

**ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В СОСТАВЕ ТАРГЕТНЫХ  
НАНОМАТЕРИАЛОВ НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ**

А.А. Захарова<sup>1</sup>, О.Я. Брикунова<sup>1</sup>, Т.Р. Низамов<sup>3</sup>

Научный руководитель: старший научный сотрудник, к.б.н. А.Г. Першина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический  
университет, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, 634050

<sup>3</sup>Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Россия, г. Москва,  
Ленинский проспект, 4, 119991  
E-mail: alexandraz.6946@gmail.com

**SIZE EFFECT OF MAGNETIC NANOPARTICLE IN TARGETED NANOMATERIALS ON  
CYTOTOXICITY**

A.A. Zakharova<sup>1</sup>, O.Ya. Brikunova<sup>1</sup>, T.R. Nizamov<sup>3</sup>

Scientific Supervisor: PhD A.G.Pershina<sup>1,2</sup>

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenina str., 30, 634050

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk, Moskowsky trakt, 2, 634050

National University of Science and Technology "MISIS", Russia, Moscow, Leninsky prospect, 4, 119991  
E-mail: [alexandraz.6946@gmail.com](mailto:alexandraz.6946@gmail.com)

**Abstract.** *The size and shape of the nanoparticles have a great influence on cytotoxicity, capture efficiency by cells and biodistribution. We investigated cytotoxicity of targeted nanomaterial based on various-sized magnetic iron oxide nanoparticles. In in vitro experiments it was shown that nanoparticles size play a crucial role in cytotoxicity and cell uptake.*

**Введение.** Перспективным и активно развивающимся направлением в области создания систем целевой доставки для диагностики и терапии рака является использование магнитных наночастиц. Магнитные наночастицы позволяют получить тераностическую систему так как обладают терапевтическим и диагностическим потенциалом. Для успешного использования систем на основе наночастиц необходимым условием является их низкая токсичность. Основными характеристиками, влияющими на цитотоксичность и эффективность проникновения наночастиц в клетки, являются размер частиц, форма и свойства покрытия. Размер и форма наночастиц оказывают влияние на биораспределение [1]. Так показано, что наночастицы диаметром менее 20 нм проникают в опухоль глубже, но имеют более короткий период биodeградации, в то время как наночастицы размером 30-200 нм эффективно накапливаются в опухоли за счет эффекта повышенной проницаемости и удерживания в опухоли. Наночастицы с размером менее 6 нм выводятся почками, тогда как с размером более 200 нм накапливаются преимущественно в селезенке [2]. Есть данные, что нанотрубки дольше циркулируют в кровотоке и лучше захватываются клетками, чем наночастицы сферической и кубической формы [3]. Однако это наблюдение справедливо только в том случае, когда размер наночастиц превышает 100 нм. Огромное влияние на взаимодействие наноматериала с клетками и поведение *in vivo* имеет химический

состав исходных наночастиц, в связи с чем, существующие данные полученные при исследовании углеродных нанотрубок или наночастиц золота не позволяют прогнозировать поведение в организме, например, наночастиц оксида железа.

**Цель работы.** изучить влияние размера магнитных наночастиц (МНЧ) оксида железа, конъюгированных с пептидом рНLIP, на цитотоксичность наноматериала *in vitro*.

**Материалы и методы.** Для эксперимента использованы клеточные линии аденокарциномы молочной железы мыши 4Т1 и недифференцированных фибробластов мыши 3Т3. Магнитные наночастицы оксида железа (MNP) синтезированы методом термического разложения из ацетилацетоната железа. Модификация поверхности выполнена с использованием 3-аминопропилтриметоксисилана. Исследуемые наноматериалы получены за счет ковалентной прививки рН-зависимого встраивающегося пептида (рНLIP) на модифицированную поверхность MNP с размером магнитного ядра до 10 (MNP-pHLLIP-1) и до 20 (MNP-pHLLIP-2) нм. Цитотоксическое действие наноматериала на клетки исследовано методом MTS-теста. Эффективность связывания наноматериала с клетками рассчитана на основании измерения концентрации железа в клетках, после инкубации с наноматериалом в течение 1 часа, феррозиновым методом.

**Результаты.** Экспериментальное исследование влияния размера наночастиц в состав наноматериала на цитотоксичность выполнен на моделях опухолевых и не опухолевых клеток. Согласно данным эксперимента через 24 часа инкубации наноматериал MNP-pHLLIP-1 не проявлял цитотоксического действия в отношении обеих линий клеток. Через 48 часов инкубации при концентрации наноматериала в среде более 50 мг/л наблюдали снижение активности дегидрогеназ в клетках линии 4Т1 не более чем на 15%, тогда как в отношении неопухолевых клеток 3Т3 наноматериал цитотоксичности не проявлял (Рис.1А, В). Наноматериал MNP-pHLLIP-2 оказывал более выраженное цитотоксическое действие, так через 24 часа наблюдали снижение жизнеспособности клеток линии 4Т1 во всем исследуемом диапазоне концентраций наноматериала в среде (10-100 мг/л) (Рис.1С). На линии не опухолевых клеток 3Т3 цитотоксическое действие зафиксировано через 48 часов при концентрации MNP-pHLLIP-2 в среде 75 мг/л и более (Рис.1 D).

