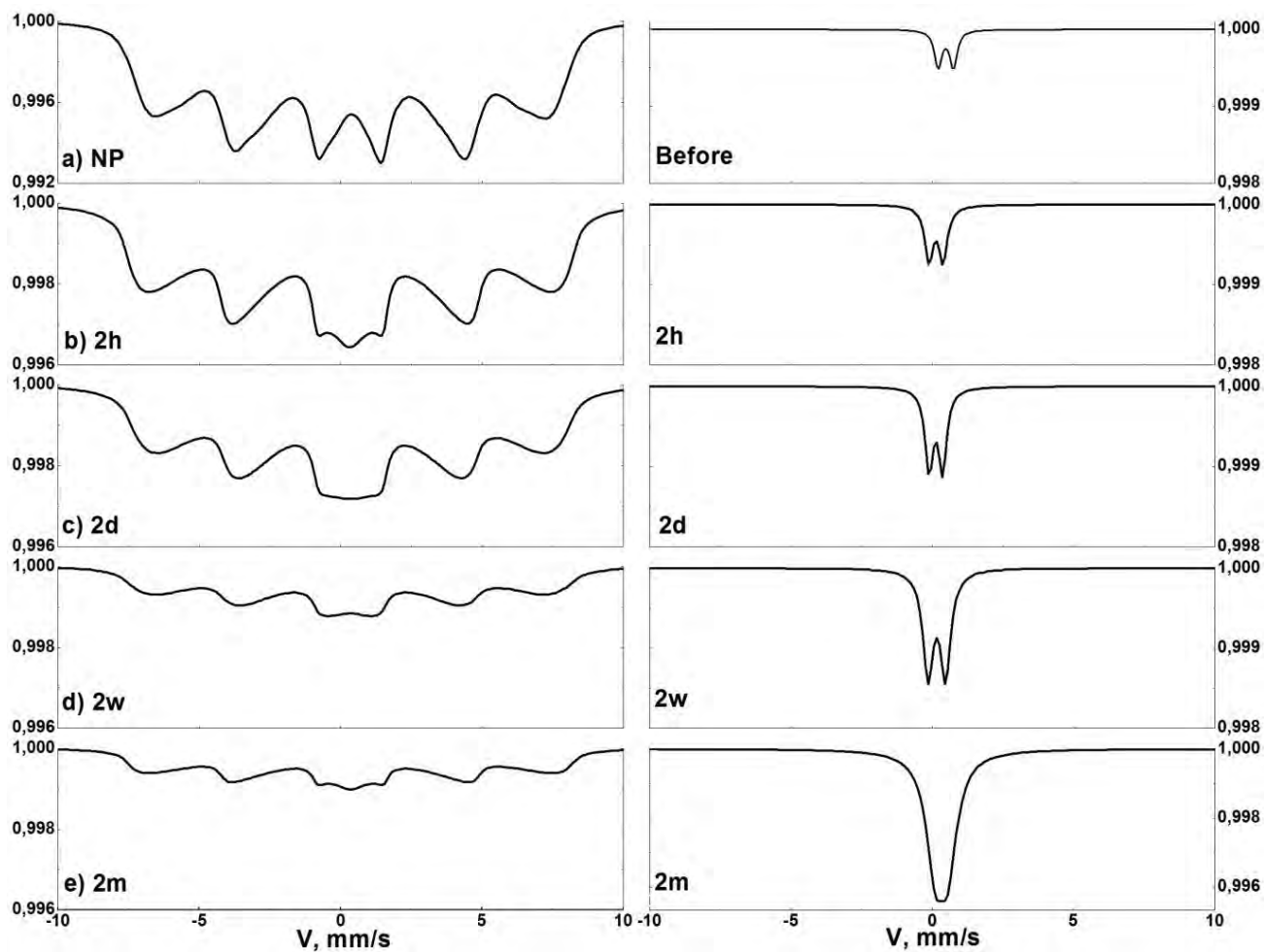


Рис.4.9. Временная эволюция парциальных вкладов в спектрах печени мыши при 300 К. В верхнем ряду (а) показаны результаты численного анализа спектров исходных наночастиц и образца печени контрольной мыши [26]. Нижние ряды представляют собой компоненты спектров образцов печени мыши через 2 часа (b), 2 дня (c), 2 недели (d) и 2 месяца (e).

| | T, K | np | 2h | 2d | 2w | 2m |
|-----------------------------------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|
| $\delta, \text{мм/с}$ | 300 K | 0.335(5) | 0.334(6) | 0.341(7) | 0.33(1) | 0.35(3) |
| | 77 K | 0.475(3) | 0.474(3) | 0.475(4) | 0.465(8) | 0.463(6) |
| $H_{hf}, \text{кЭ}$ | 300 K | 491.5(8) | 493(1) | 490(2) | 495(4) | 490(5) |
| | 77 K | 524(1) | 524.1(5) | 525(1) | 526(2) | 528(2) |
| KV, K | | 350(40) | 50(10) | 50(20) | 50(20) | 50(20) |
| γ_d | | 0.21(3) | 0.81(8) | 0.7(1) | 0.7(1) | 0.9(1) |
| σ_{np} | 300 K | 0.60(1) | 0.292(1) | 0.236(1) | 0.12(1) | 0.135(1) |
| | 77 K | 0.718(9) | 0.562(9) | 0.45(9) | 0.21(9) | 0.178(9) |
| T_D, K | | 390(40) | 210(20) | 210(30) | 220(30) | 310(30) |
| $n_{np}, 10^{18} \text{ см}^{-3}$ | | - | 5.8(5) | 4.7(4) | 2.1(3) | 1.6(4) |
| $H_C, \text{кЭ}$ | | 1.62(8) | 1.20(5) | 1.17(3) | 1.18(4) | 0.94(6) |

Таблица 4.1. Характеристики магнитных наночастиц в исходном образце (NP) и образцах печени мышей, забитых через 2 часа (2h), 2 дня (2d), 2 недели (2w) и 2 месяца (2m) после введения наночастиц. В скобках приведены среднеквадратичные ошибки параметров в последнем знаке, δ - изомерный сдвиг, H_{hf} - сверхтонкое поле, KV - энергия анизотропии, γ_d - разброс частиц по размерам, σ - эффективная ширина, T_D - температура Дебая, n_{np} – концентрация ядер ^{57}Fe , H_C - критическое поле.

Вместе с тем, абсолютная величина эффекта поглощения для спектральной компоненты наночастиц заметно уменьшается в процессе деградации, тогда как эта величина для дублета линий существенно растет, что свидетельствует, прежде всего, об уменьшении концентрации наночастиц и увеличении концентрации «ферритина» в печени мышей со временем. Следует отметить резкое уменьшение среднего значения энергии анизотропии KV наночастиц в печени мышей по сравнению с исходными наночастицами. Поскольку энергия анизотропии является характеристикой эффективного размера кластера наночастиц в конъюгате, то её уменьшение в образцах печени мыши является свидетельством уменьшения степени агрегации наночастиц между собой. Иными словами, происходит уменьшение силы межчастичного взаимодействия в ансамбле частиц,

что соответствует результатам, полученным в п.4.3. Кроме того, косвенным подтверждением этого является также значительное увеличение разброса γ_d частиц по размерам и уменьшение температуры Дебая T_D в печени мышей. Однако стоит отметить, что энергия анизотропии с ростом времени после инъекции почти не меняется и практически одна и та же для спектров печени через 2 часа и через 2 месяца после введения. В то же время, максимальная величина сверхтонкого поля H_{hf} на ядрах, пропорциональная однородной намагниченности M_0 наночастиц, практически не меняется, тогда как величина среднего критического поля H_C наночастиц в печени монотонно падает со временем после инъекции. Что касается параметров спектральной компоненты, соответствующей ферритино-подобному белку (таблица 4.2), то величины изомерного сдвига δ_f и квадрупольного расщепления $2q$ практически не меняются для всех образцов мышей и близки к ранее наблюдавшимся характерным значениям ферритина и гемосидерина в организме животных и человека [80-82, 85].

| | T, K | 2h | 2d | 2w | 2m |
|--------------------------------|--------|-----------|-----------|----------|----------|
| $\delta_f, \text{мм/с}$ | 300 K | 0.38(1) | 0.37(2) | 0.35(2) | 0.35(1) |
| | 77 K | 0.40(6) | 0.47(4) | 0.41(1) | 0.41(1) |
| $2q, \text{мм/с}$ | 300 K | 0.54(2) | 0.54(3) | 0.60(3) | 0.54(2) |
| | 77 K | 0.4(1) | 0.46(7) | 0.67(2) | 0.4(1) |
| $\Gamma_f, \text{мм/с}$ | 300 K | 0.31(3) | 0.38(6) | 0.44(5) | 0.61(3) |
| | 77 K | 0.3(2) | 0.3(1) | 0.39(3) | 0.80(6) |
| σ_f | 300 K | 0.0057(2) | 0.0082(3) | 0.013(2) | 0.061(2) |
| | 77 K | 0.008(1) | 0.0097(3) | 0.016(1) | 0.072(1) |
| T_D, K | | 290(30) | 390(40) | 360(40) | 390(40) |
| $n_f, 10^{18} \text{ см}^{-3}$ | | 0.16(4) | 0.19(3) | 0.28(4) | 1.26(8) |

Таблица 4.2. Характеристики ферритино-подобного железосодержащего белка в образцах печени мышей, забитых через 2 часа (2h), 2 дня (2d), 2 недели (2w) и 2 месяца (2m) после введения наночастиц. Γ - ширина линии, $2q$ - квадрупольное расщепление.

