

سنتز و ارزیابی نانوذرات فریت کبالت با خاصیت دوگانه رزونانس مغناطیسی

مهدی عبدالله زاده پارسا^۱، فرشته رحمتی^{۲*}، فاطمه ملاعباسی^۳، سامان حسینخانی^۴

۱- دانشجوی دکتری، گروه بیوشیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- استادیار بیوشیمی، گروه بیوشیمی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- استادیار شیمی، گروه نانوتکنولوژی پزشکی، گروه فناوری های میان رشته‌ای، مرکز تحقیقات سرطان پستان، مؤسسه سرطان معتمد، ACECR، تهران، ایران

۴- استاد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

*صندوق پستی ۴۳۶۴-۱۴۱۵۵، تهران، ایران

fereshtehrahmati12345@iau.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۴

دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۷

چکیده

امروزه به بهبود کنتراست تصاویر MRI با استفاده از نانوذرات فریت توجه زیادی شده است، زیرا این نانوذرات دارای خواص مغناطیسی منحصر به فرد و توانایی تعدیل زمان‌های آسایش پروتون‌های آب هستند. از سویی به دلیل خاصیت ابرپارامغناطیس و زیست سازگاری این نانوذرات، تصاویری با حساسیت و دقت بالا به دست می‌آید. در این مطالعه، نانوذرات فریت کبالت (CoFe_2O_4) با بهره‌گیری از روش هیدروترمال سنتز شدند و ویژگی‌های ساختاری آنها مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس، بعد از ساخت فانتوم تاثیر نانوذرات بر T_1 و T_2 در MRI مشخص شد. نتایج EDX حضور عناصر O (۵۶،۴۷ درصد)، Fe (۲۷،۸۹ درصد) و CO (۱۵،۶۷ درصد) را در ساختار نانوذرات نشان داد. میانگین اندازه نانوذرات حدود ۱۵۲ نانومتر محاسبه شد و پیک‌های پیوندهای شاخص Co-O، Fe-O در 402.1 cm^{-1} و 402.1 cm^{-1} و 588.02 توسط نتایج طیف سنجی FTIR در ساختار اسپینل نانوذرات تأیید شد. انتقالات بار فلز-اکسیژن

کپی‌رایت © ۲۰۲۵، انتشارات دانشگاه تربیت مدرس (TMU Press). این مقاله به صورت دسترسی آزاد منتشر شده و تحت مجوز بین‌المللی Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 قرار دارد. بر اساس این مجوز، شما می‌توانید این مطلب را در هر قالب و رسانه‌ای کپی، بازنشر و بازآفرینی کنید و یا آن را ویرایش و بازسازی نمایید، به شرط آنکه نام نویسنده را ذکر کرده و از آن برای مقاصد غیرتجاری استفاده کنید.

در ۲۸۸ نانومتر و انتقالات d-d یون‌های فلزی در ۴۱۰ و ۴۹۵ نانومتر توسط طیف UV-Vis تایید شد که که ویژگی‌های الکترونیکی و نوری ساختار اسپینل را نشان می‌دهد. همچنین، آنالیز XRD تشکیل فاز اسپینل خالص با ساختار بلوری منظم را تأیید کرد، که با پیک‌های مشخصه صفحات (۳۱۱)، (۴۰۰) و (۴۴۰) در زوایای ۳۵،۵، ۴۳،۱ و ۶۲،۷۶ درجه مطابق با الگوی استاندارد (JCPDS 22-1086) مطابقت داشت. CoFe_2O_4 با مغناطیس اشباع ۲۸،۱۸ emu/g و مقادیر آسایش‌های عرضی و طولی بالا ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) $r_1=341.84$ و $r_2=2337.3$ $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ به‌عنوان عامل کنتراست دوگانه MRI، هم در حالت T_1 (کنتراست مثبت) و هم T_2 (کنتراست منفی) عملکرد مناسبی را نشان داد.

کلید واژگان: نانوذرات مغناطیسی فریت کبالت، عامل کنتراست دوگانه T_1 و T_2 ، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)

۱- مقدمه

بازسازی سه‌بعدی تصاویر دقیق از اندام‌ها و بافت‌های بدن به کمک تصویربرداری تشدید مغناطیسی هسته‌ای^۱ (MRI)، با دقت تفکیک فضایی بسیار بالا امکان پذیر می‌باشد. این روش که یک تکنیک پیشرفته و کاملاً غیرتهاجمی است، از امواج غیریونیزان برای تشکیل تصاویر استفاده می‌کند. برخلاف روش‌های تصویربرداری تشخیصی دیگر مانند توموگرافی کامپیوتری^۲ (CT)، رادیوگرافی و تکنیک‌های پزشکی هسته‌ای، یکی از ویژگی‌های منحصر به فرد MRI مربوط به پتانسیل بالای آن در ایجاد کنتراست عالی بین بافت‌های نرم بدن می‌باشد که این روش را به ابزاری قدرتمند برای بررسی اندام‌های داخلی، سیستم عضلانی-اسکلتی، تاندون‌ها و حتی تشخیص تومورهای جامد تبدیل کرده است. کاربردهای MRI بسیار وسیع بوده و شامل بررسی ساختار مولکول‌های آلی کوچک، آنالیز ماکرومولکول‌های زیستی، مطالعات بافت‌شناسی، تصویربرداری از اندام‌های داخلی و مطالعات درون‌تنی (*in vivo*) می‌باشد [۱ و ۲]. مبنای عملکرد MRI بر اساس برهمکنش انرژی فرکانس رادیویی^۳ (RF) با پروتون‌های داخل بدن می‌باشد. در

شرایط نرمال بدن، سلول‌های بدن هیچ واکنشی را به امواج RF در طیف الکترومغناطیسی نشان نمی‌دهند. اما هنگامی که در معرض یک میدان مغناطیسی بسیار قوی باشند، پروتون‌های موجود در مولکول‌های آب بافت‌ها جهت‌گیری مخصوصی را به خود می‌گیرند و آماده تحریک می‌شوند. در این موقعیت، پالس‌های RF اعمال شده با نحوه اسپین (چرخش) این پروتون‌ها تداخل ایجاد می‌کنند. هنگام قطع پالس RF، پروتون‌های برانگیخته به حالت تعادل اولیه خود برمی‌گردند و در این پروسه، امواج الکترومغناطیسی مخصوصی را از خود ساطع می‌کنند. این امواج به وسیله گیرنده‌های حساس دستگاه MRI دریافت شده و تصاویر تشخیصی ثبت می‌شوند [۳]. سه پارامتر مهم در ایجاد کنتراست در تصاویر MRI نقش دارند که عبارتند از چگالی پروتون‌ها (چگالی چرخش هسته‌ای)، زمان آسایش طولی (T_1) و زمان آسایش عرضی (T_2). توزیع متفاوت این پارامترها در بافت‌های مختلف بدن منجر به وزن‌دهی آنها می‌شوند. به این صورت که، تفاوت در میزان T_1 و T_2 بین بافت‌های مختلف منجر به ایجاد تفکیک‌پذیری و کنتراست در تصاویر نهایی می‌شود. سیگنال‌های روشن‌تر مربوط به بافت‌هایی با زمان T_1

³ Radio frequency

¹ Magnetic resonance imaging

² Computed tomography

کوتاه‌تر و تصاویر تیره‌تر مربوط به بافت‌هایی با زمان T_2 کوتاه‌تر می‌باشند. این اختلاف در تغییر وزن‌دهی توسط پارامترها، شرایط تشخیص بهتر آسیب‌شناسی‌ها را مهیا می‌کند [۵ و ۶]. در مرحله اول تصاویر MRI با ایجاد میدان مغناطیسی یکنواخت تشکیل می‌شوند. به این صورت که بعد از اعمال میدان مغناطیسی قوی و پایدار به بدن بیمار، پروتون‌های هیدروژن در بافت‌های بدن جهت‌گیری می‌کنند. در مرحله دوم ارسال پالس‌های رادیویی نوسانی (پالس RF) در مدت زمان مشخص به بدن، موجب برانگیختگی پروتون‌ها و تغییر سطح انرژی آنها می‌شود. در مرحله آخر با قطع تحریک، سیگنال‌ها ثبت می‌شوند، زیرا بعد از قطع پالس RF، پروتون‌های برانگیخته شده به حالت تعادل اولیه خود بر می‌گردند و انرژی جذب شده به صورت امواج الکترومغناطیسی آزاد می‌شوند که به صورت سیگنال MRI دریافت و ثبت می‌شوند. با توجه به اینکه ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی بافت‌های بدن متفاوت می‌باشد. بنابراین، سرعت بازگشت پروتون‌ها به حالت تعادل (زمان آسایش) در آنها متفاوت می‌باشد. این اختلاف در نرخ آسایش، سیگنال‌هایی با شدت‌های مختلف تولید می‌کند که در نهایت تصاویری با کنتراست مطلوب و متفاوت از بافت‌های بدن ایجاد می‌شود که اساس اصلی تشخیص پزشکی در تصویربرداری MRI است [۶].

