

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра общей физики

**Магнитобиологические эффекты в слабых и сверхслабых магнитных
полях**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 431 группы

направления 03.03.02 «Физика» физического факультета

Козловой Анастасии Андреевны

Научный руководитель

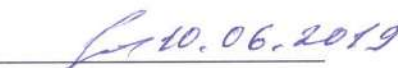
доцент, к. ф.-м. н.,

 10.06.2019 Б.А.Медведев

подпись, дата

Зав. Кафедрой

профессор, д. ф.-м. н.,

 10.06.2019 А.А.Игнатьев

подпись, дата

Саратов 2019

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г.ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра общей физики

**Магнитобиологические эффекты в слабых и сверхслабых магнитных
полях**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 431 группы

направления 03.03.02 «Физика» физического факультета

Козловой Анастасии Андреевны

Научный руководитель

доцент, к. ф.-м. н.,

Б.А.Медведев

подпись, дата

Зав. Кафедрой

профессор, д. ф.-м. н.,

А.А.Игнатьев

подпись, дата

Саратов 2019

Оглавление

Введение.....	3-4
Структура и объем работы.....	4
Содержание работы.....	5
Заключение.....	10-11
Список использованных источников.....	11-13

Введение

Действие слабых и сверхслабых магнитных полей на биологические системы надежно подтверждено наблюдательными и экспериментальными данными, в то же время их природа остается неясной. Интерес для специалистов, работающих в области нано и биотехнологий, а также медицинской физики вызывает влияние слабых ($10^{-5} - 10^{-9} \text{ Тл}$) и сверхслабых ($10^{-10} - 10^{-12} \text{ Тл}$) низкочастотных и постоянных магнитных полей на организм человека.

С одной стороны, исследователей не могут не интересовать фундаментальные проблемы, связанные с обнаружением магнитных наночастиц эндогенного происхождения в живых организмах, их взаимодействие со слабыми магнитными полями, следствием которого явилось обнаружение магнитобиологических эффектов (МБЭ). С другой стороны, значительные успехи в области развития нано- и биотехнологий, и в частности, применение в наноонкологии магнитоуправляемых наночастиц для адресной доставки лекарственных препаратов к пораженным органам и тканям, не могут остаться без пристального внимания исследователей. В связи с этим в работе представлен обзор, посвященный как результатам теоретических и экспериментальных исследований механизмов магниторецепции в живых организмах (от бактерий до человека) в геомагнитном поле, так и использованию магнитных наночастиц в качестве транспорта лекарственных препаратов.

Актуальность темы дипломной работы обусловлена исследованием слабых и сверхслабых магнитных полей и их применением для биомедицинских исследований, в том числе в наноонкологии.

Наиболее многочисленные исследования посвящены изучению эффектов НЧ оксидов железа – магнетита (Fe_3O_4) и маггемита (Fe_2O_3). Наночастицы указанных соединений находят многообразное медико-

биологическое применение и рассматриваются как точки роста современных медицинских нанотехнологий. Это связано с наличием у них таких свойств, как биосовместимость, суперпарамагнетизм и стабильность магнитных характеристик, высокая адсорбционная способность и устойчивость, определяющие контрастирующие свойства наночастиц оксидов железа при магнитно-резонансной томографии, возможность их магнитного нацеливания при таргетной терапии, а также локального разогрева ткани в зоне присутствия таких наночастиц с помощью внешних электромагнитных излучений (ЭМИ) в случае управляемой гипертермии опухолей. При этом преобладают исследования, посвященные изучению эффектов магнетита, имеющего более высокую удельную намагниченность насыщения, чем маггемит. Определены линейные размеры НЧ магнетита, оптимальные для проявления суперпарамагнитных свойств, которые составляют 6-24 нм.

Структура и объем работы: выпускная работа состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованных источников и глоссария. Первая глава посвящена исследованию магнитных наночастиц в живых организмах. Определен выбор наиболее вероятных магнитобиологических мишеней. Рассмотрены собственные магнитные поля органов человека. Использован квантово-механический подход для описания комплекса из магнитосом и белков цитоскелета нейрона. Во второй главе рассматривается механизм магнитобиологических эффектов. Сформулирована «проблема кТ» в магнитобиологии, а также явление стохастического резонанса. Обсуждаются вопросы адресной доставки магнитных наночастиц к пораженным органам и тканям. Третья глава посвящена перспективам использования магнитной медицинской техники. Предлагается классификация магнитометрических датчиков с различной чувствительностью для измерения слабых и сверхслабых магнитных полей.

Объем работы составляет 69 стр., иллюстраций - 12, таблиц - 4 и глоссария биомедицинских терминов.

