

Исследования ЭПР потенциальных тераностических агентов на основе дисперсий магнитных наночастиц оксида железа

Ю. В. Богачев, А. В. Никитина

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

yu.bogachev@mail.ru, nastya_nikitina1996@mail.ru

Аннотация. Рассмотрены результаты исследований электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) водных дисперсий магнитных наночастиц (МНЧ) оксида железа, на основе которых разрабатываются новые средства терапии и диагностики различных заболеваний. Приводятся параметры спектров ЭПР данных агентов, анализируется их взаимосвязь со структурными параметрами и тераностическими свойствами МНЧ.

Ключевые слова: электронный парамагнитный резонанс (ЭПР); магнитные наночастицы (МНЧ); терапия и диагностика (тераностика)

I. ВВЕДЕНИЕ

В последнее время большое внимание уделяется разработке мульти-модальных тераностических МРТ-агентов, которые бы имели не только высокую контрастирующую эффективность, но и обладали способностью накапливаться в местах заболеваний и оказывать терапевтическое воздействие на определенные органы и ткани человека. Среди таких разработок можно выделить сочетание контрастирующего вещества и лекарства, контрастирующего вещества и средства нейтрон-захватной терапии, контрастирующего вещества и средства термальной терапии, контрастирующего вещества и средства фотодинамической терапии и т. п. Магнитные наночастицы показали не только высокие диагностические способности в иммуно-магнитном анализе [2], в ЯМР-диагностике (метод ДМР [1]), но и терапевтические возможности – как средства доставки лекарственных препаратов (МРТ-трекинг),

противораковые препараты при сопряжении с химиотерапевтическими агентами, средства термальной (фото- или лазерной, ВЧ или РЧ) терапии раковых заболеваний [1]. Вместе с тем, возникают вопросы, связанные с улучшением МР-контрастирующих свойств МНЧ, агрегацией магнитных наночастиц в магнитном поле, со свойствами покрытия наночастиц, процессами конъюгации с различными молекулярными соединениями. Значительный интерес представляет изучение физических свойств и структуры перспективных МРТ-тераностических агентов [1] на основе водных дисперсий магнитных наночастиц (МНЧ) оксида железа.

II. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Были проведены исследования ЭПР суперпарамагнитных наночастиц оксида железа в водных суспензиях (в дистиллированной воде и физиологических растворах (использовался фосфатный буфер с pH = 7,0)) в зависимости от их размера и концентрации. Синтез суперпарамагнитных наночастиц оксида железа проводили в гетерофазных условиях из растворов двухвалентного и трехвалентного железа по схеме Элмора–Массарта. Измерения ЭПР проводились на малогабаритном спектрометре ