

А.П.Шпак, Л.Г.Розенфельд, О.Б.Брик, В.Л.Карбовський,  
Е.Г.Педаченко, Т.О.Борисова

## Магнітний резонанс магнітовпорядкованих нанорозмірних частинок у тканинах мозку

*Исследована природа аномальных резонансных сигналов, которые могут быть зарегистрированы с помощью техники электронного парамагнитного резонанса в различных слабоминерализованных биологических тканях. Эксперименты проведены в трехсантиметровом диапазоне волн на тканях мозга человека и животных (крысы), а также на органической компоненте раковин моллюсков. В этих материалах зарегистрированы аномальные резонансные сигналы, которые обладают уникальными динамическими характеристиками. Из анализа характеристик исследованных сигналов следует, что они обусловлены магнитоупорядоченными частицами, которые имеют размеры порядка нанометров. Сделаны выводы, что в результате процессов биоминерализации в тканях мозга формируются как физиологические, так и патологические магнитоупорядоченные частицы. Сделано предположение, что физиологические частицы играют важную роль в функционировании мозга, а патологические могут быть причиной заболеваний этой биологической ткани.*

### ВСТУП

Відомо, що мінеральні (неорганічні) частинки формуються в біологічних тканинах внаслідок процесів біомінералізації [1, 2, 7, 8]. В організмі людини спостерігаються процеси як фізіологічної (нормальної), так і патологічної мінералізації. Кістки та зуби формуються в результаті фізіологічної мінералізації, а камені у нирках є прикладом патологічної мінералізації. Мінеральні частинки містяться не тільки у високомінералізованих тканинах (кістки, зуби), але і в слабомінералізованих біологічних тканинах, включаючи тканини мозку [10]. Мінеральні вclusions в біологічних тканинах називаються біомінералами [1, 2, 7]. Більше ніж п'ятдесят біомінералів різних типів досліджено в організмі людини і тварин [1, 2, 8]. Найпоширенішими біогенними мінералами є фосфати кальцію, карбонати й оксиди. Відомо, що мінерали групи апатиту формуються на органічній мат-

риці кісток, а тканини мозку сприяють утворенню мінеральних частинок на базі оксидів і гідроксидів заліза [10].

Мінеральна компонента біологічних тканин складається з малих частинок твердого тіла [10]. Ці нанорозмірні частинки занурені в органічну матрицю, яка керує їх властивостями. Мінеральні частинки ростуть на органічній матриці, властивості якої істотно впливають на властивості мінеральних частинок. Вивчення мінеральних частинок, локалізованих у біологічних тканинах, відкриває широкі можливості для вирішення прикладних і фундаментальних проблем, що відносяться до захворювань і функціонування біологічних тканин, включаючи тканини мозку [10].

Істотні зусилля були зроблені для дослідження мінеральних включень у біологічних тканинах [2, 4, 5, 7, 8, 10]. Однак багато важливих питань, що стосуються структури і властивостей нанорозмірних мінеральних частинок, локалізованих у біологічних тка-

нинах, вивчено недостатньо. В літературі [4–6, 9–11] описано аномальні сигнали в тканинах мозку та інших біологічних тканинах, які можуть бути зареєстровані за допомогою спектрометрів електронного парамагнітного резонансу (ЕПР). Наявність аномальних сигналів вказує на існування особливих властивостей досліджуваних зразків, що спричиняє підвищений інтерес до цих об'єктів. Цей інтерес пов'язаний з пошуком нових фізичних явищ та зі створенням нових матеріалів для вирішення прикладних задач за допомогою нетрадиційних підходів.

Мета нашої роботи – вивчити динамічні характеристики аномальних сигналів, які можуть бути зареєстровані за допомогою ЕПР-спектрометрів у біологічних тканинах, що містять у собі нейрони. Обговорена можлива роль мінеральних частинок, які формуються внаслідок фізіологічної та патологічної мінералізації, в функціонуванні та хворобах мозку.

## МЕТОДИКА

Дослідження виконано на тканинах мозку людини та тварин (щури), а також на органічній компоненті черепашок молюсків. Для черепашок молюсків було використано слабомінералізовані органічні компоненти, які покривали зовнішній бік черепашок різних типів (*sacciena putris*, *unio pictorum*, *lumnaea stangalis*). Тканини мозку людини і тварин були отримані у Інституті нейрохірургії АМН України та Інституті біохімії НАН України відповідно. При виготовленні зразків було прийнято засоби для запобігання попаданню металевих магнітних частинок у досліджувані проби.

Вивчення резонансних сигналів виконано за допомогою ЕПР-спектрометрів PS-100.X (Білорусь) та ERS-231 (Німеччина), які працюють у трисантиметровому діапазоні хвиль. Для цих спектрометрів частота модуляції магнітного поля становить 100 кГц, а

максимальна потужність мікрохвильового поля – приблизно 100 мВт. Для аналізу інтенсивності резонансних сигналів було використано еталонний зразок  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваних зразках було виявлено декілька типів резонансних сигналів різної ширини  $\Delta B$ , які ми розділили на дві групи: вузькі сигнали з  $\Delta B \approx 5\text{--}8$  мТл і широкі сигнали з  $\Delta B \approx 15\text{--}150$  мТл. Характерний вигляд вузьких сигналів представлено на рис. 1. Такі сигнали можуть бути зареєстровані в тканинах мозку, в органічній компоненті черепашок молюсків, у нервових волокнах, у тканинах спинного мозку та інших біологічних тканинах, які в своєму складі мають нейрони. Важливо підкреслити, що поява як широких, так і вузьких сигналів у досліджених зразках є не систематичною. В більшості випадків сигнали зовсім відсутні. Але якщо зразок має резонансні сигнали, то вони стабільні. Можливі причини, які впливають на появу або відсутність резонансних сигналів, будуть обговорені нижче.

Сигнали, представлені на рис. 1, мають аномальні динамічні характеристики, які не є типовими для сигналів ЕПР. Якщо потужність мікрохвильового поля більша, ніж критична величина ( $P > P_{\text{кр}}$ ), то когерентні

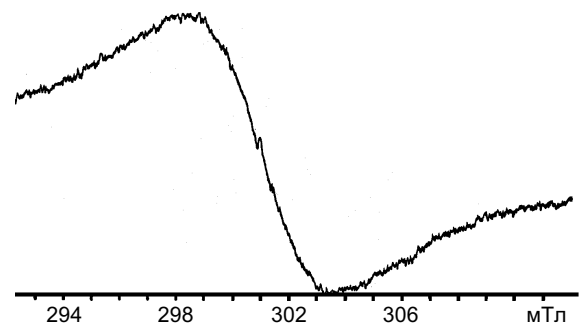


Рис. 1. Типовий вигляд вузького резонансного сигналу, коли потужність мікрохвильового поля менша від критичного значення. Затухання мікрохвильової потужності становить 1,76 дБ

лінії (рис. 2) з'являються на контурі цих резонансних сигналів. Критична величина мікрохвильового поля для різних зразків і різних умов експерименту знаходиться в інтервалі 65–85 мВт. Слід зазначити, що фаза когерентних ліній протилежна фазі основного сигналу (див. рис. 2).

Поява когерентних ліній має пороговий характер. Кількість когерентних ліній збільшується при підвищенні потужності мікрохвильового поля (див. рис. 2). Інтервал квазіпостійних магнітних полів, у якому з'являються когерентні сигнали, ми будемо позначати як  $V_1^0$ . Залежність останньої від потужності мікрохвильового поля наведено на рис. 3.

Деякі характеристики когерентних сигналів проілюстровано на рис. 4. Спектр у вікні *a* на цьому рисунку відповідає