Содержание работы. Во введении сформулирована актуальность выпускной квалификационной работы, связанная с исследованием слабых и сверхслабых магнитных полей и их применением для биомедицинских исследований, в том числе в наноонкологии.

В первом разделе представлен методический материал, содержащий информацию по магнитной восприимчивости организмов. В качестве наиболее вероятных мишеней магниторецепции выбраны магнитосомы. Основой магниторецепции в живых клетках может быть биогенный магнетит, который по своим свойствам является органическим ферромагнетиком и хорошим проводником электричества. Его кристаллы внутри клеток заключены в мембрану, а некоторые из них заполнены органической субстанцией, напоминающей ферритин, что сможет свидетельствовать о биогенной трансформации железосодержащих протеинов в магнетит. Последний, обладая сильным остаточным магнетизмом, обуславливает высокий парамагнетизм клеточного вещества. Предполагается, что у человека наибольшие скопления биогенного магнетита органического происхождения находятся в надпочечниках и коре головного мозга.

Также рассматриваются причины возникновения собственных сверхслабых магнитных полей органов человека. Магнитные поля живого организма могут быть вызваны тремя причинами. Прежде всего, это ионные точки, возникающие вследствие электрической активности клеточных мембран (главным образом мышечных и нервных клеток). Другой источник магнитных полей—мельчайшие ферромагнитные частицы, попавшие или специально введенные в организм. Эти два источника создают собственные магнитные поля. Кроме того, при наложении внешнего магнитного поля проявляются неоднородности магнитной восприимчивости различных органов, искажающие

наложенное внешнее поле. Магнитное поле в двух последних случаях не сопровождается появлением электрического, поэтому при исследовании поведения магнитных частиц в организме и магнитных свойств различных органов применимы лишь магнитометрические методы. Биотоки же, кроме магнитных полей, создают и распределение электрических потенциалов на поверхности тела. Регистрация этих потенциалов уже давно используется в исследованиях и клинической практике — это электрокардиография, электроэнцефалография и т.п.

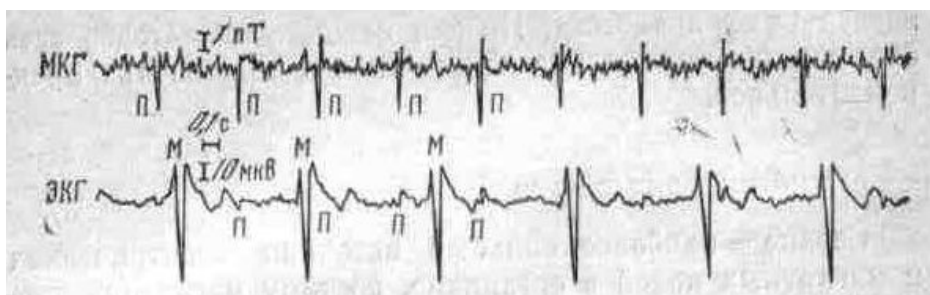


Рисунок 1. Магнито- и электрокардиограмма плода в теле матери.

Второй раздел посвящен исследованию влияния слабых и сверхслабых магнитных полей на биологические системы. На современном этапе исследований отсутствует теория и общие физические концепции магнитобиологии. Практически нет предсказательных теоретических моделей. Проблема связана с парадоксальностью биологического действия слабых и сверхслабых низкочастотных магнитных полей, которые по энергии далеко не сопоставимы с характерной энергией биохимических превращений. Специализированных биологических магниторецепторов, помимо частиц биомagnetита в некоторых бактериях, в природе не существует, поэтому важно понять, каким путём сигнал магнитного поля трансформируется в отклик биологической системы.

Одна из исторически первых идей в области магнитобиологии связана с так называемым биогенным магнетитом в магнитном поле. В теле некоторых животных и микроорганизмов естественным путём образуются микроскопические кристаллы (обычно магнетита - Fe_3O_4),

способные намагничиваться. Во внешнем МП такие кристаллы испытывают вращательный момент и оказывают давление на близлежащие ткани, что и вызывает биологическую реакцию. Кристаллы магнетита обнаружены в некоторых насекомых, бактериях, а также в мозге некоторых птиц (стрижи, ласточки), которые, как известно, обладают ярко выраженной способностью к ориентации в геомагнитном поле. Объяснение биологического действия низкочастотных МП на клетки *in vitro* с учётом ферромагнитного загрязнения развивает идею биогенного магнетита. Загрязняющие магнитные частицы присутствуют не только в пыли воздуха, но и адсорбируются на поверхности лабораторного оборудования, входят в состав пластмасс и стекол, в лабораторные химические препараты и воду. Средний размер таких частиц около 10^{-5} см, состоят они из ферро- и ферримагнитных веществ, т.е. обладают спонтанной намагниченностью. Энергия магнитной частицы превышает энергию kT приблизительно на три порядка. Такая частица, будучи адсорбирована на клеточной поверхности, может передавать свою энергию близлежащим клеточным структурам, например механически активируемым ионным каналам.

