

Исследование ЯМР релаксационных свойств контрастирующих агентов на основе магнитных наночастиц

А. В. Никитина, Ю. В. Богачев, Е. С. Победимова, А. О. Горбунов
 Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет
 «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)
 nastya_nikitina1996@mail.ru

Аннотация. В докладе рассматриваются магнитно-резонансные релаксационные свойства контрастных агентов в модельных биологических жидкостях. В качестве негативных контрастных агентов были исследованы МНЧ с различным составом ядер, а также с различными оболочками. Полученные результаты говорят о том, что исследуемые частицы потенциально можно применять в качестве негативных контрастных агентов в МРТ.

Ключевые слова: контрастирующие агенты, ЯМР, МРТ, магнитные наночастицы

I. ВВЕДЕНИЕ

В таком важнейшем методе медицинской визуализации как МРТ, одним из ключевых факторов в постановке верного диагноза является качество получаемых томограмм. Использование контрастирующих агентов – широко распространенный метод повышения контраста интересующей области МР-изображения. В настоящее время в клинической диагностике используются в основном позитивные контрастные агенты. Однако анализ современных исследований в этой области показывает [1], что негативные контрастные агенты на основе магнитных наночастиц МНЧ открывают более широкие возможности не только в диагностике, но и в терапии. В целях улучшения понимания поведения МНЧ в протон содержащих биологических растворах в рамках данной работы были проведены исследования частиц с различным составом ядра и с различными оболочками.

II. ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕРНОЙ МАГНИТНОЙ РЕЛАКСАЦИИ НЕГАТИВНЫХ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ЯДРАМИ

Результаты исследования магнитных наночастиц с разным составом ядер, полученных различными способами синтеза, приведены в табл. 1.

Исследования проводились с помощью ЯМР спектрометра СХР-300 с величиной индукции магнитного поля 7.1 Тл, а также с помощью ЯМР релаксометра «Спин Трэк» (Resonance Systems, Ltd.) с величиной индукции магнитного поля 0,33 Тл. Для исследований релаксационной эффективности было получено 5 концентраций данных МНЧ в дистиллированной воде и в 2 %-ом геле «агар-агар».

Преимущество агарозного геля в том, что в нём частицы более стабильны, а также агарозный гель ближе по своей структуре к биологическим тканям.

ТАБЛИЦА I. ИССЛЕДУЕМЫЕ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ С РАЗЛИЧНЫМ СОСТАВОМ ЯДЕР И ИХ РЕЛАКСАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

№	Состав МНЧ	Метод синтеза	r1	r2
1	Fe ₃ O ₄	Соосаждение с карбонатом	-	-
2	Mg _{0.1} Fe _{2.9} O ₄		34±2	302±15
3	Mg _{0.1} Zn _{0.2} Fe _{2.7} O ₄		43±2	261±13
4	Mg _{0.12} Zn _{0.08} Fe _{2.8} O ₄	Соосаждение с щелочью	-	-
5	Mg _{0.1} Fe _{2.9} O ₄		15±0.8	78±3
6	Mg _{0.12} Zn _{0.08} Fe _{2.8} O ₄		32±1	146±7

В ходе исследований были определены скорости релаксации R1, R2 и R2*. Пример графиков зависимости продольных R1 скоростей релаксации от концентрации наночастиц представлен на рис. 1.

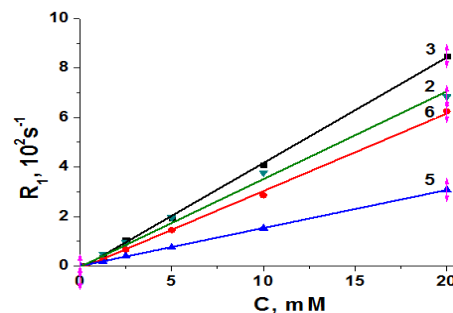


Рис. 1. Зависимость продольных скоростей релаксации R1 от концентрации наночастиц MgxZnyFe3-x-yO4

Для всех исследованных композиций MgxZnyFe3-x-yO4 независимо от способа получения эффективность продольной релаксации r2 значительно выше, чем эффективность поперечной релаксации r1 (табл. 1). А значит, исследованные МНЧ могут потенциально использоваться в качестве отрицательных контрастных агентов при МР-диагностике.

Концентрационные зависимости скорости поперечной R2 ядерной магнитной релаксации протонов воды для ряда образцов были нелинейными (образцы №1 и №4). Анализ этих зависимостей показывает уменьшение релаксационной эффективности данных МНЧ при увеличении концентрации МНЧ в растворе.

Это говорит о нестабильности этих МНЧ в водном растворе и о том, что их агрегационная способность к образованию кластеров с увеличением концентрации МНЧ в растворе усиливается. Этот эффект кластеризации МНЧ наблюдался для данных образцов визуально и усиливался при увеличении времени нахождения образца в магнитном поле ЯМР-релаксометра. Исследования ЯМР релаксации протонов водных растворов композитных МНЧ оксида железа показывают, что их релаксационная эффективность r_2 зависит от состава, способа синтеза МНЧ, что позволяет использовать этот параметр для оценки стабильности МНЧ в водных растворах и оценки их агрегационной способности.

