



МАГНИТНОЕ ОБЩЕСТВО
Магнитное общество – МООСМ "Магнитное Общество" – самостоятельная творческая профессиональная общественная организация, объединяющая на добровольных началах специалистов, связанных с решением научных, научно-технических и производственных задач магнетизма.

БЮЛЛЕТЕНЬ

Гл. редактор: д.ф.-м.н. А.П. Пятаков

ТОМ 16

сентябрь 2015 г.

№3

Настоящий номер Бюллетеня приурочен к двум конференциям: International Baltic Conference on magnetism: focus on biomedical aspects (IBCM 2015) в Светлогорске (Калининградская область) и XX Международной конференции по постоянным магнитам (МКПМ-2015, Суздаль). Желаем участникам интересного и плодотворного общения!

МАГНИТИНФОРМ

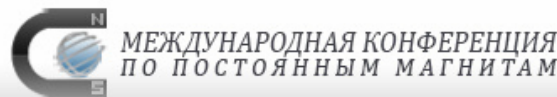


Международная Балтийская Конференция по магнетизму: биомедицинские аспекты (IBCM 2015) проводится с 30 августа по 3 сентября Лабораторией новых магнитных материалов Балтийского Федерального Университета имени Канта и Уральским Федеральным Университетом.

Основные темы:

- Магнитные материалы для биомедицинских приложений
- Манипуляция наночастицами. Оптические и др. пинцеты
- Гипертермия и доставка лекарств
- МРТ и био-сенсоры
- Проблемы преподавания междисциплинарных курсов

Сайт конференции: http://lnmm.ru/ibcm_2015



Международная Конференция по постоянным магнитам МКПМ-2015 (21 – 25 сентября 2015) призвана обеспечить квалифицированное обсуждение последних достижений в области научных исследований, производства, применения и сертификации магнитотвердых материалов.

Организаторами конференции являются:

Научный совет “Физика конденсированного состояния” Российской Академии Наук
Горно-металлургическая секция Российской Академии Естественных Наук
Национальный исследовательский технологический университет “МИСИС”.

Тематика конференции:

- Физика магнитных явлений, процессы перемагничивания и структура магнитотвердых сплавов
- Физические основы технологии изготовления постоянных магнитов
- Магнитные измерения: физика, техника, метрология, сертификация
- Расчёт и моделирование магнитных систем. Применение постоянных магнитов
- Физические и физико-химические основы получения высокочистых материалов для постоянных магнитов
- Переработка отходов производства постоянных магнитов

Официальный сайт конференции
<http://permanentmagnet.ru/index.php/o-konferencii>

АКТУАЛЬНО

**Медицинские профессии
магнитных наночастиц**

Медицинские применения магнитных наночастиц обширны (см. например, обзор 2011 года [1]). Среди них и магнитная доставка лекарств, и лечение локальным нагревом (местная гипертермия), и тераностика (методы, сочетающие функции лекарства и средств ранней диагностики), многофункциональная терапия (рис.1). Некоторые приложения наночастиц, такие как магнито-жидкостная гипертермия уже давно применяется в клинической практике [2]. В то же время недавние публикации существенно расширяют виды физиологического воздействия магнитных наночастиц, вплоть до экзотических, таких как управление мыслями. В данном небольшом обзоре наряду с основными механизмами нагрева магнитных наночастиц в переменном магнитном поле, мы рассмотрим эти новые тенденции.

