

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ МРТ-КОНТРАСТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗАА.Г. Першина^{1,2}, Л.В. Ефимова¹, К.В. Невская¹

Научный руководитель: д.м.н. Сазонов А.Э.

¹Сибирский государственный медицинский университет

Россия, г.Томск, Московский тракт, 2, 634050

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет

Россия, г.Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: allysyz@mail.ru

INVESTIGATION OF MRI-CONTRASTS BASED ON IRON OXIDE NANOARTICLESA.G.Pershina¹, L.V. Efimova², K.V. Nenskaya²

Scientific Supervisor: Dr. A.E. Sazonov

¹Siberian State Medical University, Russia Tomsk, Moskowsky trakt, 2, 634050²Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenina ave., 30, 634050

E-mail: allysyz@mail.ru

Two types of 3-aminopropylsilane modified iron oxide nanoparticles obtained by co-precipitation from a solution of Fe³⁺ and Fe²⁺ salts and by mechanochemical synthesis were investigated. It was shown that nanoparticles exhibited high MRI-contrast properties in vivo (0.6 mg/kg) and showed low cytotoxicity in MTT-test on HTC cell line.

В настоящее время МРТ-контрасты на основе магнитных наночастиц (МНЧ) оксида железа привлекают все большее внимание исследователей. Ключевым преимуществом данного типа контрастов является их не токсичность и возможность использования в качестве платформы для разработки мультифункциональных систем реализации сочетанной высокоспецифичной диагностики и целевой терапии (тераностики) [1]. Закрепление на поверхности наночастицы векторной и / или терапевтической молекулы, в сочетании с МРТ-контрастными свойствами и возможностью реализации гипертермии ткани за счет разогревания суперпарамагнитных наночастиц в переменном магнитном поле, позволяет создать мультимодальную и мультифункциональную систему направленного действия. Для конъюгации биологически активных молекул с наночастицей необходимым является наличие функциональных групп на поверхности. Крайне привлекательно для модификации поверхности наночастиц использование алкоксисиланов. Во-первых, в процессе модификации за счет ковалентных связей формируется устойчивое, в том числе в физиологических условиях, покрытие. Во-вторых, такая модификация позволяет получить МНЧ, содержащие на поверхности функциональные группы удобные для последующую конъюгацию с целевыми молекулами. Дополнительным преимуществом данного покрытия является придание гидрофильных свойств поверхности и предотвращение агломерации, что крайне важно для использования *in vivo*.

Нами были исследованы два типа МНЧ на основе Fe₃O₄, полученные методом механохимического

синтеза (МНЧ-1) на базе Отдела структурной макрокинетики ТНЦ СО РАН (Томск) [2]. Средний диаметр частиц – 11.7 нм, удельная намагниченность насыщения - 30 Гс*см³/г. И наночастицы полученные методом осаждения из растворов солей Fe³⁺ и Fe²⁺(МНЧ-2) [3], синтезированные в Институте органического синтеза им. П.Я. Пастовского УрО РАН (Екатеринбург). Диаметр частиц <20 нм, удельная намагниченность насыщения – 80 Гс*см³/г. Поверхностная модификация обоих типов МНЧ была выполнена с использованием 3-аминотриметоксипропилсилана (АПТМС), для получения наночастиц, содержащих на поверхности аминогруппы (МНЧ-АПС-NH₂). Иммуобилизация АПТМС на МНЧ подтверждена данными ИК-спектроскопии. На ИК-спектрах модифицированных МНЧ регистрировали характерные полосы поглощения в области 1043-1091 см⁻¹, обусловлены валентными колебаниями связи Si-O, а так же усиление полос поглощения в области 1495 и 1607 см⁻¹, соответствующих деформационным колебаниям связей C-H и N-H (в частности NH₃⁺). Количество АПТМС, рассчитанное по данным элементного анализа, составило 1.2 и 0.6 ммоль/г для МНЧ-1-АПС-NH₂ и МНЧ-2-АПС-NH₂ соответственно. Согласно данным ТЭМ существенных изменений в морфологии частиц после модификации поверхности не происходило. Средний диаметр, фазовое состояние наночастиц, магнитные свойства существенно не изменялись после химической обработки.

Был получен коллоидный раствор модифицированных наночастиц, характеризующийся высокой стабильностью по данным ДСР. Исследования МРТ-контрастных свойств показали, что МНЧ-2-АПС-NH₂ проявляют более высокие контрастные свойства (коэффициент релаксивности r₂ равен 148 ммоль⁻¹ л⁻¹ сек⁻¹). МРТ-контрастные свойства были подвержены в экспериментах *in vivo* на модели золотистых хомячков (на базе SPF-вивария ИЦИГ СО РАН, Новосибирск). В результате внутриорбитального введения наночастиц уже через 10 минут регистрировали накопление наночастиц в печени экспериментального животного. Максимальное контрастирование достигалось через 40 и 50 минут для МНЧ-1-АПС-NH₂ и МНЧ-2-АПС-NH₂ соответственно (Рис. 1).

