

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра общей физики

**Магнитные наночастицы оксидов железа в биомедицинских  
исследованиях**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 2курса 252группы  
направления 03.04.02. «Физика»  
физического факультета

Жусубалиевой Снежаны Жанбулатовны

Научный руководитель  
Доцент, к.ф.-м.н.

  
14.06.2019

Б.А. Медведев

Заведующий кафедрой  
Профессор, д.ф.-м.н.

  
14.06.2019

А.А. Игнатьев

Саратов 2019 год

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра общей физики

**Магнитные наночастицы оксидов железа в биомедицинских  
исследованиях**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Студента(ки) 2курса 252группы  
направления 03.04.02. «Физика»  
физического факультета

Жусубалиевой Снежаны Жанбулатовны

Научный руководитель  
Доцент, к.ф.-м.н.

\_\_\_\_\_

Б.А. Медведев

Заведующий кафедрой  
Профессор, д.ф.-м.н.

\_\_\_\_\_

А.А. Игнатьев

Саратов 2019 год

Введение.....	3
Структура и объем работы.....	3
Содержание работы.....	6
Заключение.....	10
Список использованной литературы.....	12

## **Введение**

Магистерская работа: «Магнитные наночастицы оксидов железа в биомедицинских исследованиях», посвящена, как результатам теоретических и экспериментальных исследований механизмов магнитоцепции в живых организмах (от бактерий до человека) в геомагнитном поле [1,2], так и использованию магнитных наночастиц в качестве транспорта лекарственных препаратов. [3, 4, 5]. Актуальность магистерской работы состоит в том, что исследования связанные с применением магнитных наночастиц в качестве адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям организма является одним из направлений борьбы с онкологическими заболеваниями.

Структура и объем работы.: выпускная работа состоит из введения, трёх глав, заключения, списка использованных источников и приложения. В первой главе рассмотрены классификация и свойства магнитных наночастиц, элементы квантовой механики и квантовой теории магнетизма. Вторая глава посвящена исследованию магнитосом в простейших живых организмах. Определен выбор наиболее вероятных магнитобиологических мишеней. Представлена модель комплекса из магнитосом и филаментов цитоскелета. Третья глава посвящена вопросам адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям с помощью магнитных наночастиц и магнитометрический контроль наночастиц магнетита с помощью гетеромагнитного первичного преобразователя.

Объем работы составляет 68 стр., иллюстраций 22, таблиц 4.

## 1. Содержание работы.

Сформулирована актуальность магистерской работы, что исследования связанные с применением магнитных наночастиц в качестве адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям организма является одним из направлений борьбы с онкологическими заболеваниями.

*В первом разделе* представлен методический материал, содержащий элементы квантовой механики, классической и квантовой теории магнетизма, необходимые для понимания изложения последующих глав работы. Приведены основные типы магнитных наночастиц, в том числе Fe; ОЦК-Fe ( $\alpha$ -Fe) с объёмно-центрированной кубической решёткой (ОЦК) и средним размером  $\sim 10$  нм; Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> с ромбоэдрической фазой  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (гематит), кубической  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (маггемит); Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (магнетит) кубическая шпинель.

Рассмотрены основные свойства наночастиц.

*Второй раздел* посвящен исследованию магнитосом в простейших живых организмах.

Действие слабых ( $10^{-5} - 10^{-9}$  Тл) магнитных полей не является тепловым. Более того, их энергия на несколько порядков меньше тепловой энергии кТ, то есть недостаточна для активации каких-либо биологических эффектов. Например, если мы будем рассматривать энергию действия геомагнитного поля на атом, то получим  $\mu_B * H \sim 10^{-27}$  Дж, что на шесть порядков меньше средней энергии кТ. Это ставит под вопрос возможность осуществления воздействия на живые организмы слабых и сверхслабых магнитных полей. Но негласное предположение, что мишенью первичной магниторецепции является атом или молекула в целом, не является исчерпывающим. Существует значительное количество экспериментальных данных подтверждающих возникновение магнитобиологических эффектов (МБЭ) в слабых полях.

В качестве мишеней магниторецепции «нивелирующих» проблему кТ (пункт 2.2.), рассматриваются биохимические реакции свободных радикалов. Однако в качестве наиболее вероятных мишеней магниторецепции вызывающих МБЭ, выбираются магнитосомы.

