

УДК 538.955:538.958

## ИССЛЕДОВАНИЕ МАГНИТНЫХ И ОПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ Ni@Au НАНОТРУБОК ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

© 2024 г. А. А. Аникин<sup>1, \*</sup>, Е. Е. Шумская<sup>2</sup>, С. А. Бедин<sup>3</sup>, И. М. Долуденко<sup>3</sup>,  
Д. Р. Хайретдинова<sup>4</sup>, В. К. Беляев<sup>1</sup>, В. В. Родионова<sup>1</sup>, Л. В. Панина<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта”, Калининград, Россия

<sup>2</sup>Государственное научное учреждение “Институт химии новых материалов”, Национальная академия наук Беларуси, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Федеральное государственное учреждение “Федеральный научно-исследовательский центр “Кристаллография и фотоника” Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>4</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Национальный исследовательский технологический университет “МИСИС”, Москва, Россия

\*E-mail: anikinanton93@gmail.com

Поступила в редакцию 15.11.2023

После доработки 22.11.2023

Принята к публикации 28.12.2023

Исследованы магнитные свойства и спектральные зависимости оптической плотности никелевых нанотрубок с золотым покрытием, полученных методом шаблонного синтеза. Изменение относительной интенсивности прошедшего через раствор нанотрубок оптического пучка в магнитном поле, перпендикулярном и параллельном ходу распространения луча, показывает возможность ориентирования нанотрубок вдоль силовых линий магнитного поля. Полученные результаты дают оценку применимости синтезированных нанотрубок для комбинированной фототермической и магнитомеханической противораковой терапии.

DOI: 10.31857/S0367676524040231, EDN: QGHNND

### ВВЕДЕНИЕ

Побочные эффекты, присущие многим терапевтическим методам лечения раковых заболеваний, обусловили переориентацию усилий исследователей на разработку локальных подходов. В частности, магнитные наночастицы уже несколько десятилетий изучаются в контексте гипертермической терапии или магнитно-контролируемой доставки и высвобождения противоопухолевых препаратов на целевом участке опухоли [1–3]. В последнее время разрабатываются методики механического воздействия магнитных наночастиц на раковые клетки, активируемого с помощью переменных магнитных полей с частотой до нескольких десятков Гц [4–5]. Такие воздействия происходят в области, ограниченной размерами частиц, то есть являются локальными. После успешной демонстрации эффективности метода исследования сосредоточились на поиске наиболее подходящих магнитных материалов с более высоким механическим моментом, индуцированным магнитным полем. Наиболее эффективными были частицы из 3-d металлов с высокой

анизотропией формы, такие как диски, стержни и провода [6–9].

Поскольку форма частиц имеет ключевое значение, продолжается поиск частиц с оптимальной геометрией и размерами, а также возможностью масштабирования технологии их получения. Перспективными являются ферромагнитные нанопровода и нанотрубки (НТ), получаемые методом электроосаждения в поры ионно-трековых мембран [10–12]. Размеры пор (20–500 нм) и их плотность определяются режимами облучения мембран и последующего процесса травления, что позволяет контролировать размеры таких частиц.

Для повышения биосовместимости, а также для уменьшения эффекта агломерации, магнитные наночастицы часто покрываются слоем биоинертного материала, к примеру золота. Ферромагнитные НТ с золотым покрытием, как правило, обладают большей оптической плотностью, чем аналогичные структуры без покрытия, что приводит к большей степени фототермического нагрева подобных нанообъектов и позволяет совместить два типа

противораковой терапии при использовании одного типа частиц.

В данной работе исследованы магнитные и оптические свойства никелевых нанотрубок (Ni-НТ) с золотым покрытием (Ni-НТ@Au), которые имеют потенциал применения для магнитомеханического воздействия, обладая при этом повышенной фототермической активностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Синтез Ni и Ni@Au нанотрубок*

Ni-НТ были синтезированы методом шаблонного синтеза [10–13] с использованием ионно-трековых мембран (ТМ) на основе полиэтилентерефталата (ПЭТФ) толщиной 12 мкм и номинальным диаметром пор  $\sim 500$  нм с плотностью порядка  $10^7$  см $^{-2}$ .

