

А.М. Дорошенко, І.С. Чекман

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

# Магнітні наночастинки: властивості і біомедичне застосування

Нанотехнології — новітній напрям науки і техніки, який може стати перспективним інструментом у вирішенні численних проблем, пов'язаних зі створенням економічно вигідних джерел енергії, надміцніх матеріалів, а також у розробці ефективних та безпечних лікувально-діагностичних методик у медицині. Наноматеріали мають унікальні фізичні, хімічні та біологічні властивості. На сьогодні доведено, що зменшення розміру часток приводить до якісних змін їх магнітних властивостей, що є основою однодоменного стану та суперпарамагнетизму. Магнітні властивості нанорозмірних магнітних матеріалів залежать від багатьох факторів, у тому числі хімічного складу, типу і дефектності кристалічної решітки, розміру, форми і характеру взаємодії наночастинок із навколошньою матрицею чи іншими наночастинками. Магнітні наночастинки з відповідною хімічною структурою поверхні можуть бути використані в біомедичних цілях — підвищенні контрастності зображень при магнітно-резонансній томографії, проведенні лабораторних досліджень та магнітно-рідинній гіпертермії, таргетній доставці лікарських засобів тощо. В огляді сфокусовано увагу на унікальних фізичних властивостях магнітних наночастинок і деяких аспектах їх біомедичного застосування.

**Ключові слова:** нанотехнології, магнітні наночастинки, суперпарамагнетизм, однодоменні частинки.

## Вступ

Не буде перебільшенням сказати, що інтенсивні дослідження властивостей наночастинок як специфічного класу об'єктів живої та неживої матерії почалися з відкриття їх незвичайних магнітних властивостей.

Магнітні властивості наночастинок залежать від багатьох чинників, серед яких хімічний склад, тип кристалічної ґратки і ступінь її дефектності, розмір і форма наночастинок, взаємодія з оточуючою матрицею чи іншими наночастинками (Gubin S.P. et al., 2005). Унікальні фізико-хімічні властивості нанооб'єктів зумовлені «квантовими розмірними ефектами», зростанням питомої кількості поверхнево розміщених атомів.

## Магнітні властивості речовин

Речовини можна класифікувати за їх відповіддою на вплив зовнішнього магнітного поля. Опис орієнтацій магнітних моментів (векторів взаємодії з магнітним полем) у речовині допомагає визначити різні форми магнетизму, що спостерігаються у природі. Розрізняють п'ять основних типів магнетизму: діамагнетизм, парамагнетизм, феромагнетизм, антиферомагнетизм, феримагнетизм (Faraji M. et al., 2010). Під дією зовнішнього магнітного поля атомні петлеві струми, що виникають через орбітальний рух електронів, відштовхуються від прикладеного ззовні магнітного поля. Всі речовини володіють таким типом слабого відштовхування від магнітного поля, що має називу діамагнетизму. Однак діамагнітна взаємодія є відносно слабкою, в результаті будь-яка інша форма магнітної взаємодії, якою також може володіти речовина, зазвичай переважає над ефектами від петель електронного струму. З точки зору електронної конфігурації речовини діамагнетизм спостерігається

у речовинах із заповненими електронними оболонками, при цьому магнітні моменти спарені і в цілому нівелюють один одного. Діамагнетики мають від'ємну магнітну сприйнятливість ( $x < 0$ ) і слабко відштовхуються від прикладеного ззовні магнітного поля (наприклад  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{B}$  тощо) (Faraji M. et al., 2010).

Усі інші типи магнетизму, що спостерігають у речовинах, частково зумовлені наявністю неспарених електронів у електронних оболонках їх атомів. Речовини, в яких магнітні моменти атомів неспарені, виявляють парамагнітні властивості. У зв'язку із цим так звані парамагнетики мають магнітні моменти без дальнього просторового впорядкування і малу додатну магнітну сприйнятливість ( $x \approx 0$ ), тобто притягуються магнітним полем. До парамагнетиків належать  $\text{O}_2$ ,  $\text{NO}$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{Al}$ ,  $\text{Pt}$  тощо (Chen C., 1986).