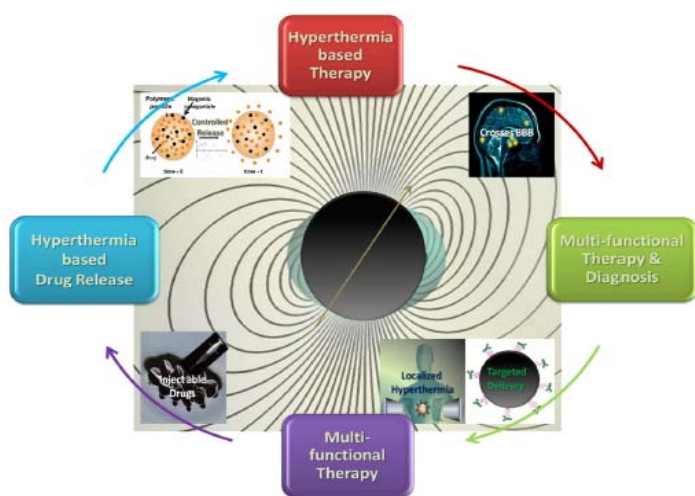


Рис. 1. Различные применения магнитных наночастиц [1]: магнитный сброс лекарства (Drug release), гипертермия в режиме монотерапии (Hyperthermia), тераностика (Therapy&Diagnostics), многофункциональная терапия (Multifunctional Therapy).

**Механизмы нагрева наночастиц
в переменном магнитном поле**

Магнитные частицы, помещенные в переменное магнитное поле радиочастотного диапазона (до 500кГц), преобразуют энергию излучения в тепло. В этом состоит идея магнито-жидкостной гипертермии: нагрев тканей производится не за счет поглощения тканями излучения как в СВЧ методах, а при посредстве магнитных частиц и только в месте локализации частиц.

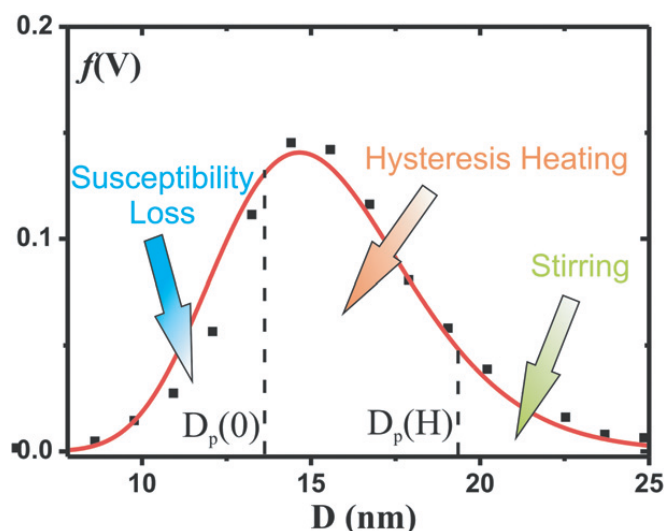


Рис. 2 Зависимость тепловых потерь в переменном магнитном поле от диаметра частицы для частиц магнетита. $D_p(0)$, $D_p(H)$ – границы диапазона, в котором преобладают потери на гистерезис [3].

Различают три основных механизма нагрева: характерные не только для магнитных наночастиц, но и для объемных материалов потери, обусловленные гистерезисом, и два релаксационных механизма: так называемый неелевский (за счет перемагничивания системы магнитных наноразмерных частиц) и броуновский (за счет вращения частицы в магнитном поле и потерь на вязкое трение). В зависимости от размера частиц, доминирует тот или другой механизм (рис.2). Частицы малых размеров находятся в однодоменном состоянии и их способность к разогреву при данной амплитуде и частоте магнитного поля определяется магнитной восприимчивостью. По мере увеличения размера частицы на первый план выходят потери, обусловленные гистерезисом, и величина разогрева определяется площадью петли гистерезиса, т.е. намагниченностью насыщения и коэрцитивной силой. Наконец, при еще больших диаметрах становятся заметными механизмы, связанные с

вязким трением при вращении и движении частицы подобно магнитной стрелке компаса в магнитном поле. Хотя движение потока жидкости в общем случае турбулентное и не описывается стандартными уравнениями гидродинамики, в первом приближении можно считать, что потери пропорциональны радиусу частицы.