Электрохимическое осаждение внутри пор ПЭТФ ТМ проведено в потенциостатическом режиме при напряжении 1500 мВ. Осаждение проводили из электролита следующего состава: NiSO $_4 \cdot 7H_2O$  (300 г/л), NiCl $_2 \cdot 6H_2O$  (45 г/л), H $_3BO_3$  (38 г/л) при температуре 60°C в течении 100 с. На завершающем этапе полимерную ТМ растворяли в 6N растворе NaOH при температуре 80°C в течение 3 ч. Контроль качества синтеза нанотрубок, анализ морфологии и состава выполняли с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) JOEL JCM-6000 Plus со встроенной системой элементного анализа JED-2300 (ЭДА).

Покрытие золотом осуществляли в водном растворе AuCl $_3$ . Для этого порошок никелевых нанотрубок с массой не более 20 мг помещали в 5 мл 1% раствора HF, далее добавляли 5 мл 0.01 М водного раствора AuCl $_3$ . Изготовленные трубки извлекали при помощи магнитного поля, а остатки реагентов вымывали при помощи деионизированной дистиллированной воды.

### *Исследование магнитных свойств*

Для измерения магнитных свойств изготавливали образцы в виде порошков. Для этого взвесь НТ помещали в дистиллированную воду, далее сушили до полного испарения воды. Полученный порошок НТ помещали в измерительную кювету. Измерения проводили с помощью вибрационного магнетометра ВМ-07 с разрешением  $10^{-3}$  эме и максимальным изменением поля до 8 кЭ. Измерения проводили несколько раз с последующим усреднением.

Для оценки применимости НТ для магнитомеханического воздействия исследовали изменение их ориентации во внешнем магнитном поле. Для этого измеряли интенсивность света, прошедшего через образец со взвесью Ni-НТ в воде при приложении внешнего магнитного поля, направленного вдоль оптического пучка или перпендикулярно ему.

### *Исследование оптических свойств*

Спектральные зависимости оптической плотности ( $D$ ) измеряли на установке, состоящей из галогенной лампы в качестве источника света, оптомеханического модулятора (OCV-6300F, Avesta), монохроматора (MS3504i, SOL Instruments) с лавинным фотодиодом (APD130A(/M), Thorlabs), подключенным к синхронному усилителю (SR830, Stanford Research) в качестве системы детектирования. Сечение светового пучка было круглой формы с диаметром равным  $\sim 1$  мм. Измерения проводили в диапазоне длин волн  $\lambda$  от 510 до 1000 нм с шагом 2 нм; каждая точка является результатом усреднения 20 измерений. Согласно закону Бера-Ламберта, оптическую плотность суспензий наночастиц можно определить, взяв логарифм отношения интенсивностей луча, прошедшего через пробу, содержащей раствор наночастиц,  $I(\lambda)$ , и пробу, содержащей только растворитель,  $I_0(\lambda)$ :