اگرچه تفاوت در میزان کنتراست تصاویر MRI به صورت طبیعی در بافت‌های مختلف بدن مشاهده می‌شود، اما برای افزایش در تفکیک‌پذیری تصاویر، استفاده از مواد کنتراست MRI ضروری می‌باشد که باعث تشخیص دقیق‌تر و سریع‌تر ضایعات پاتولوژیک مانند تومورها، بررسی دقیق‌تر ضایعات عروقی و همچنین بهبود در تفکیک‌پذیری بافت‌های با کنتراست طبیعی مشابه می‌شود [۷]. عوامل کنتراست در تصویربرداری MRI به دو گروه عمده تقسیم

می‌شوند. گروه اول عوامل پارامغناطیس (مانند ترکیبات گادولینیوم) هستند که در کاهش زمان آسایش طولی (T_1) نقش دارند و با افزایش شدت سیگنال، تصاویر روشن‌تر در نواحی مورد نظر مشاهده می‌شوند و به‌عنوان عوامل کنتراست مثبت شناخته شده‌اند. گروه دوم نانوذرات سوپراپارامغناطیس (مانند اکسیدهای آهن) هستند که منجر به کاهش زمان آسایش عرضی (T_2) شده و با تضعیف سیگنال‌ها، مناطق تزریق شده تیره‌تر می‌شوند و جزو عوامل کنتراست منفی قرار می‌گیرند. این عوامل کنتراست موجب تغییر در پارامترهای آسایش پروتون‌ها شده و تشخیص دقیق‌تر ساختارهای آناتومیک و ضایعات پاتولوژیک را مهیا می‌کند [۸ و ۹]. یکی از مشکلات مهم فلزات سنگین پارامغناطیس، سمیت آنها در بافت‌های بدن می‌باشد به طوری که یون‌های فلزی به علت دارا بودن الکترون‌های جفت‌نشده، قابلیت پیوند دهی به جایگاه‌های اتصال بخش‌هایی از بدن را دارند. نکته مهم این است که بدن قادر به دفع این فلزات نبوده و به مدت طولانی در بافت‌ها باقی می‌ماند و با عناصر معدنی ضروری بدن وارد رقابت می‌شوند. به‌عنوان مثال، انباشته شدن یون گادولینیوم در غشای سلولی اندام‌هایی مانند ریه، کبد و طحال موجب بروز مسمومیت در ارگان‌ها می‌شوند [۱۰ و ۱۱]. در مقابل، نانوذرات ابرپارامغناطیس عمدتاً از فلزات خالص (مانند آهن، کبالت و نیکل)، آلیاژهای فلزی، اکسیدهای فلزی یا فریت‌ها سنتز می‌شوند. در میان این مواد، نانوذرات اکسید آهن^۱ (IONPs) اهمیت قابل توجهی را در تحقیقات به‌ویژه در تشخیص پزشکی با MRI به خود اختصاص داده‌اند. یکی از پرکاربردترین نانوذرات در تصویربرداری MRI، نانوذرات اکسید آهن ابرپارامغناطیس هستند که ساختار کریستالی آنها متشکل از مگنتیت (Fe_3O_4) یا ماگنیت (γ - Fe_2O_3) است. چون این نانوذرات دارای تنوع در اندازه و پوشش سطحی هستند، خصوصیات فارماکوکینتیک، توزیع

¹ Iron oxide nanoparticles

به روش سنتز هیدروترمال سنتز شدند. نانوذرات فریت کبالت دارای خواص مغناطیسی قوی، پایداری شیمیایی و حرارتی بالا، ساختار کریستالی پایدار، نسبت سطح به حجم زیاد، سمیت پایین، پراکندگی عالی در آب و قیمت ارزان هستند. در این کار، پس از ارزیابی‌های ساختاری، فانتوم‌های مناسب برای تصویربرداری MRI طراحی و تأثیر نانوذرات بر متغیرهای ریلکسیشن T_1 و T_2 ارزیابی شد.

۲- مواد و روش‌ها

مواد مورد استفاده در این پژوهش، دی‌هیدرات کلرید کبالت (II) $(CoCl_2 \cdot 2H_2O)$ ، هگزا هیدرات کلرید آهن $(FeCl_3 \cdot 6H_2O)$ ، تری سدیم سیترات دی‌هیدرات $(Na_3Cit \cdot 2H_2O)$ ، اتانول (C_2H_6O) ۹۹ درصد، سدیم استات $(NaAc)$ و اتیلن‌گلیکول (EG) از شرکت Merck تامین شدند. تمام محلول‌ها با استفاده از آب دی‌یونیزه تهیه شد و سایر مواد شیمیایی و حلال‌ها دارای درجه تجزیه‌ای بودند.

۲-۱- سنتز نانوذرات فریت کبالت با روش هیدروترمال
برای سنتز نانوذرات فریت کبالت ۱ مولار، مقادیر $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (۱،۲۸ گرم)، $NaAc \cdot 3H_2O$ (۲،۶۲۸ گرم)، $CoCl_2 \cdot 2H_2O$ (۰،۰۹۲۸ گرم) و $(CoCl_2 \cdot 2H_2O)$ (۰،۵۶۴ گرم) وزن شدند و در ۳۲ میلی‌لیتر اتیلن‌گلیکول حل شدند و به مدت ۲ ساعت با استیرر همزده شدند. مخلوط حاصل در سیلندر اتوکلاو ریخته شد و به مدت ۱۲ ساعت در کوره با دمای ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد حرارت دید. پس از سپری شدن این مدت، محلول داخل سیلندر به داخل یک بالن انتقال داده شد و ۳ بار با آب مقطر و الکل ۹۹ درصد شسته شد. بعد از آن نمونه به مدت ۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد تا کاملاً خشک شود. در نهایت نانوذرات فریت کبالت تولید شده و خشک شده جمع‌آوری و در داخل یک ظرف شیشه‌ای نگهداری شدند.

زیستی و جذب آنها در بدن متفاوت می‌باشد. از نمونه‌های تجاری این نانوذرات اکسید آهن می‌توان به Feridex، Resovist و Endorem اشاره کرد که برای تشخیص تومورهای کبد و طحال استفاده می‌شوند [۱۴-۱۲]. یکی دیگر از ذراتی که امروزه در تشخیص و درمان تومورها به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است، فریت‌های مغناطیسی هستند. فریت‌ها اکسیدهای فلزی با فرمول عمومی MFe_2O_4 می‌باشند که در آن M یک کاتیون دوظرفیتی مانند Fe^{2+} ، Co^{2+} ، Ni^{2+} ، Mn^{2+} ، Cu^{2+} یا Zn^{2+} می‌باشد. نانوذرات فریت متصل شده به فلزات واسطه (مانند Co، Cu، Ni و Zn) به دلیل خواص کاتالیستی، کاربردهای زیادی در شیمی مواد و واکنش‌های آلی دارند. از طرفی عواملی مانند اندازه، بار سطحی، خواص مغناطیسی، پایداری در محیط‌های آبی و سمیت تعیین کننده اهمیت آنها در حوزه زیست پزشکی و کاربردهای بالینی می‌باشد. در نهایت، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی این نانوذرات، رفتار و سرنوشت آنها را در بدن تعیین می‌کند [۱۵].

در تصویربرداری MRI، نانوذرات مغناطیسی به‌عنوان عامل کنتراست می‌توانند با تغییر سرعت آسایش پروتون‌ها و مقادیر آسایش طولی (T_1) و عرضی (T_2) نقش مهمی داشته باشند. به این صورت که سطح بالای T_1 منجر به کنتراست مثبت مطلوب و سطح بالای T_2 پتانسیل بیشتر مواد مغناطیسی را در ایجاد کنتراست منفی نشان می‌دهد. قابل ذکر است که نانوذرات فریت به دلیل خاصیت مغناطیسی اشباع بالا، به‌عنوان عوامل کنتراست منفی قوی در نظر گرفته می‌شوند. این نانوذرات دارای مقادیر T_2 بالاتری در مقایسه با نانوذرات اکسید آهن سوپرپارامغناطیس تأیید شده توسط FDA هستند. دانشمندان راهکارهای متفاوتی از جمله تغییر مورفولوژی و ترکیب‌بندی فریت‌ها را برای بهبود حساسیت عوامل کنتراست پیشنهاد می‌دهند [۱۶]. با توجه به این ویژگی در این مطالعه، نانوذرات فریت کبالت

۲-۲- ارزیابی و بررسی‌های ساختاری نانوذرات

برای آنالیز خواص نوری و تعیین انرژی باندها از دستگاه طیف‌سنجی مرئی - فرابنفش (UV-Vis) با مدل Shimadzu UV-1700 (ژاپن) استفاده شد. خواص مغناطیسی نانوذرات کبالت در دمای اتاق با دستگاه مغناطیس‌سنجی نمونه ارتعاشی^۱ (VSM) شرکت مگنتیک دقیق کویر (ایران) اندازه‌گیری شد. برای شناسایی گروه‌های عاملی و پیوندهای شیمیایی در نانوذرات کبالت از دستگاه طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز^۲ (FTIR) با مدل S SHIMADZU ۸۵۰۰ (ژاپن) استفاده شد. مورفولوژی سطح و اندازه نانوذرات کبالت با میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی^۳ (FESEM) مدل ZEISS Sigma 300 (آلمان) ثبت شد. تعیین ساختار بلوری و ارزیابی خلوص فازی نانوذرات فریت کبالت با دستگاه پراش‌سنج پرتو ایکس^۴ (XRD) مدل Philips PW 1730/10 (هلند) با استفاده از تابش Cu-K α انجام شد.