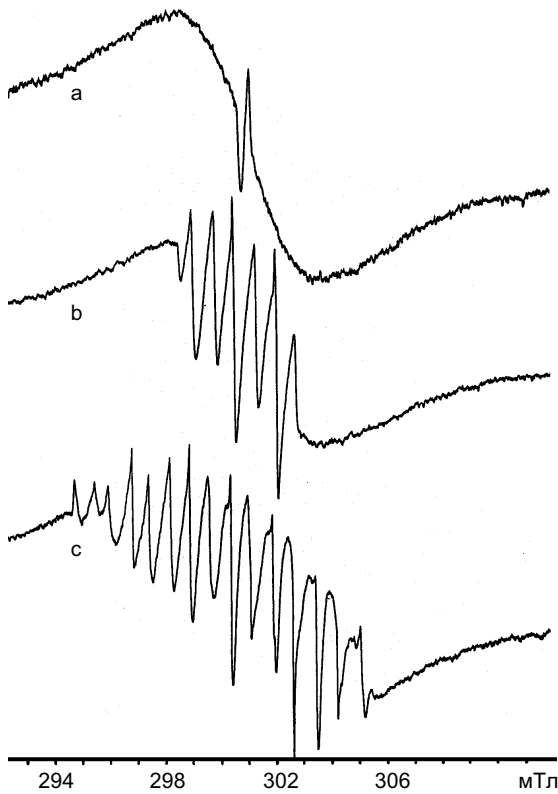


Рис. 2. Видяг резонансних сигналів, коли потужність мікрохвильового поля більша від критичного значення. Для спектрів *a*, *b* і *c* затушення мікрохвильової потужності становить 1,75, 1,2, та 0 дБ відповідно

резонансному спектру з когерентними лініями. Спектр у вікні *b* відповідає фрагменту, який у вікні *a* позначений вертикальними лініями. Ширина цього фрагмента приблизно 5,5 мТл. Спектр у вікні *c* отримано за допомогою комп'ютерного інтегрування спектра, який представлено у вікні *b*. Спектр у вікні *d* відповідає фрагменту, який у вікні *b* позначено вертикальними лініями. Ширина цього фрагмента становить приблизно 2 мТл.

Виходячи з інформації, представленої на рис. 4, можна зробити такі висновки. Якщо мікрохвильова потужність перевищує критичне значення ( $P > P_{кр.}$ ), то на контурі резонансного сигналу може спостерігатися система когерентних зон. Спектр у вікні *b* має дві лінійні ділянки: широку та вузьку. Інтегрування широкої лінійної ділянки призводить до появи параболічних коге-

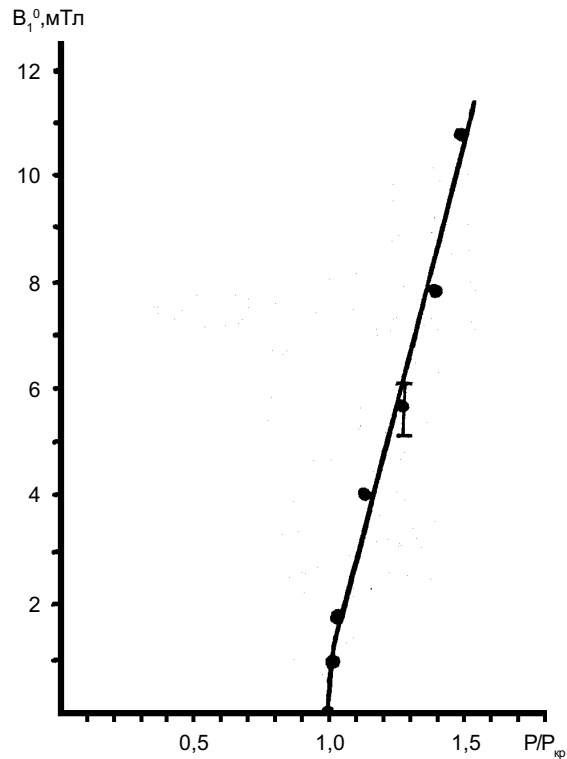


Рис. 3. Залежність величини інтервалу квазіпостійного магнітного поля з когерентними лініями від відношення мікрохвильової потужності *P* до критичного значення цієї потужності  $P_{кр.}$

рентних зон на контурі резонансних сигналів. Слід зазначити, що при  $P > P_{кр.}$  величина поглинання мікрохвильової потужності когерентних зонах є меншою, ніж при  $P < P_{кр.}$ . Зменшення поглинання мікрохвильової потужності при  $P > P_{кр.}$  може бути пояснене за допомогою спектрів, представлених на рис. 2. Фаза когерентних сигналів є протилежною фазі основного сигналу. Виходячи з цього факту, можна зробити висновок, що в когерентних зонах поглинання зменшується. Це може бути зумовлено або зменшенням кількості резонансних центрів, які поглинають мікрохвильову енергію, або генерацією електромагнітних хвиль дослідженим зразком. У другому випадку когерентні зони можуть бути розглянуті як зони генерації електромагнітних хвиль біологічною тканиною (див. рис. 4). Описані динамічні характеристики сигналів у мозку і органічній компоненті черепашок молюсків є подібними.