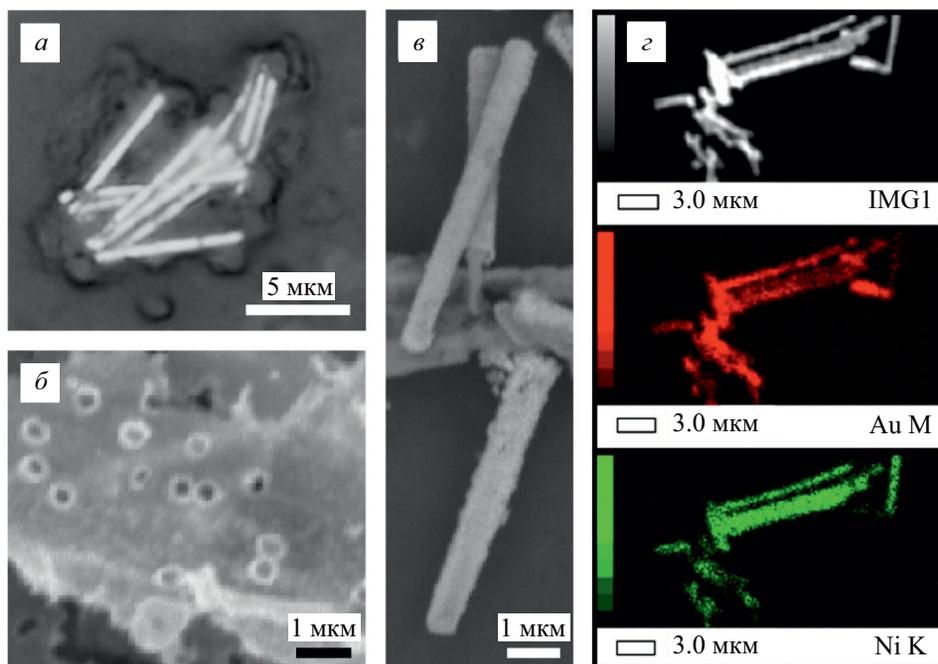
$$D(\lambda) = -\log_{10} \frac{I(\lambda)}{I_0(\lambda)}. \quad (1)$$

Водные суспензии магнитных НТ подобных размеров нестабильны и склонны к быстрой седиментации, а также к агломерации за счет остаточной намагнитченности. Для получения стабильных и равномерных растворов НТ в концентрации 100 мкг/мл были разведены в водном растворе с добавлением додецилсульфата натрия (SDS), взятом в массовой концентрации 5%. Также во время экспериментов содержимое кювет с нанотрубками перемешивали на магнитной мешалке с помощью железного изначально демагнетизированного якоря, покрытого слоем полимера для предотвращения прилипания частиц к якорю во время работы мешалки. Кювету с раствором размещали над магнитной мешалкой на высоте, при которой поле магнитов мешалки было мало, но достаточно для вращения якоря. В ходе эксперимента осаждения НТ на дно или на поверхность якоря не наблюдалось. Однородность концентрации в кювете подтверждается измерениями оптической плотности в разных точках кюветы. Стабильность раствора подтверждается результатами измерения оптической плотности от времени. Перед проведением экспериментов была выполнена дополнительная демагнетизация образцов путем помещения их в переменное магнитное поле частотой 50 Гц с плавным снижением напряженности от 1.5 кЭ до нуля, создаваемого электромагнитом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Характеристики нанотрубок*

На рис. 1а представлено оптическое изображение Ni-НТ трубок. СЭМ изображение трубок,



**Рис. 1.** Результаты синтеза НТ: (а) оптическая микрофотография Ni-НТ, (б) СЭМ изображение Ni-НТ, находящихся в порах ТМ, где каждый круг является торцом НТ; (в) СЭМ изображение Ni-НТ@Au, (г) ЭДА анализ Ni-НТ@Au для спектров никеля и золота, сделанный на той же области.

находящихся в порах ТМ, позволяет определить их внешний и внутренний диаметры (рис. 1б). Никелевые нанотрубки имеют внешний диаметр  $\sim 520 \pm 20$  нм, совпадающий с диаметром пор ТМ. Внутренний диаметр, согласно измерениям, составил величину порядка  $\sim 320 \pm 10$  нм. Длина нанотрубок составляет  $7.5 \pm 1.0$  мкм.