Феромагнетики (наприклад  $\text{Fe}$ ,  $\text{Co}$ ,  $\text{Ni}$ ) — речовини, в яких орієнтовані атомні магнітні моменти мають однакову величину, що може сильно підвищувати щільність магнітного потоку. Крім того, орієнтовані моменти у феромагнетиках можуть забезпечувати спонтанну намагніченість за відсутності зовнішнього магнітного поля і за температури, нижчої за певний критичний рівень (так звану точку Кюрі). Речовини, атомні магнітні моменти яких мають однакову величину, але впорядковані антипаралельно, проявляють антиферомагнітні властивості (наприклад  $\text{FeSO}_4$ ,  $\text{FeO}$ ,  $\text{FeS}$ ). Обмінна взаємодія призводить до того, що результуюча намагніченість магнітних моментів дорівнює нулю.

Феримагнетики — матеріали, в яких магнітні моменти атомів (або іонів) різних під'єрраток мають антипаралельну орієнтацію, як і в антиферомагнетиках, але моменти різних під'єрраток нерівні, тому результату-

ючий момент не дорівнює нулю (наприклад  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_3\text{S}_4$ ). Узв'язку із цим макроскопічно магнітні властивості феримагнетиків подібні до феромагнетиків (Sorensen C.M., 2001).

Феро- та феримагнетикам притаманне явище магнітного гістерезису.

Магнітний гістерезис — явище залежності намагніченості (або магнітної індукції  $B(T)$ ), що виникає у матеріалі, від вектора напруженості зовнішнього магнітного поля ( $H$ ) (рис. 1) (Faraji M. et al., 2010). Зазначена залежність на графіку може виглядати у вигляді петлі. Вивчення петель гістерезису дає уявлення про коерцитивну силу чи коерцитивність ( $H_c$ ; одиниці вимірювання — Ерстеди ( $E$  або  $Oe$ ). Коерцитивність — розмагнічує зовнішнє магнітне поле з напруженістю  $H$ , яке необхідно прикласти до феро- або феримагнетика, попередньо намагніченого до насичення, щоб зменшити до нуля його намагніченість або індукцію магнітного поля ( $B$ ). За коерцитивністю речовини поділяють на магнітом'які та магнітотверді. Масивні частки фери- чи феромагнетиків за спрямованістю магнітних моментів атомів, які їх утворюють, формують магнітні домени — просторові ділянки, в яких магнітні моменти окремих частинок орієнтовані однаково, в результаті чого досягається максимальне намагнічування. Суміжні магнітні домени відділені один від одного доменними стінками. Розміри доменів можуть сягати 100 мкм. Поняття магнітних доменів запропонував на початку ХХ ст. французький фізик П'єр Вейс (Pierre Weiss) з метою пояснення особливостей гістерезису в феромагнетиках (Butler R.F., 1992).

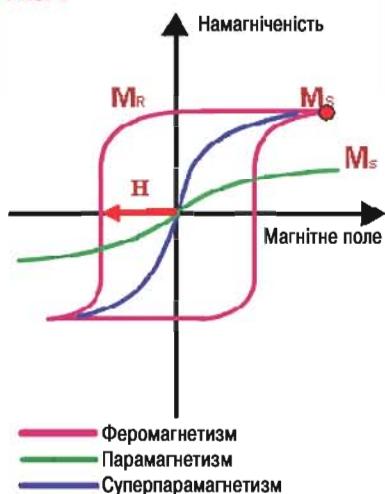
При зменшенні лінійних розмірів частинок речовини їх магнітні властивості залишають змін. Двома найбільш вивченими ефектами кінцевого розміру наночастинок є (Lu A.-H. et al., 2007):

- «ліміт» однодоменості;
- «ліміт» суперпарамагнетизму.

## Ефекти кінцевого розміру: однодоменні частинки

Відомо, що у великих (масивних) магнітних частинках (матеріалах) наявна мультидоменна структура, в якій ділянки з односторонньою намагніченістю відокремлені доменними стінками. Процес утворення доменних стінок відбувається за рахунок рівноваги між магнітостатичною енергією ( $\Delta E_{MS}$ ), що зростає пропорційно до об'єму речовини, і енергією доменної стінки ( $Edw$ ), що підвищується пропорційно до площини меж доменами (Battile X. et al., 2002). Якщо розмір зразка зменшується, виявляється критичний об'єм, нижче якого більше енергії необхідно для створення доменної стінки, ніж для підтримання зовнішньої магнітостатичної енергії ( поля розсіювання ) однодоменного стану. Критичний діаметр, при якому частинка набуває однодоменного стану, звичайно лежить в діапазоні кількох десятків нанометрів і залежить від речовини. Критичний діаметр сферичної частинки ( $D_c$ ), нижче якого існує однодоменний стан, досягається, коли значення  $\Delta E_{MS}$  дорівнює значенню  $Edw$ .

