Методические материалы
для педагогов по модулю «Магнитные жидкости для адресной доставки лекарств» (8-11 классы)

Введение

Актуальность

В современном мире все большее и большее значение приобретает разработка новых материалов для медицинских технологий, осуществивших за последние годы важнейший рывок в развитии. В последние годы медицинская техника шагнула далеко вперед, благодаря чему стали технически возможны новые виды операций. За последние пять лет существенный прорыв осуществлен в технологиях имплантации конечностей, оперированию сосудов, проведении операций с локальным наркозом. Существенные результаты достигнуты в медицинской диагностике. В частности, метод магнитной резонансной томографии (МРТ) сегодня стал доступен каждому пациенту в стране.

В сфере фармакологии большие изменения произошли в связи с появлением липосомальных контейнеров, защищающих лекарственный препарат от преждевременной деградации в организме и при хранении. Направлением будущего является векторная доставка лекарственных средств, которая позволит не только продлевать длительность действия препаратов, но и адресно доставлять препарат в нужную область организма.

Магнитные жидкости являются перспективными агентами для направленной доставки реагентов, которые представляют собой жидкие дисперсии ферромагнитных или суперпарамагнитных наночастиц. Поведением и свойствами магнитных жидкостей можно управлять, варьируя магнитное поле.

Магнитные жидкости на основе наночастиц являются также актуальными контрастирующими агентами для МРТ, интенсивность сигнала от которых во много раз превышает сигнал парамагнитного водорода.

Основные образовательные задачи для учащихся

На предметном материале модуля познакомиться и освоить базовые нормы исследовательской и проектной деятельности, необходимые для проведения в дальнейшем самостоятельных исследований, проведение инженерно-конструкторских и инженерно-технологических работ проектного характера.

Получить опыт решению прикладных задач исследовательского и проектного характера посредством обсуждения проблемных вопросов, совместных дискуссий, проведения экспериментов и посредством разработки элементов устройств.

Узнать фундаментальные принципы, лежащие в основе явления магнетизма, разобраться в классификации современных магнитных материалов, их структурными и микроморфологическими особенностями, температурной зависимости их магнитных свойств.

Познакомиться с современными методами исследования магнитных веществ и материалов, в том числе провести синтез магнитных наночастиц оксида железа, осуществить исследование температурной зависимости магнитных характеристик нанопорошков оксида железа (II,III) и манганита лантана и серебра.

Провести оценку перспектив использования полученных магнитных жидкостей в гипертермии и доставке лекарств.

Познакомиться принципами устройства магнитного резонансного томографа, изучить вопрос перспектив применения нанопорошков различной природы в роли контрастирующих агентов.

Провести локальное исследование люминесцентных свойств лантанидных комплексов, оценить перспективы конкурентного продукта.

Познакомиться с современными методами производства нанопорошков, в том числе самостоятельно выполнить работы по созданию магнитной жидкости.

Получить опыт участия в разработке проекта по производству и коммерциализации магнитных нанопорошков, принять участие в кратких устных выступлениях по теме своей проектной задачи.

Модуль является частью модельной образовательной программы для школьников 8-11 классов, интересующихся естественными науками, нано- и биотехнологиями, с высоким уровнем подготовки по естественнонаучным дисциплинам, а также победителей олимпиад естественнонаучной направленности регионального и федерального уровня.

Модуль рассчитан на 12 академических часов и включает 6 занятий по 2 академических часа с перерывом. Количество участников от 10 до 15 человек. Форма организации – индивидуальная и групповая работа.

Краткое содержание разделов модуля

Часть 1. Наночастицы в медицине. Эритроциты (2 академических часа по 45 минут с перерывом).

Работа начинается с вопроса: почему для биомедицинских целей предполагается использовать именно НАНОчастицы? На иллюстративном материале учащиеся рассматривают микрофотографии клеток и капилляров, определяю их размеры. Проводят сравнение размеров клеток и капилляров с размером наночастиц. Поскольку диаметр капилляров настолько мал, что через него может одновременно пройти лишь один эритроцит, то педагог предлагает учащимся исследовать форму и размер эритроцитов крови по микрофотографии, полученной при помощи цифровой микроскопии с биологического препарата крови. По итогам исследования эритроцитов методом цифровой микроскопии учащиеся делают выводы о форме и размерах эритроцитов. Отдельно в качестве интересного материала проводится обсуждение о влиянии на форму и размер эритроцитов некоторых заболеваний.

В форме беседы обсуждается, каким требованиям должны удовлетворять применяемые в медицине наночастицы: размер, форма, нетоксичность, специальные свойства, покрытия. Преподаватель инициирует дискуссию на тему: какие необычные физические свойства наноматериалов могут быть использованы в медицине (магнитные, люминесцентные, оптические и др.)

Часть 2. Гипертермия. Магнитные наночастицы (2 академических часа по 45 минут с перерывом).

Вводится понятие гипертермии. Обсуждение определения гипертермии, применимость этого метода в лечении онкологических заболеваний. Обсудить важность точного нагрева раковых опухолей до температуры 42-43°С. Учащиеся предлагают методы разогрева раковых опухолей у пациентов и приходят к выводу о видах гипертермии: общая, поверхностная и локальная. На демонстрационном материале приводится эта классификация с наглядными установками/приборами, применяемыми на данный момент в медицине. Преподаватель предлагает

обсудить с учащимися недостатки методов общей и поверхностной гипертермии. Учащиеся должны прийти к выводу о перспективности локальной гипертермии.

Что нужно знать, чтобы разрабатывать новые материалы для гипертермии? Педагог предлагает обсудить магнетизм, классификацию магнитных материалов: диамагнетики, парамагнетики, ферромагнетики, с использованием понятия неспаренных электронов, магнитных спинов и магнитных доменов. Классификация магнитных веществ проводится с использованием иллюстративного материала или видеороликов. Знают ли учащиеся примеры ферромагнитных веществ? Как «должны себя вести» магнетики при помещении в магнитное поле. Необходимо обсудить с учащимися понятие намагниченности, вывести или показать примеры зависимости величины намагниченности от величины магнитного поля для разных видов магнитных веществ. При подведении итогов обсуждения рекомендуется предложить школьникам закрепить знания путем ответа на вопросы в лабораторном журнале.

Далее необходимо обсудить, что будет происходить с ферромагнитными доменами при уменьшении размера частиц. Ввести понятие суперпарамагнетиков. Какой должна быть петля гистерезиса для суперпарамагнетиков? Обсудить петлю гистерезиса для ферромагнетиков с точки зрения совершаемой работы по перемагничиванию. В ходе обсуждения нужно подвести учащихся к выводу о нагреве ферромагнетиков в переменном магнитном поле и об отсутствии нагрева у парамагнетиков. Обсудить, что у ферромагнетиков есть температура фазового перехода из ферромагнитного в парамагнитное состояние - температура Кюри. Вернуться к обсуждению нагрева ферромагнетиков в переменном магнитном поле - учащиеся должны прийти к выводу об автоматическом разогреве до температуры Кюри ферромагнитных частиц в переменном магнитном поле. Т.е. для гипертермии нужны ферромагнетики с температурой Кюри = 42-43°С.

Могут ли суперпарамагнетики использованы для этих же целей? Учащимся предлагается самим придумать механизм разогрева суперпарамагнетиков в переменном магнитном поле.

Часть 3. Синтез магнитных суспензий (2 академических часа по 45 минут с перерывом).

Примеры ферромагнетиков: Fe_3O_4, гамма-Fe_2O_3, $La_{1-x}Ag_xMnO_3$, $La_{1-x}Sr_xMnO_3$. Обсудить кристаллические структуры шпинели и перовскита с использованием наглядного материала. Как учащиеся понимают запись La1-xSrxMnO3 или La1-xAgxMnO3? Предложить учащимся подробнее остановиться на синтезе наночастиц Fe3O4. Как можно синтезировать наночастицы Fe3O4? Провести синтез Fe3O4 с использованием в качестве осадителя растворы щелочи и водного раствора аммиака (эксперименты со щелочью и аммиаком делают разные учащиеся индивидуально или в группах).