Результат покрытия НТ золотом показан в виде СЭМ изображения Ni-НТ@Au (рис. 1в). Порошок Ni-НТ@Au состоит из отдельно стоящих структур, которые со временем могут образовывать агломераты. По оценке, внешний диаметр Ni-НТ@Au составил  $\sim 640 \pm 20$  нм, что соответствует толщине слоя золота порядка 60 нм. Толщина золотого покрытия позволяет утверждать, что был сформирован сплошной слой золота с хорошо заметными выростами золота на поверхности, который исключает деградацию никелевых НТ, а также может способствовать увеличению их биологической совместимости [14], что делает их более пригодными для биологических применений. Следует отметить, что покрытие золотом в значительной степени предотвращало агломерацию НТ. На рис. 1г представлены результаты ЭДА картирования по элементам, соотношение золота и никеля в нанотрубках составляет 58:42%.

#### Магнитные свойства

В предыдущих работах нами было показано, что никелевым нанотрубкам, которые находятся в ТМ

и имеют строгую ориентацию, свойственна ярко выраженная магнитная анизотропия, а ось легкого намагничивания совпадает с осью нанотрубок [15].

На рис. 2 представлена петля гистерезиса порошковых образцов Ni-НТ@Au. Отношение остаточной намагниченности к насыщению составляет 0.5, что соответствует ансамблю частиц с хаотическим расположением осей легкого намагничивания. В случае нанотрубок с произвольной пространственной ориентацией можно предположить, что ось легкого намагничивания направлена вдоль трубок. Коэрцитивная сила  $H_c$  составила величину порядка 250 Э, а магнитное насыщение достигается при 2.5 кЭ, что близко к значению величины размагничивающего поля однородно намагниченного цилиндра  $H_d = 2\pi M_s$  (для Ni намагниченность насыщения  $4\pi M_s = 4\pi \cdot 4.9 \cdot 10^2$  Г).

Далее было изучено влияние магнитного поля на ориентацию НТ в растворе. Если ось легкого намагничивания направлена вдоль оси НТ, то небольшое магнитное поле  $H \ll H_c$  приведет не к изменению направления намагниченности внутри НТ, а к их развороту вдоль силовых линий приложенного магнитного поля под действием момента сил. Именно это и наблюдали в эксперименте. Изменение угла  $\beta$  между осью НТ и магнитным полем  $H$  описывается уравнением:

$$FV\eta \frac{d\beta}{dt} = \mu_0 m_p H \sin \beta. \quad (2)$$

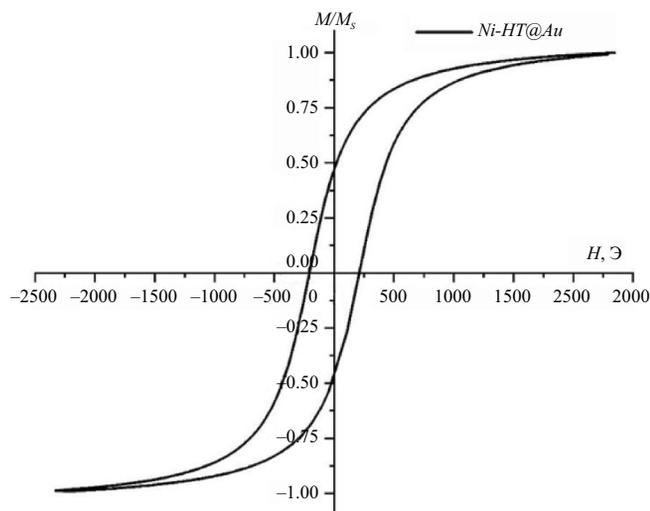


Рис. 2. Петля гистерезиса порошковых образцов Ni-HT@Au.