Наряду с этими тремя классическими механизмами в последнее время появились идеи использования магнитокалорического эффекта при фазовом переходе первого рода в соединениях $\text{Fe}_{51}\text{Rh}_{49}$ [4], $\text{LaFe}_{11.57}\text{Si}_{1.43}\text{H}_{1.75}$ [5]. В этом случае удастся преодолеть ограничения, свойственные неелевскому механизму разогрева (малая восприимчивость частиц в суперпарамагнитном состоянии, ведущая к слабому нагреву) и реализовать в полной мере потенциал гистерезисного механизма к повышенному тепловыделению [5]. Кроме того, для фазовых переходов первого рода характерен узкий температурный диапазон, в которых они происходят, что может быть использовано в методах саморегулирующейся гипертермии (см. следующий параграф).

Для количественного измерения теплотворной способности частиц используют несколько величин. Одна из них обозначается аббревиатурой SAR (Specific Absorption Rate) и равна мощности, выделяемой частицами, отнесенной к их массе. Терапевтическое воздействие достигается уже при SAR порядка 1В/г [2], предельно допустимые значения составляют 500-1000 Вт/г. SAR зависит не только от состава и параметров частиц, но и от частоты поля (чем больше циклов перемагничивания совершается в единицу времени, тем больше выделяемая мощность). Более показательной в этой связи является другая величина – тепловая энергия, выделяемая за один период в расчете на грамм наночастиц. Для частиц магнетита, используемого чаще других материалов вследствие его биосовместимости, эта энергия составляет порядка 1мДж/г.

Проблема селективного воздействия

Следуя известной максиме «не навреди», при магнитожидкостной гипертермии важно обеспечить селективность

воздействия на пораженные ткани и минимизировать эффект на здоровые клетки. Это достигается как локализацией частиц в очаге заболевания, так и подбором температурного режима.

В случае злокачественных новообразований сама их структура – большие межклеточные промежутки, высокая плотность кровеносных сосудов и слабое развитие лимфатических сосудов способствуют накоплению в них частиц, циркулирующих в кровотоке. Это так называемый EPR – эффект (Enhanced Permeability and Retention) — высокая проницаемость для частиц и затрудненный их выход.

Не полагаясь только на такой пассивный механизм доставки наночастиц, медики прибегают к дополнительным приемам, таким как концепция «волшебной пули» одного из основоположников теории иммунитета Пауля Эрлиха: лекарство подобно заговоренной пуле должно само находить цель. Для этого поверхность наночастиц покрывают молекулами-антителами, селективно связывающимися с белками, представленными на поверхности злокачественных клеток [1].

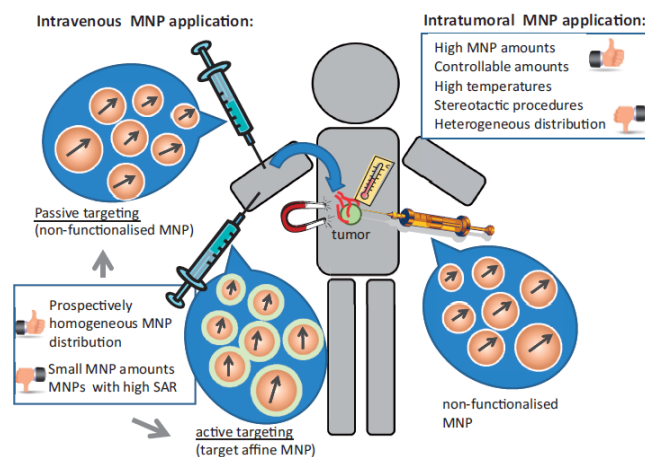


Рис. 3 Различные способы доставки магнитных наночастиц. Справа: прямая инъекция частиц в опухоль. Слева: внутривенное введение, которое делится на два способа – пассивной доставки (за счет механизма EPR) и активной доставки (за счет функционального покрытия наночастиц) [I. Hilger, Int J Hyperthermia, 29 828 (2013)].