Учащиеся должны проанализировать, в чем разница этих экспериментов. В каком эксперименте размер полученных частиц меньше и почему? Что можно видоизменить в экспериментах для получения более мелких частиц? Как можно стабилизировать частицы в жидкости? Попробовать стабилизировать полученные частицы Fe_3O_4 в жидкой среде для получения магнитной жидкости: например, Fairy или олеат натрия (хозяйственное мыло). Поднести сильный постоянный магнит к полученным магнитным жидкостям, что наблюдается? Сделать вывод о величине температуры Кюри (больше или меньше она комнатной температуры).

Учащиеся рассматривают пробы полученных порошков в оптический микроскоп. Делают вывод о предполагаемом размере полученных частиц в

образцах и о применимости оптической микроскопии для решения такого рода задач.

Часть 4. Исследование полученных образцов (2 академических часа по 45 минут с перерывом).

Предлагается провести качественную оценку температуры Кюри полученных учащимися образцов нанопорошков Fe_3O_4 и готового (или синтезированного учащимися) порошка $La_{1-x}Ag_xMnO_3$ (или $La_{1-x}Sr_xMnO_3$) при помощи постоянного магнита и сушильного шкафа: в сушильном шкафу образцы нагреваются до температуры 50°C, 70°C, 100°C и 150°C и проверяется, магнитится ли образец к постоянному магниту при данной температуре. По итогам эксперимента учащиеся должны сделать вывод, в каком температурном интервале лежат значения температуры Кюри исследованных образцов.

Проанализировать преимущества и недостатки использования наночастиц Fe_3O_4 и $La_{1-x}Ag_xMnO_3$ в гипертермии с точки зрения химического состава наночастиц, их токсичности, метода синтеза, магнитных свойств.

В качестве домашнего задания учащимся предлагается найти информацию о других применениях Fe_3O_4.

Часть 5. Другие применения магнитных наночастиц в медицине (2 академических часа по 45 минут с перерывом).

Какие еще могут быть применения магнитных наночастиц в медицине? Учащиеся предлагают свои варианты использования магнитных наночастиц, подготовленные заранее или найденные в открытых источниках во время занятия.

1) Использование в адресной доставке лекарств? Предложить механизм (сценарий) доставки лекарства в органы? Одинаков ли сценарий доставки лекарственного препарата в печень, сердце и головной мозг?

2) Использование в качестве агента для магнито-резонансной топографии? Знают ли учащиеся, что такое МРТ? Этот кусок обсуждается с использованием наглядного материала и/или видеоролика.

Часть 6. Маркетинг магнитных наночастиц для медицины (2 академических часа по 45 минут с перерывом).

В начале учащимся предлагается прочитать текст о том, как составляется бизнес-план продвижения (коммерциализации) продукта, размещенный в лабораторном журнале учащегося. Затем в формате деловой игры учащиеся презентуют бизнес-план продвижения магнитных наночастиц (например, Fe_3O_4), включая, описание продукта, рынка сбыта, конкуренции, маркетинговой стратегии, бюджета, цены продукта т.д.

Рекомендации по организации образовательного процесса

Часть 1. Наночастицы в медицине. Эритроциты.

Благодаря малому размеру наночастиц, они могут проникать в клетки, капилляры и ткани. Возможные функции наночастиц в медицине: 1. непосредственное лечение с их помощью; 2. контейнеры для лекарств; 3. диагностика и визуализация; 4. добавки в композитные материалы для влияния на прочностные характеристики и т.д.

Для применения наночастиц в медицине важно сформулировать основные требования к ним. Во-первых, для проникновения внутрь клеток данные частицы должны быть меньше или сопоставимы с их размерами, т.е. иметь от нескольких

нанометров до десятков нанометров, поскольку размеры клеток в организме 10-100 мкм. Во-вторых, частицы должны иметь специальные свойства, например, быть магнитными, чтобы можно было манипулировать ими с помощью внешнего магнитного поля. Действие внешнего магнитного поля является эффективным благодаря хорошей проницаемости человеческих органов магнитным полем. С помощью магнитного поля можно также производить направленный транспорт магнитных частиц к месту раковой опухоли в организме. Мониторинг магнитных частиц в медицине проводят методом магнитно-резонансной томографии.

***

Эритроциты или красные кровяные тельца – это одни из форменных элементов крови, выполняющие многочисленные функции, обеспечивающие нормальную жизнедеятельности организма:

- питательная функция заключается в транспортировке аминокислот и липидов;
- защитная – в связывании при помощи антител токсинов;
- ферментативная отвечает за перенос различных ферментов и гормонов.

Однако, при различных заболеваниях крови и других патологиях возможны качественные и количественные изменения нормальных показателей содержания эритроцитов, уровня гемоглобина, а также дегенеративные изменения их размеров, форм и окраски. Ниже рассмотрим изменения, которые затрагивают форму и размеры эритроцитов – пойкилоцитоз, а также основные патологические формы эритроцитов и вследствие каких заболеваний или состояний произошли такие изменения.

Название	Изменение формы	Патологии
Сфероциты	Шаровидная форма обычного размера с отсутствием характерного просветления по центу.	Гемолитическая болезнь новорождённых, синдром ДВС, спетицимия, аутоиммунные патологии, обширные ожоги, импланты сосудов и клапанов, другие виды анемий.
Микросфероциты	Шарики маленьких	Болезнь Минковского-Шоффара

	размеров от 4 до 6 мкм.	(наследственный микросфероцитоз).
Элиптоциты (овалоциты)	Овалы или удлинённые формы, вследствие аномалий мембраны. Центральное просветление отсутствует.	Наследственный овалоцитоз, талассемия, цирроз печени, анемии: мегобластная, железодефицитная, серповидно-клеточная.
Мишеневидные эритроциты (кодоциты)	Плоские клетки, напоминающие своей окраской мишень — бледные по краям и яркое пятно гемоглобина в центре. Площадь клетки сплющена и увеличена в размерах за счёт избытка холестерина.	Талассемия, гемоглобинопатии, железодефицитная анемия, отравление свинцом, болезни печени (сопровождающихся механической желтухой), удаление селезенки.
Эхиноциты	Одинакового размера шипы находятся на одинаковом расстоянии друг от друга. Похож на морского ежа.	Уремия, рак желудка, кровоточащая пептическая язва, осложненной кровотечением, наследственных патологиях, нехватке фосфатов, магния, фосфоглицерина.
Акантоциты	Шпоровидные выпячивания разной величины и размеров. Иногда напоминают кленовые листья.	Токсический гепатит, цирроз, тяжелые формы сфероцитоза, нарушение липидного обмена, спленэктомия, при гепаринотерапии.
Серповидные эритроциты (дрепаноциты)	Похожи на листья остролиста или на серп. Изменения мембраны происходят под воздействием повышенного количества особой формы гемоглобина-s.	Серповидноклеточная анемия, гемоглобинопатии.
Стоматоциты	Превышают обычный размер и объём на 1/3. Центральное просветление не круглое, а в виде полосы.	Наследственные сфероцитоз, и стоматоцитозе, опухоли различной этиологии, алкоголизм, цирроз печени, кардиоваскулярная патология, приём некоторых лекарств.
Дакриоциты	Напоминают слезу (каплю) или головастика.	Миелофиброз, миелоидная метаплазия, рост опухоли при гранулёме, лимфоме и фиброзе, талассемия, осложнённый дефицит железа, гепатит (токсический).