Магнетосомы в мозге человека были обнаружены в 1992 г и составляют около  $10^8$  кристаллов магнетита на грамм, в среднем 50 нг/г. Около 90% частиц имеют размер 10-70 нм, а 10% обладают размером 90-200 нм. Частицы группируются в ансамбли по 50-100 штук.

Магнитосомы находятся в сети цитоскелета нейронов. В работах сотрудников биологического факультета МГУ была высказана гипотеза, что отрыв магнитосомы от цитоскелета может приводить к функциональной патологии головного мозга (болезни Альцгеймера и Паркинсона). В пользу этого свидетельствует, что именно в областях мозга, повреждающихся при этих болезнях, обнаружена наибольшая концентрация железа. В связи с этим актуально исследование теоретических моделей комплексов из магнитосом и филаментов цитоскелета. В магистерской работе, к описанию комплекса, применяется классический подход из теории колебаний.

Рассмотрим комплекс из магнитосом и филаментов цитоскелета как систему связанных осцилляторов. Тогда для описания ее динамики можно применить методы из теории колебаний и волн. Заменяем силы, действующие на магнитосому в потенциальном поле, на упругие силы, подчиняющиеся закону Гука. Тогда мы можем считать, что динамика магнитосомы подобна динамике сложного пружинного маятника. Для простоты будем рассматривать взаимодействие только двух магнитосом между собой и с одной нитью нейрофиламентов. В результате получим систему связанных осцилляторов.

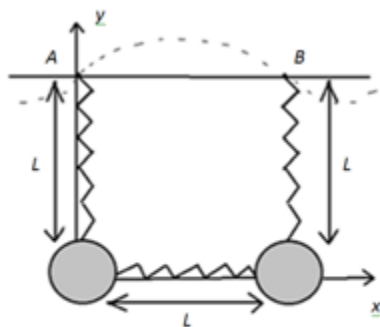


Рис. 1 Схематичное изображение комплекса в виде системы связанных осцилляторов

Получаемая в итоге приведенных упрощений модель, описывается следующей системой уравнений:

$$\ddot{x}_1 = \frac{K}{m} \left( \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} - L \right),$$

$$\ddot{y}_1 = \frac{K}{m} \left( \sqrt{(L - y_1)^2 + x_1^2} + A \sin \omega t - L \right),$$

$$\ddot{x}_2 = -\frac{K}{m} \left( \sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_2 - y_1)^2} - L \right),$$

$$\ddot{y}_2 = \frac{K}{m} \left( \sqrt{(L - y_2)^2 + (x_2 - L)^2} + A \sin(\omega t + \varphi) - L \right).$$

Для некоторого набора параметров были получены следующие временные реализации и фазовые траектории, соответствующие периодическому движению первой «магнитосомы» вдоль оси  $X$  (рис.2 ) и вдоль оси  $Y$  (рис.3 ).

Анализируя временные реализации и фазовые траектории, можем отметить следующие закономерности. Колебания вдоль оси  $X$  имеют сходство с гармоническими колебаниями, модулированными по амплитуде. Это хорошо видно на рис.2,*а,б*. Изменение фазового портрета происходит между устойчивым и неустойчивым фокусами, что в сумме дает изображение, напоминающее набор замкнутых траекторий типа неустойчивого цикла.

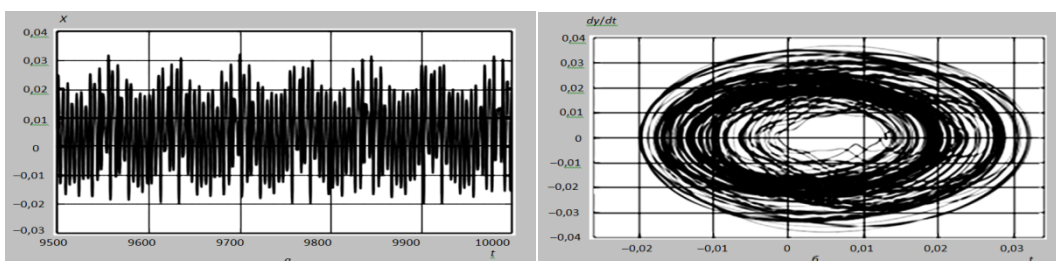


Рис. 2. Временная реализация (*а*) и фазовая траектория (*б*), описывающие колебания «магнитосомы» вдоль оси  $X$

Вдоль оси  $Y$  (см. рис. 2, *а*) движение также является периодическим с переменной амплитудой, однако его вид отличен от того, что рассматривался на рис. 3, *а*. Можно сделать вывод, что «магнитосома» движется рывками (то замедляясь, то ускоряясь, и довольно часто меняя направление своего движения). При этом следует отметить, что в первом приближении в предлагаемой модели не были учтены условия, при которых мог бы произойти отрыв «магнитосомы» от цитоскелета. Поэтому утверждать, способен ли такой характер движения вызывать разрыв связи, преждевременно.