Казалось бы, самым естественным решением проблемы аккумуляции магнитных наночастиц в нужное место организма было бы использование их магнитных свойств и способности притягиваться к магниту. Однако

такой метод может быть применен только в случае поверхностных очагов заболевания, рядом с которыми можно разместить полюс магнита. Попытки же аккумулировать частицы в глубокозалегающих тканях наталкиваются на фундаментальное ограничение, связанное с теоремой Ирншоу: с помощью системы магнитов, находящихся вне тела, нельзя создать минимум магнитного потенциала внутри тела (рис 4 А,В).

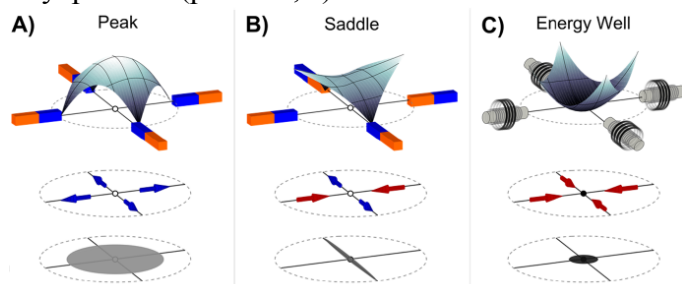


Рис. 4. Как обойти теорему Ирншоу. Эффективный потенциал (верхний ряд), силы, действующие на магнитные частицы (средний ряд), и распределение магнитных частиц (нижний ряд) для случаев полей от различных источников: постоянных магнитов А) и В), системы динамической магнитной инверсии С).

Однако в любом правиле есть исключения: теорема сформулирована для статических полей, а возможность быстрой перестройки не рассматривается. Американские ученые [6] предложили использовать метод динамической инверсии магнитного потенциала, идея которого состоит в том, чтобы путем периодического переключения магнитного поля поддерживать магнитный момент наночастиц ориентированным против магнитного поля. Частицы окажутся в отталкивающем поле, что, при использовании системы магнитов, позволит их собрать в центральной точке (рис. 4С). Это достигается как выбором формы частиц – в виде наностержней, так и подбором длительности и амплитуды градиентного и однородного магнитных полей. Частицы ориентируются подачей долгого импульса однородного поля, а затем следует короткий импульс сильного тока в катушки градиентного поля, приводящего частицы в поступательное движение. За счет малого сопротивления среды вдоль оси стержня и большого момента инерции, частицы в магнитном поле легко совершают поступательные движения, но медленно разворачиваются, что позволяет поддерживать их ориентированными всегда против поля. Действенность методики и

возможность аккумуляции частиц была продемонстрирована *in vitro* [6].

Другая стратегия селективного воздействия основана на контроле температуры нагрева, поскольку злокачественные клетки выдерживают меньший нагрев, чем здоровые. Оптимальной терапевтической температурой считается 43°C, при которой у раковых клеток включается механизм апоптоза (программированной гибели), а здоровые клетки остаются невредимыми. Прямые способы контроля температуры предполагают введение датчиков в опухоль, что опасно попаданием злокачественных клеток в кровотоки и образованием дополнительных очагов заболевания.

Отсюда вытекает новая проблематика саморегулирующейся гипертермии (Self-regulating hyperthermia [7-9]), использующей наночастицы, в которых существует механизм, блокирующий нагрев, при температуре выше 43°C. Одним из решений этой задачи является специальное направление магнитожидкостной гипертермии – создание соединений с низкой температурой Кюри, вблизи температуры тела [7-10]. Наиболее перспективными с точки зрения биосовместимости и возможности точного подбора температуры Кюри в настоящее время представляются соединения $\text{La}_x\text{Sr}_{1-x}\text{MnO}_3$ ($x \sim 0.75$) [7], $\text{Mg}_{1+x}\text{Fe}_{2-2x}\text{Ti}_x\text{O}_4$ ($x = 0.3-0.5$) [10]. Другим подходом к той же проблеме саморегулирующегося нагрева является использование фазового перехода первого рода, с температурой вблизи температуры тела [4,5]. Как уже говорилось выше, в этом случае нагрев возможен лишь в узкой температурной области фазового перехода, где имеет место гистерезис и задача поддержания температуры вблизи терапевтической решается сама собой.