Действие слабых магнитных полей не является ионизирующим или тепловым. Значительное количество опытов доказало, однако, что тем не менее воздействие происходит. Но все еще нет какого-то механизма, который однозначно объяснял, каким образом происходит это действие, как накапливается энергия порядка kT . Отсутствие объяснения этого механизма обычно и называют «проблемой kT ».

Сравнительная оценка энергии теплового кванта с энергией магнитного взаимодействия магниторецептора во внешнем магнитном поле: $k \approx 1,381 \times 10^{-23}$ Дж/К; $T \approx 309,6$ К; $kT \approx 10^{-21}$ Дж; $B \approx 10^{-5}$ Тл; $\mu \approx 10^{-23}$ Дж/Тл; $\mu B \approx 10^{-28}$ Дж; $\nu \approx 10^2$ Гц; $h \approx 6,626 \times 10^{-34}$ Дж×с; $\nu h \approx 10^{-32}$ Дж.

Возможность объяснить биологическое действие относительно слабых низкочастотных МП на фоне постоянного геомагнитного поля позволяет явление стохастического резонанса. Существует фактор, в отношении которого проблема нетепловых эффектов ЭМП хотя и значима, но не столь драматична - это субмикронные частицы, обладающие магнитным моментом. Энергия их поворота μH в слабом магнитном поле H существенно больше энергии тепловых флуктуаций kT . Вязко-упругие свойства примембранных слоев клетки таковы, что поворот магнитосом, наноскопических магнитных частиц, встроенных в цитоскелет, способен послужить стимулом к делению или возникновению нервного импульса. Энергия магнитосомы в геомагнитном поле ~ 24 кТ; следовательно регулярные изменения этой энергии в дополнительном переменном магнитном поле h составят около $(h/H_{\text{geo}})24\text{кТ}$. Если эти регулярные изменения превышают случайные, имеющие порядок $kT/2$, то они могут вызывать биологическую реакцию.

Для рассмотрения динамики магнитосомы, встроенной в цитоскелет нейрона, используется уравнение Ланжевена для вращательных колебаний частицы :

$$I\ddot{\varphi} + \gamma\dot{\varphi} + k\varphi = -\mu H(t)\sin(\varphi - \varphi_0) + \xi(t),$$

$$\omega_0 = \sqrt{k/I}$$

где φ – угол поворота частицы, I – момент инерции частицы, γ – коэффициент затухания, k – коэффициент механической упругости, вследствие изгиба нитей цитоскелета, $\xi(t)$ – случайный момент с корреляционной функцией. Предполагается, что данный механизм является наиболее вероятным для проявления МБЭ.

Магнитные наночастицы могут применяться в системах адресной доставки биологически активных и лекарственных соединений (в частности, в наноонкологии - в терапии рака с использованием эффекта гипертермии, обусловленного магнитным нагревом), а также в качестве контрастных материалов (Fe_3O_4) в магниторезонансной томографии.

Серьёзной проблемой, способной ограничить применение магнитных наночастиц, может стать их потенциальная токсичность. Уменьшение токсичности связано с капсулированием наночастиц, в частности помещением их в органические и неорганические оболочки.

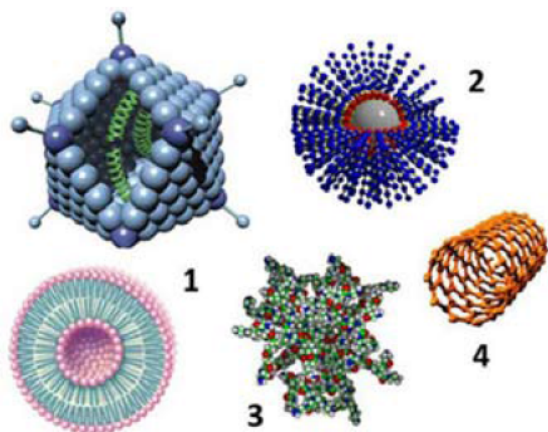


Рис. 2 - Наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул: 1 – липосома и аденовирус, 2- полимерная наноструктура, 3 – дендример, 4 – углеродная нанотрубка.

Для магнитного целевого воздействия лекарственный препарат или терапевтический радионуклид привязывается к нанооболочке, а затем концентрируется вблизи злокачественных клеток с помощью либо имплантируемого магнита, либо под воздействием внешнего магнитного поля.