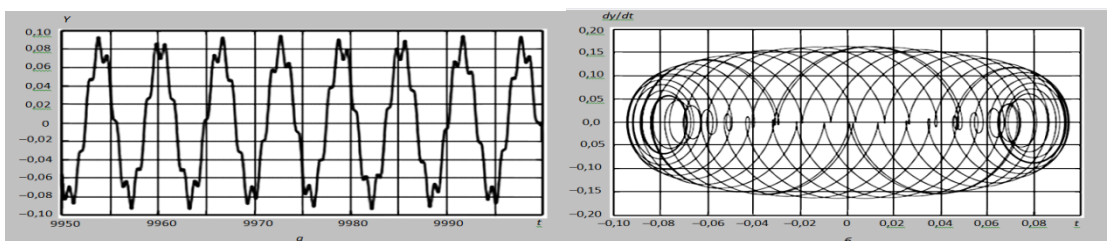


Рис. 3. Временная реализация (*а*) и фазовая траектория (*б*), описывающие колебания «магнитосомы» вдоль оси  $Y$

**Третий раздел** посвящен применению магнитных наночастиц для адресной доставки лекарственных препаратов. Проведен магнитометрический контроль

наночастиц магнетита с помощью гетеромагнитного первичного преобразователя.

Одной из областей применения магнитных НЧ в медицине является адресная доставка лекарств. К её основным преимуществам относят возможность значительного уменьшения токсического действия лекарств на другие органы и системы организма, возможность направлять и удерживать в определённом месте НЧ с лекарством при помощи МП, визуализировать их методами магнитно-резонансной томографии.

Нагруженные молекулами лекарственного препарата такие НЧ осуществляют адресную доставку лекарств к поражённым участкам тканей (рис.4.).



**Рисунок 4. Схема адресной доставки лекарственных препаратов с помощью магнитных НЧ и их применение в диагностике и терапии злокачественных образований.**

К настоящему времени предложен ряд магнитоуправляемых систем для транспорта лекарственных препаратов на основе магнетита, который не проявляет токсических свойств. Также достоверно установлено, что мелкодисперсный магнетит исчезает из кровяного русла через 1-6 ч после внутривенного или внутриартериального введения и перераспределяется по другим органам и тканям. Отмечено, что частицы магнетита через 10-12 дней после введения полностью выводятся из организма. Для магнитного целевого воздействия лекарственный препарат «привязывается» к оболочке, а затем



концентрируется вблизи злокачественных клеток с помощью либо имплантируемого магнита, либо под воздействием внешнего МП (рис.4.).

Гетеромагнитный первичный преобразователь (ГМПП) – датчик магнитного поля – представляет собой магниточувствительный СВЧ автогенератор, частота выходного сигнала которого изменяется пропорционально изменению внешнего магнитного поля. Если СВЧ–автогенератор содержит сферический резонатор из железо-иттриевого граната (ЖИГ) и дополнительные внешние поля отсутствуют, то частота  $f_0$

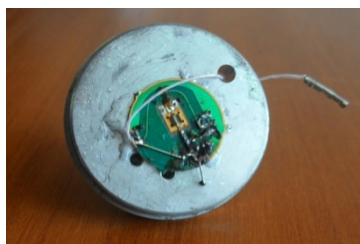


Рисунок 5. Автогенератор со сферическим резонатором из железо-иттриевого граната, помещённого в постоянное магнитное поле.