Гипертермия оказывается наиболее эффективной в сочетании с другими методами лечения. В этой связи интересна возможность управляемого сброса лекарств с магнитных наночастиц [1], происходящего одновременно с их нагревом. Механизмом запускающим сброс лекарства может служить все тот же нагрев – для этого требуется нанести на частицы функциональное покрытие из термополимеров.

Кроме того, магнитокалорический эффект может приводить и к охлаждению поверхности наночастиц, что позволяет использовать термополимеры [4].

Помимо относительно традиционных областей применения магнитных наночастиц в гипертермии и адресной доставке лекарств, в последнее время стали появляться и новые, можно сказать, революционные области применения, о которых пойдет речь в следующих параграфах.

Управляемый гематоэнцефалический барьер

Гемато-энцефалический барьер – термин, введенный советским физиологом Линой Штерн, для обозначения «гипотетического механизма, пропускающего одни вещества замедляющий или останавливающий проникновение других веществ». Первые свидетельства о существовании такого механизма можно найти еще у Пауля Эрлиха, который в 1885 году докладывал об удивительном явлении: введенный в кровеносное русло крысы краситель распространился по всем органам и тканям, кроме мозга. Этот барьер, спасающий нас от многих неприятностей, становится существенным препятствием при лечении заболеваний мозга (до назначения доходят только 2% лекарства) и способам его преодоления посвящено множество научных исследований. Как показали исследователи из университета Монреаля [11] свою лепту здесь может внести и разогрев магнитным полем. Согласно недавней статье, магнитные наночастицы, расположенные в области плотных контактов между клетками, выстилающими внутреннюю поверхность кровеносных сосудов (они-то и образуют барьер), разогреваются в переменном магнитном поле, что приводит к расширению межклеточных промежутков и временному открытию барьера.

В отличие от альтернативных способов, основанных на внедрении в кровоток осмотически активных агентов, приводящих к длительному нарушению барьера, данный способ, основанный на локальном нагреве,

должен иметь меньше побочных эффектов: время восстановления барьера не превышает двух часов.

Кроме того, стоит отметить, что в силу своей малости магнитные наночастицы могут сами преодолевать гематоэнцефалический барьер и выступать в качестве переносчиков лекарственных веществ.

Дистанционный контроль деятельности мозга

Размер наночастиц позволяет локализовать термическое воздействие на еще меньших масштабах – на уровне отдельных каналов в мембране клетки, при этом не затрагивая ее внутреннюю среду – цитоплазму (что было доказано непосредственным измерением температуры в клетке с использованием термочувствительных люминофоров) [12]. Открывая и закрывая ионные каналы, можно управлять жизнедеятельностью клетки, не доводя ее до апоптоза чрезмерным нагревом (рис. 5). Такой подход позволил регулировать выделение инсулина [13] и даже возбуждать нервные импульсы в нейронах [12].