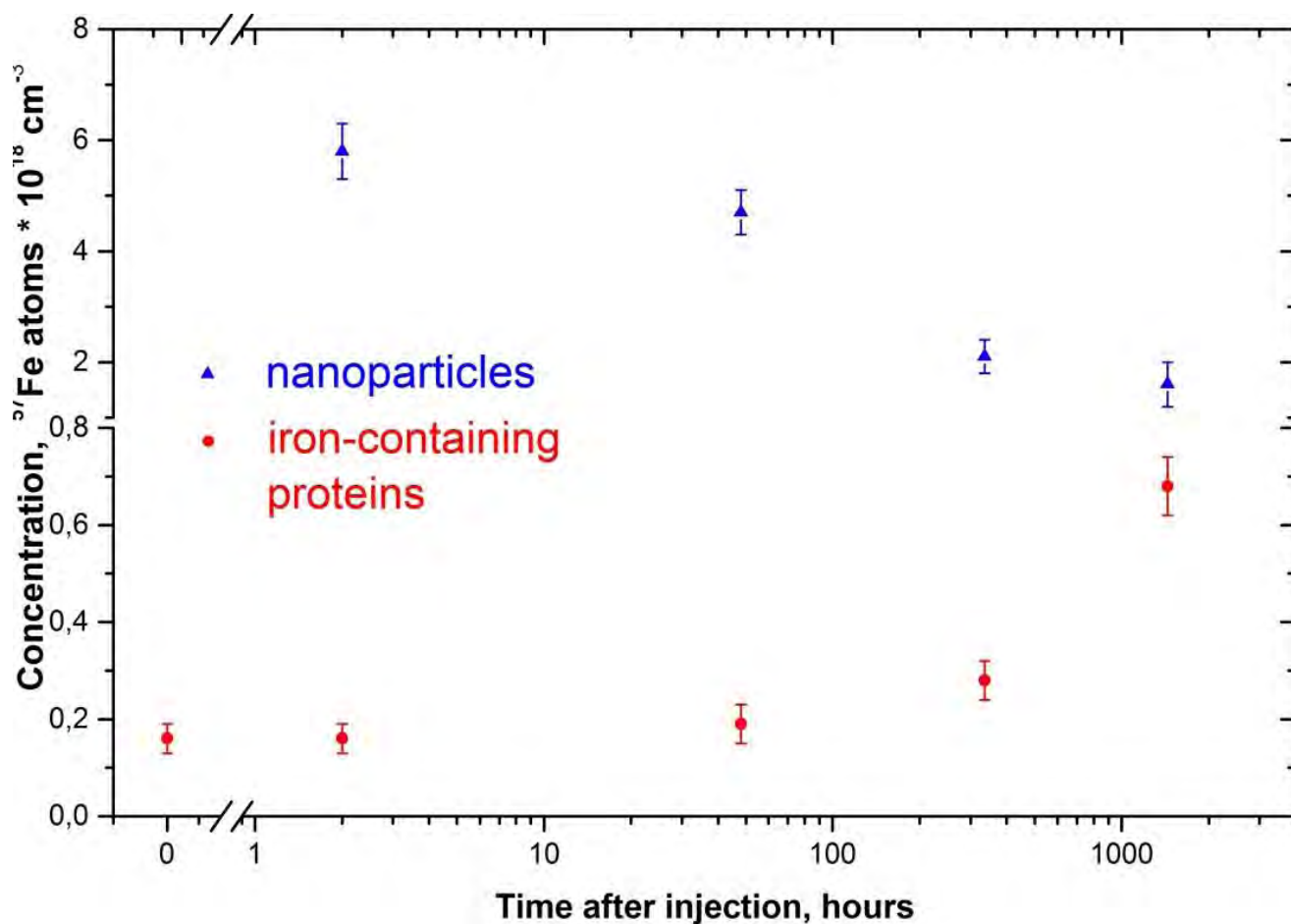


Рис. 4.10. Временная зависимость концентраций наночастиц и железосодержащего белка в образцах печени мыши.

Наиболее наглядным результатом проведенного количественного анализа является зависимость концентрации железа в печени мыши от времени после инъекции. Как видно в таблицах 4.1 и 4.2, и на рис. 4.10, концентрация железа в наночастицах n_{np} монотонно падает со временем, что численно характеризует процесс их биodeградации в печени мыши. В то же время, концентрация железа в ферритино-подобном белке n_f печени мыши монотонно растет со временем после инъекции, характеризуя процесс переработки избыточного железа в организме мыши, инициированного внедренными наночастицами. В свою очередь, уменьшение общей концентрации железа ($n_{np} + n_f$) в печени мыши фактически описывает процесс метаболизма наночастиц в организме мыши. Уменьшение концентрации наночастиц в организме также можно отследить по кривым намагниченности (рис. 4.11). Предварительные исследования образцов контрольной мыши показали, что в силу их парамагнитной природы их вклад в

удельную намагниченность по сравнению с вкладом от суперпарамагнитных наночастиц меньше на 2 порядка (рис. 4.12) и сравним с вкладом от пустой ампулы для образцов. Как можно заметить на рис. 4.11 намагниченность насыщения исследуемых образцов падает со временем. При этом скорость падения этой величины хорошо коррелирует со скоростью уменьшения экзогенного железа, полученной из анализа мессбауэровских спектров, что еще раз подтверждает корректность полученных данных.

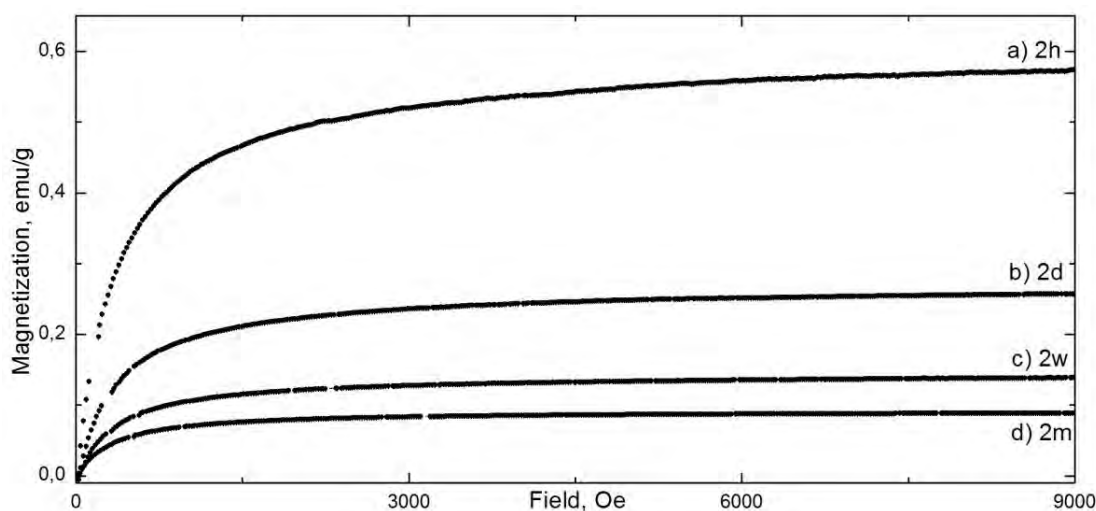


Рис.4.11. Кривые намагниченности образцов печени мыши в магнитном поле при 78 К через 2 часа (b), 2 дня (c), 2 недели (d) и 2 месяца (e) после инъекции наночастиц.

4.4.4 Выводы

Через несколько месяцев после введения наночастиц в организм происходит интенсивная трансформация экзогенного железа в организме мыши в форму железосодержащих белков. В результате меняются магнитные свойства введенных наночастиц, выражающиеся в резком росте парамагнитной составляющей мессбауэровского спектра. На мессбауэровском спектре образцов печени этот процесс проявляется как рост интенсивности дублета на фоне уменьшения интенсивности секстета, соответствующего введенным наночастицам. Сами же характеристики отдельных наночастиц в образце печени мыши практически не меняются со временем, и процесс биодegradации лишь

постепенно уменьшает их количество, без каких-либо значительных качественных изменений их параметров.

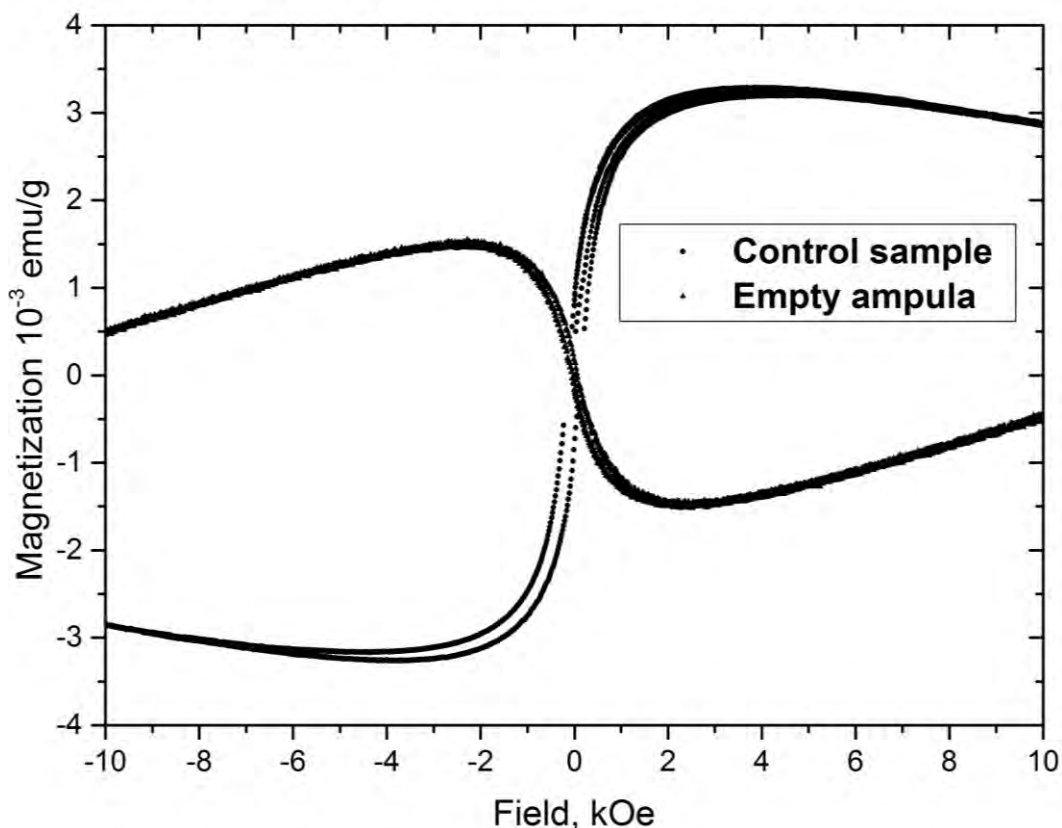


Рис.5.12. Кривые намагниченности образцов печени мыши до введения наночастиц и пустой ампулы для образцов в магнитном поле при 78 К. Другими словами, полученные кривые намагниченности образцов печени мыши следует трактовать именно как отражение магнитных свойств введенного (экзогенного) железа.