выходного сигнала ГМПП будет определяться известным соотношением

$$f_0 = \gamma B_0,$$

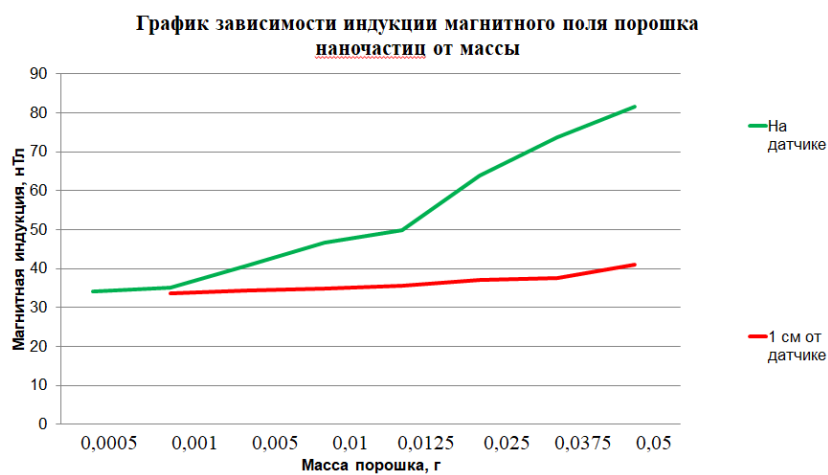
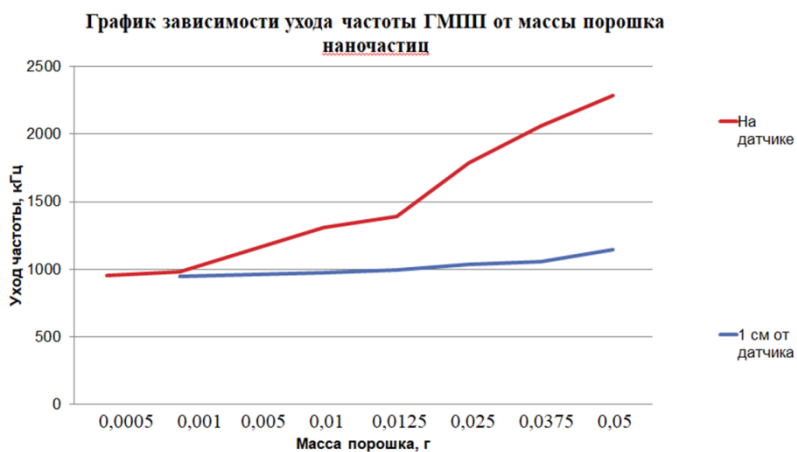
где  $\gamma = 2900$  кГц/Гс гиромагнитное отношение для электрона;  $B_0$  – индукция внутреннего магнитного поля в ЖИГ резонаторе.

В качестве исследуемого материала использовались наночастицы  $Fe_3O_4$ . Размер частицы  $R = 5-10$  nm. Наночастицы были синтезированы в лаборатории кафедры биофооники СГУ и представлены нам профессором В. И. Кочубеем.

Данный порошок был распределен по массе от 0,05 до 0,0005 г.

В результате эксперимента получены числовые данные, на основе которых были сделаны выводы о целесообразности и возможности использования первичного преобразователя в дальнейших исследованиях.

На основе полученных результатов построены кривые корреляции масс наночастиц со значением величины магнитной индукции



Выводы: Лабораторная установка для магнитометрического контроля магнитных параметров порошка наночастиц  $Fe_3O_4$  с использованием гетеромагнитного первичного преобразователя позволяет уверенно регистрировать массы 0,0005 грамма. При этом предел чувствительности гетеромагнитного первичного преобразователя позволял определять значение магнитной индукции  $B \approx 33$  нТл при уходе частоты генерации примерно на 936,3 кГц.

Требуется выяснения вопрос о получении более высокой чувствительности гетеромагнитного первичного преобразователя, достигнутой для частиц  $FeCo$ .

## Заключение

Магистерская работа посвящена результатам теоретических и экспериментальных исследований механизмов магнитоцепции в живых организмах. В третьей главе представлена экспериментальная часть по использованию магнитных наночастиц в качестве транспорта лекарственных препаратов.

1. Исследован методический аспект проблемы кТ в магнитобиологии. Показано, что разрешение этой проблемы возможно при выборе в качестве мишени магнитоцепции магнитосомы. С введением магнитосом, объясняется движение бактерий по геомагнитным силовым линиям (явление магнитотаксиса).

2. При подходе к решению проблемы с отрывом магнитосом от филомента цитоскелета, представлена классическая модель магнитосом в виде пружинных осцилляторов.

3. Обсуждаются достоинства и недостатки, применения магнитных наночастиц для адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям.

4. Лабораторная установка для магнитометрического контроля магнитных параметров порошка наночастиц  $Fe_3O_4$  с использованием гетеромагнитного первичного преобразователя позволяет уверенно регистрировать массы не менее 0,5 миллиграмм. Предел чувствительности гетеромагнитного первичного преобразователя составляет  $\approx 0,016$  г, при значении магнитной индукции  $B \approx 33$  нТл.