Рис. 1



### Суперпарамагнетизм:

1. Висока намагніченість насиження  $M_s$
2. Відсутня залишкова намагніченість  $M_R=0$

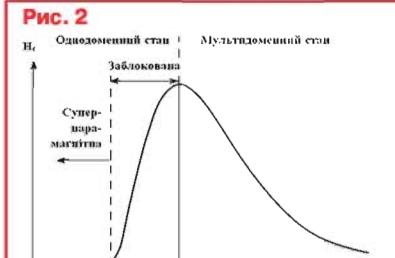
Схематичне зображення магнітного гістерезису для феромагнетика, парамагнетика і суперпарамагнетика на графіку залежності намагнічування речовини (частинок) (за шкалою Y) від напруженості магнітного поля (за шкалою X) (Pankhurst Q.A. et al., 2003)

**Коментар.** На рис. 1 показано, що намагнічування феромагнетика до насиження  $M_s$  (верхня права точка червоної петлі) призводить до зберігання намагніченості, навіть за умови зникнення зовнішнього магнітного поля. Парамагнетики при розмагнічуванні втрачають намагніченість і не можуть слугувати постійними магнітами, а також не мають гістерезису. Суперпарамагнетики можуть мати, як і феромагнетики, високу намагніченість насиження, але, як парамагнетики, не мають гістерезису, тобто розмагнічуються за відсутності зовнішнього магнітного поля.  $Hc$  – коерцитивна сила

Однодоменні частинки мають однукову намагніченість з розташуванням усіх спінів в одному напрямку. Намагніченість можна перепрямувати шляхом обертання спіну, оскільки відсутні стінки доменів. Це є поясненням дуже високої коерцитивної сили  $Hc$ , що спостерігають у наночастинок в певному розмірному діапазоні (Iwaki T. et al., 2003). В якості ілюстрації ізотермічна залежність коерцитивної сили  $Hc$  від певного розміру магнітної наночастинки наведена на рис. 2 (Martín J.I. et al., 2003). Підвищення коерцитивної сили  $Hc$  при зменшенні розміру частинки виходить з теорії Стонера-Вольфарта, згідно якої спіни атомів, що формують наночастинку, обертаються когерентно, тобто узгоджено.

## Ефекти кінцевого розміру: суперпарамагнетизм у нанорозмірних частинках

Важливим феноменом, який виникає при подальшому зменшенні розмірів магнітних частинок і який властивий нанорозмірним магнітним частинкам, є суперпарамагнетизм (Lu A.H. et al., 2007) (див. рис. 2). Суперпарамагнетизм є однією з визначних властивостей наночастинок, що зумовила їх експериментальне відкриття в середині ХХ ст. Явище суперпарамагнетизму можна зрозуміти при розгляді поведінки ізольованої однодоменної магнітної частинки. Зі зменшеннем розміру магнітної частинки теплова енергія ( $k_b T$ ) перевищує енергетичний бар'єр, що відокремлює два однаково енергетично стійкі напрямки намагніченості ( $K_{eff} V$ ), і намагніченість легко перевертиться. За цієї умови ( $k_b T > K_{eff} V$ ) система стає парамагнітною. Іншими словами, зменшення розміру частинок звільняє магнітні моменти від утримуючих сил і дозволяє намагніченості однодоменної частинки флюкувати від одного напрямку осі анізотропії до іншого (так само, як в ідеальному парамагнетику). При цьому замість атомного магнітного моменту в цьому разі спостерігають гігантський магнітний момент всередині кожної частинки. Зазначене явище



Схематичне зображення залежності коерцитивної сили  $Hc$  від діаметру частинки  $D$  (Martín J.I. et al., 2003). **Коментар:** зі зменшеннем розміру частинки до  $D_c$  відбувається її перехід від мульти- до однодоменного стану (справа наліво). При цьому при досягненні критичного діаметра  $D_c$  спостерігається збільшення коерцитивної сили, тобто магнітної твердості речовини

відрізняється від звичайного парамагнетизму тим, що ефективний момент однодоменної частинки є сумою магнітних моментів іонів/атомів, що входять до її складу, яких може бути в ній кілька тисяч. Саме тому така система називається суперпарамагнітною. За таких умов відсутній магнітний гістерезис (тобто на графіку залежності намагнічування зразка ( $M$ ) від напруженості зовнішнього магнітного поля ( $H$ ) відсутнє утворення петлі гістерезису (див. рис. 1), дані різних температур накладаються на універсальну криву вектора магнітної індукції  $M$  стосовно  $H/T$  (відношення напруженості магнітного поля на температуру) (Hurd C.M., 1982).