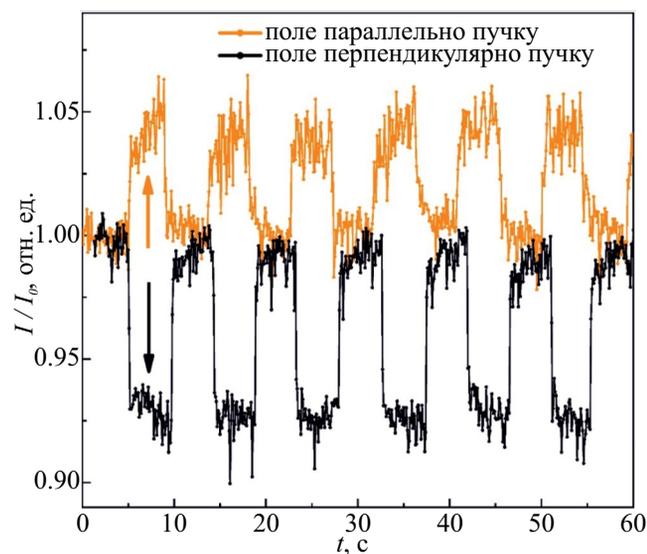


Рис. 3. Изменение относительной интенсивности прошедшего через раствор Ni-HT оптического пучка при включении/выключении постоянного магнитного поля напряженностью 80 Э, направленного параллельно (верхняя, оранжевая кривая) или перпендикулярно (нижняя, черная кривая) пучку. Интенсивность нормализована по уровню сигнала в отсутствии магнитного поля,  $I_0$ .

В уравнении (2)  $m_p$  – магнитный момент НТ,  $\mu_0$  – магнитная проницаемость вакуума,  $\eta$  – динамическая вязкость жидкости,  $V$  – объем НТ,  $F$  – коэффициент формы. Для  $m_p = 0.3 M_s V_m$ ,  $V_m$  – объем Ni,  $H = 80$  А/м,  $\eta = 10^{-3}$  Па·с (вязкость воды) характерная частота, ниже которой НТ следует за полем без отставания, порядка 10 Гц. При этом

максимальная сила воздействия  $f = 2m_p H/l$  (где  $l$  – длина НТ) для используемых параметров составляет порядка 2 пН. При увеличении внешнего поля до 100 Э значение силы воздействия будет соответствовать возможности разрыва клеточной мембраны [6]. После выключения поля хаотическое распределение НТ восстанавливается и механическое воздействие некоторых частиц будет недостаточным, так как угол между НТ и полем является произвольным от 0 до 90°.

Следует отметить, что исследуемые НТ имеют относительно большие размеры для биологических применений. Однако в данной работе мы демонстрируем сам метод магнитомеханического воздействия частиц на клетки. Способ получения нанотрубок позволяет уменьшить размер частиц. Например, диаметр может быть уменьшен до 100 нм за счет изменения диаметра пор, а длина – до нескольких мкм за счет регулирования времени роста. Поскольку микромагнитные свойства объекта, изготовленного из определенного магнито-мягкого материала, в значительной степени определяются аспектными соотношениями (в случае НТ – соотношениями толщины, диаметра и длины), то уменьшенная биофункционализированная система НТ будет иметь схожие магнитные и магнитомеханические свойства.

На рис. 3 показано изменение интенсивности прошедшего света через раствор Ni-HT (5% водный раствор SDS) при включении и выключении постоянного однородного магнитного поля с различными ориентациями по отношению к волновому вектору распространения света. Поскольку при ориентации НТ по отношению к распространению света меняется сечение экстинкции, происходит изменение интенсивности прошедшего света. При ориентации поля параллельно ходу светового луча, происходит увеличение интенсивности (рис. 3, верхняя, оранжевая кривая), что говорит об уменьшении оптической плотности раствора. Это свидетельствует о появлении выделенной оси ориентации НТ и уменьшении сечения рассеяния, что соответствует частичному развороту НТ вдоль светового луча. Наоборот, если поле направлено перпендикулярно световому лучу (рис. 3, нижняя, черная кривая), то происходит уменьшение интенсивности, что соответствует частичному развороту НТ поперек хода светового излучения и увеличению сечения поглощения. Разворот НТ также свидетельствует о преимущественном направлении оси легкого намагничивания вдоль трубок.

