

DOI <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.12.2>

УДК 669.868:547.979.733:535.37:537.868

## МАГНЕТИТОВЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ДЛЯ МАГНИТО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ТЕРАНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

Горшкова А.С.<sup>1,2</sup>, Иванов А.В.<sup>3</sup>, Шилов И.П.<sup>2</sup>, Румянцева В.Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МИРЭА – Российский технологический университет,  
119571, Москва, пр. Вернадского, д. 86

<sup>2</sup>Фрязинский филиал Института радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова  
РАН, 141190, Фрязино МО, пл. акад. Введенского, д. 1

<sup>3</sup>ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава РФ  
115478, Москва, Каширское ш., д. 23

Статья поступила в редакцию 2 декабря 2020 г.

**Аннотация.** Исследованы синтезированные наночастицы на основе магнетита для магнито-люминесцентной тераностики опухолей. Магнетитовое ядро обеспечивает гипертермию, за счет Yb(acac)-комплекса тетраметилового эфира гематопорфирина IX осуществляется ИК-люминесцентная диагностика. Показано, что включение магнетитового ядра не приводит к значительному снижению интенсивности люминесценции Yb-комплекса в синтезированных нанокompозитах.

**Ключевые слова:** нанокompозиты, магнетитовые наночастицы, магнито-люминесцентная тераностика, электромагнитные поля, гипертермия.

**Abstract.** The synthesized nanoparticles based on magnetite have been investigated for magneto-luminescent theranostics of tumors. A magnetite core provides hyperthermia, IR-luminescent diagnostics due to the Yb(acac)-complex of hematoporphyrin IX tetramethyl ether is carried out. It is shown that the magnetite core inclusion doesn't lead to a significant decrease in the luminescence intensity of the Yb-complex in the synthesized nanocomposites.

**Key words:** nanocomposites, magnetite nanoparticles, magneto-luminescent theranostics, electromagnetic fields, hyperthermia.

## Введение

Нанокomпозиты для диагностики и тераностики, состоящие из наночастиц (мицеллы, полимерные матрицы, липосомы и пр.) и инкапсулированных в них наночастиц для лечения, а также наночастиц для диагностики новообразований, имеют большие перспективы в онкологии. Следует отметить, что к настоящему времени весьма развиты и продолжают совершенствоваться методы, использующие магнитные наночастицы (МНЧ) и греющие радиочастотные электромагнитные поля (ЭМП). В их число входит и магнитная гипертермия (МГТ), при этом частота ЭМП составляет 200–1000 кГц. В последнее время развитие получили также и не тепловые механизмы магнитной тераностики (механизм магнитомеханической актуации), использующие негреющие ЭМП (1–1000 Гц) [1,2]. Очевидным каналом магнитомеханической актуации (ММА) биохимической системы, содержащей МНЧ, посредством негреющего НЧ ЭМП представляется деформационно-механический. Хорошо известно, что на любой объект, обладающий магнитным моментом  $\mu$ , в однородном МП с индукцией  $B$  действует вращающий момент  $L = \mu \times B$ , а в неоднородном — в дополнение к нему еще и сила  $F \sim \mu \cdot \text{grad } B$  (рис.1).

Момент и сила,  
действующие на МНЧ

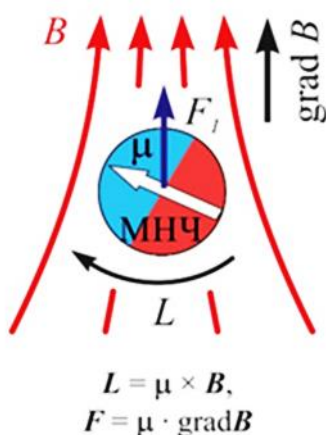


Рис. 1. Действие переменного магнитного поля на биохимические системы.

В переменном ЭМП эти момент и сила осциллируют, в результате чего МНЧ в первом случае могут прийти во вращательно-колебательное движение, а во втором — еще и в поступательно-колебательное.