Дополним информацию о серповидных эритроцитах и эхиноцитах. Серповидноклеточная анемия наиболее распространена в регионах, эндемичных по малярии. Больные с такой анемией обладают повышенной наследственной устойчивостью к заражению малярией, при этом серповидные эритроциты тоже не поддаются заражению. Не представляется возможным точно описать признаки серповидной анемии. Поскольку серповидные эритроциты характеризуются повышенной хрупкостью мембран, то из-за этого часто возникают закупорки капилляров, приводящие к самым разнообразным симптомам по силе тяжести и характеру проявлений. Однако самые типичные – это механическая желтуха, чёрного цвета моча и частые обмороки.

Серповидный эритроцит и эхиноцит.

В крови человека всегда присутствует определённое количество эхиноцитов. Старение и разрушение эритроцитов сопровождается понижением синтеза АТФ. Именно этот фактор становится основной причиной естественного превращения дискообразных эритроцитов в клетки с характерными выступами.

Красные кровяные тельца крови заканчивают свой жизненный путь в селезёнке и печени. Такой ценный гемоглобин распадётся на две составляющих – гем и глобин. Гем в свою очередь разделится на билирубин и ионы железа. Билирубин выведется из организма человека, вместе с другими токсичными и нетоксичными остатками эритроцитов, через желудочно-кишечный тракт. А вот ионы железа, как строительный материал, будут направлены в костный мозг для синтеза нового гемоглобина и рождения новых эритроцитов.

Учащимся следует предложить рассмотреть под оптическим микроскопом готовый препарат крови, увидеть эритроциты, сделать снимок и оценить размер одного эритроцита.

*Если такой возможности нет, то необходимо предложить рассмотреть иллюстрации в лабораторном журнале.

Следует задать учащимся следующие вопросы:

1) Насколько определенные размеры мельчайшей клетки соответствуют категории «нано»?
2) Насколько малы наночастицы по сравнению с клеткой?
3) С каким биологическим объектом(ами) соразмерны наночастицы?
4) Могут ли наночастицы попасть в клетку? Как это возможно? Через системы активного или пассивного транспорта?

Рекомендуется изобразить клетку (можно изобразить эритроцит) с названными органеллами и наночастицу на доске/флипчарте.

Следующий важный вопрос: какие наночастицы могут быть применены в медицине? Каким должен быть их размер?

В лабораторном журнале предлагается оценить размер изображенного художником «нанороботa». В дополнительное время следует предложить учащимся посчитать число нанороботов, расположенных вдоль диаметра эритроцита, исходя из размера наноччастицы 100 нм.

В основном, для применения наночастиц в медицине оптимальной является сферическая форма частиц, как наименее травмирующая живые ткани. Также необходимо, чтобы наночастицы были нетоксичны, биологически совместимы и стабильны в биологических средах. Этим требованиям удовлетворяют частицы, поверхность которых модифицирована различными функциональными слоями, например, органическими молекулами или полимерной оболочкой.

При подведении итогов после отдельной части модуля могут использоваться разные формы. Ниже предлагается четыре варианта. В лабораторных журналах используется первый вариант. Использование варианта № 2, 3 и 4 - на усмотрение педагога.

Вариант 1.

Напишите, что понравилось на занятии (информация, формы работы, выступления сверстников)	
Напишите, что вызвало затруднения	
Напишите, что было интересным, необычным. Что хотелось бы узнать более подробно. Чему хотелось бы специально научиться.	

Вариант 2.

Выберите одну фразу и завершите её.

сегодня я узнал…
было интересно…
было трудно…
я понял, что…
теперь я могу…
я почувствовал, что…
у меня получилось …
я попробую…

меня удивило…
мне захотелось…

Вариант 3.

1.На занятии я работал	активно / пассивно
2.Своей работой на занятии я	доволен / не доволен
3.Занятие для меня показался	коротким / длинным
4.Мое настроение	стало лучше / стало хуже
5.Материал занятия для меня был	понятен /не понятен интересен / скучен легким / трудным

Вариант 4.

Оценка качества групповой работы

Оцените, как работав группе влияла на выполнение задания:

- мы работали скорее индивидуально, чем совместно;
- мы действовали согласовано и эффективно;
- наши разногласия и трудности в договаривании замедляли выполнение задания.

Часть 2. Гипертермия. Магнитные наночастицы

Второе занятие пересыщено информационными материалами. В случае высокого уровня подготовки слушателей в области физики (учащиеся профильных 10 и 11 классов) рекомендуется акцентировать внимание на каждом виде магнитных материалов, вести работу в интерактивной форме, привлекая слушателей к обсуждению и воспроизведению схем ориентации спинов на флипчарте.

В начале занятия рекомендуется передать учащимся образец тефлоновой пластинки или бруска, алюминиевой фольги, железной и никелевой пластинки. В конце занятия следует задать вопрос относительно магнитных свойств переданных группе образцов материалов.

Учащимся предлагается самостоятельно прочитать **приложения 2 и 3** и ответить на вопросы в лабораторном журнале. После этого преподаватель кратко повторяет материал и отвечает на вопросы, касающиеся механизмов гипертермии.

При объяснении понятия «гипертермия» и ее разновидностей рекомендуется использовать материалы **презентации** (слайд 1-6).

Гипертермия - это искусственное повышение температуры организма при помощи специальных технологий, при котором температура тела или участка тела достигает 42°С и более. В последние годы основное применение гипертермия нашла в онкологии. Методами гипертермии лечат разнообразные раковые опухоли. Использование гипертермии в онкологии обусловлено тем, что раковые клетки более чувствительны к нагреву (погибают при температуре 42.5°С), чем здоровые. Кроме того, гипертермия активизирует также иммунные свойства организма и усиливает лечебное действие противоопухолевых препаратов и лучевой терапии. Однако необходимо отметить, что в настоящий момент

тенденция такова, что индивидуально метод локальной гипертермии в медицине не используют, его используют в сочетании с химио- и радиотерапией, таким образом достигается наилучший результат в лечении онкологических заболеваний.

Гипертермия подразделяется на общую, поверхностную и локальную гипертермию. Общая гипертермия предусматривает распространение тепла на весь организм и поэтому применяется в первую очередь при далеко зашедших и тяжелых случаях. Как показал опыт, общая гипертермия прежде всего показана при метастазах и опухолях, не подлежащих операции, а также при часто рецидивирующих видах рака. Нагрев в данном методе производится с помощью помещения больного в водяные ванны, в нагретый парафин или в поток струи воды, нагретых до температуры 42°С. Недостатками данного метода являются перегревы преимущественно поверхностных тканей, ожоги и некрозы кожи в месте падения струи воды (водоструйная гипертермия), тогда как температура опухолей, залегающих глубже, не достигает 42°С. Поэтому более предпочтителен метод локальной гипертермии – нагрев только определённой требующей терапии области организма, при этом здоровые ткани нагреву не подвергаются.

Поверхностная гипертермия применяется в лечении небольших поверхностных опухолей или опухолей, расположенных на глубине примерно 1 см, например меланома или рак молочной железы.

Локальная (или региональная) гипертермия применяется при ограниченных и глубоколежащих опухолях. Нагрев в данном случае может достигать 42-44°С. Локальный разогрев может осуществляться за счет радиочастотного нагрева (УВЧ- и СВЧ- гипертермии), а контроль температуры производится с помощью специальных устройств. Кроме того, в локальной гипертермии задача равномерного нагрева опухоли может быть решена в рамках новых технологий магнитной гипертермии, при которой разогрев происходит при воздействии переменного магнитного поля. Первые попытки применения локальной гипертермии производились с помощью большого, порядка 1 см $\times$ 1 мм^2, имплантата который вводился непосредственно в организм. Нагрев такого имплантата можно производить либо прямым тепловым контактом (например, нагревать металлический стержень, один конец которого находится в организме), либо вводить в организм уже нагретый имплантат с высокой теплоёмкостью. Однако такой метод имеет серьёзные ограничения, например, нельзя ввести имплантат во внутренние органы. Со временем были развиты такие методы прямого нагрева тканей, как: индукционный нагрев переменным магнитным полем с частотой 10-100 МГц, СВЧ нагрев, лазерный нагрев. Однако, данные методы применимы в большей степени к подкожным образованиям.