Сигнал, представлений на рис.1, анізотропний. При обертанні зразка в магнітному полі резонансні поля цього сигналу істотно змінюються, а його кутова залежність має чотири екстремуми в інтервалі кутів  $0-180^\circ$  [5]. Таким чином, модель звичайних слабо зв'язаних парамагнітних центрів зі спіном  $S = 1/2$  є недостатньою для описання цих кутових залежностей. Аналіз інтенсивності досліджених резонансних сигналів (якщо припустити, що ці сигнали зумовлені ЕПР) показує, що локальна концентрація парамагнітних центрів повинна була би бути більшою ніж  $10^{23}$  спінів/г. Відзначимо, що такі високі значення концентрації є нетиповими для звичайних парамагнітних центрів у біологічних тканинах. Резонансні поля досліджених сигналів залежать від температури зразка [10]. При її зниженні відбувається приблизно лінійне збільшення ефективного фактора спектроскопічного розщеплення (фактора  $g$ ). Однак при кімнатній температурі спостерігається відхилення від лінійного закону. Поява

когерентних сигналів є дуже чутливою до температури зразка. Критична мікрохвильова потужність зменшується при підвищенні температури. Таким чином, досліджені резонансні сигнали не є ЕПР-сигналами, тобто сигналами від парамагнітних систем, які не мають магнітного упорядкування. Їх слід віднести до феромагнітного або феримагнітного резонансу від магнітоупорядкованих систем. Отже, досліджені біологічні тканини, в тому числі тканини мозку, включають магнітоупорядковані мінеральні частинки.

Розщеплення резонансних сигналів сильним мікрохвильовим полем можна

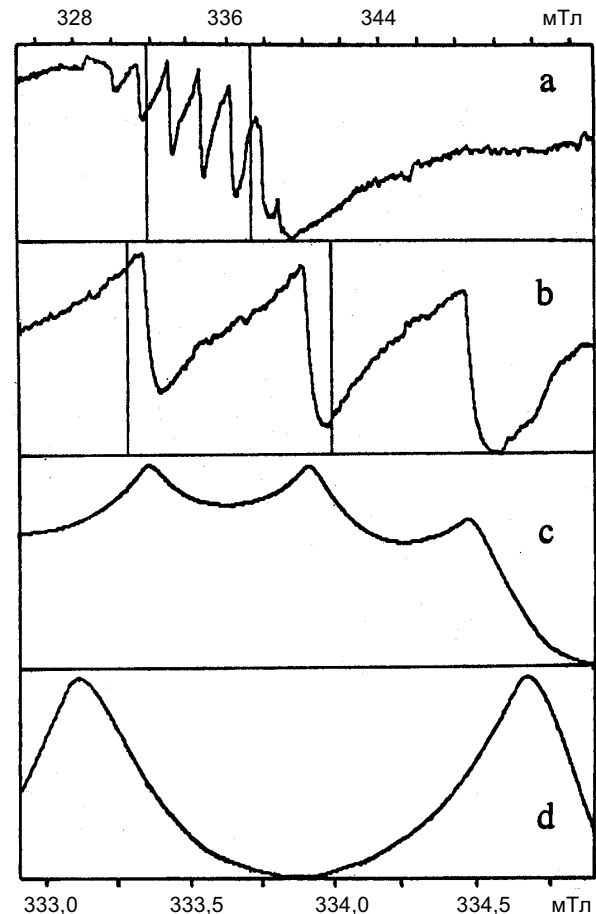


Рис. 4. Перша похідна лінії абсорбції, яка реєструється спектрометром електронного парамагнітного резонансу (вікна а та б) і сигнали, які отримані за допомогою комп'ютерного інтегрування експериментальних спектрів (вікна с та d)

описати в рамках різних моделей. Перша модель [4, 5, 10] відповідає обмінноз'язаним парамагнітним іонам за наявності сильного мікрохвильового поля. Таке поле може локалізувати електрони, які делокалізовані на обмінноз'язаних іонах. Друга модель [5, 10] пов'язана з нелінійними ефектами, які спостерігаються при феромагнітному або антиферомагнітному резонансах [3]. Третя модель може бути пов'язана з наявністю надпровідності та ефектів Джозефсона в досліджуваних зразках [4,5].