۳-۲- بررسی اثر نانوذره بر T_1 و T_2 در MRI

اندازه‌گیری میزان آسایش T_1 و T_2 نانوذرات فریت کبالت در شرایط *in vitro* (فانتوم) از دستگاه MRI با قدرت ۳ تسلا انجام شد. برای این کار، نمونه‌ها در محلول آگار یک درصد با غلظت‌های مختلف آهن (Fe) شامل ۰،۰۰۸، ۰،۰۰۴، ۰،۰۰۲، ۰،۰۰۱ و ۰،۰۰۰۵ میلی‌مولار برای اندازه‌گیری‌های T_1 و T_2 آماده شدند.

۲-۳-۱- محاسبه زمان آسایش طولی T_1

برای محاسبه مقادیر T_1 در نمونه‌های نانوذرات فریت کبالت با غلظت‌های متفاوت یون آهن، ابتدا شدت سیگنال تصاویر T_1 حاصل از تصویربرداری MRI با استفاده از نرم‌افزار ImageJ اندازه‌گیری شد. سپس، تغییرات شدت سیگنال برحسب زمان TR^۵ برای هر غلظت به صورت

جداگانه ترسیم شد. در ادامه، با برازش منحنی داده‌های به‌دست‌آمده به معادله (A)، مقدار T_1 متناظر با هر غلظت محاسبه شد [۱۷]. در این معادله، I نشان‌دهنده شدت سیگنال و I_0 شدت سیگنال در حالت اشباع کامل ثبت شده در تصاویر MRI است.

$$A) I(T_R) = I_0 (1 - e^{-TR/T_1})$$

۲-۳-۲- محاسبه نرخ آسایش طولی r_1

برای تعیین نرخ آسایش طولی r_1 در نمونه‌های نانوذرات فریت کبالت با غلظت‌های مختلف یون آهن، نمودار فریت کبالت با استفاده از معادله (B) ترسیم شد [۱۷]. در این معادله، C غلظت یون آهن در نمونه‌ها، $(1/T_1)_0$ نرخ آسایش عرضی پروتون‌های آب خالص و r_1 شیب خط نمودار است.

$$B) R_1 = (1/T_1)_0 + r_1 C$$

۲-۳-۳- محاسبه زمان آسایش عرضی T_2

برای محاسبه مقادیر T_2 در نمونه‌های نانوذرات فریت کبالت با غلظت‌های متفاوت یون آهن، ابتدا شدت سیگنال تصاویر T_2 حاصل از تصویربرداری MRI با استفاده از نرم‌افزار ImageJ اندازه‌گیری شد. سپس، تغییرات شدت سیگنال برحسب زمان TE برای هر غلظت به صورت جداگانه ترسیم شد. در ادامه، با برازش منحنی داده‌های به‌دست‌آمده به معادله (C)، مقدار T_2 متناظر با هر غلظت محاسبه شد [۱۷]. در این معادله، I_0 نشان‌دهنده شدت اولیه سیگنال و I شدت سیگنال ثبت شده در تصاویر MRI است.

$$C) I(TE) = I_0 e^{-TE/T_2}$$

۲-۳-۴- محاسبه نرخ آسایش عرضی r_2

برای تعیین نرخ آسایش عرضی r_2 در نمونه‌های نانوذرات فریت کبالت با غلظت‌های مختلف یون آهن ابتدا نمودار فریت کبالت برحسب زمان TR^۵ برای هر غلظت به صورت

^۴ X-ray diffraction

^۵ Repetition Time

^۱ Vibrating Sample Magnetometer

^۲ Fourier transform infrared spectroscopy

^۳ Field emission scanning electron microscopy

میلی لیتر) قرار گرفته و تیمار شدند. پس از تیمار، محلول MTT با غلظت ۰،۵ میلی گرم بر میلی لیتر به هر خانه افزوده شد و سلول‌ها به مدت ۳ ساعت دیگر انکوبه شدند. بلورهای فورمازان تشکیل شده با DMSO حل شدند و میزان جذب نوری در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه‌گیری شد.

۳- نتایج

۳-۱- مشخصه یابی نانوذرات

نتایج طیف‌سنجی پراش انرژی اشعه ایکس^۱ (EDX) وجود عناصر O، Fe و Co با درصدهای جرمی به ترتیب ۵۶،۴۷، ۲۷،۸۹ و ۱۵،۶۴ درصد در نانوذرات فریت کبالت تایید می‌کند (شکل a). مورفولوژی ظاهری نانوذرات فریت کبالت با استفاده از تصاویر FESEM بررسی شد. همانطور که مشاهده می‌شود، مورفولوژی نانوذرات فریت کبالت تقریباً کروی شکل بوده و قطر ذرات به طور میانگین حدود ۱۵۲ نانومتر است (شکل b).

استفاده از معادله‌ی (D) محاسبه شد [۱۷]. در این معادله، C غلظت یون آهن در نمونه‌ها و $(1/T_2)$ نرخ آسایش عرضی پروتون‌های آب خالص است.

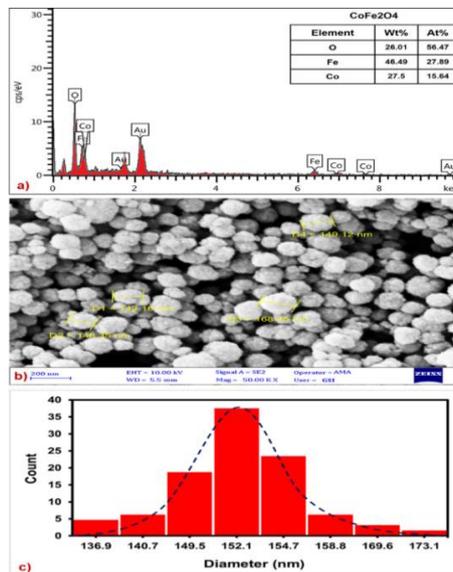
$$D) R_2 = (1/T_2)_0 + r_2C$$

۳-۲- کشت سلول‌های MCF-7 و ارزیابی سمیت

نانوذرات بر سلول‌های MCF-7

سلول‌های MCF-7 (تهیه شده از مؤسسه تحقیقات سرطان معتمد، تهران، ایران) در محیط کشت DMEM/F12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) و ۱ درصد پنی سیلین/استرپتومایسین کشت داده شدند. این سلول‌ها در انکوباتور مرطوب با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد CO_2 نگهداری شدند.

برای ارزیابی سمیت سلولی، ابتدا سلول‌ها با تراکم 10^4 سلول در هر خانه در پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای کاشته و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. سپس، سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت دیگر در معرض غلظت‌های مختلف نانوذرات (۰،۰۱، ۰،۰۲، ۰،۰۴، ۰،۰۶، ۰،۰۸، ۰،۱ و ۰،۲ میلی‌گرم بر



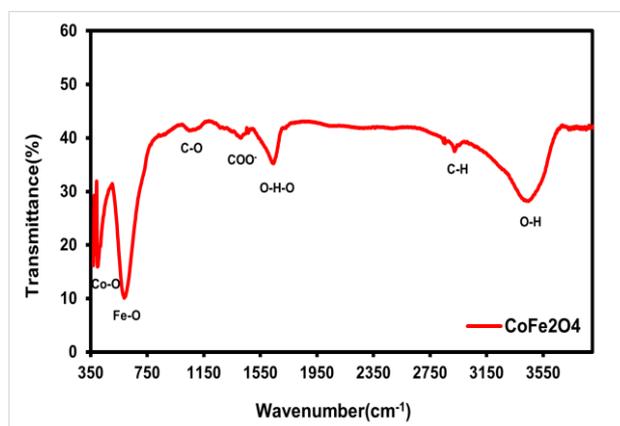
شکل ۱ تصاویر EDX (a)، FESEM (b) و توزیع اندازه نانوذرات $CoFe_2O_4$ مربوط به عکس FESEM نشان داده شده در تصویر (b). تصاویر در دمای محیط (۲۷ درجه سانتی‌گراد) ثبت شده‌اند.