4.5 Сравнительный анализ процессов биodeградации двух типов ансамблей наночастиц.

4.5.1 Постановка задачи

Итак, процесс биodeградации представляет собой последовательное уничтожение оболочки наночастиц с дальнейшей их переработкой в железосодержащие биологические соединения. При этом, как было показано в предыдущих разделах, мессбауэровская спектроскопия может выступать удобным инструментом для отслеживания параметров наночастиц в течение этого

процесса. В этом случае возникает вопрос: нельзя ли контролировать данный процесс, т.е. ускорять его или замедлять в зависимости от поставленной задачи. Наиболее подходящим для этой цели инструментом является изменение полимерной оболочки вводимых в организм наночастиц. К примеру, наноконъюгат, покрытый химически инертным веществом, при прочих равных условиях должен значительно дольше сохранять магнитные свойства, чем наноконъюгат с менее химически устойчивой оболочкой. Данный раздел посвящен исследованию влияния покрытия наночастиц на скорость биodeградации наночастиц в организме.

4.5.2 Описание эксперимента

Для эксперимента использовались 2 типа образцов: наночастицы с покрытием на основе кремния марки SiMAG производства фирмы CHEMICELL [79] и наночастицы с покрытием на основе цитрата (лимонной кислоты) (рис. 4.13). Наночастицы с цитратным покрытием были синтезированы с использованием стандартного метода совместного осаждения согласно работе [86]. Процедура введения наночастиц и методика приготовления образцов аналогичны описанным в предыдущих разделах. Мессбауэровские спектры печени мыши измерялись при температурах 78 и 300 К.

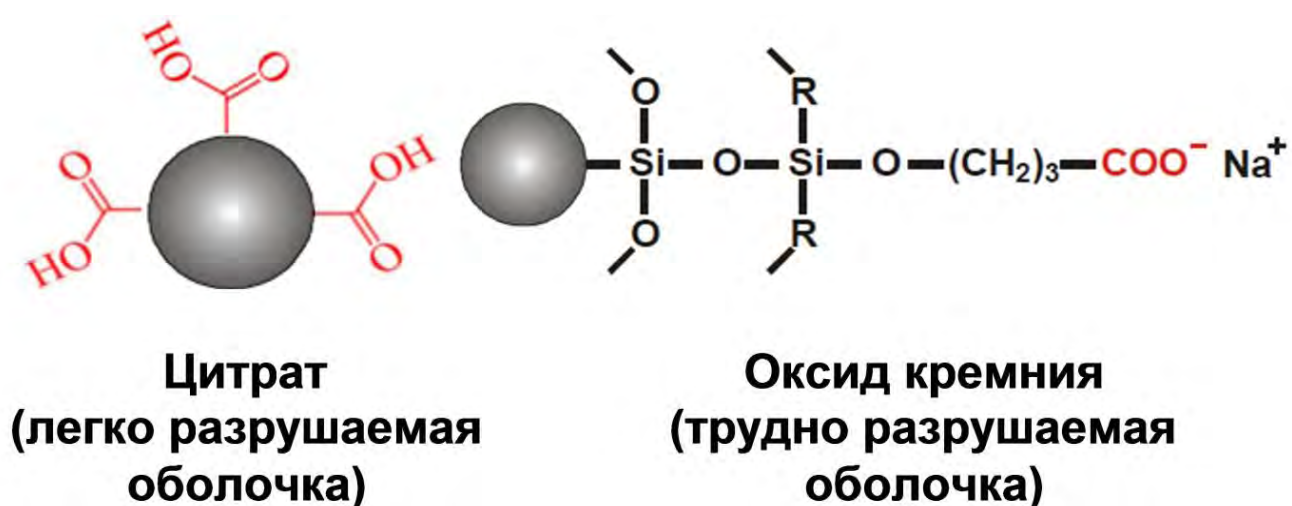


Рис.4.13 Два типа исследуемых наночастиц: наночастицы с покрытием на основе кремния марки SiMAG (CHEMICELL [79]) и наночастицы с покрытием на основе цитрата (лимонной кислоты).

4.5.3 Мессбауэровские данные

Мессбауэровские спектры исходных наночастиц обоих типов и образцов печени мыши, измеренные при 300 К и 78 К, показаны на рис. 4.14 (цитратные наночастицы) и 4.15 (наночастицы SiMAG) [87]. Качественное изменение спектров цитратных наночастиц сразу после их внутривенного введения указывает, что разрушение полимерных оболочек начинается сразу же после внутривенной инъекции [84]. Это демонстрируется как появление парамагнитного дублета с возрастающей со временем интенсивностью (см. раздел 4.4).

В предыдущем разделе было показано, что данный дублет может состоять как минимум из двух близко расположенных подспектров. Первый из них связан с изолированными мелкими частицами, освобожденными от полимерной оболочки, скрепляющей их в единый конъюгат с сильным дипольным взаимодействием. В результате исчезновения дипольного взаимодействия между этими частицами частота релаксации их вектора намагниченности возрастает, что приводит к соответствующей трансформации спектра. Второй связан с увеличением концентрации железосодержащих белков, за счет переработки железа из наночастиц.

Следует отметить, что в данном эксперименте использовались феррожидкости с концентрациями наночастиц, значительно меньшими, чем в предыдущих экспериментах. Поэтому для правильной трактовки мессбауэровских спектров нужно учитывать также наличие компоненты от эндогенного железа, присутствующего в печени еще до введения наночастиц. Железосодержащие белки в интервале температур 78-300 К показывают парамагнитное поведение и их мессбауэровские спектры, снятые в этом диапазоне температур, демонстрируют один дублет [80-82, 85]. С другой стороны, для мелких частиц исчезновение дипольных взаимодействий приводит к уменьшению времени релаксации векторов намагниченности частиц, что приводит к коллапсу сверхтонкой магнитной структуры, наблюдаемой в спектре исходных наночастиц, в дублет.

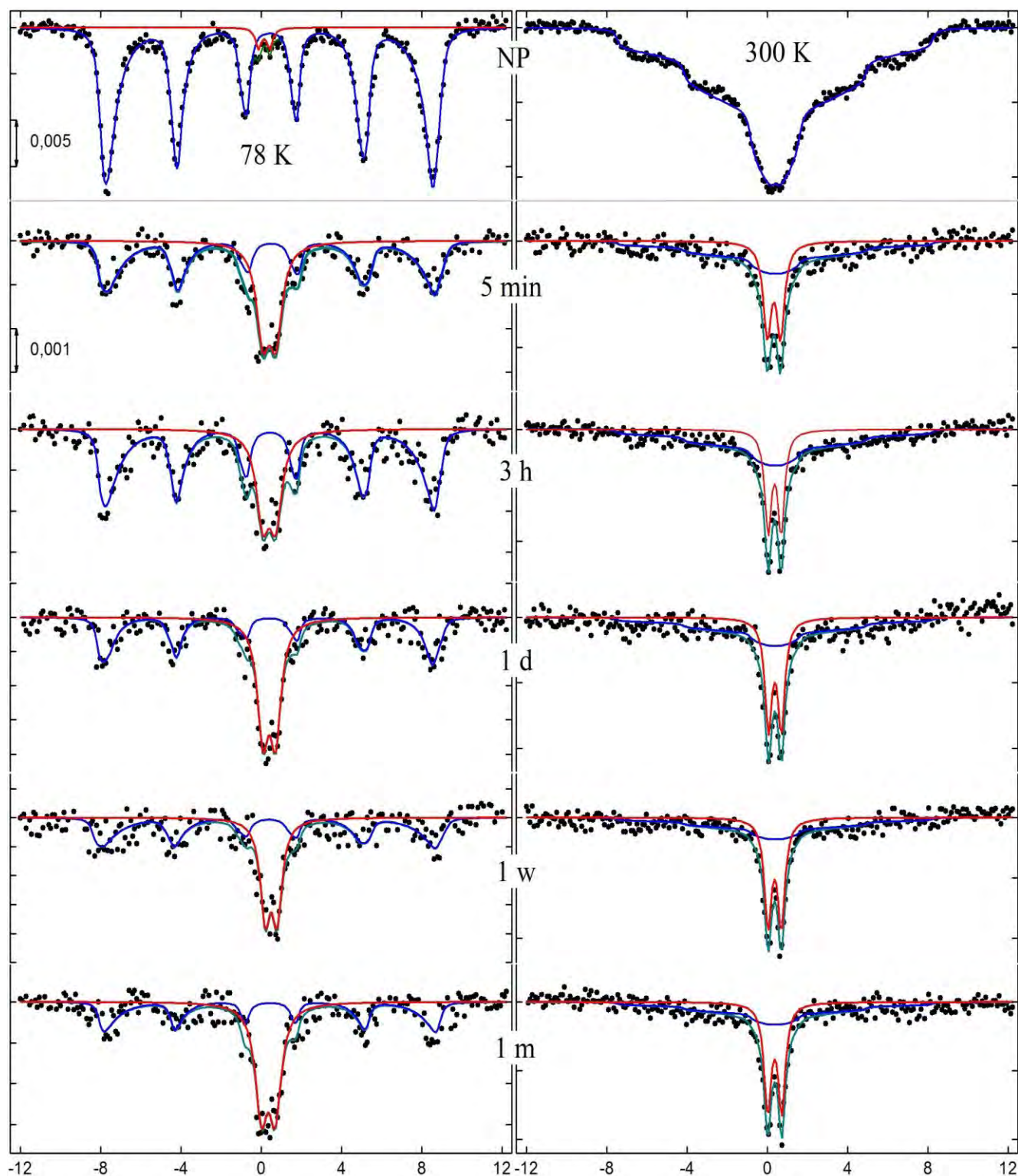


Рис. 4.14. Набор ^{57}Fe мессбауэровских спектров исходных цитратных наночастиц (вверху) и образцов печени мыши, измеренных при 78 K (слева) и 300 K (справа). Сплошные линии показывают результирующие спектры и подспектры, соответствующие наночастицам и железосодержащему белку в печени мышей.