Далее важно подчеркнуть, что материалы различаются по магнитным свойствам. Основные типы магнитных материалов представлены в **приложении 4** в лабораторном журнале учащегося. Следует раздать образцы сильных магнитов учащимся и предложить пронаблюдать свойства материалов, избегая слипания магнитов друг с другом, падения магнитов (материалы хрупкие).

Задача равномерного нагрева глубоколежащей опухоли до необходимой температуры может быть решена с помощью новых технологий локальной магнитной гипертермии, сущность которой заключается в использовании веществ, испытывающих фазовый переход ферромагнетик-парамагнетик при температуре 42-48°С. Этот подход имеет неоспоримое преимущество в том, что позволяет решить задачу автоматического поддержания заданной температуры. Поэтому

ведется активный поиск таких ферромагнитных веществ с температурой фазового перехода $T_К$ = 42-48°С.

Фазовый переход ферромагнетиков происходит при температуре Кюри. С понятием температуры Кюри можно познакомиться, прочитав **приложение 5** в лабораторном журнале учащегося. Способы измерения температуры Кюри представлены в **приложении 6** журнала, однако следует предложить учащимся предложить свои способы измерения температуры Кюри до чтения текста.

В методе магнитной гипертермии нагрев отдельного органа или его части осуществляется воздействием на организм переменным магнитным полем частотой 100 кГц – 1 МГц.

Если материал поместить в магнитное поле напряженностью **H**, то плотность силовых линий в образце или магнитная индукция **B** равна сумме напряженности поля **H** и вклада самого образца: $\mathbf{B} = \mathbf{H} + 4\pi\mathbf{M}$, где **M** - магнитный момент образца единичного объема. Количественно магнитные свойства материалов принято оценивать по их магнитной восприимчивости $\boldsymbol{\lambda = M/H}$. В зависимости от того, как материалы ведут себя при помещении в магнитное поле, их разделяют на диамагнетики, парамагнетики и ферромагнетики.

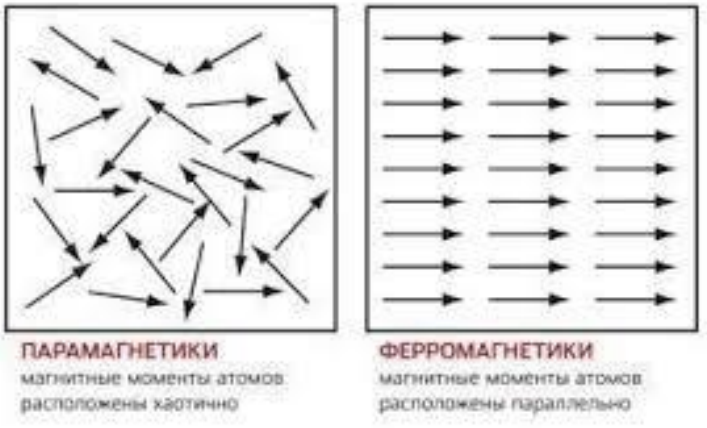
Диамагнетики - это вещества, атомы, ионы или молекулы которых не имеют результирующего магнитного момента при отсутствии внешнего поля. Диамагнитный эффект является результатом воздействия внешнего магнитного поля на молекулярные токи и проявляется в том, что возникает магнитный момент, направленный в сторону, обратную внешнему полю. Таким образом, во внешнем магнитном поле диамагнетики намагничиваются противоположно приложенному полю, т. е. имеют отрицательную магнитную восприимчивость ($\lambda < 0$). Диамагнитные вещества выталкиваются из неравномерного магнитного поля, а в равномерном магнитном поле вектор намагниченности диамагнетика стремится расположиться перпендикулярно к направлению поля. Ярким примером диамагнетиков является пиролитический графит, который способен парить над поверхностью постоянного магнита (эффект левитации). Диамагнетизм присущ всем без исключения веществам в твердом, жидком и газообразном состояниях, но проявляется слабо и часто подавляется другими эффектами.

Парамагнетиками называются вещества, атомы, ионы или молекулы которых имеют результирующий магнитный момент при отсутствии внешнего магнитного поля. Во внешнем магнитном поле парамагнетики намагничиваются согласно с внешним полем, т. е. имеют положительную магнитную восприимчивость ($\lambda > 0$). Парамагнитный эффект присущ веществам с нескомпенсированным магнитным моментом атомов при отсутствии у них порядка в ориентации этих моментов. Поэтому, когда нет внешнего магнитного поля, атомные магнитные моменты располагаются хаотически и намагниченность парамагнитного вещества равна нулю. При воздействии внешнего магнитного поля атомные магнитные моменты получают преимущественную ориентацию в направлении этого поля, и у парамагнитного вещества проявляется намагниченность.

Ферромагнетики - это вещества, в которых магнитные моменты атомов или ионов находятся в состоянии самопроизвольного магнитного упорядочения, причем результирующие магнитные моменты каждого из доменов отличны от нуля. При воздействии внешнего магнитного поля магнитные моменты доменов приобретают преимущественное ориентирование в направлении этого поля и ферромагнитное вещество намагничивается. Ферромагнитные вещества характеризуются большим значением магнитной восприимчивости ($\lambda >> 1$), а также ее нелинейной зависимостью от напряженности магнитного поля и

температуры, способностью намагничиваться до насыщения при обычных температурах даже в слабых магнитных полях, гистерезисом — зависимостью магнитных свойств от предшествующего магнитного состояния. К ферромагнитным веществам относятся железо, никель, кобальт, их соединения и сплавы, а также некоторые сплавы марганца, серебра, алюминия.

Объяснение следует пояснить иллюстрацией на доске или флипчарте.



При нагревании ферромагнетиков до некоторой критической температуры происходит переход из ферромагнитного состояния в парамагнитное, что связано с увеличением вклада тепловых колебаний, приводящих к разупорядочению магнитных моментов в ферромагнетике. Такая температура имеет название температуры Кюри (ее часто обозначают T_c или $T_К$).

Еще одним наглядным экспериментом по наличию температуры Кюри у ферромагнетиков является эксперимент с компасом: если поднести к компасу стальную или железную иголку, то стрелка повернется к ней, а после нагрева спичкой иглы докрасна стрелка компаса вернется в первоначальное положение.

Последний блок информационных материалов посвящен нагреву ферромагнетиков в переменном магнитном поле. Соответствующие материалы представлены в **приложении 7** лабораторного журнала. В случае слабого уровня подготовки учащихся по физике следует кратко пересказать данный материал, остановившись на факте исчезновения или появления ферромагнитных свойств у материалов при фазовом переходе.

Рассмотрим подробно принцип нагревания ферромагнетика под действием внешнего магнитного поля. Благодаря тому, что ферромагнетики состоят из доменов, в каждом из которых магнитные моменты направлены одинаково, то при внесении в магнитное поле намагниченность ферромагнетика растет за счет переориентации магнитных моментов и роста доменов, направленных по магнитному полю (рис.1). При этом в графике зависимости намагниченности от величины магнитного поля проявляется петля гистерезиса (рис.2). Вся произведенная в течение цикла работа по перемагничиванию спинов полностью превращается в тепло.