Использование МНЧ позволяет локально повысить интенсивность воздействия и снизить частоту и величину необходимой индукции переменного ЭМП, а, следовательно, уменьшить вероятность нежелательных побочных эффектов со стороны поля [1]. В большинстве биомедицинских приложений в качестве материала магнитного ядра используют магнетит  $Fe_3O_4$  ( $J_S \approx 80 \text{ A} \times \text{m}^2/\text{кг}$  — намагниченность насыщения магнетита), имеющий существенно меньшую токсичность, чем чистые магнитные металлы и многие магнитные сплавы.

Современным направлением в нанобиотехнологии является создание мультимодальных наноструктур для тераностики новообразований, которые совмещают диагностические и терапевтические функции в одной наночастице [3, 4]. Недавно нами были разработаны основы нового перспективного метода магнито-люминесцентной тераностики рака (МЛТ): люминесцентная диагностика опухолей в ближнем инфракрасном диапазоне в сочетании с локальной ферромагнитной гипертермией [5].

Целью настоящей работы являлась разработка МНЧ-структур на основе магнетита для МЛТ.

## **1. Материалы и методы формирования магнетитовых наночастиц для МЛТ**

Наночастицы оксидов железа  $FeO_x$  были получены с использованием метода электрического взрыва металлической проволоки посредством высоковольтных электрических импульсов (30 Кв, 1 Гц). Детальное описание метода и оборудования изложено в [6, 7]. Размер наночастиц в суспензии определяли методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре «Курс-3» [8], позволяющем проводить измерения в диапазоне от 0.5 нм до 104 нм. Спектральные характеристики (спектры в диапазоне 800–1060 нм) получали с помощью разработанного в ИРЭ

им. В.А. Котельникова РАН измерительного стробоскопического стенда с возбуждением в видимом диапазоне спектра. Источником излучения служил импульсный лазер LS-2132 фирмы Lotis-Tii на кристалле алюмоиттриевого граната с ионами неодима с длиной волны излучения 532 нм. Параметры лазерного излучения: частота следования импульсов 10 Гц, энергия в одиночном импульсе 100 мДж, длительность импульса ~ 10 нс. Наночастицы, содержащие ядро оксидов железа и полимерную оболочку, включающую ИКП (структура: ЛПМ+ИКП+FeO<sub>x</sub>), были синтезированы нами по общей методике в соответствии с [5].

## 2. Результаты исследований

На рис. 2а представлен вид синтезированных МНЧ оксидов железа, полученный методом просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ). Данный метод показал, что форма полученных МНЧ близка к сферической. Размерное распределение частиц, полученное графическим анализом ТЕМ-изображений, представлено на рис. 2б. Измерения, проведенные методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре “Курс-3”, показали, что синтезированные МНЧ представляли собой достаточно грубодисперсный порошок следующего распределения по размерам (диаметрам): 3 нм – 25%, 8 нм – 35%, 10 нм – 10%, 15 нм – 20%, 35 нм – 5%, частицы диаметром 45, 55, 70, 85, 95, 108, 118, 133 и 145 нм – ≤1%. Средний диаметр составил 15.2 нм, удельная поверхность — 86 м<sup>2</sup>/г.

Конкурентным преимуществом данных МНЧ является то, что они могут быть визуализированы, направлены и удержаны в определенном месте с помощью магнитного поля, нагреты в нем для инициации механизма выпуска лекарства, а также для проведения гипертермии биотканей. Известно, что контролируемое высвобождение (КВ) лекарств из транспортных модулей нанометровых размеров — один из ключевых элементов концепции адресной доставки лекарств. Существует несколько подходов к КВ: изменение рН среды, светодинамическое и ультразвуковое стимулирование, магнитная гипертермия в радиочастотном (0,2–0,8 МГц) магнитном поле.