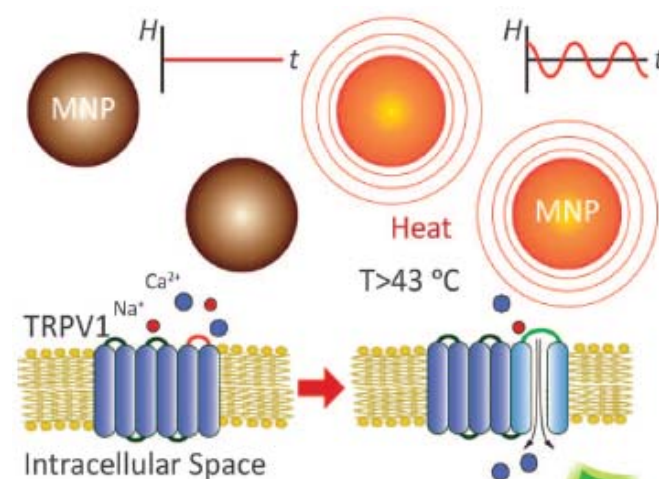


Рис. 5. Контроль пропускания в ионных каналах. Справа: каналы закрыты в отсутствие магнитного поля H . Слева: каналы открываются при нагреве наночастиц в переменном магнитном поле $H(t)$. TRPV1 – белок, чувствительный к изменению температуры. Intracellular space – внутриклеточное пространство.

Эксперименты по стимуляции головного мозга восходят к классическим опытам И.П. Павлова с вживленными в мозг электродами. По понятным причинам

подобный способ мало подходит для применений в медицине. Менее инвазивным методом было бы использование акустического, оптического или СВЧ излучения, но здесь исследователи сталкиваются с проблемой поглощения и рассеяния волн в тканях.

Радиочастотное электромагнитное воздействие, так же как и в гипертермии, имеет неоспоримые преимущества: низкочастотное поле пронизывает все тело и практически не оказывает непосредственного воздействия на ткани. Первые эксперименты с э/м стимуляцией нейронов с помощью магнитных наночастиц, разогреваемых в низкочастотном поле проводились на червях [12], и из описания опытов нельзя установить является ли рефлексивное отдергивание головы червя наведенным возбуждением или непосредственной реакцией на повышение температуры. В недавних опытах уже была показана действенность методики магнитотермической стимуляции головного мозга на млекопитающих (рис. 6) [14].

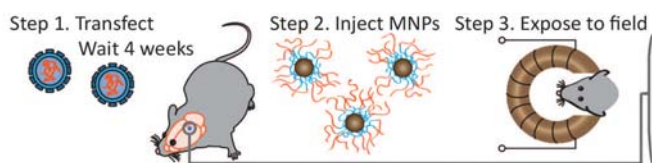


Рис. 6. Магнитный контроль активности мозга. Первый шаг – сенсibilизация нейронов к температурным изменениям. Шаг 2. Инъекция магнитных наночастиц. Шаг 3. Воздействие переменным магнитным полем [14].

Остается надеяться, что дистанционный контроль активности мозга будет применяться исключительно в терапевтических целях, заявленных в [14] (для лечения депрессий), и «магнитные зомби» не станут реальностью.

А. Пятаков

Литература

1. Ch. S.S.R. Kumar, F. Mohammad, *Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery*, Advanced Drug Delivery Reviews, **63** 789–808 (2011).
2. B.Thiesen, A. Jordan, *Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia*, Int. J. Hyperthermia, **24**(6): 467–474 (2008).
3. G Vallejo-Fernandez et al *Mechanisms of hyperthermia in magnetic nanoparticles*, J. Phys. D Appl. Phys. **46** 312001 (2013).
4. Тишин А.М. «Способ проведения магнитной терапии злокачественных образований», патент [RU 2295933](#), приоритет от 17.06.2005; A.M. Tishin, *Magnetic carrier and medical preparation for controllable delivery and release of active substances, methods of their production and methods of treatment using thereof* US Patent [9017713 B2](#);
5. Barati et al. *Extraordinary induction heating effect near the first order Curie transition*, Appl. Phys. Lett. **105**, 162412 (2014).
6. A. Nacev et al, *Dynamic Inversion Enables External Magnets To Concentrate Ferromagnetic Rods to a Central Target*, Nano Lett., **15**, 359–364 (2015).
7. Kuznetsov A.A. et al. “Smart” mediators for self-controlled inductive heating. **3**. P. 75–77 (2002).
8. Saito H. et al. *Self-regulating hyperthermia induced using thermosensitive ferromagnetic material with a low Curie temperature*. // Cancer science, **99**, № 4. P. 805–809 (2008).
9. S. Martirosyan K. *Thermosensitive Magnetic Nanoparticles for Self-Controlled Hyperthermia Cancer Treatment* // Journal of Nanomedicine & Nanotechnology. **3**, № 06 (2012).
10. Shimizu T., Asano H., Matsui M. *Ferromagnetic exchange interaction and Curie temperature of $Mg_{1-x}Fe_2-2xTi_xO_4$ ($x=0-0.5$) system* // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. **310**, № 2. P. 1835–1837 (2007).
11. Tabatabaei et al, *Remote control of the permeability of the blood-brain barrier by magnetic heating of nanoparticles: a proof of concept for brain drug delivery*, Journal of Controlled Release **206** 49–57 (2015).
12. H. Huang et al, *Remote control of ion channels and neurons through magnetic-field heating of nanoparticles*, Nature Nanotechnology **5**, 602–606 (2010).
13. S. A. Stanley et al, *Radio-Wave Heating of Iron Oxide Nanoparticles Can Regulate Plasma Glucose in Mice*, Science, **336** (2012).
14. R.Chen et al. *Wireless magnetothermal deep brain stimulation*, Science **347**, 1477 (2015).