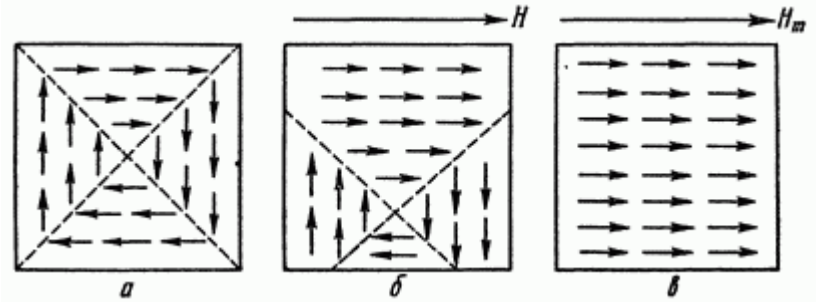


Рис.1.

В случае же парамагнетика в зависимости намагниченности от приложенного магнитного поля не проявляется петли гистерезиса, а данная зависимость имеет линейный характер (см. рис.2), т.е. выделения тепла не происходит. Из всего выше сказанного следует, что под действием переменного магнитного поля ферромагнетики разогреваются до температуры Кюри, а в точке Кюри частицы теряют свои магнитные свойства, становясь парамагнетиками. Понижение температуры приводит к повторному намагничиванию частиц, которые под действием внешнего магнитного поля могут вновь разогреваться до требуемых температур, т.е. происходит автоматический разогрев ферромагнетика до температуры Кюри при его помещении в переменное магнитное поле.

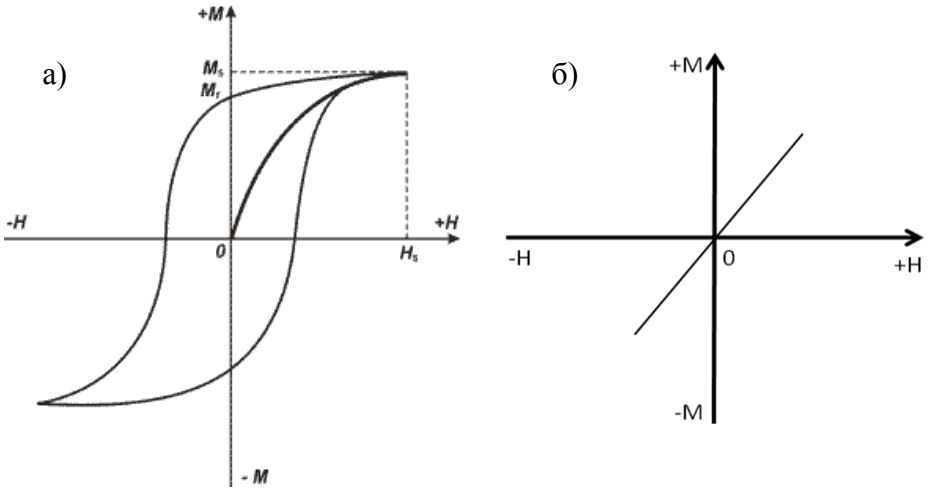


Рис.2. Петля гистерезиса для ферромагнитного вещества и зависимость M(H) для парамагнетика.

По окончании обсуждения классификации магнитных материалов важно отметить, что для нанопорошков характерен эффект суперпарамагнетизма. Учащиеся могут сами предположить, что такое «супер-пара-магнетизм».

Могут ли суперпарамагнетики использованы для тех же целей, что намагничиваемые порошки ферромагнетиков?

Учащимся предлагается самим придумать механизм разогрева суперпарамагнетиков в переменном магнитном поле. Все предположения фиксируются преподавателем на доске/флипчарте и далее обсуждаются в группе.

Занятие заканчивается предложением синтезировать магнитные наночастицы в рамках следующего занятия.

Часть 3. Синтез магнитных суспензий

Известны самые разные способы синтеза магнитных порошков и суспензий. В форме диалога педагог и учащиеся переоткрывают несколько технологических подходов, например, измельчение крупнозернистых порошков и синтез в мицеллах.

В начале занятия обсуждается возможность создания магнитных жидкостей из двух антиферромагнитных материалов со структурой перовскита и шпинели.

$La_{1-x}Ag_xMnO_3$ - это соединение со структурой перовскита. Про это вещество учащиеся могут самостоятельно прочитать в **приложении 8** или послушать объяснение педагога, или пропустить этот материал, если уровень подготовки по химии низкий.

Для синтеза наночастиц учащимся следует предложить следующий способ синтеза при отсутствии собственных предложений с их стороны. Способ синтеза представлен в лабораторном журнале учащегося в **приложении 9**. Если учащиеся имеют опыт проведения химического синтеза, рекомендуется в дискуссионной форме выписать на флипчарте набор необходимых материалов и химической посуды, оборудования, нужных для проведения синтеза. Работу рекомендуется выполнять в парах или группах по 3 человека.

Метод синтеза наночастиц оксида железа представлен ниже:

1. Растворите в 50 мл дистиллированной воды 2.63 г сульфата железа III и 0.50 г сульфата железа II. Если в растворе наблюдается осадок, то дать осадку осесть на дно, и аккуратно слить раствор.

2. В колбу на 200-250 мл налейте около 20–30 мл осадителя (10%-ый раствор гидроксида натрия или 25%-ый раствор аммиака). Работу с аммиаком необходимо проводить под тягой.

3. Тонкой струёй влейте раствор солей железа в колбу с осадителем при интенсивном перемешивании (взбалтывании). Коричневато-оранжевый раствор мгновенно превратится в суспензию чёрного цвета. Поставьте колбу с образовавшейся смесью на постоянный магнит.

4. После того, как образовавшиеся осадок выпадет на дно колбы, осторожно слейте раствор в канализацию, удерживая осадок магнитом, и снова залейте в колбу дистиллированную воду. Хорошенько её взболтайте и опять поставьте на магнит, затем опять слейте раствор, удерживая осадок магнитом.

5. В отдельных небольших стаканах приготовьте из небольшого количества полученных порошков Fe_3O_4 две водные суспензии, сравните их.

6. Отдельно к полученным осадкам чёрного цвета добавьте 1 г натриевой соли олеиновой кислоты (хозяйственное мыло). Смесь прогрейте, хорошо перемешивая, до 80°C на электрической плитке до однородной консистенции. Полученную «патоку» охладите до комнатной температуры. Долейте 20–30 мл дистиллированной воды и тщательно размешайте получившуюся коллоидную систему. Сравните две полученные суспензии - суспензии должны отличаться по своей устойчивости; частицы суспензии, приготовленной с использованием в качестве осадителя раствора аммиака, будут дольше по времени не оседать на дно.

Этот этап работ можно производить в мини-группах по 2-3 человека. Магнитные свойства полученных суспензий учащимся предлагается проверить самостоятельно припомощи постоянных сильных магнитов.

Из всех полученных суспензий готовятся образцы для оптической и зондовой микроскопии.

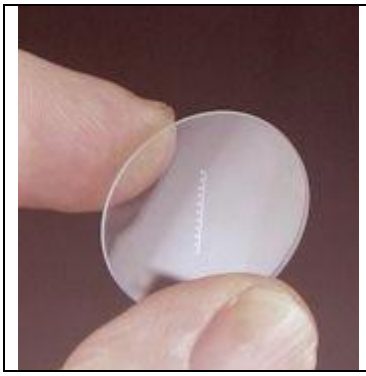
Часть 4. Исследование полученных образцов

4.1. Оптическая микроскопия. Как определять размеры при помощи оптического микроскопа

Нанесите шпателем образец на покровное стекло (если образец в виде порошка) или капнуть суспензию исследуемого образца на покровное стекло и подсушить на плите (если образец в виде суспензии). Затем поместить покровное стекло с образцом в держатель оптического микроскопа. Настройте резкость

изображения с использованием объектива с меньшим увеличением, а затем постепенно переходить на объективы с большим увеличением, настраивая резкость для каждого объектива. Рассмотреть изображение исследуемых частиц. Обратить внимание, состоят ли порошки из индивидуальных частиц или из их скоплений (агрегатов). Оцените размер частиц при помощи окулярного микрометра.