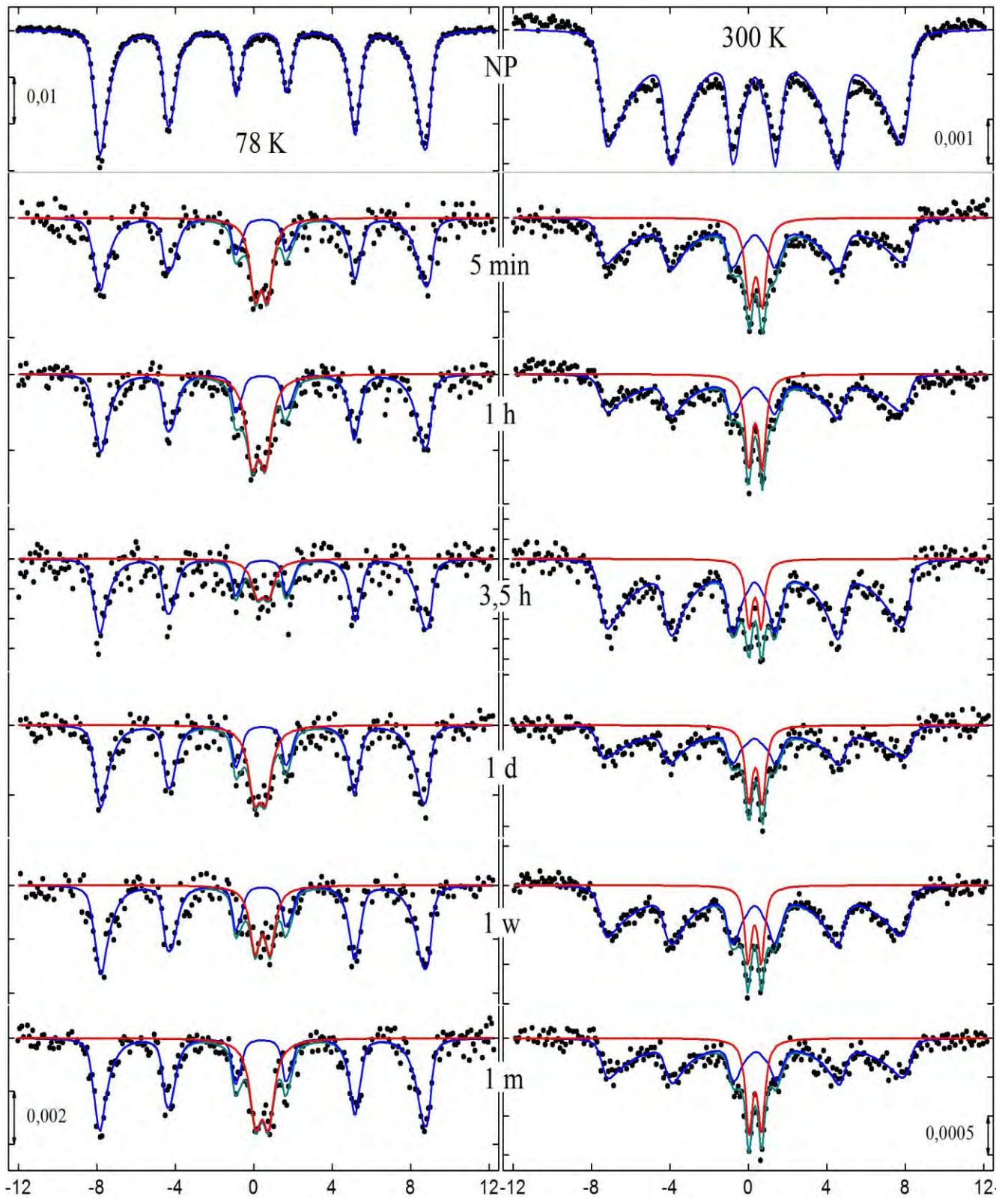


Рис.4.15. Набор ^{57}Fe мессбауэровских спектров исходных наночастиц SiMAG (вверху) и образцов печени мыши, измеренных при 78 K (слева) и 300 K (справа). Сплошные линии показывают результирующие спектры и подспектры, соответствующие наночастицам и железосодержащему белку в печени мышей.

С понижением температуры измерения и при наложении внешнего магнитного поля релаксационные процессы замедляются, и происходит обратная трансформация спектра из дублета в секстет. Используя различное температурное поведение этих компонент, можно разделить парциальные спектры наблюдаемого дублета и оценить характеристики каждой компоненты, как это было продемонстрировано в предыдущем параграфе и в работе [14]. В секстет линий, наблюдаемый на спектре при 78 К, вносят вклад как непродegradированные наноконъюгаты, так и отдельные наночастицы, лишенные полимерной оболочки. Таким образом, площадь этой компоненты связана с концентрацией железа в наночастицах в соответствующем образце.

Как можно видеть на рис. 4.14, после инъекции цитратных наночастиц, в спектрах печени мыши при 300 К практически полностью пропадает сверхтонкая структура, тем не менее наблюдаемая на аналогичных спектрах при 78 К. Этот факт по аналогии с разделом 4.3 является прямым указанием на уменьшение межчастичного взаимодействия в ансамбле. Т.е. сразу после введения наночастиц они подвергаются частичному разрушению. Противоположную картину можно заметить на спектрах SiMAG (рис. 4.15): в этом случае сверхтонкая структура в спектрах образцов печени мыши составляет значительную часть площади. Более того, анализ спектров не выявил перекачки интенсивности из дублета в секстет при уменьшении температуры измерения. Следовательно, разрушения исходного наноконъюгата, наблюдаемого в случае цитратных частиц, также в других экспериментах [14-26], не произошло.

Анализ спектров цитратных частиц показал, что уже через 3 часа имеет место увеличение спектральной площади секстета на 50% по сравнению с 5 минутным значением. Такая немонотонность объясняется постепенной аккумуляцией печенью наночастиц из кровотока, что занимает порядка нескольких часов. После этого интенсивность секстета начинает монотонно убывать и через 1 месяц магнитная сверхтонкая компонента цитратных наночастиц практически исчезает из спектра печени мыши. Противоположная

картина наблюдается в спектрах печени мышей после введения наночастиц SIMAG. Секстетная компонента показывает аналогичное увеличение спектральной площади через 3 часа после инъекции, однако затем её спектральная область остается практически неизменной, и даже через 1 месяц после инъекции спектральная площадь секстета сравнима с площадью этой же компоненты при 5 минутах, т.е. наночастицы сохранили свои исходные характеристики.

4.5.4 Вычисление концентраций железа

На рис.4.16 показана временная зависимость концентрации ядер ^{57}Fe в наночастицах и железосодержащем белке для образцов печени мышей, аналогичная динамике секстетной компоненты мессбауэровских спектров при 78 К.