¹ Energy Dispersive X-ray

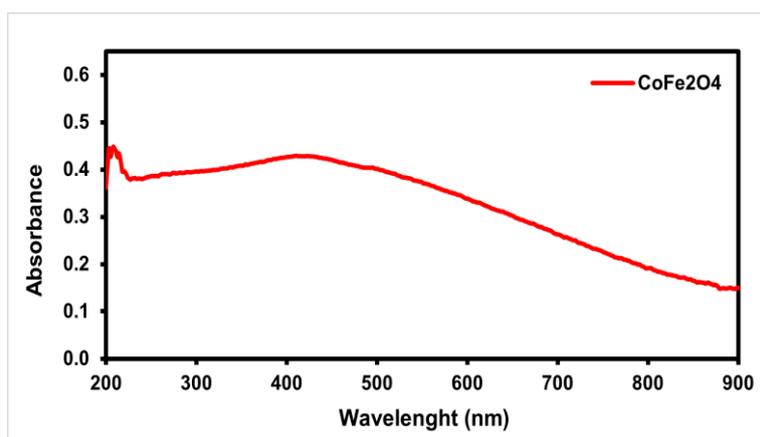
شد. پیک‌های مشاهده شده در این طیف چند پیک مشاهده می‌شود. پیک مشاهده شده در 3448.1 cm^{-1} مربوط به کشش گروه‌های O-H است که ناشی از رطوبت جذب شده یا گروه‌های هیدروکسیل سطحی می‌باشد. پیک در 2925.7 cm^{-1} مربوط به کشش باندهای C-H است که نشان‌دهنده حضور لیگاندهای آلی باقی‌مانده می‌باشد. پیک در 1642.9 cm^{-1} نیز مربوط به خمیدگی مولکول‌های H-O-H و بیانگر وجود آب جذب شده روی سطح نانوذرات فریت کبالت است.

لازم به ذکر است، از آنجایی که روش‌های مبتنی بر میکروسکوپ الکترونی، مانند SEM، TEM و FESEM، نسبت به روش پراکندگی نور دینامیکی^۱ (DLS) که بر اساس اندازه شعاع آب‌پوشی ذرات عمل می‌کند دقت بالاتری دارند. بنابراین، در شکل ۱، توزیع اندازه ذرات فریت کبالت بر اساس نتایج حاصل از آنالیز FESEM گزارش شده است.

طیف FTIR (تبدیل فوریه مادون قرمز) از نانوذرات CoFe_2O_4 سنتز شده در بازه 4000 تا 370 cm^{-1} آنالیز



شکل ۲ طیف سنجی FTIR نانوذرات CoFe_2O_4 . نمونه به صورت قرص KBr تهیه شد و طیف آن در دمای محیط (27 درجه سانتی‌گراد) ثبت شد.



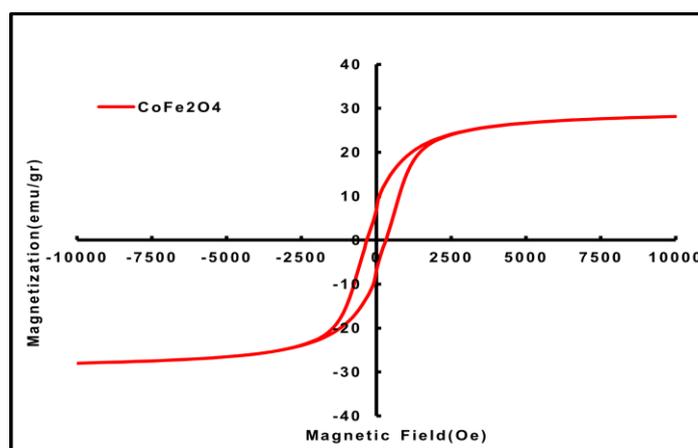
شکل ۳ نتایج تحلیل UV برای نانوذرات CoFe_2O_4 . طیف در گستره 200 تا 900 نانومتر و در دمای محیط (27 درجه سانتی‌گراد) ثبت شد.

¹ Dynamic Light Scattering

خاصیت مغناطیسی نانوذرات فریت کبالت در محدوده میدانی از 10000 Oe تا $+10000$ بررسی شد که مغناطیس اشباع با عدد 28.18 emu g^{-1} را نشان داد. این مقدار نشان‌دهنده‌ی رفتار فرومغناطیسی قابل توجه نانوذرات و قابلیت آنها در پاسخ‌دهی مؤثر به میدان مغناطیسی خارجی است (شکل ۴). لازم به ذکر است، بر اساس مطالعات پیشین، مقادیر M_s در محدوده حدود 20 تا 30 emu/g برای نانوذرات فریت کبالت با اندازه نانومتری، برای ایجاد کنتراست مناسب در تصویربرداری تشدید مغناطیسی نوع T_2 کافی است [۱۹ و ۱۸]. هرچند این مقدار کمتر از M_s معمولاً گزارش شده برای SPIONها با اندازه بزرگتر (حدود $80-60\text{ emu/g}$) است، اما ویژگی‌هایی همچون اندازه ذره کوچک‌تر، پایداری شیمیایی بالاتر و توزیع زیستی مطلوب موجب کارایی بیشتر در برخی کاربردهای زیست‌پزشکی می‌شود. گزارش‌های اخیر نیز نشان داده‌اند که حتی نانوذرات فریت کبالت با M_s متوسط می‌توانند کاهش سیگنال مؤثر در تصاویر T_2 ایجاد کنند [۲۰]. در نتیجه، مقدار M_s به‌دست‌آمده در این مطالعه نیز در محدوده مناسب برای کاربری به‌عنوان عامل کنتراست T_2 ارزیابی می‌شود.

پیک در 1410.9 cm^{-1} و 1047.6 cm^{-1} می‌تواند به ارتعاشات خمشی گروه‌های $C-O$ ، $C-O-H$ و یا باقی مانده‌ی یون‌های نیترات یا کربنات در محصول نهایی مربوط باشد. پیک در 588.02 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات پیوند $Fe-O$ در سایت‌های تتراهدرال ساختار اسپینل $CoFe_2O_4$ است. پیک در 402.1 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات پیوند $Co-O$ در سایت‌های اکتاهدرال ساختار اسپینل $CoFe_2O_4$ است. لازم به ذکر است، وجود پیک‌های مشخص در نواحی 588 cm^{-1} و 402 به وضوح تشکیل ساختار اسپینل $CoFe_2O_4$ را تأیید می‌کند (شکل ۲).

طبق تحلیل UV-vis برای $CoFe_2O_4$ ، پیکی در ناحیه 288 نانومتر مشاهده شد که عمدتاً مربوط به انتقالات باربین یون‌های فلزی Co^{2+} و Fe^{3+} و یون‌های اکسیژن O^{2-} است. این انتقالات به دلیل جابه‌جایی الکترون‌ها بین اوربیتال‌های فلزی و اکسیژن در ساختار اسپینل ایجاد می‌شود. در ناحیه مرئی طیف (410 و 495 نانومتر)، جذب‌هایی مشاهده شد که می‌تواند به انتقالات $d-d$ یون‌های فلزی Co^{2+} و Fe^{3+} مربوط باشد. این انتقالات که معمولاً ضعیف‌تر و پهن‌تر از انتقالات بار هستند، نقش مهمی در خواص مغناطیسی و نوری $CoFe_2O_4$ ایفا می‌کنند (شکل ۳).



شکل ۴ آنالیز VSM از نانوذرات $CoFe_2O_4$. طیف در گستره 10000 Oe تا $+10000$ اندازه‌گیری در دمای محیط (27 درجه سانتی‌گراد) انجام شد.