III. ИССЛЕДОВАНИЯ ЯДЕРНОЙ МАГНИТНОЙ РЕЛАКСАЦИИ И СТАБИЛЬНОСТИ НЕГАТИВНЫХ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ОБОЛОЧКАМИ

С помощью ЯМР релаксометра «Spin Track» с величиной индукции магнитного поля 0,33 Тл были проведены исследования МНЧ с одинаковым составом ядра, но с различными оболочками. Помимо релаксационных эффективностей необходимо было оценить стабильность полученных МНЧ, поэтому ЯМР исследования повторили для тех же концентраций частиц с интервалом в год. В качестве ядра для МНЧ использовали $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4$. Состав оболочки исследуемых частиц и полученные релаксационные эффективности приведены в табл. 2.

ТАБЛИЦА II. ИССЛЕДУЕМЫЕ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ С РАЗЛИЧНЫМИ ОБОЛОЧКАМИ И ИХ РЕЛАКСАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

№	Состав оболочки	2018		2019	
		r1	r2	r1	r2
1	Ядро	11.7±0.3	89.9±0.2	-	37±0.9
2	PDDA	-	61.5±0.4	-	20±0.8
3	CH60	12.3±0.2	129±0.3	14±0.7	122.5±0.9
4	CH60-PEG	12.5±0.1	135.5±0.2	-	79.7±0.8
5	CH60-DEX	13.8±0.1	105.2±0.3	6.5±0.6	149.4±0.7

Пример графика зависимости поперечной скорости релаксации R2 от концентрации для образца 2 приведен на рис. 2.

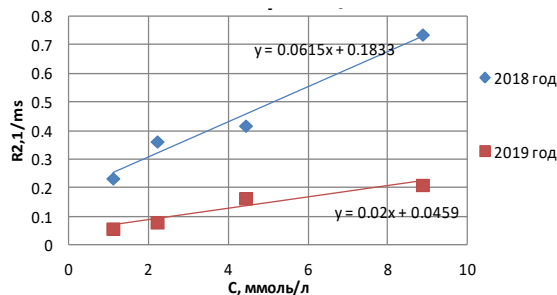


Рис. 2. Зависимости скорости релаксации R2 от концентрации образца № 2

Пример графика зависимости поперечной скорости релаксации R2 от концентрации для более стабильного образца №5 приведен на рис. 3.

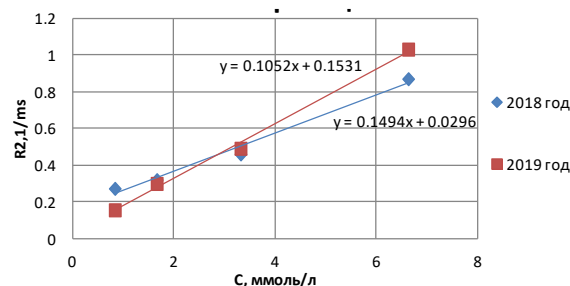


Рис. 3. Зависимости скорости релаксации R2 от концентрации образца № 5

В ходе анализа полученных результатов измерений было определено, что релаксационная эффективность r_2 значительно больше релаксационной эффективности r_1 для всех типов МНЧ, что характеризует их как хорошие негативные контрастные агенты. У образца № 2 – МНЧ с оболочкой PDDA релаксационную эффективность r_1 не удалось определить ни в 2018 ни в 2019 году, так как определение времени релаксации T1 происходит дольше, чем T2, а частицы находясь в магнитном поле еще больше склонны к агрегации. При этом по изменению r_2 можно сделать вывод, что со временем частицы в этой оболочке значительно теряют свои контрастирующие свойства. У образцов № 1 и № 4 релаксационную эффективность r_1 не удалось определить спустя год, что опять же характеризует склонность к агрегации и потере контрастирующих свойств этих частиц. Это подтверждает также и уменьшение релаксационной эффективности r_2 . Образцы № 3 и № 5 с оболочками CH60 и CH60-DEX, соответственно, показали себя хорошо не только со стороны хороших контрастирующих свойств (относительно высокие показатели r_2), но и со стороны стабильности: показатели релаксационной эффективности r_1 и r_2 оставались на высоком уровне даже спустя год.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что исследуемые частицы потенциально можно применять в качестве негативных контрастных агентов в МРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Gao M., Fan F., Li D., Yu Y., Mao K., Sun T., Qian H., Tao W., Yang X. // Biomaterials 2017. Vol. 133. P. 165–175.
- [2] Ostroverkhov P., Semkina A., et. at. // Pharmaceutics. 2018, Vol. 10. P. 284.
- [3] NMR Relaxation Efficiency of Aqueous Solutions of Composite $Mg_x Zn_y Fe_{3-x-y} O_4$ Nanoparticles /Bogachev Y.V., Nikitina A.V., et al. // Applied Magnetic Resonance, 2017, V. 48, I. 7, P. 715–722