ЗАРУБЕЖНЫЕ ЖУРНАЛЫ И САЙТЫ

Кротовая нора для магнитного поля

Недавно вышедший на экране фильм «Интерстеллар» сделал известным широкой публике астрономическую концепцию кротовых нор – пространственно-временного туннеля, который подобно portalу в фантастических рассказах может практически мгновенно перебрасывать человека из одной точки Вселенной в другую.

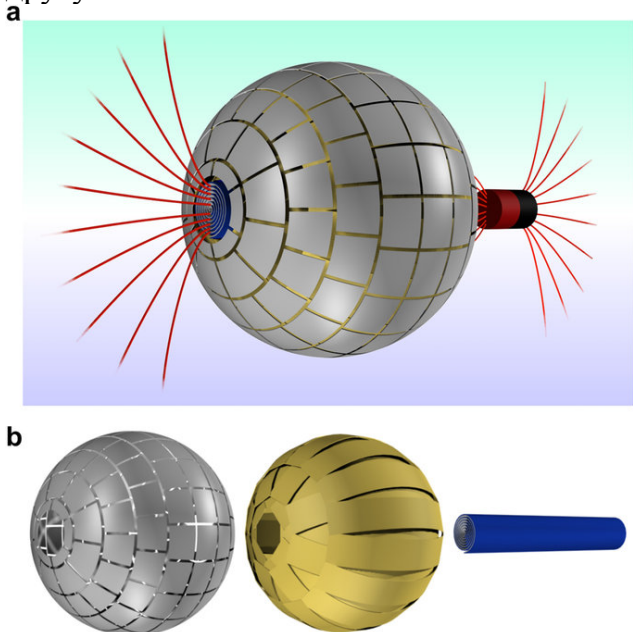


Рис. 1 Магнитная кротовая нора (а) поле от источника справа появляется в виде изолированного магнитного монополя слева от сферы – кротовой норы. (б) Кротовая нора, состоящая из (слева направо) внешней ферромагнитной сферы, сферического сверхпроводящего слоя, и листа ферромагнитного материала, свернутого в трубку наподобие рулета.

Испанские ученые в недавней публикации [1] утверждают, что сделали нечто похожее на кротовую нору, только на расстояние передается статическое магнитное поле (рис. 1а). При этом сам туннель не создается магнитных полей и остается в магнитном отношении «невидимым». Строение кротовой норы показано на Рис. 1б.

[1] J. Prat-Camps et al, Scientific Reports 5, 12488 (2015).