Як було відмічено вище, в досліджених тканинах є вузькі ( $\Delta B \approx 5-8$  мТл) і широкі сигнали ( $\Delta B \approx 15-150$  мТл). Порівняння інтенсивності сигналів у різних зразках тканини мозку показало, що вузькі сигнали мають меншу пікову інтенсивність, ніж широкі. Можна припустити, що інтенсивність сигналів пропорційна розміру ділянки, яка продукує ці сигнали. Тому розміри частинок, що продукують широкі сигнали є набагато більшими, ніж розміри частинок, які продукують вузькі сигнали. Ми вважаємо, що у тканинах мозку відбувається як фізіологічна (нормальна), так і патологічна біомінералізація. Фізіологічна мінералізація спостерігається тоді, коли органічна матриця може контролювати відкладення та ріст мінеральних частинок. Патологічна мінералізація виникає в тому разі, коли органічна матриця з якихось причин (наприклад зміна хімічного складу біологічної тканини, поява розірваних хімічних зв'язків) втрачає здатність контролювати процеси біомінералізації. Органічна матриця стає неспроможною контролювати ріст мінеральних частинок, якщо їх розмір перевищує критичний. У цьому випадку фізіологічна мінералізація переростає в патологічну. Відповідно відбувається неконтрольований ріст мінеральних частинок і формування патологічних включень у біологічних тканинах.

Виходячи з експериментальних результатів, можна зробити висновок, що в тканинах мозку відбувається як фізіоло-

гічна, так і патологічна біомінералізація. Оскільки характеристики вузьких сигналів у різних зразках є достатньо стабільними, то можна припустити, що мінеральні включення, які зумовлюють вузькі резонансні сигнали, є продуктом фізіологічної біомінералізації. Навпаки, характеристики широких сигналів у різних зразках суттєво змінюються від зразка до зразка, тому можна припустити, що мінеральні частинки, які спричиняють широкі резонансні сигнали, є продуктом патологічної біомінералізації. Відомо, що різні органічні матриці можуть стимулювати утворення різних мінеральних речовин. На основі результатів експерименту можливо припустити, що тканини мозку сприяють осадженню оксидів і гідроксидів заліза. Найбільш вірогідно, що мінеральні включення в тканинах мозку представлені акаганеїтом  $\beta$ -FeO(OH), який є антиферомагнетиком [2]. Температура фазового переходу макроскопічних частинок акаганеїту становить приблизно 295K [2]. Однак для нанорозмірних частинок температура фазового переходу залежить від їх розміру та форми і тому вона може відрізнятися від температури фазового переходу макроскопічних частинок. Можна припустити, що оскільки фазовий перехід акаганеїту знаходиться в інтервалі фізіологічних температур (тобто температури, при якій функціонують біологічні тканини), то це дозволяє організму за допомогою біохімічних процесів переводити ці мінеральні включення в парамагнітну або в магнітну (антиферомагнітну) фазу. Несистематичність появи аномальних резонансних сигналів у досліджених зразках, очевидно, також пов'язана з тим, що мінеральні частинки в досліджених тканинах можуть бути в різних магнітних фазах. Можна припустити, що в процесі підготовки проб мінеральні частинки завдяки дегідратації можуть переходити з антиферомагнітного стану до феримагнітного. Слід зазначити також, що оскільки мінеральні час-

тинки в тканинах мозку мають малий розмір, то для опису магнітного стану цих частинок можна використати поняття суперпарамагнетизму [10], який характеризує однодомні магнітоупорядковані частинки.

Важливо підкреслити, що описані вище аномальні сигнали можуть бути зареєстровані в біологічних тканинах, які мають в своєму складі нейрони. Оскільки досліджені резонансні сигнали мають суттєву анізотропію, то можна припустити, що мінеральні частинки, які продукують ці сигнали, асоційовані з фрагментами біологічних тканин, котрі мають голкоподібну форму, наприклад з аксонами або з макромолекулами нуклеїнових кислот нейронів.

## ВИСНОВКИ

Результати, описані у цій роботі, відкривають нові можливості для вирішення проблем, які пов'язані з функціонуванням і хворобами мозку. Очевидно, що мінеральні частинки відіграють важливу роль у процесах, які проходять у мозку. Ми вважаємо, що магнітоупорядковані мінеральні частинки, які сформовані завдяки фізіологічній біомінералізації, відіграють важливу роль у зберіганні інформації, а патологічні мінеральні частинки можуть бути причиною хвороб цієї тканини.