Отже, суперпарамагнетизм — вид магнетизму, властивий наночастинкам феро- чи феримагнітних матеріалів, при якому магнітний момент однодоменної частинки спонтанно випадково, внаслідок теплових флюктуацій, змінює свою орієнтацію. Ключовою передумовою, при якій наночастинки володіють суперпарамагнетизмом, є таке значення температури, що перевищує так звану блокуючу температуру — температуру, що відповідає максимальному намагнічуванню ( $T_b$ ). Вище  $T_b$  система є переважно суперпарамагнітною, а нижче — переважно феромагнітною (див. рис. 2) (Choi E.J. et al., 2008). При відсутності зовнішнього магнітного поля суперпарамагнетики мають у середньому нульовий магнітний момент, тобто ведуть себе як парамагнетики, хоча з великою магнітною сприятливістю. Наночастинки оксиду заліза стають суперпарамагнітними при розмірі  $<20$  нм, наночастинки металічного заліза — при розмірі  $\approx 3$  нм (Gubin S.P. et al., 2005).

У більшості сфер застосування ефективність наночастинок найвища при такому їх розмірі, що менший за певну критичну величину, яка, у свою чергу, залежить від хімічного складу і становить зазвичай  $\approx 10-20$  нм. Як наслідок кожна наночастинка стає окремим магнітним доменом і набуває суперпарамагнітних властивостей. Кожна така наночастинка має великий постійний магнітний момент і виступає в ролі гігантського парамагнітного атома, що швидко відповідає на дію зовнішніх магнітних полів і має мізерну залишкову намагніченість і коерцитивну силу (поле, що необхідно прикласти, щоб довести до нуля намагніченість). Зазначені властивості відкривають для суперпарамагнітних наноматеріалів широкий спектр застосувань у біології та медицині.

Однак неодмінною проблемою, пов'язаною із частинками у цьому розмірному діапазоні, є їх внутрішня нестабільність. Об'єкти такого малого розміру мають тенденцію до утворення агломератів з метою зниження енергії нанорозмірних частинок, пов'язаної з високим значенням співвідношення площи поверхні до об'єму. Крім того, оголені металеві наночастинки хімічно високоактивні й легко окиснюються, що призводить в цілому до втрати магнітних властивостей і дисперсності. Тому для ефективного застосування магнітних наночастинок ключовою є розробка підходів до хімічної стабілізації оголених магнітних

наночастинок під час, а також після їх синтезу, що досягається шляхом функціоналізації поверхні органічними чи неорганічними сполуками (Faraï M. et al., 2010).

## Біомедичне застосування магнітних наночастинок

Найбільш широко вивчаються магнітні наночастинки на основі заліза, нікелю, кобальту,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (магнетиту),  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  (маггеміту),  $\text{FeO}$  (вюститу),  $\alpha\text{-FeOOH}$  (гетиту), карбідів заліза,  $\text{Co}_3\text{O}_4$ ,  $\text{CoO}$ , сплавів  $\text{Fe-Co}$ ,  $\text{Fe-Ni}$ ,  $\text{Fe-Pt}$  та ін. Зазначені наночастинки мають великий потенціал у промисловому застосуванні, включаючи створення пристрій пам'яті з високою щільністю запису, магнітних чорнил, а також у ксерографії, електроніці (записуючі пристрій), каталізі тощо (Faraï M. et al., 2010).

Внаслідок того, що наночастинки на основі оксигідроксидів заліза у вигляді феритину утворюються в організмі, а також враховуючи, згідно з численними даними, біологічну безпеку штучно створених наночастинок оксидів заліза (НОЗ) (Gajdosiková A. et al., 2006; Calero M. et al., 2013; Singh S.P. et al., 2013), саме на основі названих магнітних наноматеріалів проводять переважну більшість розробок і досліджень з метою їх застосування у медицині та фармації (Чекман І.С., Дорошенко А.М., 2010; 2012).