В научно методическом аспекте материалы магистерской работы будут использованы для расширения лекционного курса «Применение магнитоуправляемых наночастиц в биомедицинских исследований» для магистров физического факультета СГУ.

Часть материалов 2 главы было опубликовано в «Проблематика применения квантово-механического подхода и методов теории колебаний к описанию

комплексов из магнитосом и филаментов цитоскелета. Гетеромагнитная микроэлектроника», 2017. – Вып. 22., С. 55- 66.


Материалы, изложенные в 3 главе, докладывались на XXI и XXII международной школе для молодых ученых и студентов по оптике, лазерной физике и биофотонике (SFM'17-SFM'18).

## Список использованных источников

1. «Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое о биомагнетизме»: монографический сборник в 2-х т. / Пер. с англ./Под ред. Дж. Киршвинка, Д. Джонса, Б. Мак-Фадцена / М.: Мир. – 1989 г. – том 1. – С. 32-138
2. Бинги В.Н., Рубин А. Б. «Фундаментальная проблема магнитобиологии». // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2007. - № 2-4, - С. 63-76
3. Игнатъев А.А., Б.А. Медведев. Применение магнитоуправляемых наночастиц в онкологии. Сб. науч. тр. «Гетеромагнитная микроэлектроника», Вып.6.. Изд-во Саратовского ун-та, 2009.с. 150 – 176
4. Искусных И.Ю., Попова Т. Н «Роль магнитосом в нарушении клеточного гомеостаза и развитии патологий» // Биомедицинская химия – 2010. – том 56. - вып. 5. - С. 530-539
5. Медведев Б. А., Дронкин А. С., Жусубалиева С.Ж., Применение методов теории колебаний к описанию комплексов из магнитосом и филаментов цитоскелета, СГУ, – 66, – 2017.
6. Дронкин А.С., Медведев Б.А., Бочкарева Т.В. Проблематика применения квантовомеханического подхода к описанию комплексов из магнитосом и белков цитоскелета. / Проблемы оптической физики и биофотоники. Saratov Fall Meeting 2016. Саратов :Изд - во «Новый ветер», 2016. – С. 185-189.
7. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи Химии. – 2005. – т.74 - №6 – с. 539-574
8. Медведев Б.А., Дронкин А.С., Листратова Е.С. Методический аспект проблемы кТ в магнитобиологии. Проблемы оптической физики и биофотоники. Saratov Fall Meeting 2016. Саратов :Изд - во «Новый ветер», 2015. – С. 125 – 130.
9. Бинги В.Н., Принципы электромагнитной биофизики. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2011. — 592 с.

### Список использованных источников

1. «Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое о биомагнетизме»: монографический сборник в 2-х т. / Пер. с англ./Под ред. Дж. Киршвинка, Д. Джонса, Б. Мак-Фадцена / М.: Мир. – 1989 г. – том 1. – С. 32-138
2. Бинги В.Н., Рубин А. Б. «Фундаментальная проблема магнитобиологии». // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2007. - № 2-4, - С. 63-76
3. Игнатъев А.А., Б.А. Медведев. Применение магнитоуправляемых наночастиц в онкологии. Сб. науч. тр. «Гетеромагнитная микроэлектроника», Вып.6.. Изд-во Саратовского ун-та, 2009.с. 150 – 176
4. Искусных И.Ю., Попова Т. Н «Роль магнитосом в нарушении клеточного гомеостаза и развитии патологий» // Биомедицинская химия – 2010. – том 56. - вып. 5. - С. 530-539
5. Медведев Б. А., Дронкин А. С., Жусубалиева С.Ж., Применение методов теории колебаний к описанию комплексов из магнитосом и филаментов цитоскелета, СГУ, – 66, – 2017.
6. Дронкин А.С., Медведев Б.А., Бочкарева Т.В. Проблематика применения квантовомеханического подхода к описанию комплексов из магнитосом и белков цитоскелета. / Проблемы оптической физики и биофотоники. Saratov Fall Meeting 2016. Саратов :Изд - во «Новый ветер», 2016. – С. 185-189.
7. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи Химии. – 2005. – т.74 - №6 – с. 539-574
8. Медведев Б.А., Дронкин А.С., Листратова Е.С. Методический аспект проблемы кТ в магнитобиологии. Проблемы оптической физики и биофотоники. Saratov Fall Meeting 2016. Саратов :Изд - во «Новый ветер», 2015. – С. 125 – 130.
9. Бинги В.Н., Принципы электромагнитной биофизики. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2011. — 592 с.

  
14.06.2019