Сверхрешетки переворачивают традиционные представления о мультиферроиках

Считается, что для того, чтобы в материале была электрическая поляризация он должен быть диэлектриком. Поэтому большинство исследователей, занятых синтезом новых магнитных сегнетоэлектриков (мультиферроиков) фокусируют свои поиски на непроводящих магнитных оксидах. Ученые из Северо-западного Университета (Иллинойс, США) решили подойти к проблеме с другой стороны: путем квантовомеханического моделирования они исследовали структуру на основе слоев металлического оксида осмата лития, перемежающихся со слоями сегнетоэлектрика ниобата лития.

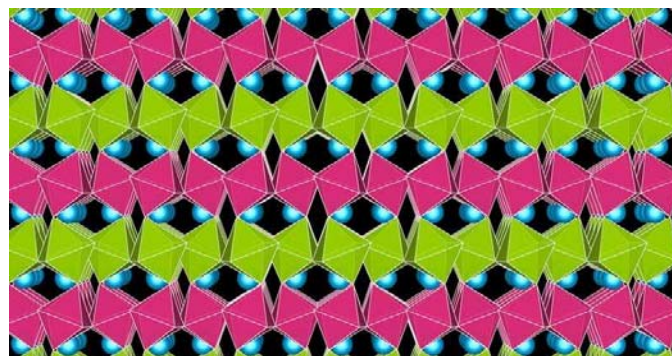


Рис. 2 Сверхрешетка на основе осмата лития и ниобата лития.

Любопытно, что ни один из компонентов сверхрешетки сам по себе не является магнитным, а вместе они образуют магнитный сегнетоэлектрик. Как объясняют сами исследователи «полярный металл становится изолятором при электронном фазовом переходе, вызванном усилением электрон-электронного взаимодействия в сверхрешетке». Этот же переход делает материал магнитным. Результаты опубликованы в Phys. Rev. Lett. 115, 087202.

21 августа 2015/ Новостной сайт Phys.org

PHYS  ORG

**Конференции и школы по магнетизму и магнитным материалам 2015-2016 года,
на которые открыт прием заявок**

Даты проведения (дедлайн)	Название конференции	Место проведения	Контактная информация
12-19 июня 2015 (21 сентября)	<i>XVI Всероссийская школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС-16)</i>	База отдыха «Солнечный остров» (40 км от Екатеринбурга)	http://smu.imp.uran.ru/?q=spfs_main
27 сентября-1 октября 2015 (20 сентября)	<i>VIII Международной школы-конференции «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании».</i>	Уфа, БашГУ	http://matem.anrb.ru/bsuconf/2015/index.html
28 февраля-1 марта 2016 (14 октября)	<i>The 2nd Conference on Magnetism and Its Applications (MIA 2016)</i>	Пекин, Китай	http://www.engii.org/ws2016/Home.aspx?ID=685
24-30 апреля 2016 (27 ноября)	<i>5th International Conference on Superconductivity and Magnetism- ICSM2016</i>	Фетхие, Турция	http://icsm2016.org
4-5 апреля 2016 (15 января 2016)	<i>IOP Magnetism 2016</i>	Шеффилд, Великобритания	http://magnetism2016.iopconf.org/home
12-14 апреля 2016 (15 января 2016)	<i>The 10th International Symposium on Electric and Magnetic Fields (EMF 2016)</i>	Лион, Франция	http://aimontefiore.org/en/event/emf-2016-2



Выпуск подготовлен при поддержке компании ООО «Полимагнит» — одного из ведущих поставщиков магнитных материалов и технологий на российском рынке. Сайт компании: <http://www.amtc.ru>

Редколлегия:

Главный редактор: А.П. Пятаков

Научные редакторы: М.П. Шорыгин, В.А. Сеин, А.М. Тишин

Информация для авторов: редакция Бюллетеня осуществляет быструю публикацию информации, представляющей значительный интерес для членов общества. Работы просьба присылать по электронному адресу редакции: bulletin.mago@gmail.com Редакция осуществляет рецензию полученных работ и оставляет за собой окончательное решение об их публикации в Бюллетене.

Электронный архив бюллетеня расположен на сайте: <http://www.amtc.ru/news/bulluten>