Завдяки магнітним властивостям НОЗ застосовують у ролі контрастних агентів для проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ). Якщо НОЗ перебувають у зовнішньому постійному магнітному полі, їх магнітні моменти орієнтуються відповідно до напрямку магнітного поля і посилюють його магнітний потік. НОЗ, створюючи істотні локальні зміни у магнітному полі, спонукають оточуючі протони (ядра водню у складі молекул, на які настроєні магнітно-резонансні томографи) до швидкого дефазування, що призводить до помітних змін сигналу при проведенні МРТ. НОЗ впливають на повздовжню (спін-решітчасту, T1) та поперечну (спін-спінову, T2) релаксацію оточуючих ядер, причому НОЗ здатні значно скорочувати час спін-спінової релаксації, і тому підсилювати T2-зважене зображення. Узв'язку з цим часто НОЗ відносять до T2-контрастних агентів з негативним контрастним ефектом, оскільки створюють темні ділянки на дисплеї чи МРТ-томограмах. Однак НОЗ із розмірами  $<10$  нм також підсилюють T1-зважене зображення. Після зникнення магнітного поля броунівський рух порушує орієнтування НОЗ (Jup Y.W. et al., 2008; Geraldes C.F., Laurent S., 2009).

Прикладом комерційної реалізації цього підходу є НОЗ ферукарбопранта ферумоксид (Wang Y.-X., 2011). Ферумоксид (AMI-25) складається із кристалів магнетиту 4,3–4,8 нм, покритих дексстраном, і має гідродинамічний розмір частинок  $\approx 120$ – $180$  нм (Weissleder R. et al., 1989; Arbab A.S. et al., 2002). Ферукарбопран (SHU555A) має серцевину, що складається з кількох кристалів магнетиту і маггеміту, розміром  $\approx 4,2$  нм кожен, покритих карбоксилекстраном, гідродинамічний розмір —  $\approx 62$  нм

(Reimer P. et al., 2000). Зазначені препарати після внутрішньовенного введення порівняно швидко захоплюються макрофагами і накопичуються переважно у печінці й селезінці, тому є придатними для покращання візуалізації цих органів при МРТ-дослідженні (Karabulut N., Elmas N., 2006). Відсутність у злоякісних пухлинах печінки клітин Купфера є основою методу візуалізації із застосуванням препаратів НОЗ як первинних, так і метастатичних злоякісних новоутворень (Reimer P. et al., 2000; Arbab A.S. et al., 2002).

Внаслідок подовженого періоду напіввиведення препарати на основі надмалих суперparamагнітних НОЗ, що мають гідродинамічний розмір  $<40$ – $50$  нм, можуть застосовуватися при магнітно-резонансній ангіографії (Allkemper T. et al., 2002). Оскільки надмали НОЗ накопичуються у лімфатичних вузлах, їх можна використовувати для контрастування лімфатичних вузлів, у тому числі для виявлення метастазів (Mack M.G. et al., 2002). При цьому наночастинки залишають кровоносне русло і по лімфатичних судинах досягають лімфатичних вузлів, повторюючи шлях просування емболів із пухлинних клітин (Harisinghani M.G. et al., 2003). Оскільки надмали НОЗ ефективно захоплюються макрофагами та іншими фагоцитуючими клітинами, наночастинки можна використовувати для МР-діагностики запальних і дегенеративних розладів, пов'язаних із високою макрофагальною активністю, наприклад у разі ішемічного інсульту, атеросклерозу, в тому числі ще до звуження просвіту судини (Tsuchiya K. et al., 2013). Прикладом надмалих НОЗ, що знаходять медичне застосування, є ферумокситол — нанопрепарат, що складається із наночастинок із нестехіометричного магнетиту, покритих карбоксиметилдекстраном, із гідродинамічним розміром 17–31 нм (Lu M. et al., 2010).