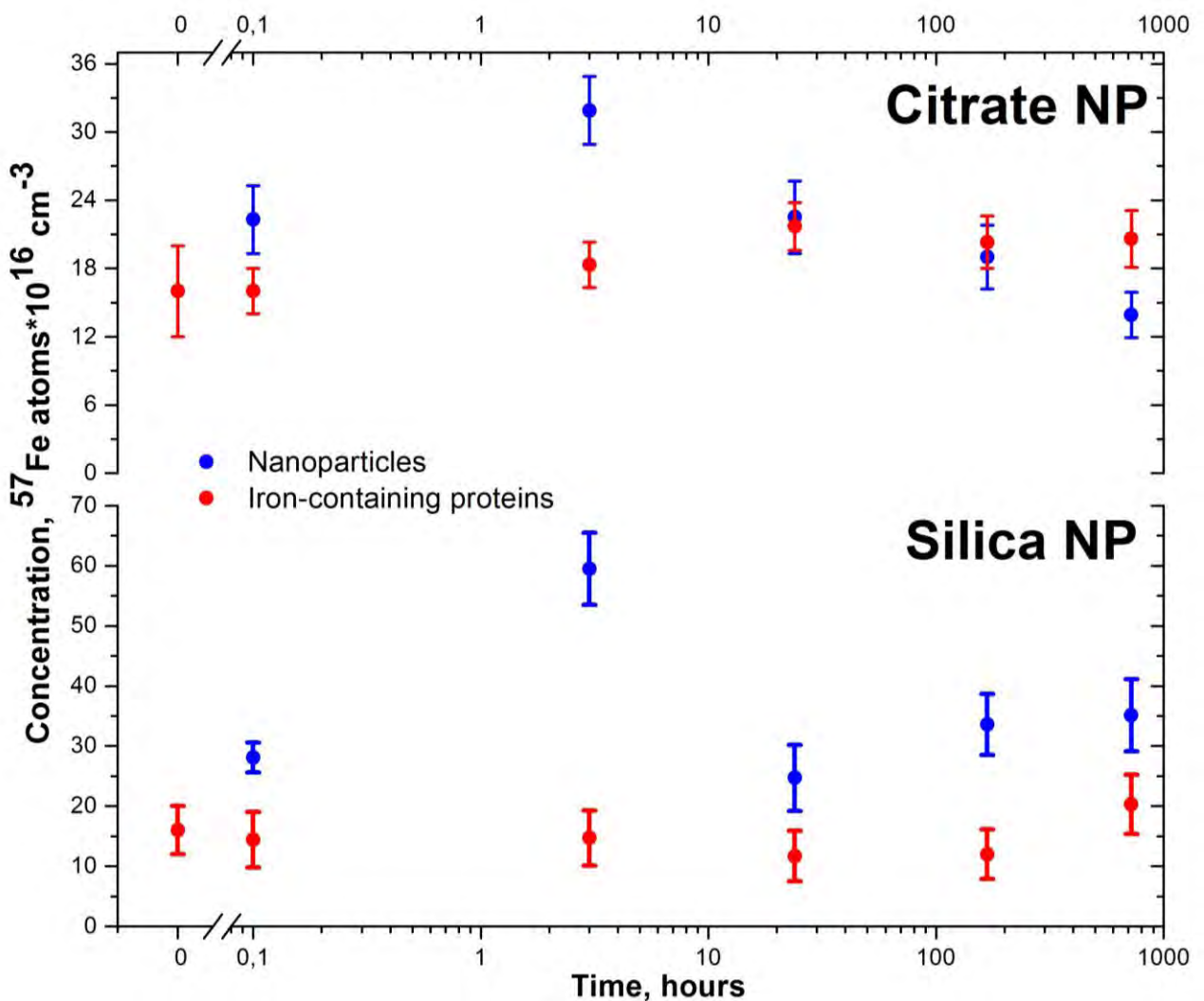


Рис.4.16. Временная зависимость концентрации цитратных наночастиц, наночастиц Silica и железосодержащего белка в образцах печени мыши.

Для правильной интерпретации графика необходимо учесть концентрацию эндогенного железа n_0 , присутствующего в тканях печени до введения наночастиц. Спектр контрольной мыши (рис. 4.17) показал присутствие парамагнитного дублета с параметрами, аналогичными наблюдаемой в других спектрах печени парамагнитной компоненты.

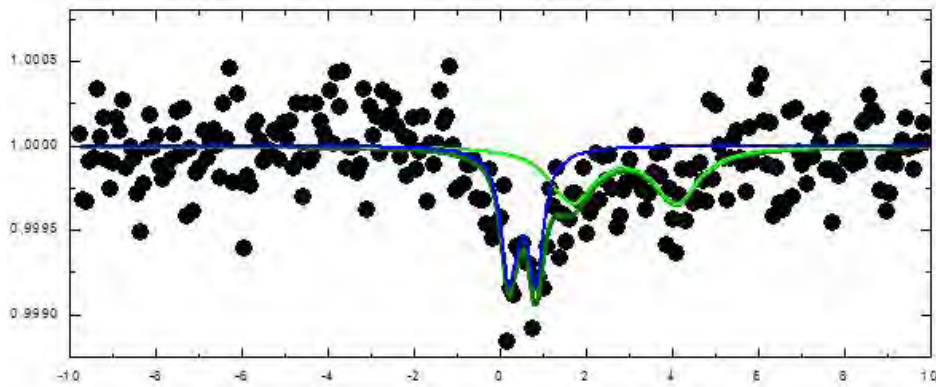


Рис.4.17. ^{57}Fe мессбауэровский спектр печени мыши до введения наночастиц при 300 К.

Анализ мессбауэровских спектров печени контрольной мыши дает значение для $n_0 = 16(1) \cdot 10^{16}$ атомов ^{57}Fe на см^3 . Сразу можно отметить на графике, что максимум концентрации наночастиц приходится на 3 часа после введения наночастиц. После этого концентрация железосодержащих белков после введения цитратных частиц постепенно возрастает, на фоне уменьшения концентрации железа в введенных наночастицах. В случае наночастиц Silica, ситуация противоположная: концентрация железосодержащих белков остается в пределах погрешности равной n_0 , т.е. генерации железосодержащих белков из введенного железа практически не происходит. Таким образом, имеет место зависимость скорости процесса биodeградации от химической инертности полимерной оболочки.

4.5.5 Выводы

В данном исследовании была показана возможность управления скоростью процесса биodeградации посредством изменения типа полимерной оболочки наночастиц. Исследование процессов биodeградации двух типов наночастиц с

отличающимися полимерными оболочками: цитратным покрытием и покрытием на основе кремния показало два противоположных исхода после введения феррожидкости в организм: почти полностью продеградировавшая за месяц феррожидкость в первом случае и практически сохранившая свои свойства небiodeградируемая феррожидкость.

Заключение

1. Разработан метод одновременного анализа группы мессбауэровских спектров одного и того же образца, полученных при разных условиях, которые позволяют определить основные характеристики исследуемого ансамбля наночастиц, а именно: распределение по размерам, энергию анизотропии, критическое поле перемангничивания и концентрацию железа в образце.
2. Размеры наночастиц, найденные по данным электронной микроскопии и рентгеновской дифракции, могут не соответствовать данным намагниченности и мессбауэровской спектроскопии. Одной из причин является то, что результаты первых двух методов могут зависеть от дополнительных поверхностных фаз, отличных от магнитного ядра наночастиц.
3. Результаты измерения спектров наночастиц, использовавшихся при гипертермии показали, что стерическая стабилизация приводит к уменьшению межчастичных взаимодействий в ансамбле наночастиц, что в свою очередь сказывается на высоте энергетического барьера. При этом можно отметить обратную связь между высотой энергетического барьера и удельной мощностью теплопотерь.
4. При введении в организм наночастиц с покрытием на основе глюкуроновой кислоты имеет место значительное изменение их характеристик, т.н. процесс биodeградации. Можно выделить два этапа данного процесса, различающихся как по физическому механизму, так и по скорости протекания.
5. Моделирование начального этапа биodeградации, протекающего в течение нескольких часов после введения наночастиц в организм, показало, что имеет место распад исходного наноконъюгата на отдельные частицы, что

приводит к значительному изменению силы межчастичного взаимодействия в ансамбле.

6. Наблюдающийся рост парамагнитной составляющей месбауэровского спектра через несколько недель после введения в организм наночастиц свидетельствует об интенсивной трансформации экзогенного железа в организме мыши в форму железосодержащих белков.
7. Исследование процессов биodeградации двух типов наночастиц с отличающимися полимерными оболочками, цитратным покрытием и покрытием на основе кремния, показало две противоположные ситуации при введении феррожидкости в организм: практически полностью продеградировавшая за 1 месяц феррожидкость и сохранившая свои свойства небiodeградируемая феррожидкость соответственно.

Литература

1. Wickman H.H. In Mössbauer effect methodology, Ed. I.J. Gruverman / H.H. Wickman – New York: Plenum Press –1966 –Т.2 – С.78
2. Neel L. Theorie du trainage magnetique des ferromagnetiques en grains fins avec applications aux terres cuites / L. Neel // Ann.Geophys., –1949 – Т.5- С.99.
3. Mørup S. Spin-glass-like ordering of the magnetic moments of interacting nanosized maghemite particles / S. Mørup, F. Bødker, P.V. Hendriksen, S. Linderoth // Phys. Rev. B – 1995 –Т.52–С. 287-294.
4. Chuev M.A. Magnetic properties of solids / M.A. Chuev, J. Hesse; Edited by K. B. Tamayo New York: Nova Science Publishers, 2009.
5. Чуев М.А. Ответ М.А.Чуева / М.А. Чуев // Письма в ЖЭТФ –2008– Т.87– С.807-809.
6. Чуев М.А. Неланжевенковская высокотемпературная намагниченность наночастиц в слабом магнитном поле / М.А. Чуев // ЖЭТФ – 2009– Т.135– С.280-292.
7. Chuev M.A. Mössbauer spectra of single-domain particles in a weak magnetic field / M.A. Chuev // J. Phys.: Condens. Matter. –2008– Т.20– 505201.
8. Чуев М.А. О форме гамма-резонансных спектров медленно релаксирующих наночастиц в магнитном поле / М.А. Чуев, В.М. Черепанов, М.А. Поликарпов // Письма в ЖЭТФ –2010–Т. 92– С.21-27.
9. Gabbasov R.R. Mössbauer, magnetization and X-ray diffraction characterization methods for iron oxide nanoparticles / R.R. Gabbasov, M.A. Polikarpov, M.A. Chuev, V.M. Cherepanov, I.N. Mischenko, A.A. Lomov, A.Y. Wang, V.Y. Panchenko // JMMM –2015– Т.380 – С.111-116.
10. Nikitin M.P. Magnetic Nanoparticles Degradation *in vivo* Studied by Mössbauer Spectroscopy / M.P. Nikitin, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Polikarpov, M.A. Chuev, V.Y. Panchenko, S.M. Deyev // AIP Conference Proceedings –2010– Т.1311– С.401-407.