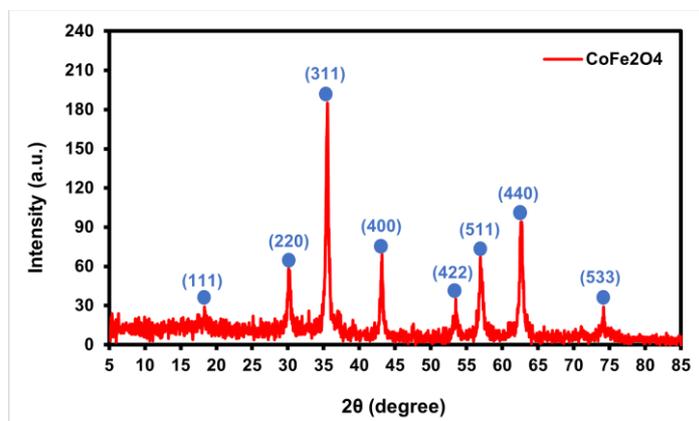
برای شناسایی فاز تشکیل شده و بررسی ساختار کریستالی نانوذرات CoFe_2O_4 ، آزمون پراش پرتو ایکس (XRD) انجام شد. نتایج به دست آمده در بازه زاویه‌ای 2θ بین 10° تا 80° درجه، پیک‌های مشخصی را نشان داد که با الگوی استاندارد فریت کبالت (JCPDS 22-1086) با ساختار اسپینل مطابقت داشت. پیک‌های اصلی مشاهده شده در زاویه‌های حدودی 18.2° ، 30.1° ، 35.5° ، 43.1° ، 53.5° ، 56.92° ، 62.76° و 74.36° درجه مربوط به صفحات بلوری 111 ، 220 ، 311 ، 400 ، 422 ، 440 ، 511 و 533 هستند. پیک در 111 نمایانگر چیدمان سه‌بعدی اتم‌ها در زاویه ابتدایی و شروع تشکیل فاز اسپینل است که به بلورینگی و همگن بودن ساختار اشاره دارد. پیک در 220 اطلاعاتی درباره فاصله‌های اتمی و نظم بلوری ارائه می‌دهد. پیک در 311 مهم‌ترین و شاخص‌ترین صفحه در فریت‌ها و اسپینل‌ها می‌باشد. شدت بالای این پیک نشانگر بلورینگی خوب و تشکیل ساختار اسپینل صحیح است. پیک در 400 به صورت واضح دیده شد و بیانگر تقارن بالای شبکه است. حضور آن نشان‌دهنده کیفیت بالای شبکه کریستالی می‌باشد. پیک در 422 به معنی نظم کریستالی مناسب در راستای ترکیبی است. شدت آن وابسته به اندازه نانوذرات و کیفیت بلور بوده و وجودش

به منزله تأیید اضافی برای تشکیل ساختار اسپینل است. پیک در 440 تأییدکننده ساختار بلوری منظم و بدون ناخالصی در ابعاد کوچک است. پیک در 511 به بررسی جزئیات ساختار و ریزساختار کمک می‌کند. شدت آن معمولاً متوسط بوده و می‌تواند تحت تاثیر اندازه ذرات و تنش‌های داخلی قرار گیرد. پیک در 533 در نواحی زاویه‌ای بالا قرار دارد و نشانه‌ی وجود نظم بلند برد در ساختار بلور است. اگرچه شدت آن پایین است، اما در بررسی دقیق‌تر ساختار و کیفیت بلوری مورد استفاده قرار می‌گیرد. پیک غالب در موقعیت $35.5^\circ \approx 2\theta$ در صفحه بلوری 311 ظاهر شده است که یکی از شاخص‌ترین پیک‌های ساختار اسپینل است (شکل ۵).

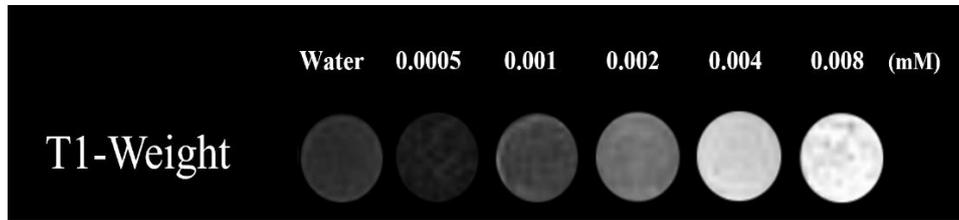
۳-۲- اثر نانوذرات فریت کبالت بر T_1 در MRI و

محاسبه زمان و نرخ آسایش طولی

در تصاویر MRI با وزن T_1 ، افزایش غلظت آهن باعث افزایش شدت سیگنال و روشن‌تر شدن تصاویر شد. این نتایج نشان می‌دهد که نانوذرات فریت کبالت به عنوان عوامل کنتراست مثبت عمل کرده و به طور مؤثری زمان آسایش طولی (T_1) پروتون‌های آب را کاهش می‌دهند (شکل ۶).



شکل ۵ آنالیز طیف XRD از نانوذرات CoFe_2O_4 تحت تابش $\text{Cu-K}\alpha$. اندازه‌گیری در دمای محیط (27°C درجه سانتی‌گراد) انجام شد.



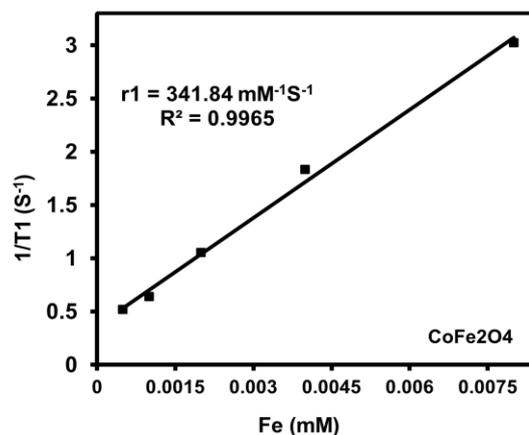
شکل ۷ تصویر MRI وزن T_1 از غلظت‌های مختلف آهن در نانوذرات CoFe_2O_4 تحت میدان مغناطیسی ۳ تسلا در دمای محیط (۲۷ درجه سانتی‌گراد).

همین غلظت‌ها کنتراست معناداری نسبت به زمینه مشاهده نشد.

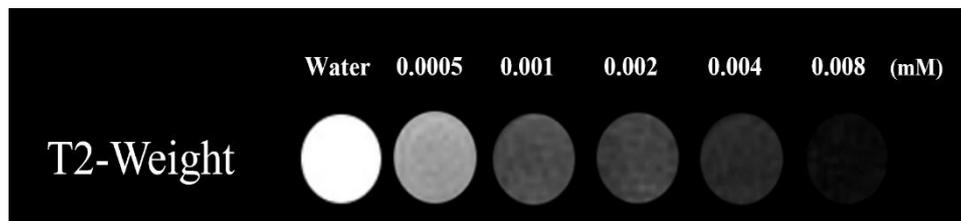
۳-۳- اثر نانوذرات فریت کبالت بر T_2 در MRI و محاسبه زمان و نرخ آسایش عرضی

در تصاویر MRI با وزن T_2 ، افزایش غلظت آهن در نمونه‌ها موجب کاهش شدت سیگنال و تاریک‌تر شدن تصویر می‌شود. این امر نشان می‌دهد که نانوذرات فریت کبالت به‌عنوان عوامل کنتراست منفی عمل کرده و زمان آسایش عرضی (T_2) پروتون‌های آب را به‌طور مؤثری کاهش می‌دهند (شکل ۸).

برای محاسبه مقادیر T_1 برای نمونه‌های با غلظت‌های مختلف آهن (۰،۰۰۰۵، ۰،۰۰۰۱، ۰،۰۰۰۲، ۰،۰۰۰۴، ۰،۰۰۰۸ میلی‌مولار) از معادله A استفاده و مقادیر T_1 به ترتیب ۱،۹۴، ۱،۱۲، ۰،۸۳، ۰،۶۸ و ۰،۵۶ محاسبه شد. برای محاسبه نرخ آسایش عرضی (r_1)، نمودار $1/T_1$ بر حسب غلظت‌های مختلف آهن ترسیم و شیب نمودار که معادل با r_1 است برابر با $341.84 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ محاسبه شد (شکل ۷). لازم به ذکر است، برای کنترل مثبت، از داروی تجاری Dotarem (Gd-DOTA) که حاوی یون‌های گادولینیوم است استفاده شد. فانتوم‌های آگار این دارو در غلظت‌هایی مشابه نانوذرات سنتز شده آماده شد، اما در



شکل ۸ نرخ آسایش طولی (r_1) بر حسب غلظت‌های مختلف آهن در نانوذرات CoFe_2O_4 تحت میدان مغناطیسی ۳ تسلا در دمای محیط (۲۷ درجه سانتی‌گراد).



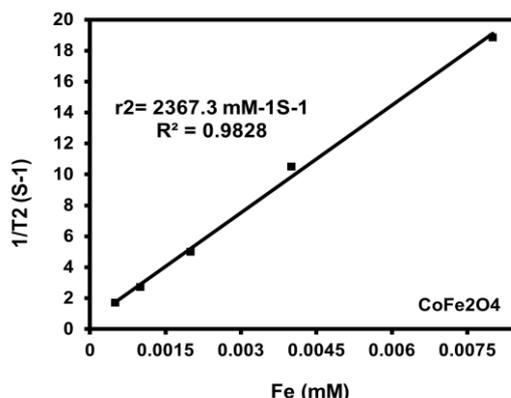
شکل ۸ تصویر MRI وزن T_2 از غلظت‌های مختلف آهن در نانوذرات $CoFe_2O_4$ تحت میدان مغناطیسی ۳ تسلا در دمای محیط (۲۷ درجه سانتی‌گراد).