Окрім магнітно-резонансної діагностики онкологічних захворювань за допомогою НОЗ, наночастинки також застосовують для лікування злоякісних пухлин. Більшість хіміотерапевтичних засобів є відносно неспецифічними і можуть пошкоджувати здорові тканини, спричинюючи розвиток побічних ефектів, що може привести до відміні їх застосування у кожному окремому випадку (Alexiou C. et al., 2000). Застосування біосумісних магнітних рідин як систем доставки лікарських засобів до патологічної ділянки в організмі за допомогою магнітного поля називають «магнітним таргетингом (націлюванням) лікарських засобів» (Галанов А.І. и соавт., 2008). Зокрема, продемонстрована магнітна доставка епідокс-рубіцину та мітоксанtronу безпосередньо у пухлину (Lubbe A.S. et al., 1996; Alexiou C. et al., 2000).

Магнітна гіпертермія полягає у локальному підвищенні температури в патологічній ділянці, в якій зосереджені магнітні наночастинки, під впливом зовнішнього магнітного поля. Методика ґрунтується на здатності НОЗ поглинати енергію перемінного магнітного поля і перетворювати її на тепло. Пере-

вагою цієї методики є селективність руйнівного впливу з мінімальним впливом на оточуючі неуражені тканини (Goya G.F. et al., 2008). Зокрема, зазначений метод застосовують для лікування хворих на глобластому (van Landeghem F.K. et al., 2009; Maier-Hauff K. et al., 2011). На сьогодні клінічні дослідження з магнітної гіпертермії проводять у Німеччині (компанія «MagForce AG»). НОЗ застосовують також в імунологічних дослідженнях, зокрема у створенні високочутливих імуносенсорів. Для визначення онкомаркера PSA (prostate specific antigen — специфічний антиген передмікроївальної залози) були запропоновані НОЗ, поміщені у полімерні везикули, зі специфічними антитілами на поверхні (Wei Q. et al., 2010).

Спроби створити наноматеріали із кращими магнітними властивостями, ніж у НОЗ, привели до синтезу композитних наночастинок, зокрема  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ . Зазначені наночастинки перевершили НОЗ у ролі контрастних агентів для МРТ при дослідженнях *in vivo*. Зокрема в експериментальних дослідженнях успішно візуалізували пухлини масою 50 мг (Ap K., Huoep T., 2009). НОЗ із приєднаними атомами тербію, крім магнітних, демонстрували також і флуоресцентні властивості, причому вони не були токсичними при цитологічних дослідженнях (Zhang Y.X. et al., 2009).

Окрім діагностичних застосувань, композитні нанокристали на основі заліза можуть застосовуватися для лікування злоякісних новоутворень. Так, поєднання можливості візуалізації пухлини за допомогою МРТ-дослідження з її подальшим руйнуванням призвело до розробки наноскорин  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{FePt}$  (Gao J. et al., 2008). Створені та випробувані гантелеоподібні наногетероструктури, зокрема наночастинки  $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-CdSe}$ , що мають добре виражені магнітні та флуоресцентні властивості (Selvan S.T. et al., 2007).

## Висновки

Наявність у нанорозмірних частинок унікальних фізико-хімічних і біологічних властивостей та запровадження нанооб'єктів у медичну практику після всебічного вивчення клінічної безпеки їх застосування наблизить вирішення більшості заувдань, поставлених перед сучасною охороною здоров'я, в тому числі досягнення принципів індивідуалізованої і таргетної терапії.

Фізичні властивості магнітних наночастинок є підґрунтям доцільності їх широкого застосування у клінічній практиці при створенні обладнання медичного призначення і при розробці діагностичних нанопрепараторів і засобів, а також лікарських засобів, що діють за принципом «drug delivery» або застосовуються при магнітно-рідинній гіпертермії.

## Список використаної літератури

Галанов А.І., Юрмазова Т.А., Савельєв Г.Г. и др. (2008) Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов

на основі наноразмірних частинок желеzu. Сибир. онкол. журн., 27: 50–57.

**Чекман І.С., Дорошенко А.М.** (2010) Клініко-фармакологічні властивості наночастинок зализу. Укр. мед. часопис, 77(3): 44–50.

**Чекман І.С., Дорошенко А.М.** (2012) Взаємодія наночастинок оксиду заліза з клітиною та компонентами біомембрани. Укр. мед. часопис, 87(1): 31–37.

**Alexiou C., Arnold W., Klein R.J. et al.** (2000) Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. Cancer Res., 60(23): 6641–6648.