#### Оптические свойства

На рис. 4 представлены экспериментальные спектральные зависимости оптической плотности  $D$  растворов Ni-HT и Ni-HT@Au в концентрациях 100 мкг/мл, рассчитанные с помощью

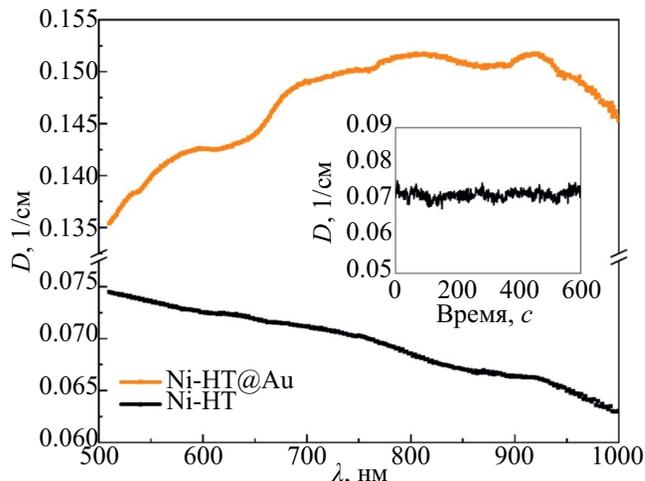
соотношения (1). Вставка на рис. 4 показывает стабильность исследуемого раствора Ni-НТ, которая демонстрируется отсутствием изменений оптической плотности, превышающих уровень шума, от времени. Раствор Ni-НТ в среднем показывает уменьшение оптической плотности с увеличением длины волны, что характерно для многих магнитных наночастиц (например, для ферритов из оксидов железа [16]).

Добавление золотого слоя приводит к увеличению оптической плотности раствора Ni-НТ@Au на всех длинах волн примерно в 2 раза. При этом появляется широкий пик с центром, расположенным на длине волны  $\sim 750$  нм. Значительная ширина пика может свидетельствовать о наличии вариации толщин золотых слоев отдельных НТ, а также об агрегации НТ, что выражается в появлении серии резонансов на разных длинах волн, чей совокупный вклад приводит к уширению пика. Для фототермических приложений как правило используется длина волны вблизи 800 нм, соответствующая первому биологическому окну прозрачности [17]. Значительное увеличение оптической плотности Ni-НТ@Au по сравнению с непокрытыми Ni-НТ и наличие резонансного максимума вблизи длины волны, используемой при фототермии, свидетельствует в пользу увеличения эффективности использования таких наночастиц в фототермической терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были синтезированы никелевые нанотрубки с внешним диаметром порядка 500 нм, толщиной стенок 100 нм и длиной 7.5 мкм. Часть из них была покрыта золотом с толщиной в среднем около 60 нм с некоторым разбросом по толщине. Магнитные свойства НТ характеризуются низкой коэрцитивной силой (порядка 250 Э), но обладают выраженной магнитной анизотропией, что позволяет разворачивать их в направлении магнитного поля. Это было подтверждено оптическими исследованиями. Показано, что полученные структуры могут быть использованы для механического воздействия. Слой золота на их поверхности значительно изменяет оптические свойства, в том числе оптическую плотность растворов, что делает их потенциальными кандидатами для комбинированной магнитомеханической и фототермической терапии. Для возможности использования в биомедицинских приложениях необходимо будет дополнительно исследовать цитотоксичность полученных частиц. Также необходимо провести исследование устойчивости золотого покрытия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-72-20158).