11. Gabbasov R.R. Study of Nature of Paramagnetic Doublet in Mössbauer Spectrum Using External Magnetic Field / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // Solid State Phenomena, 2012, T.190, C.729-732.
12. Chuev M.A. Interpretation of the Mössbauer spectra of the magnetic nanoparticles in mouse spleen / M.A. Chuev, V.M. Cherepanov, I.N. Mischenko, S.M. Deyev, M.P. Nikitin, M.A. Polikarpov, V.Y. Panchenko // AIP Conference Proceedings –2010 – Т.1311 – С.322–328.
13. Габбасов Р.Р. Применение мессбауэровской спектроскопии для исследования биodeградации наночастиц в организме мыши / Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, М.А. Чуев, М.А. Поликарпов, М.П. Никитин, С.М. Деев, В.Я. Панченко //Перспективные материалы –2013– №14 – С.140-144.
14. Gabbasov R.R. Biodegradation of Magnetic Nanoparticles in Mouse Liver from Combined Analysis of Mössbauer and Magnetization Data/ R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // IEEE Transactions on Magnetism –2013 – Т.49 – С.394–397.
15. Stoner E.C. A Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys / E.C. Stoner, E.P. Wohlfarth // Trans. Royal Soc. London A –1948– Т.240 – С.599-642.
16. Чуев М.А. Многоуровневая релаксационная модель для описания мессбауэровских спектров наночастиц магнитном поле / М.А. Чуев // ЖЭТФ – 2012– Т.141, С.698-722.
17. Polikarpov M.A. Mössbauer spectra of hematite and magnetite nanoparticles in polymer composites / M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, S.Yu. Shishkov, S.S. Yakimov // Journal of Physics: Conference Series 2010, 217, 012114.
18. Чуев М.А. Диагностика магнитных наночастиц на основе анализа сверхтонкой структуры мессбауэровских спектров в слабом магнитном поле / М.А.Чуев, М.А.Поликарпов, В.М. Черепанов // Доклады Академии наук, 2010, 430, 40-46.

19. Polikarpov M.A. Super-ferrimagnetism of magnetite nanoparticles in a weak magnetic field / M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, S.Yu.Shishkov, S.S.Yakimov // J. Phys.: Confer. Ser. –2010 – Т.217 – 012115.
20. Chuev M.A. Mössbauer spectra and magnetization curves of nanoparticles in a weak magnetic field / M.A. Chuev // J. Phys.: Confer. Ser. –2010– Т.217– 012011.
21. Brown W.F. Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle / W.F. Brown // Phys. Rev. –1963 –Т.130 – С.1677-1686.
22. Шпинель В.С. Резонанс гамма-лучей в кристаллах / В.С.Шпинель – Москва: Изд. Наука–1969 – С.407.
23. C.P. Bean. Hysteresis Loops of Mixtures of Ferromagnetic Micropowders / Bean C.P. // J.Appl. Phys. –1955 – Т.26 – С.1381-1383.
24. Чуев М.А. Мессбауэровские спектры магнитных наночастиц в модели непрерывной диффузии и прецессии однородной намагниченности / М.А. Чуев // Письма в ЖЭТФ – 2006 – Т.83 – С.668-674.
25. Jones D.H. Many-state relaxation model for the Mössbauer spectra of superparamagnets / D.H. Jones, K. P. Srivastava // Phys. Rev. B –1986 – Т.34 – С.7542—7548.
26. Афанасьев А.М. Об анамальных мессбауэровских спектрах сверхтонкой структуры суперпарамагнитных частиц / А.М. Афанасьев, В.Е. Седов // Доклады АН –1986– Т.289 – С.1350-1355.
27. Lierop J. Mössbauer Spectra of Single-Domain Fine Particle Systems Described Using a Multiple-Level Relaxation Model for Superparamagnets / J. van Lierop, D. H. Ryan // Phys. Rev. –2001 – B63 – 064406.
28. Mørup S. Modified theory for Mössbauer spectra of superparamagnetic particles: application to Fe_3O_4 / S. Mørup, H. Topsøe, and J. Lipka //J. Phys. –1976 – Т.37 – С6-287.
29. Williams J.M. A Mossbauer determination of the iron core particle size distribution in ferritin / J.M. Williams, D.P. Danson, C. Janot // Phys. Med. Biol. – 1978– Т.23 – С.835.

30. Tronc E. Magnetic behaviour of γ -Fe₂O₃ nanoparticles by mössbauer spectroscopy and magnetic measurements / E Tronc, P Prene, J.P. Jolivet, F. d'Orazio, F. Lucari, D. Fiorani, M. Godinho, R. Cherkaoui, M. Nogues, J.L. Dormann // *Hyperfine Interact.* –1995– Т.95 – С.129.
31. Dormann F. Thermal variation of the relaxation time of the magnetic moment of γ -Fe₂O₃ nanoparticles with interparticle interactions of various strengths / J.L. Dormann, F. D'Orazio, F. Lucari, E. Tronc, P. Prené, J.P. Jolivet, D. Fiorani, R. Cherkaoui, M. Noguès // *Phys. Rev.* –1996– B53 – 14291.
32. Суздалев И.П. Нанотехнологии: Физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов / И.П.Суздалев – Москва: КомКнига –2006. С.592.
33. Афанасьев А.М. Дискретные версии мессбауэровских спектров / А.М. Афанасьев, М.А. Чуев // *ЖЭТФ*, –1995– Т. 107 – С. 989-1004.
34. Polikarpov D.M. Biodegradation of Magnetic Nanoparticles in Rat Brain Studied by Mossbauer Spectroscopy / D.M. Polikarpov, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, V.A. Korshunov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // *IEEE Transactions on Magnetics* –2013– Т.49 – С.436-439.
35. Polikarpov M.A. Efficiency analysis of clearance of two types of exogenous iron from the rat brain by Mössbauer spectroscopy / M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, R.R. Gabbasov, M.A. Chuev, I.N. Mischenko, V.A. Korchunov, V.Y. Panchenko // *Hyperfine interactions* –2012– Т.218 – С.83-88.
36. Pankhurst Q.A. Application of magnetic nanoparticles in biomedicine / Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones and J. Dobson // *J. Phys. D: Appl. Phys.* –2003 – Т.36 – С.167 -181.
37. Veiseh O. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging / O. Veiseh, J.W. Gunn, M. Zhang. // *Adv. Drug Deliv.* –2010– Т.62 – С.284–304.
38. Khurshid H. Development of heparin-coated magnetic nanoparticles for targeted drug delivery applications / H. Khurshid, S.H. Kim, M.J. Bonder, L. Colak, A.Bakhtyar, S.I. Shah, K.L. Kiick, G.C. Hadjipanayis // *J. Appl. Phys.* –2009– Т.105 – С.308–315.

39. Hergt R. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy / R. Hergt, S. Dutz, R. Muller, M. Zeisberger // *J. Phys. Condens. Matter* –2006 – T.38– №18 – C.2919–2934.
40. Felton C. Magnetic nanoparticles as contrast agents in biomedical imaging: Recent advances in iron-and manganese-based magnetic nanoparticles / Felton C., Karmakar A. Gartia Y., Ramidi P., Biris A. S., Ghosh A. // *Drug metabolism reviews.* – 2014. – T. 46. – №. 2. – C.142-154.
41. Thomas R. Magnetic iron oxide nanoparticles for multimodal imaging and therapy of cancer / Thomas R., Park I. K., Jeong Y.Y. // *International journal of molecular sciences.* – 2013. – T. 14. – №. 8. – C.15910-15930.
42. Herold M. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement / Herold M., Das I.J., Stobbe C.C., Iyer R.V., Chapman J.D. // *International journal of radiation biology.* – 2000. – T. 76. – №. 10. – C. 1357-1364.
43. Ngwa W. Targeted radiotherapy with gold nanoparticles: current status and future perspectives / Ngwa W., Kumar R. et al. // *Nanomedicine.* – 2014. – T. 9. – №. 7. – C. 1063-1082.
44. Mills R.L. A novel cancer therapy using a Miissbauer-isotope compound / Mills R.L., Wnlterl C.W. // *Nature.* – 1988. – T.336, №. 9201, C.787-789.
45. Gabbasov R. Monte Carlo Simulation of Dose Distribution in Water Around $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ Magnetite Nanoparticle in the Nuclear Gamma Resonance Condition / R.Gabbasov, M. Polikarpov, V. Safronov, E. Sozontov, A.Yurenya, V. Panchenko // *ICAME 2015. Conference Programme and Book of Abstracts*, C.263
46. Hurley K. R. Characterization of Magnetic Nanoparticles in Biological Matrices / Hurley K. R., Ring H. L., Kang H., Klein N. D., Haynes C. L. / *Analytical Chemistry*– 2015– T.87– №23– C.11611–11619.
47. Saebo K.B. Hepatic cellular distribution and degradation of iron oxide nanoparticles following single intravenous injection in rats: implications for magnetic resonance imaging / K.B. Saebo, A. Bjornerud, D. Grant, H. Ahlstrom, T. Berg, G.M. Kindberg // *Cell Tissue Res.* –2004– T.316– C.315-323.