**Allkemper T., Bremer C., Matuszewski L. et al.** (2002) Contrast-enhanced blood-pool MR angiography with optimized iron oxides: effect of size and dose on vascular contrast enhancement in rabbits. Radiology, 223(2): 432–438.

**An K., Heeon T.** (2009) Synthesis and biomedical applications of hollow nanostructures. Nano Today, 4(4): 359–373.

**Arbab A.S., Ichikawa T., Sou H. et al.** (2002) Ferumoxides-enhanced double-echo T2-weighted MR imaging in differentiating metastases from non-solid benign lesions of the liver. Radiology, 225(1): 151–158.

**Butler R.F.** (1992) Paleomagnetism: magnetic domains to geologic terranes. Boston, Blackwell Publishing, 336 p.

**Calero M., Gutiérrez L., Salas G. et al.** (2013) Efficient and safe internalization of magnetic iron oxide nanoparticles: two fundamental requirements for biomedical applications. Nanomedicine, 10(4): 733–743.

**Chen C.W.** (1986) Magnetism and metallurgy of soft magnetic materials. New York City, Dover Publications, 571 p.

**Choi E.J., Ahn Y., Hahn E.J.** (2008) Size dependence of the magnetic properties in superparamagnetic zinc-ferrite nanoparticles. J. Korean Phys. Soc., 53(4): 2090–2094.

**Faraji M., Yamini Y., Rezaee M.** (2010) Magnetic nanoparticles: synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications. J. Iran. Chem. Soc., 7(1): 1–37.

**Gajdosíková A., Gajdosík A., Koneracká M. et al.** (2006) Acute toxicity of magnetic nanoparticles in mice. Neuro Endocrinol. Lett., 27(Suppl. 2): 96–99.

**Gao J., Liang G., Cheung J. S. et al.** (2008) Multifunctional yolk-shell nanoparticles: a potential MRI contrast and anticancer agent. J. Am. Chem. Soc., 130(35): 11828–11833.

**Geraldes C. F. G. C., Laurent S.** (2009) Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. Contrast Media Mol. Imaging, 4(1): 1–23.

**Goya G.F., Gražú V., Ibarra M.R.** (2008) Magnetic nanoparticles for cancer therapy. Current Nanoscience, 4(1): 1–16.

**Gubin S.P., Koksharov Yu.A., Khomutov G.B. Yurkov G.Yu.** (2005) Magnetic nanoparticles: preparation, structure and properties. Russ. Chem. Rev., 74(6): 489–520.

**Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. et al.** (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N. Engl. J. Med., 348(25): 2491–2499.

**Hurd C.M.** (1982) Varieties of magnetic order in solids. Contemp. Phys., 23(5): 469–493.

**Iwaki T., Kakihara Y., Toda T. et al.** (2003) Preparation of high coercivity magnetite nanoparticles by liquid process. J. Appl. Phys., 94(10): 6807–6811.

**Jun Y.W., Seo J.W., Cheon J.** (2008) Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences. Acc. Chem. Res., 41(2): 179–189.

**Karabulut N., Elmas N.** (2006) Contrast agents used in MR imaging of the liver. Diagn. Interv. Radiol., 12(1): 22–30.

**Lu A.H., Salabas E.L., Schuth F.** (2007) Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. Angew. Chem. Int. Ed., 46: 1222–1244.

**Lu M., Cohen M.H., Rieves D., Pazduri R.** (2010) FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron

therapy in adult patients with chronic kidney disease. Am. J. Hematol., 85(5): 315–319.

**Lubbe A.S., Bergemann C., Riess H. et al.** (1996) Clinical experiences with magnetic drug targeting: A phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors. Cancer Res., 56(20): 4686–4693.

**Mack M.G., Balzer J.O., Straub R. et al.** (2002) Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes. Radiology, 222(1): 239–244.

**Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D. et al.** (2011) Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. J. Neurooncol., 103(2): 317–324.

**Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K. et al.** (2003) Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. J. Phys. D: Appl. Phys., 36(13): R167–R181.

**Reimer P., Jähnke N., Fleibich M. et al.** (2000) Hepatic lesion detection and characterization: Value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. Radiology, 217(1): 152–158.

**Selvan S.T., Patra P.K., Ang C.Y., Ying J.Y.** (2007) Synthesis of silica-coated semiconductor and magnetic quantum dots and their use in the imaging of live cells. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 46(14): 2448–2452.