О способе оценки размеров объектов с помощью окулярного микрометра учащиеся могут прочитать в **приложении 10** лабораторного журнала самостоятельно. При слабом уровне подготовки слушателей следует дать следующее пояснение (ниже) и помочь каждому участнику самостоятельно измерить размер, по крайней мере, одного агрегата в пробе с помощью окулярного микрометра.

	**Прямолинейная шкала** Сетка или шкала – это стеклянные круглые пластинки с нанесенной на них мерной сеткой или шкалой. Они устанавливаются прямо на фокальной плоскости окулярной линзы микроскопа. Обычно они монтируются в **10x** окуляр (окуляр с 10-кратным увеличением). Такая конструкция называется «окулярный микрометр».

	Вид в окуляре с использованием шкалы В микроскопии используется единица измерения микрометр. В одном миллиметре 1000 микрометров (мкм). Стеклянная пластинка с сеткой, установленная в окуляр, выглядит вот таким образом. В инструкции к сетке отмечается, что эта шкала имеет 100 делений на 10 мм отрезке. Каждое деление составляет одну десятую миллиметра и записывается как 0,1 мм или 100 мкм. Вся шкала в этом случае – это 10 000 мкм. 10 делений – это 1 мм или 1000 мкм.

При использовании **однократного** (!) объектива и **10-кратного** окуляра (!) каждое деление будет равным 0,1 мм. Таким образом, при **однократном** объективе и **10-кратном** окуляре мы получает данные о размерах объекта без всякого пересчета, где каждое деление равно 0,1 мм. И если объект занимает 4 деления, то его размер – 0,4 мм или 400 мкм. А если – 40 делений, то его размер 4 мм.

Но однократными объективами мало кто пользуется. Обычно объективы имеют бо́льшее увеличение: х8, х10, х20, х40 и т.д. Это означает, что при смене однократного объектива на объектив с бо́льшим увеличением, объект изучения визуально увеличивается, так же визуально увеличивается и расстояние между делениями шкалы. Если, например, мы пользуемся десятикратным **объективом**, а объект на сетке занимает 40 делений, то это не означает, что его истинный размер 4 мм или 4000 мкм. Здесь требуется пересчет. Очевидно, что необходимо разделить полученные размеры на 10. Тогда получаем, что размеры объекта – 0.4 мм или 400 мкм. Понятно, что если мы на этот объект посмотрим через

однократный объектив, то он уже не будет «умещаться» в 40 делений, а «уместится» в 4х делениях. Качество же изображения и деталировка, очевидным образом, ухудшатся.

Операцию деления размеров объекта на величину увеличения, если так можно выразиться, нужно проводить и при использовании других объективов. Окуляр при этом остается одним и тем же – десятикратным.

4.2. Оценка температуры Кюри при помощи сушильного шкафа и магнита

Кратко методика изложена в **приложении 11** лабораторного журнала.

Работа заключается в проверке, магнитятся или нет к постоянному магниту исследуемые образцы в виде порошков при различной температуре. Используемые температуры: комнатная температура, 50°C, 70°C, 90°C и т.д. (сколько позволит время до окончания занятия). На самом деле при комнатной температуре образцы магнитятся, что используется еще на этапе синтеза наночастиц Fe_3O_4. Для экономии времени рекомендуется заранее разогреть сушильный шкаф до температуры 50°C. Сама работа может быть организована следующим образом: берется небольшой стакан и в него насыпается исследуемый порошок, далее ко дну подносится постоянный магнит и стакан переворачивается с фиксированием магнита на дне. В итоге получается, что внутри перевернутого стакана порошок держится за счет действия постоянного магнита, находящегося снаружи стакана.

Данная конструкция помещается в чашку Петри. Далее проводятся эксперименты с сушильным шкафом. На первом этапе в заранее разогретый до 50°C шкаф помещается вся конструкция в чашке Петри с перевернутым стаканом с примагниченным при помощи постоянного магнита ко дну порошком. Выжидается некоторое время для разогрева всей конструкции в сушильном шкафу, а далее проверяется, магнитится ли порошок ко дну или порошок осыпался в чашку Петри.

Результат фиксируется в соответствующей таблице в тетради. Далее сушильный шкаф разогревается еще на 20° и процедура проверки примагничивания порошка ко дну повторяется и так продолжается далее, сколько позволит оставшееся время до окончания занятия. Таким образом, при некоторой температуре порошок осыплется на дно, например, при 60°C, это будет значить, что порошок перешел в парамагнитное состояния и температура Кюри для данного образца находится между 40°C и 60°C. Скорее всего для порошка Fe_3O_4 такого перехода зафиксировано не будет, т.к. температура Кюри для Fe_3O_4 составляет примерно 585°C.

Поэтому главный недостаток наночастиц Fe_3O_4 - это высокая температура Кюри, что не позволяет проводить автоматический разогрев и поддержание данной температуры раковых опухолей до температуры $\approx$ 43°C, хотя преимуществами наночастиц Fe_3O_4 являются легкий синтез, нетоксичность, простой состав из 2 компонетнотов. Тогда как для $La_{0.8}Ag_{0.2}MnO_3$ можно отметить следующие недостатки - сложный состав, более сложный синтез (все это учащиеся должны знать по результатам домашнего задания про $La_{1-x}Ag_xMnO_3$), однако самым главным преимуществом для $La_{0.8}Ag_{0.2}MnO_3$ является температура Кюри в районе 43°C.

В конце занятия необходимо предложить учащимся вымыть посуду и свое рабочее место и подготовиться к следующему занятию.

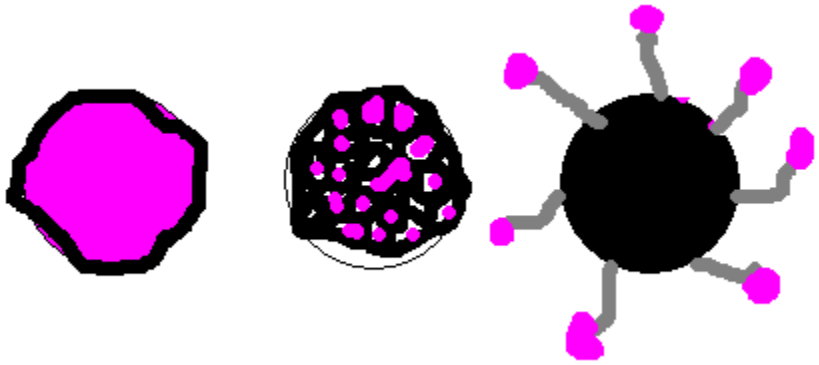
Если осталось дополнительное время, рекомендуется начать обсуждение альтернативных способов применения магнитных материалов, в том числе, обсудить векторную доставку лекарственных препаратов.

Часть 5. Другие применения магнитных наночастиц в медицине

При проведении занятия могут быть полезны иллюстративные материалы, представленные в **презентации** (слайд 7-11).

Уместно начать занятие с обсуждения возможностей применения магнитных жидкостей в терапевтических целях и в медицинской диагностике. Правильный список направлений представлен в **приложении 11** в лабораторном журнале учащегося.

П: Схематично изобразите то, как должен выглядеть препарат на основе магнитных наночастиц и лекарства для адресной доставки.



1. лекарство в полости наночастицы
2. лекарство в нанопорах наночастицы
3. лекарство на поверхности наночастицы за счет связывания посредством специальных связующих групп.

Теперь представьте, что имеется человек, которому нужно в тот или иной орган доставить магнитный препарат с лекарством. Предложите метод, как это можно сделать.