ارزیابی شود. همانطور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است، تیمار سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌های مختلف نانوذرات (۰٫۲ تا ۰٫۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) منجر به کاهش زنده‌مانی سلولی در غلظت‌های بالاتر از ۰٫۲ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر شد. مقدار IC_{50} محاسبه شده برابر با ۰٫۳۰۶۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بود. طبق نتایج به دست آمده انتظار می‌رود که با هدفمند کردن نانوذرات سنتز شده توسط عوامل هدفمند کننده‌ای مانند فولیک اسید، که تمایل بالایی برای اتصال به گیرنده‌های فولیک اسید بیش‌بش بیان شده بر سطح بسیاری از سلول‌های سرطانی دارند، بتوان از آنها به‌عنوان نانوذرات ترانسوستیک هدفمند استفاده کرد.

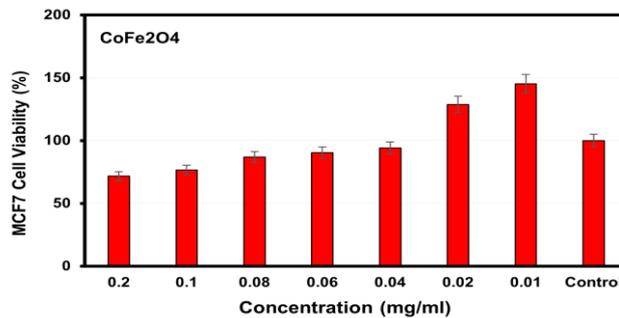
برای محاسبه مقادیر T_2 برای نمونه‌های با غلظت‌های مختلف آهن (۰٫۰۰۰۵، ۰٫۰۰۰۱، ۰٫۰۰۰۲، ۰٫۰۰۰۴، ۰٫۰۰۰۸) میلی‌مولار) از معادله C استفاده شد و مقادیر T_2 به ترتیب ۱۸۸۵، ۱۰۰۵، ۵۰۰۳، ۲۰۷۱ و ۱۰۶۹ محاسبه شد. برای محاسبه نرخ آسایش عرضی (r_2)، نمودار $1/T_2$ (S^{-1}) بر حسب غلظت‌های مختلف آهن ترسیم و شیب نمودار که معادل با r_2 است برابر با $2367.3 \text{ mM}^{-1}S^{-1}$ محاسبه شد (شکل ۹).

۳-۴- بررسی اثر سمیت نانوذرات فریت کبالت

در این مطالعه، آزمون زیست‌سازگاری با روش MTT بر روی رده سلولی سرطان پستان انسانی (MCF 7) انجام شد تا اثر نانوذرات $CoFe_2O_4$ بر زنده‌مانی سلول‌ها



شکل ۹ نرخ آسایش طولی (r_2) بر حسب غلظت‌های مختلف آهن در نانوذرات $CoFe_2O_4$ تحت میدان مغناطیسی ۳ تسلا در دمای محیط (۲۷ درجه سانتی‌گراد).



شکل ۱۰ آنالیز MTT برای بررسی اثر سمیت نانوذرات CoFe₂O₄ در رنج غلظتی ۰،۲ تا ۰،۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر بعد از ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد تحت اتمسفر CO₂.

داده می شوند. از سویی، سطح نانوذرات فریت را می توان با مولکول های مختلف (مانند آنتی بادی ها، پپتیدها و غیره) عامل دار کرد تا بافت ها یا سلول های خاص را مورد هدف قرار داد. این قابلیت، امکان تصویربرداری مولکولی با MRI را مهیا می کند و باعث افزایش در دقت تشخیص بیماری ها می شود. نانوذرات فریت می توانند تصویربرداری تشخیصی را با کاربردهای درمانی ترکیب کنند. به عنوان مثال، می توان از آنها برای هایپرترمیای مغناطیسی (از بین بردن سلول های سرطانی با گرم کردن) یا به عنوان حامل دارو استفاده کرد، در حالی که همزمان کنتراست MRI را نیز فراهم می کنند. ویژگی های مغناطیسی نانوذرات فریت، از جمله مغناطش اشباع و وادارندگی، را می توان با تنظیم ترکیب و اندازه آنها بهینه سازی کرد تا برای کاربردهای خاص MRI مناسب باشند. همچنین، در مقایسه با برخی عوامل کنتراست متداول، مانند عوامل مبتنی بر گادولینیوم، نانوذرات فریت به ویژه در مورد آزادسازی یون های فلزی آزاد خطر سمیت کمتری دارند [۲۴ و ۲۵]. در این مطالعه، نانوذرات فریت کبالت CoFe₂O₄ با استفاده از روش سنتز هیدروترومال تولید شدند. لازم به ذکر است، روش هیدروترومال به دلیل توانایی بالای آن در تولید نانوذرات با بلورینگی بالا، توزیع اندازه یکنواخت و کنترل دقیق شکل و فاز محصول انتخاب شد. این شرایط تحت فشار و دمای

این راهبرد موجب تجمع انتخابی نانوذرات در بافت توموری و افزایش اثر درمانی و حساسیت و ویژگی تصاویر MRI خواهد شد، که می تواند منجر به تشخیص زودهنگام و دقیق تر سرطان شود. این یافته ها با گزارش های پیشین که سمیت CoFe₂O₄ را وابسته به غلظت و زمان تیمار دانسته اند همخوانی دارد [۲۱ و ۲۲].

۴- بحث

نانوذرات فریت به عنوان عوامل کنتراست MRI دارای مزیت های متفاوتی مانند حساسیت بهبودیافته، زیست سازگاری و قابلیت عملکردی شدن برای تصویربرداری هدفمند هستند. به ویژه این نانوذرات می توانند به عنوان عوامل کنتراست منفی (وزن دهی T₂) عمل کنند که زمان آرامش T₂ مولکول های آب مجاور را کاهش داده و نواحی تیره تر در تصاویر MRI را ایجاد می کنند. این خاصیت می تواند به بهبود تصویربرداری مطلوب از بافت های خاص یا ناهنجاری ها کمک کند [۲۳]. نانوذرات فریت می توانند به طور قابل توجهی سیگنال MRI با وزن دهی T₂ را تقویت کند و به عنوان عوامل کنتراست منفی مؤثر عمل کنند. بسیاری از نانوذرات فریت، مانند نانوذرات اکسید آهن یا فریت منگنز، زیست سازگار بوده و می توانند به صورت ایمن در سیستم های بیولوژیکی استفاده شوند، به ویژه هنگامی که با پلیمرهای محافظ مانند کیتوزان پوشش

قابل کنترل حاصل شده و معمولاً نیازی به عملیات حرارتی پس از سنتز ندارد. در مقایسه، روش هم رسوبی اگرچه ساده و اقتصادی است، اما غالباً با مشکلاتی مانند تجمع ذرات، پراکندگی اندازه زیاد و نیاز به حرارت‌دهی پس از سنتز مواجه است که می‌تواند خواص نهایی را تغییر دهد [۲۶]. روش سل-ژل نیز قابلیت تولید نانوذرات یکنواخت را فراهم می‌کند، اما فرایندی پیچیده‌تر دارد، نیازمند چندین مرحله حرارت‌دهی است و معمولاً باقی مانده‌های آلی در محصول دیده می‌شود که باید حذف شوند [۲۷]. مطالعات اخیر برتری روش هیدروترمال را در کنترل مورفولوژی و خلوص فازی در مقایسه با این روش‌ها تأیید کرده‌اند [۲۷ و ۲۸]. با توجه به این مزایا و هدف کاربردی پژوهش حاضر، روش هیدروترمال به‌عنوان مناسب‌ترین رویکرد برای سنتز انتخاب شد. پس از انجام ارزیابی‌های ساختاری، فانتوم‌های مناسب برای مطالعات تصویربرداری MRI طراحی شدند و تأثیر این نانوذرات بر متغیرهای زمان‌های آسایش T_1 و T_2 به‌طور جداگانه مورد آنالیز قرار گرفتند. مشخصه‌یابی‌ها وجود عناصر اصلی را در نانوذرات فریت کبالت تأیید کرد. مورفولوژی کروی شکل ذرات با میانگین اندازه ۱۵۲ نانومتر به دست آمد. در طیف سنجی FTIR ارتعاش‌های Fe-O و Co-O در سایت‌های اکتاهدرال و تتراهدرال تأیید شد که نشان‌دهنده تشکیل ساختار اسپینل نانوذرات فریت کبالت بود. در تصاویر MRI با وزن T_1 ، افزایش غلظت آهن باعث افزایش شدت سیگنال و روشن‌تر شدن تصاویر می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که نانوذرات فریت کبالت به‌عنوان عوامل کنتراست مثبت عمل کرده و به‌طور مؤثری زمان آسایش طولی (T_1) پروتون‌های آب را کاهش می‌دهند. طبق این نتایج می‌توان نتیجه گرفت که نانوذرات فریت کبالت قابلیت استفاده به‌عنوان عوامل کنتراست دوگانه برای تصاویر MRI با وزن‌های T_1 و T_2 را دارند. بنابراین، نانوذرات $CoFe_2O_4$ با ساختار اسپینل، خواص مغناطیسی