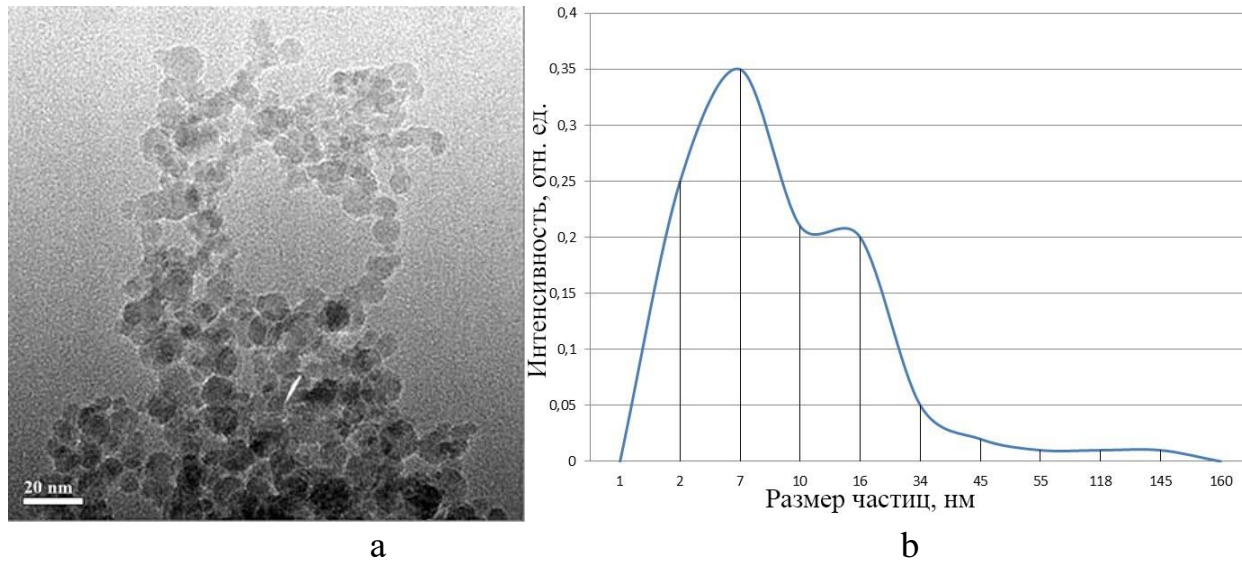


Рис. 2. ТЕМ-изображение магнитных наночастиц оксидов железа (а) и график функции распределения частиц оксида железа по размерам по данным ТЕМ (b).

КВ лекарственных макромолекул из транспортных магнитных наночастиц, покрытых полимерной оболочкой, под действием низкочастотного ( $< 1$  кГц) негреющего магнитного поля можно оценить из уравнения движения МНЧ в ЭМП. Уравнение движения МНЧ задается как:

$$I\ddot{\varphi} = \mu B \sin\omega t \sin\varphi - 8\pi\eta V_{HD}\dot{\varphi} \quad (1)$$

где  $\varphi$  — угол между вектором магнитного момента МНЧ и направлением ПМП в четных полупериодах,  $\omega = 2\pi f$ ,  $\eta$  — вязкость среды,  $I$  — момент инерции МНЧ,  $V_{HD}$  — ее гидродинамический объем,  $\mu$  — магнитный момент частицы,  $B$  — индукция магнитного поля.

Поскольку рассматривается поле низкочастотное ( $< 1$  кГц) и слабое (негреющее), то инерцией можно пренебречь и уравнение упрощается (пренебрегается член  $I\ddot{\varphi}$ ):

$$\varphi = \frac{\mu B}{8\pi\eta V_{HD}} \sin\omega t \sin\varphi \quad (2)$$

Расчеты показывают, что для получения максимального эффекта КВ наночастиц магнетита из полимерной матрицы следует увеличивать напряженность магнитного поля, а размеры МНЧ должны составлять не менее 10 нм. Последний вывод связан с тем, что поведение МНЧ в переменном

магнитном поле (ПМП) должно соответствовать брауновской релаксации, когда направление магнитного момента частицы  $\mu$  в ПМП изменяется путем механического поворота всей МНЧ. Такое поведение наночастиц реализуется при их диаметре более 10 нм. Таким образом, синтезированные нами МНЧ со средним размером около 15 нм вполне подходят под задачи МЛТ и будут ответственны за терапию опухолей посредством гипертермии.