**Рис. 4.** Спектр оптической плотности Ni-НТ (черная кривая) и Ni-НТ@Au (оранжевая кривая) в 5% водном растворе SDS. Концентрация НТ составляла 100 мкг/мл. На вставке представлен график изменения оптической плотности раствора Ni-НТ от времени, измеренной на длине волны света 700 нм.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K., Dobson J.P. // *J. Phys. D.* 2003. V. 36. No. 13. P. R167.
2. Dutz S., Hergt R. // *Nanotechnology.* 2014. V. 25. No. 45. P. 452001.
3. Oliveira H., Perez-Andres E., Thevenot J. // *J. Control. Release.* 2013. V. 169. P. 165.
4. Janssen X.J.A., Schellekens A.J., Van Ommering K. et al. // *Biosens. Bioelectron.* 2009. V. 24. No. 7. P. 1937.
5. Maniotis N., Makridis A., Myrovali E. et al. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2019. V. 470. P. 6.
6. Novosad V., Rozhkova E.A. // *Biomed. Engin. Trends Mater. Sci.* 2011. P. 425.
7. Shen Y., Wu C., Uyeda T.Q.P. et al. // *Theranostics.* 2017. V. 7. No. 6. P. 1735.
8. Fung A.O., Kapadia V., Pierstorff E. et al. // *J. Phys. Chem. C.* 2008. V. 112. No. 39. P. 15085.
9. Martínez-Banderas A.I., Aires A., Teran F.J. et al. // *Sci. Reports.* 2016. V. 6. No. 1. P. 35786.
10. Загорский Д.Л., Долуденко И.М., Каневский В.М. и др. // *Изв. РАН. Сер. физ.* 2021. Т. 85. № 8. С. 10; Zagorskiy D.L., Doludenko I.M., Kanevsky V.M. et al. // *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.* 2021. V. 85. No. 8. P. 1090.
11. Shumskaya A., Bundyukova V., Kozlovskiy A. et al. // *J. Magn. Magn. Mater.* 2020. V. 497. P. 165913.
12. Zagorskiy D., Doludenko I., Zhigalina O. et al. // *Membranes.* 2022. V. 12. No. 2. P. 195.
13. Kozlovskiy A.L., Korolkov I.V., Kalkabay G. et al. // *J. Nanomaterials.* 2017. V. 2017. P. 1.

14. *Shumskaya A., Korolkov I., Rogachev A. et al. // Colloids Surf. A. 2021. V. 626. P. 127077.*
15. *Kaniukov E.Yu., Shumskaya E.E., Kutuzau M.D. et al. // Devices Meth. Measurements. 2017. V. 8. No. 3. P. 214.*
16. *Espinosa A., Kolosnjaj-Tabi J., Abou-Hassan A. et al. // Adv. Funct. Materials. 2018. V. 28. Art. No. 1803660.*
17. *Hemmer E., Benayas A., Légaré F., Vetrone F. // Nanoscale Horiz. 2016. V. 1. No. 3. P. 168.*

## **Study of magnetic and optical properties of Ni@Au nanotubes for local anti-cancer therapy**

**A. A. Anikin<sup>1, \*</sup>, E. E. Shumskaya<sup>2</sup>, S. A. Bedin<sup>3</sup>, I. M. Doludenko<sup>3</sup>, D. R. Khairtdinova<sup>4</sup>, V. K. Belyaev<sup>1</sup>, V. V. Rodionova<sup>1</sup>, L. V. Panina<sup>1, 4</sup>**

*<sup>1</sup>Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, 236041 Russia*

*<sup>2</sup>Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220141 Belarus*

*<sup>3</sup>Federal Scientific Research Centre "Crystallography and Photonics" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 119333 Russia*

*<sup>4</sup>National University of Science and Technology "MISIS", Moscow, 119049 Russia*

*\*e-mail: anikinanton93@gmail.com*

The magnetic and optical properties of gold-coated nickel nanotubes obtained by template synthesis have been studied. A change in the relative intensity of an optical beam passing through a solution of nanotubes in a magnetic field perpendicular and parallel to the beam propagation shows the possibility of orienting nanotubes along the magnetic field. The results provide an assessment of the applicability of such nanotubes in combined photothermal and magnetomechanical anticancer therapy.