مطلوب و عملکرد دوگانه در MRI، گزینه‌ای امیدوارکننده برای کاربردهای هدفمند می‌باشند. در سال‌های اخیر، تحقیقات درباره استفاده از نانوذرات فریت به‌عنوان عوامل کنتراست T_2 ، پتانسیل کاربردی بالایی در تصویربرداری MRI را نشان داده است. در مطالعه قاسمیان و همکارانش، نانوذرات مغناطیسی $Co_{0.5}Zn_{0.5}Fe_2O_4$ و $Co_{0.5}Zn_{0.5}Fe_2O_4$ -DMSA و CZF -MNP و CZF -MNP به‌عنوان عوامل کنتراست تصویربرداری MRI مورد بررسی قرار گرفتند. نانوذرات فریت کبالت-روی و پوشش مناسب آنها (DMSA) بر روی رده سلولی سرطان پروستات (DU145, PC3) بررسی شدند. تصاویر MRI با وزن‌دهی T_2 نشان داد که شدت سیگنال نانوذرات بدون پوشش و پوشش‌دار با افزایش غلظت نانوذرات آب بهبود یافته بود. مقادیر آسایش‌پذیری T_2 برای نانوذرات بدون پوشش و پوشش‌دار به ترتیب ۸۸،۶۶ و ۲۸،۸۰ ms^{-1} اندازه‌گیری شد. آنها نتیجه گرفتند که نانوذرات بدون پوشش و پوشش‌دار هر دو به‌عنوان عوامل کنتراست تصویربرداری MRI با وزن‌دهی T_2 مناسب هستند [۲۹]. در مطالعه دیگری، پتانسیل استفاده از نانوذرات $CoFe_2O_4$ به‌عنوان عامل کنتراست در تصویربرداری MRI مورد بررسی قرار گرفت. نانوذرات $CoFe_2O_4$ با روش هم رسوبی سنتز و با تکنیک‌های EDX, FTIR, XRD, TEM و VSM مشخصه‌یابی شدند. مقادیر ریلکسیویته T_1 و T_2 با استفاده از میدان مغناطیسی ۱،۵ تسلا محاسبه شد. همچنین، سمیت سلولی نانوذرات با آزمون MTT ارزیابی شد. در نهایت، غلظت بهینه نانوذرات برای کاربردهای MRI از طریق تحلیل تصاویر وزنی T_2 فانتوم‌های سلولی تعیین شد. نتایج نشان داد که نانوذرات $CoFe_2O_4$ با اندازه متوسط پایدار ۱۰،۶۶ نانومتر دارای مقادیر ریلکسیویته $r_2/r_1=51$ و نسبت $r_2=58,6$ ms^{-1} هستند. غلظت بهینه نانوذرات برای تصویربرداری MRI، ۰،۱۵۴ میلی‌مولار بود. آنها نتیجه گرفتند که نانوذرات $CoFe_2O_4$

گزینه‌های امیدوارکننده برای توسعه عوامل کنتراست هوشمند در تصویربرداری MRI هستند [۳۱]. لازم به ذکر است، ریلکسیویته نانوذررات CoFe_2O_4 سنتز شده در این کار با نانوذررات مغناطیسی دیگر مقایسه شدند (جدول ۱). مطابق جدول مقایسه‌ای که حاوی مقادیر r_2/r_1 و نسبت r_2/r_1 است، مقادیر آسایش‌های عرضی و طولی نانوذرره فریت کبالت سنتز شده در این کار از سایر نانوذررات بالاتر است. مقادیر بالای r_2 و r_1 را می‌توان به گشتاور مغناطیسی مؤثر قوی هسته CoFe_2O_4 نسبت داد. بنابراین، می‌توان گفت در مطالعه حاضر، نانوذررات CoFe_2O_4 سنتز شده به روش هیدروترمال با دارا بودن ساختار اسپینل خالص، خواص مغناطیسی بهینه و ریلکسیویته بالا، گزینه‌ای ایده‌آل برای کاربردهای پیشرفته تصویربرداری MRI با خاصیت رزونانس مغناطیس دوگانه محسوب می‌شوند. این نتایج راه را برای توسعه عوامل کنتراست هوشمند با قابلیت استفاده همزمان در تشخیص و درمان (حوزه ترانوستیک) مهیا می‌کند.

به‌دلیل دارا بودن مقدار بالای نسبت r_2/r_1 می‌توانند به عنوان یک عامل کنتراست وزنی T_2 مناسب مطرح با شد. این ویژگی همراه با خواص ابرپارامغناطیس و زیست سازگاری مناسب، پتانسیل بالایی برای کاربردهای ترکیبی تشخیصی-درمانی (ترانوستیک) نشان داد [۳۰]. در مطالعه دیگری، نانوذررات CoFe_2O_4 دوپ شده با روی $(\text{Zn}_{0.5}\text{Co}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4)$ با پوشش دکسترین به روش هم‌رسوبی سنتز شدند و مورفولوژی، اندازه، ساختار و خواص مغناطیسی آن‌ها بررسی شد. این نانوذررات دارای رفتار ابرپارامغناطیس با اندازه متوسط ۳۰۹ نانومتر (بر اساس تصاویر میکرو سکوپ الکترونی عبوری، $n=200$) بودند. همچنین، نانوذررات سنتز شده به‌طور مؤثری کنتراست تصاویر را در هر دو حالت وزندهی T_2 و T_2 افزایش دادند. این خصوصیت همراه با اندازه کوچک و پایداری مناسب، پتانسیل بالایی را برای کاربردهای تشخیصی در MRI ارائه کرد. این مطالعه نشان داد که نانوذررات $\text{Zn}_{0.5}\text{Co}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$ پوشش دار شده با دکسترین

جدول ۱ مقایسه نانوذررات فریت کبالت سنتز شده با سایر نانوذررات مغناطیسی

نانوذررات	$r_1(\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1})$	$r_2(\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1})$	r_2/r_1	منابع
MnFe_2O_4	۱۸۰.۶	۲۲۷.۶	۱۲.۲	[۲۵]
CoFe_2O_4	۶.۳	۳۹۲.۵	۶۲.۳	[۲۵]
Fe_3O_4	۱۱.۱	۲۵۵.۹	۲۳.۱	[۲۵]
CoFe_2O_4	۱.۱۵	۵۸	۵۱	[۳۰]
$\text{Co}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$	۱.۴۹۰	۸۸.۴۶	۵۹.۳	[۲۹]
$\text{Co}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4\text{-DMSA}$	۰.۵۷۷	۲۸.۸	۵۰	[۲۹]
CoFe_2O_4	۳۴۱.۸۴	۲۳۶۷.۳	۷	این مطالعه

and practice: Springer Science & Business Media.

[3] Duran, C., Sobieszczyk, P. S., & Rybicki, F. J. (2013). Chapter 13 - Magnetic Resonance Imaging. In M. A. Creager, J. A. Beckman, & J. Loscalzo (Eds.), *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Second Edition)* (pp. 166-183). Philadelphia: W.B. Saunders.