Слід зазначити, що мінеральні включення у слабомінералізованих тканинах мають структуру частинок твердого тіла. Це відкриває великі можливості для описання процесів у біологічних тканинах за допомогою методів фізики твердого тіла. Окрім того, інформація про властивості нанорозмірних частинок твердого тіла, які локалізовані в біологічних тканинах, відкриває можливості для створення синтетичних аналогів цих частинок, а також для розробки технічних систем, які використовуватимуть принципи функціонування мозку.

Отримані в цій роботі результати про властивості магнітоупорядкованих (антиферомагнітних) частинок у тканинах мозку

можуть бути основою для розробки нових методів виявлення та вивчення цих частинок у живому організмі.

*Робота виконана при підтримці Міністерства освіти і науки України (проект 05.07/58).*

**A.P.Shpak, L.G.Rozenfeld, A.B.Brik,  
V.L.Karbovskiy, E.G.Pedachenko, T.A.Borisova**

## MAGNETIC RESONANCE OF MAGNETICALLY ORDERED NANOSCALE PARTICLES IN BRAIN TISSUE

Nature of unusual resonance signals, which can be registered by spectrometers of electron paramagnetic resonance, are studied in different weakly mineralized biological tissues. The experiments are carried out in a three-centimeter range of waves on human and animal (rats) brain tissues and on the organic component of mollusk shells. In these materials the unusual resonance signals, which have unique dynamic characteristics, are registered. Analysis of the characteristics of the anomalous signals shows that the signals are produced by magnetically ordered particles, which have dimensions in nanoscale range. On the basis of experimental data the conclusions are made, that as a result of biomineralization processes in brain tissues both physiological and pathological mineral particles are formed. The supposition is made, that physiological particles play the important role in operation of a brain, and pathological can be a causes of brain diseases.

*Institute of Metal Physics of NAS of Ukraine  
Research Center of Radiation Medicine of AMS of Ukraine  
Institute of Geochemistry, Mineralogy and Ore Formation of  
NAS of Ukraine  
Institute Neurosurgery of AMS of Ukraine  
Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kiev*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кораго А.А. Введение в биоминералогію. – СПб.: Недра, 1992. – 280 с.
2. Минералогическая энциклопедия / Под ред. Фрея К. – Ленинград: Недра, 1985. – 245 с.
3. Ферромагнитный резонанс / Под ред. Вонсовского С.В. – М.: ГИФМЛ, 1961. – 343 с.
4. Brik A.B. Anomalous signals registered by EPR spectrometer in nano-scale particles of organic and mineral components of biominerals // Mineral. J. (Ukraine). – 2002. – **24**, № 5/6. – P. 29–39.
5. Brik A.B. Angular dependences of anomalous signals registered by EPR spectrometer in mineralized biological tissues // Ibid. – 2003. – **25**, № 2/3. – P. 11–21.
6. Commoner B., Woolum J.C., Larson E. Electron Spin Resonance in injured nerve // Science. – 1969. – **165**. – P. 703–704.
7. Driessens F.C.M., Verbeeck R.M.H. Biominerals. –

- Воса Raton: CRC Press, 1990. – 428 p.
8. Lowenstam H.A., Weiner S. On biomineralization. – New York, Oxford: Oxford University Press, 1989. – 324 p.
  9. Milvy P., Kakari S., Campbell J.B., Demopoulos H.B. Paramagnetic species and radical products in cat spinal cord // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1976. – **222**. – P. 1102–1111.
  10. Shpak A.P., Brik A.B., Karbovskiy V.L., Rozenfeld L.G. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues // Progr. Physics Metals. – 2003. – **4**, № 4. – P. 303–336.
  11. Srebro Z., Froncisz W., Sarna T., Lukiewicz S. Atypical magnetic properties of compounds detected in the central nervous system by the ESR method // Proc. First Europ. Biophys. Congress. – 1971. – **2**. – P. 575–579.

*Ин-т металофізики НАН України, Київ;*

*Наук. центр радіац. медицини АМН України, Київ;*

*Ин-т геохімії, мінералогії та рудоутворення НАН України, Київ;*

*Ин-т нейрохірургії АМН України, Київ;*

*Ин-т біохімії НАН України, Київ*