**Singh S.P., Rahman M.F., Murty U.S. et al.** (2013) Comparative study of genotoxicity and tissue distribution of nano and micron sized iron oxide in rats after acute oral treatment. Toxicol. Appl. Pharmacol., 266(1): 56–66.

**Sorensen C.M.** (2001) Magnetism, In: K.J. Klabunde (Ed.) Nanoscale materials in chemistry. New Jersey, John Wiley & Sons, Hoboken, 304 p.

**Tsuchiya K., Nitta N., Sonoda A. et al.** (2013) Atherosclerotic imaging using 4 types of superparamagnetic iron oxides: new possibilities for mannose-coated particles. Eur. J. Radiol., 82(11): 1919–1925.

**van Landeghem F.K., Maier-Hauff K., Jordan A. et al.** (2009) Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles. Biomaterials, 30(1): 52–57.

**Wang Y.X.** (2011) Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. Quant. Imaging Med. Surg., 1(1): 35–40.

**Wei Q., Li T., Wang G. et al.** (2010) Fe3O4 nanoparticles-loaded PEG-PLA polymeric vesicles as labels for ultrasensitive immunosensors. Biomaterials, 31(28): 7332–7339.

**Weissleder R., Stark D.D., Engelstad B.L. et al.** (1989) Superparamagnetic iron oxide: Pharmacokinetics and toxicity. AJR Am. J. Roentgenol., 152(1): 167–173.

**Zhang Y.X., Das G.K., Xu R. et al.** (2009) Tb-doped iron oxide: bifunctional fluorescent and magnetic nanocrystals. J. Mater. Chem., 19(22): 3696–3703.

## Магнітні наночастини: властивості і біомедичинське застосування

**А.М. Дорошенко, І.С. Чекман**

**Резюме.** Нанотехнології – новейшее направление науки и техники, которое может стать перспективным инструментом в решении множества проблем, связанных с созданием экономически выгодных источников энергии, сверх прочных материалов, а также в разработке эффективных и безопасных лечебно-диагностических методик в медицине. Наноматериалы обладают уникальными физическими, хими-

ческими и биологическими свойствами. На сегодняшний день доказано, что уменьшение размера частиц приводит к качественному изменению их магнитных свойств, что лежит в основе однодоменного состояния и суперпарамагнетизма. Магнитные свойства наноразмерных магнитных материалов зависят от многих факторов, в том числе химического состава, типа и дефектности кристаллической решетки, размера, формы и взаимодействия наночастин с окружающей матрицей или другими наночастинами. Магнитные наночастини с соответствующей химической структурой поверхности могут быть использованы в различных биомедицинских целях – повышении контрастности при магнитно-резонансной томографии, проведении лабораторных исследований и магнитно-жидкостной гипертермии, терапетической доставке лекарственных средств и др. В обзоре сфокусировано внимание на уникальных физических свойствах магнитных наночастин и некоторых аспектах их биомедицинского применения.

**Ключевые слова:** нанотехнологии, магнитные наночастини, суперпарамагнетизм, однодоменные частицы.

## Magnetic nanoparticles: properties and biomedical applications

**A.M. Doroshenko, I.S. Chekman**

**Summary.** Nanotechnology is a novel field of technology and science, which can be a promising tool in salvation of numerous challenges in creation of cost effective energy sources, materials, as well as in development of effective and safe diagnostic and treatment approaches in medicine. Nanomaterials have unique physical, chemical and biological properties. It has been proved that decreasing of particles' size leads to a new quality of theirs magnetic properties, such as single-domain state and superparamagnetism. Magnetic properties of nanosized magnetic materials depend on many factors, including the chemical composition, crystal lattice type and defectiveness, size, shape, and interaction of nanoparticles with surrounding matrix or other nanoparticles. Magnetic nanoparticles with appropriate surface chemistry can be used for numerous biomedical applications – magnetic resonance imaging contrast enhancement, immunoassay, magnetic fluid hyperthermia, target drug delivery etc. Review focuses on the unique physical properties of magnetic nanoparticles and their aspects of biomedical applications.

**Key words:** nanotechnology, magnetic nanoparticles, superparamagnetism, single-domain particles.

### Адреса для листування:

Дорошенко Андрій Михайлович  
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, кафедра  
фармакології та клінічної фармакології  
E-mail: amdor@mail.ru

Одержано 05.02.2014