По данным гистологического исследования печень после введения наночастиц имела нормальное гистологическое строение без существенных патологических изменений. На снимках, препаратов окрашенных по Перлсу наблюдали скопление железа в виде голубых гранул в цитоплазме гепатоцитов. Исследования цитотоксичности модифицированных наночастиц методом МТТ [4] показали, что наночастицы в используемой *in vivo* концентрации (10 мкг/мл) не обладают цитотоксическим действием. Через 24 часа инкубации, выживаемость клеток при внесении МНЧ-1 составила 64.0 %, а для МНЧ-2 составила 99.8%.

Таким образом, использование исследованных МНЧ, на основе оксида железа, модифицированных АПТМС, позволяет осуществить эффективное контрастирование ткани печени, причем при введении меньшей дозы частиц (0.6 мг/кг) по сравнению с существующим, одобренным FDA (США), МРТ-контрастом на основе наночастиц оксида железа Lumirem (2 мг/кг). Это обуславливает высокий потенциал использования МНЧ-2 для диагностики и целевой терапии.

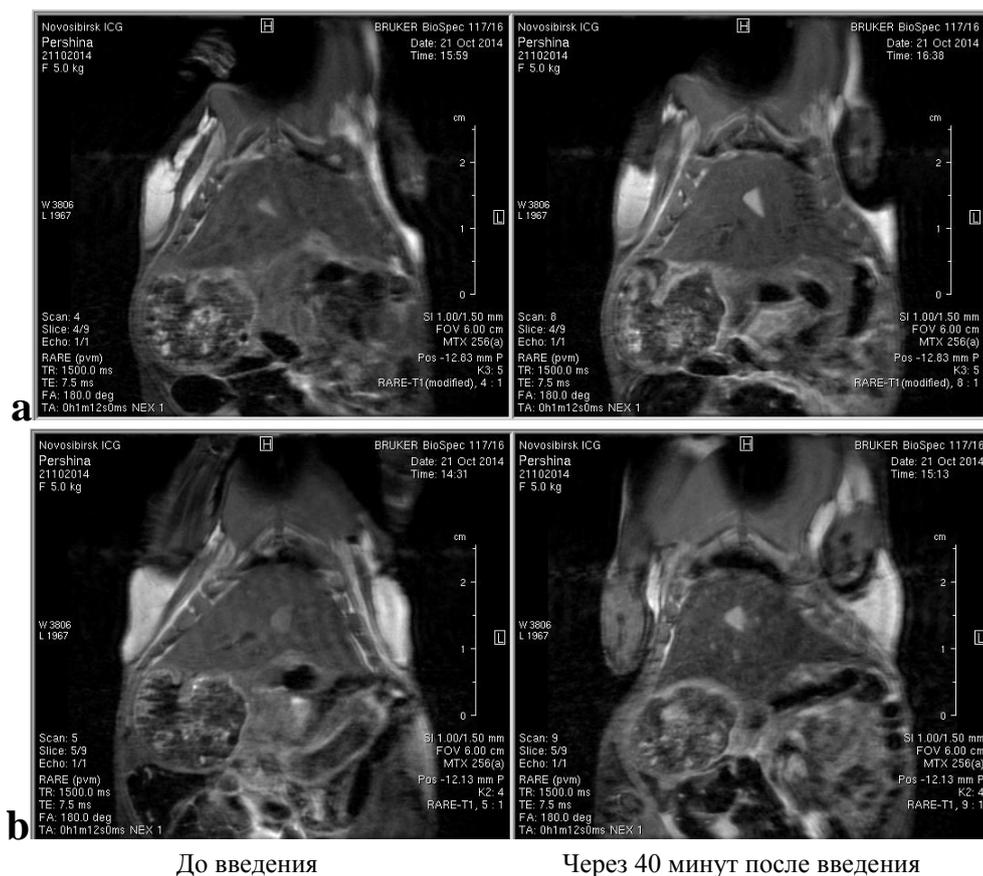


Рис. 1. МРТ-изображение печени экспериментальных животных до и через 40 минут после введения наночастиц (а) $MNP(1)-NH_2$ и (б) $MNP(2)-NH_2$ в дозе 0,6 мг/кг.

This work was partially supported by RSF research project No 14-15-00247. The study was conducted at the Center for Genetic Resources of Laboratory Animals at the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (RFMEFI61914X0005 and RFMEFI61914X0010).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parveen S., Misra R., Sahoo S.K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2012. – V. 8. – P. 147-166.
2. Naiden E.P., Zhuravlev V.A., Itin V.I., Terekhova O.G., Magaeva A.A., Ivanov Yu.F. Magnetics properties and structural parameters of nanosized oxide ferrimagnet powders produced by mechanochemical synthesis from salt solutions // *Physics of the Solid State*. -2003. – V. 5. – P. 891-900.
3. Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander Elst L., Muller R.N. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications // *Chemical Reviews*. -2008. – V. 108. P. 2064–2110.
4. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // *Journal of Immunological Methods*. – 1983. – V. 65. - P. 55-63.