При создании нанокомпозитов в качестве полимерной основы, устойчивой к преждевременному выходу МНЧ, был выбран поликарбонатный бисфенольный полимер — Лексан. Он обладает достаточной гидрофобностью, чтобы в него могли инкорпорироваться молекулы иттербиевых комплексов порфиринов (ИКП) для диагностики новообразований, и в то же время биологической совместимостью, чтобы частицы можно было использовать *in vivo*.

Инкорпорированный в Лексан-полимерную матрицу ИКП — Yb(acac)-комплекс тетраметилового эфира гематопорфирина IX (Yb(acac)-ТМЭ ГП IX) — ответственен за проведение процесса ИК-люминесцентной диагностики опухолей. Вся конструкция нанокомпозита представлена на рис. 3.

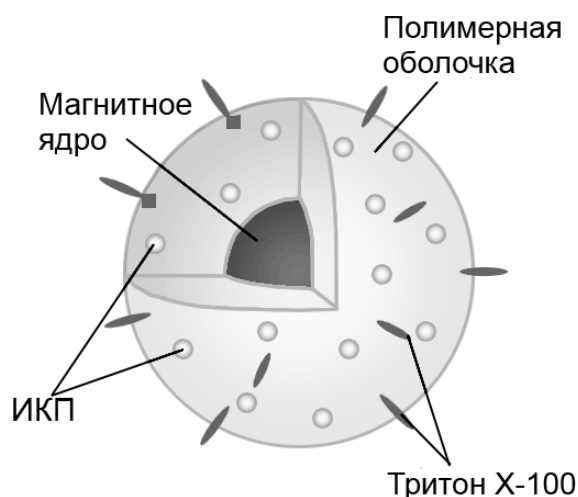


Рис. 3. Схема синтезированных полимерных наночастиц.

На рис. 4 представлены эмиссионные спектры в ИК-области нанокомпозитов с МНЧ-ядром. Для сравнения приведен спектр нанокомпозита

без МНЧ. Очевиден тот факт, что включение магнетитового ядра в нанокompозиты приводит к приблизительно двукратному снижению интенсивности люминесценции Yb(acac)-ТМЭ ГП IX в синтезированных вариантах МНЧ. Этот недостаток может быть компенсирован некоторым увеличением терапевтической дозы нанокompозита.

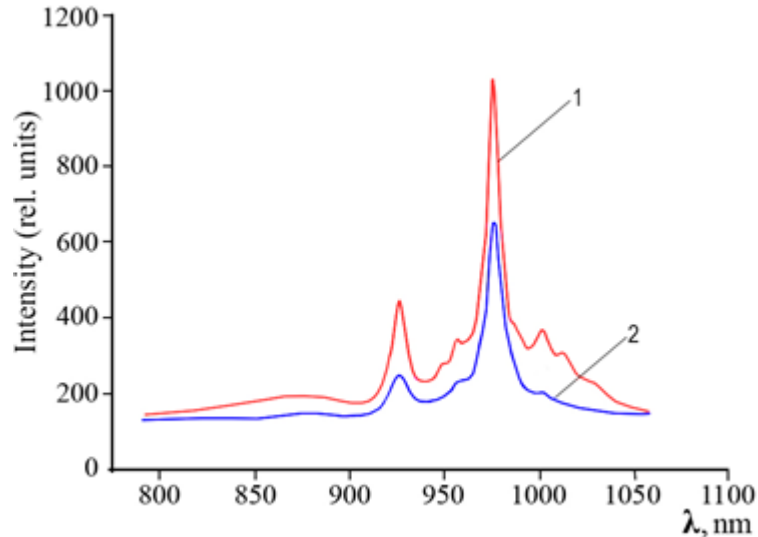


Рис. 4. Эмиссионные спектры в ближней ИК-области ( $\lambda_{\text{возб}} \sim 532$  нм) композитов состава: 1 — ЛПМ + Yb(acac)-ТМЭ ГП IX  
2 — ЛМП + Yb(acac)-ТМЭ ГП IX + FeO<sub>x</sub>.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения синтезированных наночастиц магнетита для дальнейшей разработки метода магнито-люминесцентной тераностики опухолей визуальной и эндоскопически доступной локализации. Включение ядра FeO<sub>x</sub> в нанокompозит позволяет проводить контролируемую локальную высокочастотную гипертермию тканей, накопивших данную наноструктуру, хотя и приводит к некоторому снижению интенсивности люминесценции по сравнению со структурой ЛПМ + ИКП. Однако этот недостаток может быть компенсирован увеличением терапевтической дозы нанокompозита.

## Литература

1. Dutz S., Hergt R. Magnetic particle hyperthermia – a promising tumour therapy? // Nanotechnology. 2014. Vol.25. No.45. P.452001. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/45/452001>
2. Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Мажуга А.Г., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Жигачев А.О., Шуклинов А.В., Ефремова М.В., Веселов М.М., Власова К.Ю., Усвалиев А.Д., Ле-Дейген И.М., Кабанов А.В. Новые подходы к нанотерапии: полифункциональные магнитные наночастицы, активируемые негреющим низкочастотным магнитным полем, управляют биохимической системой с молекулярной локальностью и селективностью // Российские нанотехнологии. 2018. Т.13. №5–6. С.3–25.
3. Cheng S.H., Lee S.H., Chen M.-C., Souris J.S., Tseng F.-G., Yang C.-S., Mou C.-Y., Chen C.-T., Lo L.-W. Tri-functionalization of mesoporous silica nanoparticles for comprehensive cancer theranostics – the trio of imaging, targeting and therapy // Journal of Materials Chemistry. 2010. Vol.20. No.29. P.6149–6157. <https://doi.org/10.1039/C0JM00645A>
4. Bardhan R., Chen W., Bartels M., Perez-Torres C., Botero M.F., McAninch R.W., Contreras A., Schiff R., Pautler R.G., Halas N.J., Joshi A. Tracking of Multimodal Therapeutic Nanocomplexes Targeting Breast Cancer in Vivo // Nano Letters. 2010. Vol.10. No.12. P.4920–4928. <https://doi.org/10.1021/nl102889y>
5. Шилов И.П., Румянцева В.Д., Алексеев Ю.В., Иванов А.В. Иттербиевые комплексы порфиринов в люминесцентной диагностике и терапистике рака // Известия РАН, сер. Физическая. 2020. Т.84. №11. С.1645–1649.
6. Kurlyandskaya G.V., Bhagat S.M., Safronov A.P., Beketov I.V., Larrañaga A. Spherical magnetic nanoparticles fabricated by electric explosion of wire // AIP Advances. 2011. Vol.1. Art.042122. <https://doi.org/10.1063/1.3657510>
7. Beketov I.V., Safronov A.P., Medvedev A.I., Alonso J., Kurlyandskaya G.V., Bhagat S.M. Iron oxide nanoparticles fabricated by electric explosion of wire:



focus on magnetic nanofluids // AIP Advances. 2012. Vol.2. Art.022154.  
<https://doi.org/10.1063/1.4730405>

8. Иванов А.В., Певгов В.Г. Методы измерения размеров и концентрации наночастиц // Интеграл. 2011. №3. С.6–9.

**Для цитирования:**

Горшкова А.С., Иванов А.В., Шилов И.П., Румянцева В.Д. Магнетитовые наночастицы как перспективные структуры для магнито-люминесцентной тераностики опухолей. Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. 2020. №12. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.12.2>