Возможные варианты на данный вопрос:

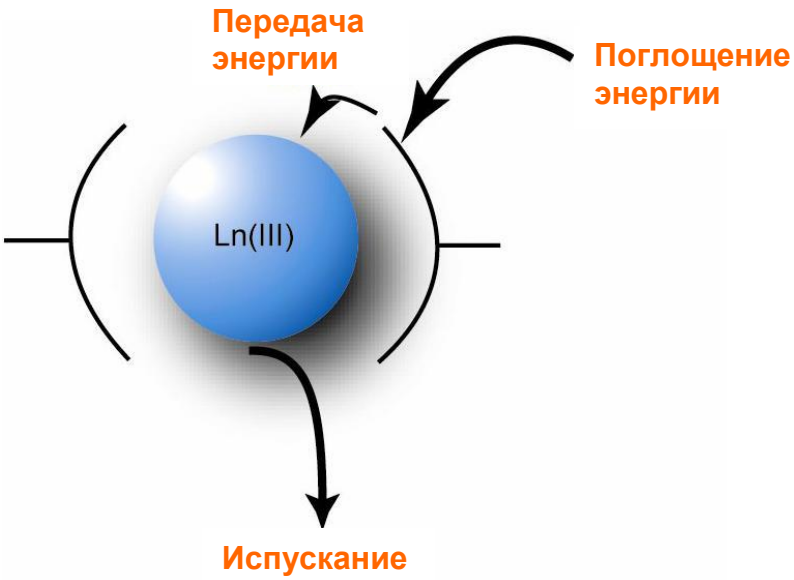
1. вколоть магнитный препарат непосредственно в район опухоли
2. вколоть магнитный препарат внутривенно и при помощи магнита довести его до нужного места.
3. вколоть магнитный препарат, на поверхности которого специальные группы, способные адресно находить больной орган.

Люминесценция

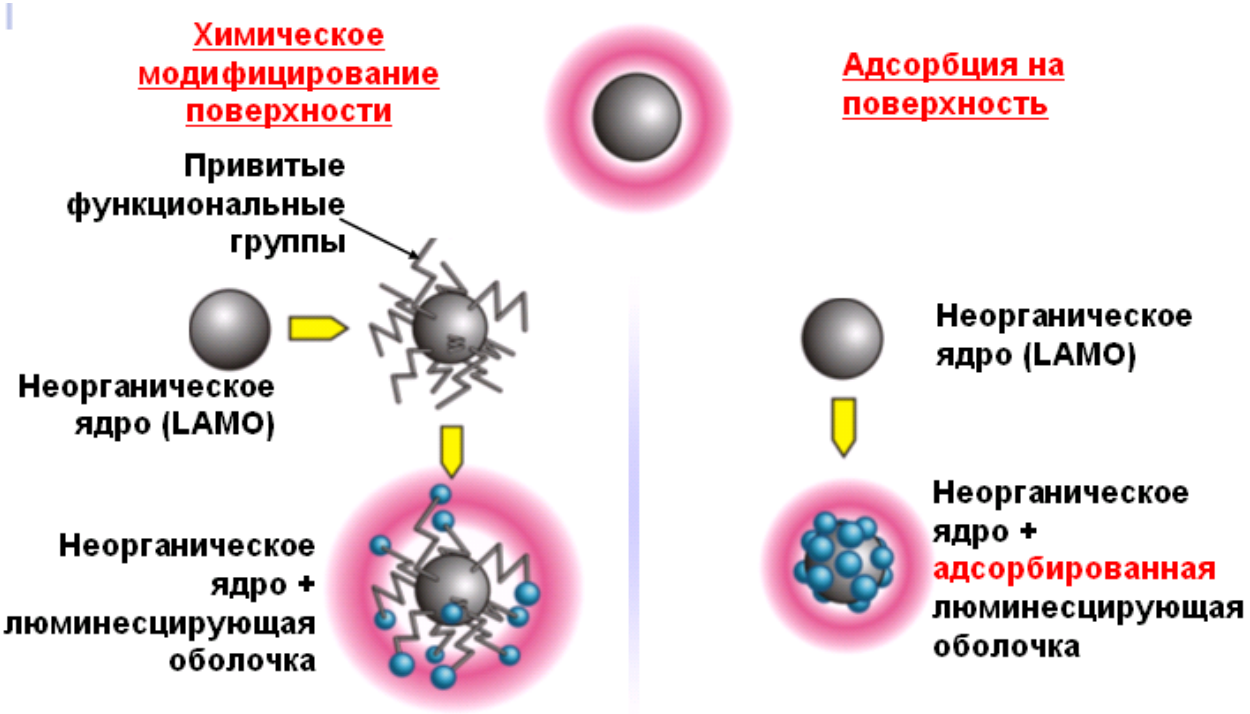
В лабораторном журнале учащегося механизм люминесценции лантанидов представлены в **приложении 12**. Для учащихся со слабом уровне подготовки следует предпочесть лекционо-дискуссионную форму работы.

Есть еще один способ визуализации наночастиц в организме - это использование люминесцирующих веществ. Люминесценция - это нетепловое свечение вещества, связанное с поглощением энергии. Если представить себе вещество, состоящее из молекул, которые в свою очередь содержат электроны, движущиеся по некоторым орбиталям, то при поглощении энергии света траектория движения этих электронов меняется, а дополнительная энергия может

высвобождаться в виде кванта света (т.е. люминесценции) при возвращении вещества обратно в основное состояние.



Как Вы думаете, как совместить люминесценцию и магнитные наночастицы? Схематично зарисуйте свои предложения.



Простейшим примером люминесцирующего материала является комплекс нитрата европия с фенантролином, который представляет собой нитрат европия с двумя присоединенными молекулами фенантролина (учащимся показывается строение комплекса). Сам по себе нитрат европия - практически не люминесцирует, фенантролин тоже не проявляет люминесценции, а после присоединения молекул фенантролина - появляется яркая люминесценция.

Лантаниды (представители редкоземельных элементов) – это 15 элементов, у которых начинает заполняться f-оболочка. Их электронное строение кратко можно описать как [Xe] 6s2 5d1 4f0 (в случае лантана) → [Xe] 6s2 5d1 4f14

(в случае лютеция). Комплексам лантанидов присущ особый механизм люминесценции: свет поглощается органическим лигандом (фенантролином в случае комплекса нитрата европия с фенантролином), играющим роль антенны, затем эта поглощенная энергия передается на центральный ион лантанида, и уже сам ион лантанида в этом случае начинает люминесцировать, тогда как в отсутствии лиганда люминесценции практически не проявляется. Большинство комплексов ионов лантанидов обладают люминесцентными свойствами, проявляя люминесценцию в ИК области (PrIII, NdIII, HoIII, ErIII, YbIII), в видимой области спектра (оранжевый SmIII, красный EuIII, зеленый TbIII, желтый DyIII и синий TmIII) или в УФ области (GdIII).

"Синтез $Eu(NO_3)_3Phen_2$" (В лабораторном журнале - **приложение 13**)

К раствору фенантролина (0.52 г) в 50 мл этилового спирта прилить раствор $Eu(NO_3)_3*6H_2O$ (0.64 г) в 20 мл воды при перемешивании на магнитной мешалке. Для выпадения осадка упарить раствора. Полученный осадок отфильтровать на водоструйном насосе и промыть этиловым спиртом. Оставить осадок сушиться на воздухе при комнатной температуре. Проверку люминесцентных свойств полученного соединения можно провести на влажном порошке.