Рис. 3 - Целевая доставка магнитных наночастиц

Третий раздел посвящен перспективам использования магнитной медицинской техники, рассмотрены вариации магнитного поля Земли, а также приведена классификация магнитометрических датчиков в зависимости от чувствительности.

Датчик магнитного поля является основным элементом прибора для измерения магнитного поля - магнитометра. Также часто используются приборы, измеряющие градиент - скорость изменения - магнитного поля. Эти приборы активно используются в науке и технике, сфера их применения постоянно расширяется, что стимулирует проведение исследований, целью которых является улучшение характеристик датчиков: повышение их чувствительности, точности, надёжности, уменьшение размеров и веса, а также стремление к большей автономности и мобильности комплекса, содержащего магнитометр и обрабатывающую аппаратуру.

Изобретение в конце 1960-х годов сверхпроводниковых квантовых интерферометрических детекторов (СКВИД, чувствительность 10^{-12} – 10^{-14} нТл) привело к развитию биомагнетизма. Исследование магнитных полей такого биологического объекта, как человек сопряжено с большими трудностями, так как уровень сигнала значительно ниже уровня геомагнитного поля Земли и магнитного поля техногенного происхождения. Применение сквида позволяет обнаруживать малейшие количества, не только ферромагнитных, но и парамагнитных (т.е. существенно слабее намагничиваемых) примесей. Высокая чувствительность метода может оказаться полезной для ряда диагностических целей. С помощью сквид-магнитометров удалось выделить магнитный сигнал от микрочастиц железа, попавших в желудок вместе с едой.

Заключение. В выпускной квалификационной работе рассматриваются диапазоны слабых и сверхслабых магнитных полей и связанные с ними магнитобиологические эффекты. В настоящее время

известными мишенями магниторецепции являются магнитосомы, и, в качестве процессов, приводящих к наблюдаемым МБЭ, стохастический резонанс.

Для описания данного комплекса из магнитосом и белков цитоскелета в работе используется квантово-механический подход. Трудности обоснования применения квантово-механического метода требуют дополнительных исследований. Показано, что сильная связь между составляющими комплекса возникает на расстоянии порядка 3-6 А. В этом случае мы можем говорить об устойчивости комплекса, и, как следствие, отсутствии патологий, связанных с отрывом магнитосом от цитоскелета.

Магнитные наночастицы, по нашему мнению, могут быть использованы не только как транспорт для лекарственных препаратов, но и для доставки к пораженным органам и тканям собственных магнитных полей. Картина суперпозиции собственных магнитных полей органов с магнитными полями наночастиц может быть использована для ранней диагностики заболеваний органов человека.

Полагается, что преимуществом магнитографических методов при исследовании сердечно-сосудистой системы и мозга, по сравнению с электрографическими, является безконтактность. Превалирование магнитографических методов диагностики становится доступным только при использовании квантовых магнитометров (СКВИД).

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.
- 2.Бинги В.Н., Рубин А.Б. «Фундаментальная проблема магнитобиологии». // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2007.

3. 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
4. Бинги В.Н. «Стохастическая динамика магнитных наночастиц и механизм биологической ориентации в геомагнитном поле» // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2005. — № 6. — с. 23-27
5. Г.В. Жукова, И.А. Горошинская, А.И. Шихлярова, О.И. Кит, П.С. Качесова, О.Е. Положенцев. О самостоятельном действии металлосодержащих наночастиц на злокачественные опухоли // Биофизика. — 2016. — т. 61 — № 3. — с. 558-575
6. Введенский В.Л., Ожогин В.И. Сверхчувствительная магнитометрия и биомагнетизм. — М.: Наука, 1986
7. Бинги В. Н., А. В. Савин Физические проблемы действия слабых магнитных полей на биологические системы // Успехи физических наук. 2003. - т. 173. - № 3.
8. Бинги В.Н. Магнитобиология: эксперименты и модели, - М.: "МИЛТА", - 2002
9. Бинги В.Н., Принципы электромагнитной биофизики. — М.: ФИЗМАТЛИТ, 2011.
10. Игнатьев А.А., Медведев Б.А. Применение магнитоуправляемых наночастиц в онкологии // Гетеромагнитная микроэлектроника. — 2009 — № 6 — с. 150-176
11. 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. SFM-2016: Материалы международного симпозиума и

Международной молодежной научной школы — Саратов, И.: Новый ветер, 2016 — с. 185-189

Международной молодежной научной школы — Саратов, И.: Новый ветер, 2016 — с. 185-189

А.К. Руф

10.06.2019