48. Saebo K.B. Degradation, Metabolism and Relaxation Properties of Iron Oxide Particles for Magnetic Resonance Imaging / K.B. Saebo; Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis –2004.
49. Kim J.S. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice / J.S. Kim, T.J. Yoon, K.N. Yu, B.G. Kim, S.J. Park, H.W. Kim, K.H. Lee, S.B. Park, J.K. Lee, M.H. Cho // Toxicological Sciences. – 2006. – T. 89. – №. 1. – C. 338-347.
50. Wu T. Effects of external magnetic field on biodistribution of nanoparticles: A histological study / T. Wu, M.-Y. Hua, J.-P. Chen, K.-C. Wei, S.-M. Jung, Y.-J. Chang, M.-J. Jou, Y.-H. Ma // Journal of Magnetism and Magnetic Materials –2007– T.311, 372-375.
51. Nikitin M.P. Quantitative real-time *in vivo* detection of magnetic nanoparticles by their non-linear magnetization / M.P. Nikitin, M. Torno, H. Chen, A. Rosengart, P.I. Nikitin // J.Appl.Phys –2008– T.103, 07A304.
52. Nikitin M.P. Highly sensitive room-temperature method of non-invasive *in vivo* detection of magnetic nanoparticles / M.P. Nikitin, P.M. Vetoshko, N.A. Brusentsov, P.I. Nikitin // Journal of Magnetism and Magnetic Materials –2009– T.321– C.1658– 1661.
53. St.Pierre T.G. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance / T.G. St. Pierre, P.R. Clark, W. Chua-anusorn, A. J. Fleming, G.P. Jeffrey, J.K. Olynyk, P. Pootrakul, E. Robins R. Lindeman // Blood – 2005– T.105– №2 – C.855-861.
54. Varon M. Dipolar Magnetism in Ordered and Disordered Low-Dimensional Nanoparticle Assemblies M. Varon, M. Beleggia, T. Kasama, R.J. Harrison, R.E. Dunin-Borkowski, V.F. Puentes, C. Frandsen // Scientific Reports –2013– №3– C.1234.
55. Banfield J.F. Aggregation-Based Crystal Growth and Microstructure Development in Natural Iron Oxyhydroxide Biomineralization Products / J.F. Banfield, S.A. Welch, H.Zhang, T.T. Ebert, R.L. Penn // Science –2000– T.289– C.751-754.
56. Mørup S. Magnetic interactions between nanoparticles / S. Mørup, M.F. Hansen, C. Frandsen // Nanotechnology –2010– №1– C.182–190.

57. Pankhurst Q.A. Magnetic hyperthermia, in Nanoscience: Volume 1: Nanostructures through Chemistry / Q.A. Pankhurst, D. Ortega; Edited by P. O'Brien. – Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2013 – С. 60-88.
58. Martinez-Boubeta C. Learning from Nature to Improve the Heat Generation of Iron-Oxide Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Applications / C. Martinez-Boubeta, K. Simeonidis et al. // Sci. Rep. –2013– №3– С.1652.
59. https://www.qdusa.com/sitedocs/appNotes/vsmappnote_5-09.pdf
60. Чуев М.А. Эффективный метод анализа сверхтонкой структуры гамма - резонансных спектров с использованием профиля Фойта. М.А. Чуев// Доклады Академии Наук –2011– Т.438 – №6– С.747 –751.
61. Русаков В.С. Мессбауэровская спектроскопия локально неоднородных систем / В.С. Русаков - Алматы: ИЯФ НЯЦ РК, 2000 – с.431.
62. Чистякова Н.И. Исследования кинетики процесса бактериального синтеза минералов железа методами мессбауэровской спектроскопии / Н.И. Чистякова, В.С. Русаков, Д.Г. Заварзина, Ж.-М. Гренеш // Известия РАН. Серия физическая. – 2007– Т.71. – №. 9. – С.1325.
63. Gavriiliuk A. G. Phase transition with suppression of magnetism in BiFeO₃ at high pressure / A.G. Gavriiliuk, V.V. Struzhkin, I.S. Lyubutin, M.Y. Hu, H.K. Mao //Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters. – 2005. – Т.82. – №. 4. – С. 224-227.
64. Chistyakova N.I. Formation of the Magnetoordering Phase by Thermophilic Fe(III)-Reducing Bacteria: A Mossbauer Study / N.I. Chistyakova, V.S. Rusakov, D.G. Zavarzina, S.V. Kozerenko // The Physics of Metalsand Metallography. – 2001. – Т.92. – С. S138.
65. Chuev M.A. Mössbauer spectra of single-domain particles in a weak magnetic field / M.A. Chuev // J. Phys. Condens. Matter –2008– №20– С.505201.
66. <https://www.oceannanotech.com/product.php?cid=69&pid=122>.
67. Duan H. Reexamining the Effects of Particle Size and Surface Chemistry on the Magnetic Properties of Iron Oxide Nanocrystals: New Insights into Spin Disorder and

Proton Relaxivity / H. Duan, M. Kuang, A. Wang, H. Mao, S. Nie // *J. Phys. Chem. C* – 2008– Т.112– С.8127–8131.

68. Yu W.W. Synthesis of monodisperse iron oxide nanocrystals by thermal decomposition of iron carboxylate salts / W.W. Yu, J.C. Falkner, C.T. Yavuz, V.L. Colvin. // *Chem. Comm.* –2004– С.2306- 2307.

69. Габбасов Р.Р. Исследование размерных эффектов в наночастицах мессбауэровскими и рентгеновскими методами / Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, М.А. Поликарпов, М.А. Чуев, И.Н. Мищенко, А.А. Ломов, В.Я. Панченко // *Изв. РАН. Сер. физ.* –2015– Т.79– № 8– С.1118-1121.

70. Chuev M.A. Multilevel relaxation model for describing the Mössbauer spectra of nanoparticles in a magnetic field / M.A. Chuev // *JETP* –2012– Т.114– №4– С.609–630.

71. Yoshikawa T. Mössbauer study on the antiferromagnetic FeO synthesized under high pressure / T. Yoshikawa, Y. Kanke, H. Yanagihara, E. Kita, Y. Tsunoda, K. Siratori, K. Kohn // *Hyp. Int.* –2012– Т.205– С.135-138.

72. Di Felice L. Biomass Gasification with Catalytic Tar Reforming: A Model Study into Activity Enhancement of Calcium- and Magnesium-Oxide-Based Catalytic Materials by Incorporation of Iron / L. Di Felice, C. Courson, D. Niznansky, P. U. Foscolo, A. Kiennemann // *Energy Fuels* 2010– Т.24– С.4034–4045.

73. Daou T.J. Hydrothermal Synthesis of Monodisperse Magnetite Nanoparticles / T.J. Daou, G. Pourroy, S. Begin-Colin, J.M. Greneche, C. Ulhaq-Bouillet, P. Legaré, P. Bernhardt, C. Leuvrey, G. Rogez // *G. Chem. Mater.* –2006– Т.18– С.4399–4404.

74. Jain N. Optimized Steric Stabilization of Aqueous Ferrofluids and Magnetic Nanoparticles / N. Jain, Y. Wang, S.K. Jones, B.S. Hawkett, G.G. Warr // *Langmuir* – 2010– Т.26– С.4465-4472.

75. Polikarpov M. Mössbauer evaluation of the interparticle magnetic Interactions within the magnetic hyperthermia beads / M. Polikarpov, V. Cherepanov, M. Chuev, R. Gabbasov, I. Mischenko, N. Jain, S. Jones, B. Hawkett, V. Panchenko // *JMMM* –2015– Т.380– С.347-352.

76. Чуев М.А. О форме гамма-резонансных спектров ферромагнитных наночастиц в условиях метамагнетизма М.А. Чуев// Письма в ЖЭТФ –2014– Т.98– С.523 –528.
77. Chuev M.A. Multi-level relaxation model for describing the Mössbauer spectra of single-domain particles in the presence of quadrupolar hyperfine interaction / M.A. Chuev // J.Phys. Condens. Matter –2011– Т.42– №23– С.426003.
78. Branquinho L.C. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia / L.C. Branquinho, M.S. Carriao, A.S. Costa, N. Zufelato, M.H. Sousa, R. Miotto, R. Ivkov, A. F.Bakuzis // Sci. Rep. 2013– №3– С.2887.
79. <http://www.chemicell.com>
80. Суздаев И.П. Гамма-резонансная спектроскопия белков и модельных соединений // И.П. Суздаев.– Москва: Изд. Наука –1988.
81. Papaefthymiou G.C. The Mössbauer and magnetic properties of ferritin cores / G.C. Papaefthymiou // Biochimica et Biophysica Acta –2010– Т.1800– С.886-897.
82. Harrison P. Structure and function of ferritin / P.Harrison // Biochem. Educ. – 1986– №14– С.154-162.
83. Polikarpov D.M. Mössbauer study of exogenous iron redistribution between the brain and the liver after administration of $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ ferrofluid in the ventricle of the rat brain / D.M.Polikarpov, R.Gabbasov, V.Cherepanov, N.Loginova, E.Loseva, M.Nikitin, A.Yurenia, V.Panchenko //JMMM –2015– Т.380– С.78-84.
84. Gabbasov R.R. Breaking of interparticle interaction in conjugates of magnetic nanoparticles injected into the mice / R.R. Gabbasov, M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, V.Y. Panchenko // Hyp. Int. –2012– Т.206– С.71-74.
85. Oshtrakh M.I. Mössbauer spectroscopy of iron containing biomolecules and model compounds in biomedical research / M.I. Oshtrakh // J.Mol. Struct. –1999– Т.480–481 – С.109–120.
86. Nikitin M.P. Biocomputing based on particle disassembly / M.P. Nikitin, V.O. Shipunova, S.M. Deyev and P.I. Nikitin. // Nature Nanotechnology –2014– №9– С.716–722.

87. Polikarpov M.A. Mössbauer Study of Biodegradation of Polymer Coated Magnetic Beads. M.A. Polikarpov, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Abstracts book. Dresden. – 2014– C.134.

Список опубликованных работ по теме диссертации

Статьи:

1. Nikitin M.P. Magnetic Nanoparticles Degradation *in vivo* Studied by Mössbauer Spectroscopy / M.P. Nikitin, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, V.Y. Panchenko, S.M. Deyev. // AIP Conference Proceedings –2010– T.1311– C.401-407.
2. Gabbasov R.R. Study of Nature of Paramagnetic Doublet in Mössbauer Spectrum Using External Magnetic Field / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // Solid State Phenomena – 2012– T.190– C.729-732.
3. Gabbasov R.R. Breaking of interparticle interaction in conjugates of magnetic nanoparticles injected into the mice / R.R. Gabbasov, M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, V.Y. Panchenko // Hyperfine Interactions –2012– T.206– C.71-74.
4. Polikarpov M.A. Efficiency analysis of clearance of two types of exogenous iron from the rat brain by Mössbauer spectroscopy / M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, R.R. Gabbasov, M.A. Chuev, I.N. Mischenko, V.A. Korshunov, V.Y. Panchenko // Hyperfine interactions –2012– T.218– C.83-88.
5. Gabbasov R.R. Biodegradation of Magnetic Nanoparticles in Mouse Liver from Combined Analysis of Mössbauer and Magnetization Data / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // IEEE Transactions on Magnetism –2013– T.49– C.394–397.