۵- منابع

- [1] Kabasawa, H. (2022). MR Imaging in the 21st Century: Technical Innovation over the First Two Decades. *Magn Reson Med Sci*, 21(1), 71-82.
- [2] Vlaardingerbroek, M. T., & Boer, J. A. (2013). Magnetic resonance imaging: theory

- hydroxyapatite nanoparticles as an agent for magnetic and nuclear in vivo imaging. *Acta Biomater*, 73, 458-469.
- [15] Yang, L., Sun, C., Lin, H., Gong, X., Zhou, T., Deng, W.-T., . . . Gao, J. (2019). Sensitive contrast-enhanced magnetic resonance imaging of orthotopic and metastatic hepatic tumors by ultralow doses of zinc ferrite octapods. *Chemistry of Materials*, 31(4), 1381-1390.
- [16] Casula, M. F., Corrias, A., Arosio, P., Lascialfari, A., Sen, T., Floris, P., & Bruce, I. J. (2011). Design of water-based ferrofluids as contrast agents for magnetic resonance imaging. *Journal of colloid and interface science*, 357(1), 50-55 .
- [17] Haacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R., Venkatesan, R. (2014) *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. 2nd ed. *Wiley-Blackwell, Oxford*, pp 145–155.
- [18] Arshad, J. M., Raza, W., Amin, N., Nadeem, K., Arshad, M. I., & Khan, M. A. (2021). Synthesis and characterization of cobalt ferrites as MRI contrast agent. *Materials Today: Proceedings*, 47, S50-S54.
- [19] Nasrin, S., Chowdhury, F. U. Z., Hossen, M. M., Islam, A., Kumar, A., & Hoque, S. M. (2022). Study of the suitability of manganese-substituted cobalt ferrites nanoparticles as MRI contrast agent and treatment by employing hyperthermia temperature. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 564, 170065.
- [20] Ahmad, S. I. (2022). Nano cobalt ferrites: Doping, Structural, Low-temperature, and room temperature magnetic and dielectric properties—A comprehensive review. *Journal of Magnetism and magnetic materials*, 562, 169840.
- [21] Chandekar, K. V., Shkir, M., Alshahrani, T., Ibrahim, E. H., Kilany, M., Ahmad, Z., ... & Kaushik, A. (2021). One-spot fabrication and in-vivo toxicity evaluation of core-shell magnetic nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, 122, 111898.
- [22] Ansari, S. M., Bhor, R. D., Pai, K. R., Sen, D., Mazumder, S., Ghosh, K., ... & Ramana, C. V. (2017). Cobalt nanoparticles for biomedical applications: Facile synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity behavior and biocompatibility. *Applied Surface Science*, 414, 171-187.
- [4] Huk, W. J., & Gademann, G. (1984). Magnetic resonance imaging (MRI): method and early clinical experiences in diseases of the central nervous system. *Neurosurg Rev*, 7(4), 259-280.
- [5] Schira, M. M., Isherwood, Z. J., Kassem, M. S., Barth, M., Shaw, T. B., Roberts, M. M., & Paxinos, G. (2023). HumanBrainAtlas: an in vivo MRI dataset for detailed segmentations. *Brain Struct Funct*, 228(8), 1849-1863.
- [6] Pai, A., Shetty, R., Hodis, B., & Chowdhury, Y. S. (2023). *Magnetic resonance imaging physics* [StatPearls] [Internet]: StatPearls Publishing.
- [7] Caschera, L., Lazzara, A., Piergallini, L., Ricci, D., Tuscano, B., & Vanzulli, A. (2016). Contrast agents in diagnostic imaging: Present and future. *Pharmacological research*, 110, 65-75 .
- [8] Shokrollahi, H. (2013). Contrast agents for MRI. *Materials Science and Engineering: C*, 33(8), 4485-4497
- [9] Jang, W.-D., Selim, K. K., Lee, C.-H., & Kang, I.-K. (2009). Bioinspired application of dendrimers: from bio-mimicry to biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 34(1), 1-23.
- [10] Park, J. Y., Baek, M. J., Choi, E. S., Woo, S., Kim, J. H., Kim, T. J., . . . Lee, G. H. (2009). Paramagnetic ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles as advanced T1 MRI contrast agent: account for large longitudinal relaxivity, optimal particle diameter, and in vivo T1 MR images. *ACS Nano*, 3(11), 3663-3669.
- [11] Faucher, L., Tremblay, M., Lagueux, J., Gossuin, Y., & Fortin, M. A. (2012). Rapid synthesis of PEGylated ultrasmall gadolinium oxide nanoparticles for cell labeling and tracking with MRI. *ACS Appl Mater Interfaces*, 4(9), 4506-4515.
- [12] Mittal, A., Roy, I., & Gandhi, S. (2022). Magnetic Nanoparticles: An Overview for Biomedical Applications. *Magnetochemistry*, 8(9), 107 .
- [13] Lu, C. H., & Hsiao, J. K. (2023). Diagnostic and therapeutic roles of iron oxide nanoparticles in biomedicine. *Tzu Chi Med J*, 35(1), 11-17.
- [14] Adamiano, A., Iafisco, M., Sandri, M., Basini, M., Arosio, P., Canu, T., . . . Tampieri, A. (2018). On the use of superparamagnetic

- [28] Tazim, T. Q., Kawsar, M., Hossain, M. S., Bahadur, N. M., & Ahmed, S. (2025). Hydrothermal synthesis of nano-metal oxides for structural modification: A review. *Next Nanotechnology*, 7, 100167.
- [29] Ghasemian, Z., Shahbazi-Gahrouei, D., & Manouchehri, S. (2015). Cobalt Zinc Ferrite Nanoparticles as a Potential Magnetic Resonance Imaging Agent: An In vitro Study. *Avicenna J Med Biotechnol*, 7(2), 64-68 .
- [30] Mohammadi, Z., Attaran, N., Sazgarnia, A., Shaegh, S. A. M., & Montazerabadi, A. (2020). Superparamagnetic cobalt ferrite nanoparticles as T(2) contrast agent in MRI: in vitro study. *IET Nanobiotechnol*, 14(5), 396-404.
- [31] Sattarahmady, N., Zare, T., Mehdizadeh, A. R., Azarpira, N., Heidari, M., Lotfi, M., & Heli, H. (2015). Dextrin-coated zinc substituted cobalt-ferrite nanoparticles as an MRI contrast agent: In vitro and in vivo imaging studies. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 129, 15-20.
- [23] Shultz, M., Calvin, S., Fatouros, P., Morrison, S., & Carpenter, E. (2007). Enhanced ferrite nanoparticles as MRI contrast agents. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311, 464-468.
- [24] Avasthi, A., Caro, C., Pozo-Torres, E., Leal, M. P., & García-Martín, M. L. (2020). Magnetic Nanoparticles as MRI Contrast Agents. *Top Curr Chem (Cham)*, 378(3), 40.
- [25] Amiri, S., & Shokrollahi, H. (2013). The role of cobalt ferrite magnetic nanoparticles in medical science. *Materials Science and Engineering: C*, 33(1), 1-8.
- [26] Kumar, A., & Gangawane, K. M. (2022). Synthesis and effect on the surface morphology & magnetic properties of ferrimagnetic nanoparticles by different wet chemical synthesis methods. *Powder Technology*, 410, 117867
- [27] Vinukonda, A., Bolledla, N., Jadi, R. K., Chinthala, R., & Devadasu, V. R. (2025). Synthesis of nanoparticles using advanced techniques. *Next Nanotechnology*, 8, 100169.

Synthesis and Evaluation of Cobalt Ferrite Nanoparticles with Dual MRI Contrast Properties

Mehdi Abdollahzadeh Parsa¹, Fereshteh Rahmati^{2*}, Fatemeh Molaabasi^{3*}, Saman Hosseinkhani⁴

1. Ph.D. candidate in Biochemistry, Department of Biochemistry, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Assistant professor of Biochemistry, Department of Biochemistry, NT.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

3. Assistant professor of Chemistry, Medical Nanotechnology Group, Department of Interdisciplinary Technologies, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran 1517964311, Iran

4. Professor of Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

fereshtehrahmati12345@iau.ac.ir

Receipt: 2025/08/29

Accepted: 2025/09/15

Abstract

Ferrite nanoparticles have shown an important role in enhancing magnetic resonance imaging (MRI) as contrast agent because of their unique magnetic properties and potential to modulate water proton relaxation times. Their superparamagnetic characterizations and biocompatibility provide high-sensitivity and high-precision imaging. In our study, cobalt ferrite nanoparticles (CoFe_2O_4) were synthesized using the hydrothermal method and their structural characterizations were investigated. Following phantom preparation, their effects on T_1 and T_2 in MRI were estimated. Elemental analysis (EDX) indicated that the nanoparticles comprised O (56.47%), Fe (27.89%), and Co (15.67%). The mean particle diameter was approximately 152 nm.

FTIR spectroscopy revealed characteristic Fe–O and Co–O vibrational bands at 402.1 cm^{-1} and 588.02 cm^{-1} , respectively, confirming the spinel crystal structure. UV-vis spectra showed metal-oxygen charge transfer at 288 nm and d-d transitions (410, 495 nm), verifying the electronic properties. XRD analysis also presented pure spinel phase with characteristic (311), (400), and (440) peaks at 35.5, 43.1, and 62.76 (JCPDS 22-1086). This nanoparticle displayed a saturation magnetization of 28.18 emu/g and outstanding relaxivities ($r_1 = 341.84$, $r_2 = 2367.3\text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), validating a dual-contrast capability for both T_1 (positive) and T_2 (negative) weighted MRI imaging.

Keywords: Cobalt-ferrite magnetic nanoparticle, Dual T_1 and T_2 contrast agent, Magnetic resonance imaging (MRI)