Магнито-резонансная томография

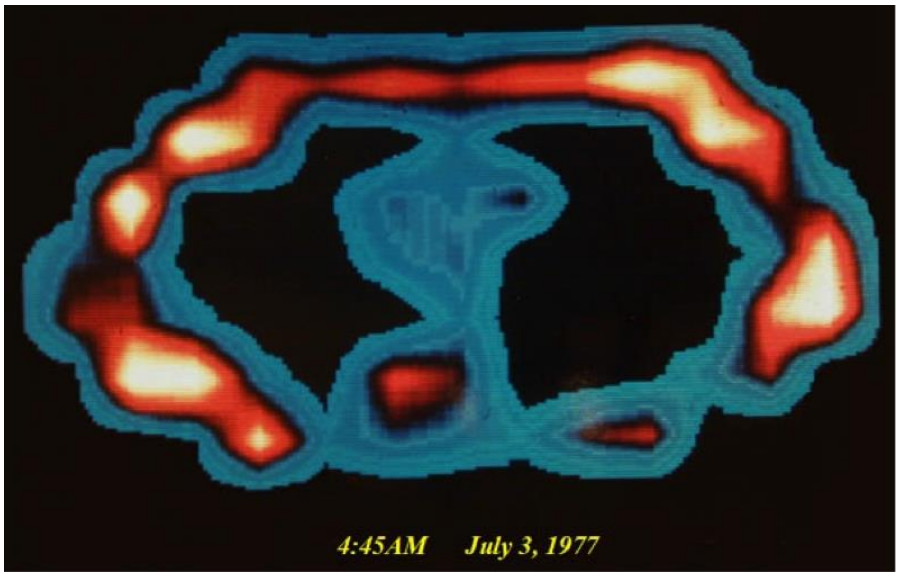
В лабораторном журнале соответствующие материалы представлены в **приложении 14**.

Использование магнитных нанопорошков в качестве агента для магнито-резонансной топографии также весьма перспективно. Кто-нибудь уже сталкивался с этой технологией в жизни?

МРТ – это метод медицинской диагностики, позволяющий визуализировать паталогические ткани человека. Принцип метода связан с явлением ядерного магнитного резонанса. Посмотрите **видеоролик 1,** чтобы разобраться, как происходит построение изображений (снимков) в данном методе.

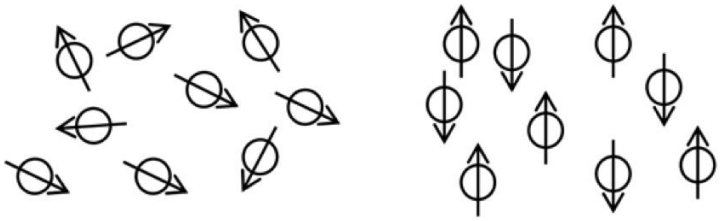
Как нам объяснили молодые ученые из видеоролика, метод МРТ основан на измерении электромагнитного отклика атомных ядер. Чаще всего изображение строится по расположению ядер атомов водорода. Это позволяет медикам распознать локализацию воды в организме человека. Области локализации воды (опухоли, кисты), а также изменение качества тканей организма визуализируются при помощи Н-МРТ.

Первое изображение среза человеческого тела на первом прототипе магнитного резонансного сканера было получено 3 июля 1977 года спустя почти 5 часов после начала эксперимента.



Первое МРТ-изображение среза человеческого тела. Получено 03.07.1977 г

Как стало возможным регистрировать сигнал от атома водорода? МРТ основан на возбуждении парамагнитных атомов определённым сочетанием электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряжённости. Что происходит в высокочастотном магнитном поле? Рисунок ниже необходимо воспроизвести на доске/флипчарте.



Магнитный спин атомов вне магнитного поля (слева) и во внешнем магнитном поле (справа)

Какие еще элементы могут быть использованы в магнитно-резонанской томографии?

Какие элементы перечисляли авторы видеоролика? К парамагнитным изотопам, присутствующим в организме человека можно отнести ^{2}H, ^{31}P,^{23}Na, ^{14}N, ^{13}C, ^{19}F.

Какой же вклад может дать использование суперпарамагнитных наночастиц в роли контрастирующих агентов? Преподаватель предлагает посмотреть **видеоролик 2**, подготовленный одним из стартапов в данной области.

Какой новый материал был предложен учеными? В чем достоинство ионов гадолиния? Почему гадолиний имеет максимальный спин? (ответьте на этот простой вопрос, используя таблицу Менделеева).

Как модифицируют ион гадолиния? В чем роль «хелатирующего» агента? Какова роль ионов цинка?

Подумайте, в чем преимущество оксида железа по сравнению с соединениями гадолиния?

Какие инновационные решения могли бы предложить сами учащиеся на месте ученых? Идеи фиксируются на доске/флипчарте. После обсуждения высказанных предложений, вниманию предлагается **видеоролик 3.**

После просмотра видеоролика с учащимися могут быть обсуждены следующие вопросы: 1) Что такое МРТ-лампа? 2) В чем удобство применения МРТ-лампы по сравнению с томографом?

Из истории изобретения МРТ *(по материалам сайта Нейротехнологии.рф http://www.xn--c1adanacpmdicbu3a0c.xn--p1ai/articles?id=48)*

В 1937 году Изидор Раби, профессор Колумбийского университета (США) изучил интересное явление, при котором атомные ядра образцов, помещенные в сильное магнитное поле, поглощали радиочастотную энергию. За это открытие он позже получил Нобелевскую премию по физике (1944 год). Позже две группы физиков из США, одна под руководством Феликса Блоха, другая — Эдварда Парселла, впервые получили сигналы ядерного магнитного резонанса от твердого тела. За это оба в 1952 также удостоились Нобелевской премии физике.

В 1989 Норман Фостер Рамсей получил Нобелевскую премию по химии за теорию химического сдвига. Эту теорию он сформулировал еще в 1949 году. Суть теории в том, что ядро атома можно опознать по изменению резонансной частоты, а любую молекулярную систему может описать ее спектр поглощения. Эта теория стала основой магнитно-резонансной спектроскопии.

В период с 1950 по 1970 годы ЯМР использовался в спектроскопии для химического и физического молекулярного анализа индивидуальных соединений.

Но это были еще теоретические предпосылки.

Возможность медицинского применения явления магнитного резонанса была изучена значительно позднее. В 1971 году физик Раймонд Дамадьян (США) открыл возможность применения ЯМР для обнаружение опухолей. Он продемонстрировал на крысах, что сигнал водорода от злокачественных тканей сильнее, чем от здоровых. Дамадьян и его команда потратили 7 лет на разработку и создание первого МР-сканера для медицинского отображения человеческого тела.

В 1972 году химик Пол Кристиан Лотербур (США) сформулировал принципы отображения ядерного магнитного резонанса, предложив использовать переменные градиенты магнитного поля для получения двумерного изображения.

В 1975 г. Ричард Эрнст (Швейцария) предложил использовать в магнитно-резонансной томографии фазовое и частотное кодирование и Фурье-преобразования, метод, который используется в МРТ и в настоящее время. В 1991 году Ричард Эрнст удостоился Нобелевской премии по химии за достижения в области импульсной томографии.

В 1976 Питер Мэнсфилд (Великобритания) предложил эхо-планарное отображение (EPI) — самую скоростную методику, основанную на сверхбыстром переключении градиентов магнитного поля. Благодаря этому время получения МРТ-изображения уменьшилось с нескольких часов до нескольких десятков минут. Именно Питер Мэнсфилд вместе с Полом Лотенбуром в 2003 году получил Нобелевскую премию по физиологии или медицине за изобретение метода магнитно-резонансной томографии. Любопытно, что с Лотенбуром над созданием метода МРТ работал правнук Альфреда Нобеля, Микаэль Нобель.

Часть 6. Маркетинг магнитных наночастиц для медицины (2 часа)

Развернутые формы работы по составлению бизнес-плана представлены в лабораторном журнале учащегося. Занятие начинается со знакомства с **приложением 15** лабораторного журнала.