6. Polikarpov D.M. Biodegradation of Magnetic Nanoparticles in Rat Brain Studied by Mössbauer Spectroscopy / D.M. Polikarpov, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, V.A. Korshunov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // IEEE Transactions on Magnetics –2013– Т.49– №1– С.436-439.
7. Polikarpov D.M. Using Mössbauer spectroscopy to interpret histological analysis data of iron-containing compounds in rat brain / D.M. Polikarpov, V.M. Cherepanov, R.R. Gabbasov, M.A. Chuev, V.Y. Panchenko // Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics –2013– Т.77 – №6– С.730-733.
8. Габбасов Р.Р. Применение мессбауэровской спектроскопии для исследования биodeградации наночастиц в организме мыши / Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, М.А. Чуев, М.А. Поликарпов, М.П. Никитин, С.М. Деев, В.Я. Панченко // Персп. мат –2013– №14– С.140-144.
9. Gabbasov R.R. Size effect of magnetic nanoparticles on the shape of the Mössbauer spectrum // R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, V.Y. Panchenko. // Hyp. Int. –2014– Т.226– С.383-387.
10. Polikarpov D.M. Mössbauer Evidence of $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ Based Ferrofluid Biodegradation in the Brain / D.M. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, R.R. Gabbasov, I.N. Mischenko, M.P. Nikitin, Y.M. Vereshagin, A.Y. Yurenia, V.Y. Panchenko // Hyp. Int. –2014–Т.226– №1-3– С.421-430.
11. Polikarpov M.A. Mössbauer evaluation of the interparticle magnetic Interactions within the magnetic hyperthermia beads / M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, R.R. Gabbasov, I.N. Mischenko, N. Jain, S. Jones, B. Hawkett, V.Y. Panchenko // JMMM –2015– Т.380– С.347-352.
12. Gabbasov R.R. Mössbauer, magnetization and X-ray diffraction characterization methods for iron oxide nanoparticles / R.R. Gabbasov, M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, I.N. Mischenko, A.A. Lomov, A.Y. Wang, V.Y. Panchenko // JMMM –2015– Т.380– С.111-116.
13. Polikarpov D. Mössbauer study of exogenous iron redistribution between the brain and the liver after administration of $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ ferrofluid in the ventricle of the rat

brain / D. Polikarpov, R. Gabbasov, V. Cherepanov, N. Loginova, E. Loseva, M. Nikitin, A. Yurenia, V. Panchenko // JMMM –2015– Т.380– С.78-84.

14. Габбасов Р.Р. Исследование размерных эффектов в наночастицах мессбауэровскими и рентгеновскими методами / Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, М.А. Поликарпов, М.А. Чуев, И.Н. Мищенко, А.А. Ломов, В.Я. Панченко // Изв. РАН. Сер. физ. –2015– Т.79– №8– С.1118-1121.

Материалы конференций:

1. Chuev M.A. Interpretation of Mössbauer spectra of magnetic nanoparticles delivered into spleen of mouse / M.A. Chuev, V.M. Cherepanov, S.M. Deyev, R.R. Gabbasov, M.P. Nikitin, M.A. Polikarpov, V.Y. Panchenko // 8th International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Rostock, 2010, Talk and Poster Abstracts., C.35.

2. Nikitin M.P. Study of magnetic particle degradation *in vivo* by Mössbauer spectroscopy / M.P. Nikitin, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, V.Y. Panchenko, S.M. Deyev // 8th International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Rostock, 2010, Talk and Poster Abstracts, C.142.

3. Gabbasov R.R. Study of the nature of the paramagnetic doublet in the Mossbauer spectrum using external magnetic field / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Polikarpov, M.A. Chuev, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // Moscow Int. Symp.on Magnetism. Moscow, 2011. Book of Abstracts, C.327.

4. Gabbasov R.R. Distinction of exogenous and endogenous forms of iron in Mössbauer spectra of the mice liver after intravenous injection of magnetic nanoparticles / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Polikarpov, M.A. Chuev, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // The 31st Int. Conf. on the applications of the Mössbauer effect. Kobe, Japan, 2011. Programme and abstracts, C.88.

5. Gabbasov R.R. Breaking of interparticle interaction in conjugates of magnetic nanoparticles injected into the mice / R.R. Gabbasov, M.A. Polikarpov, V.M.

Cherepanov, M.A. Chuev, M.P. Nikitin // The 31st Int. Conf. on the applications of the Mössbauer effect. Kobe, Japan, 2011. Programme and abstracts, C.89.

6. Gabbasov R.R. Biodegradation of Magnetic Nanoparticles in Mouse Liver from Combined Analysis of Mössbauer and Magnetization Data / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // 9th International Conference on Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers, Minneapolis, 2012, Talk and Poster Abstracts, C.42.

7. Габбасов Р.Р. Разделение парциальных компонент мессбауэровского спектра магнитных наночастиц в печени мыши / Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, М.А. Чуев, М.А. Поликарпов, В.Я. Панченко // Сборник материалов XII Международной конференции «Мёссбауэровская спектроскопия и её применения» (ICMSA 2012), 2012, С.56.

8. Gabbasov R.R. Size effect of magnetic nanoparticles on the shape of the Mössbauer spectrum / R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.A. Polikarpov, V.Y. Panchenko // International Conference on the Applications of the Mossbauer Effect, ICAME-2013, Opatija, Croatia, C.156.

9. Polikarpov D.M. Mossbauer Evidence of $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ Based Ferrofluid Biodegradation in the Brain / D.M. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, R.R. Gabbasov, I.N. Mischenko, M.P. Nikitin, Y.M. Vereshagin, A.Y. Yurenia, V.Y. Panchenko // International Conference on the Applications of the Mossbauer Effect, ICAME-2013, Opatija, Croatia, C.214.

10. Polikarpov D. Mössbauer study of exogenous iron redistribution between the brain and the liver after administration of $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ ferrofluid in the ventricle of the rat brain / D. Polikarpov, R. Gabbasov, V. Cherepanov, N. Loginova, E. Loseva, M. Nikitin, A. Yurenia, V. Panchenko // 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Dresden 2014. Book of abstracts, C.133.

11. Polikarpov M.A. Mössbauer Study of Biodegradation of Polymer Coated Magnetic Beads / M.A. Polikarpov, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // 10th International Conference on the

Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Abstracts book. Dresden. 2014, С.134.

12. Gabbasov R. Mössbauer, magnetization and X-ray diffraction characterization methods for iron oxide nanoparticles / R.Gabbasov, M.Polikarpov, V.Cherepanov, M.Chuev, I.Mischenko, A.Lomov, A.Wang, V.Panchenko // 10th International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. Abstracts book. Dresden. 2014, С.77.

13. Поликарпов М.А. Исследование биodeградации магнитных наноконъюгатов с полимерным покрытием при помощи мессбауэровской спектроскопии / М.А. Поликарпов, Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, В.М. Чуев, М.П. Никитин, С.М. Деев, В.Я. Панченко // 13я международная конференция "Мессбауэровская спектроскопия и её применения". Программа конференции. Сборник материалов, С.94.

14. Поликарпов Д.М. Исследование перераспределения экзогенного железа между мозгом и печенью после инъекции феррожидкости в желудочек мозга крысы / Д.М. Поликарпов, Р.Р. Габбасов, В.М. Черепанов, М.А. Чуев, М.П.Никитин, В.Я.Панченко // 13я международная конференция "Мессбауэровская спектроскопия и её применения". Программа конференции. Сборник материалов, С.93

15. Габбасов Р.Р. Характеризация наночастиц оксида железа производства "Ocean Nanotech" посредством мессбауэровских, магнитных и рентгеновских методов / Р.Р. Габбасов, М.А. Поликарпов, В.М. Черепанов, М.А. Чуев, А.А. Ломов, А.Ю. Ванг, В.Я. Панченко // 13я международная конференция "Мессбауэровская спектроскопия и её применения". Программа конференции. Сборник материалов, С.54.

16. Gabbasov R. Monte Carlo Simulation of Dose Distribution in Water Around $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ Magnetite Nanoparticle in the Nuclear Gamma Resonance Condition / R.Gabbasov, M. Polikarpov, V. Safronov, E. Sozontov, A.Yurenya, V. Panchenko // ICAME 2015. Conference Programme and Book of Abstracts, С.263

17. Polikarpov M. Magnetically Coupled Clusters in Aggregated Magnetite Ferrofluid: Mössbauer and Magnetization Study / M. Polikarpov, V. Cherepanov, M. Chuev, R. Gabbasov, I. Mischenko, N. Jain, S. Jones, B. Hawkett and V. Panchenko // ICAME 2015. Conference Programme and Book of Abstracts, C.196.
18. Gabbasov R.R. Mössbauer and X-Ray Study of Biodegradation of $^{57}\text{Fe}_3\text{O}_4$ Magnetic Nanoparticles in Rat Brain / R.R. Gabbasov, M.A. Polikarpov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, A.A. Lomov, M.P. Nikitin, V.Y. Panchenko // ICAME 2015. Conference Programme and Book of Abstracts, C.252.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность доктору физико-математических наук, академику Панченко В.Я. за предложенную интересную тему исследований и внимательное отношение на всех этапах работы над диссертацией. Автор благодарит докторов физико-математических наук Поликарпова М.А., Черепанова В.М. и Чуева М.А. за обсуждение результатов и ценные советы. Автор благодарит кандидата биологических наук Никитина М.П. за предоставленные биологические образцы.