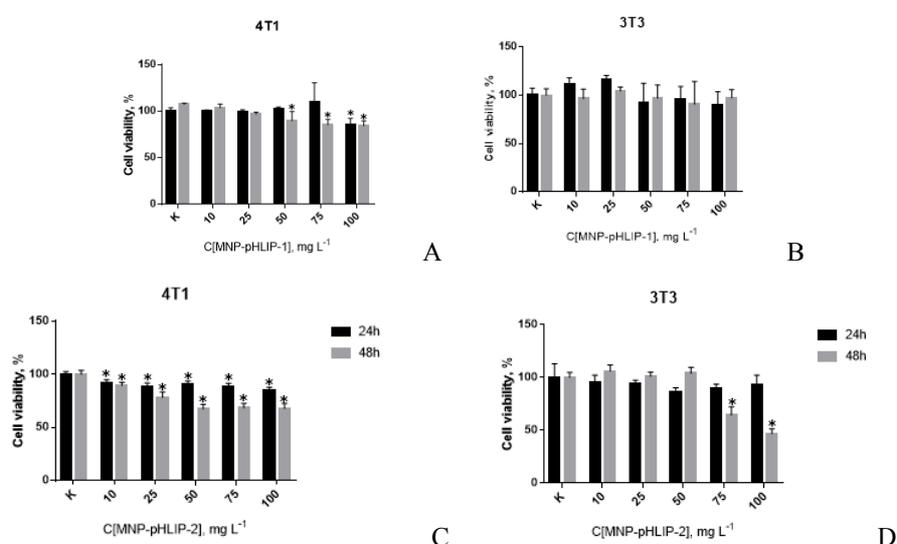


Рис.1. (A-D) Влияние MNP-pHLLIP-1 и MNP-pHLLIP-2 на жизнеспособность клеток

Увеличение цитотоксичности может быть вызвано более высоким содержанием наночастиц в клетке. В связи с этим, в следующей серии экспериментов была оценена эффективность проникновения исследуемых наноматериалов в клетки. Результаты эксперимента показали, что MNP-pHLIP-1 проникает в клетки более эффективно, чем MNP-pHLIP-2 (рис. 2). Важно отметить, что через 1 час инкубации клетки неопухоловой линии 3Т3 содержали больше наноматериала, чем клетки 4Т1, что указывает на зависимость эффективности проникновения наноматериала от типа клеток. Это может быть связано с тем, что более крупные наночастицы, взаимодействуя с клетками, вызывают более сильные повреждения клеток, приводящие к их гибели, в связи с чем количество клеток, содержащих MNP-pHLIP-2, меньше, чем при инкубации с MNP-pHLIP-1.

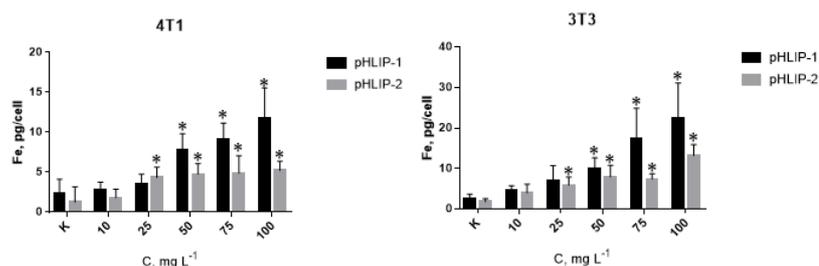


Рис.2. Концентрация железа в клетках после инкубации с MNP-pHLIP-1 и MNP-pHLIP-2 в течение 1 часа

**Заключение.** Таким образом, увеличение размера магнитных наночастиц, входящих в состав наноматериала, приводит к усилению его цитотоксичности в отношении клеток, причем опухолевые клетки более чувствительны к негативному воздействию наноматериалов по сравнению с неопухоловыми клетками.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 17-14- 01316 «Адресные наногибридные материалы для терапии и диагностики онкологических патологий», 2016-2018.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buzea C., Pacheco I. I., Robbie K. (2007) Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, no. 4, pp. MR17-MR71.
2. Reddy L. H. et al. (2012) Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chemical reviews*, no. 11, pp. 5818-5878.
3. Gratton S. E. A. et al. (2008) The effect of particle design on cellular internalization pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, no. 33, pp. 11613-11618.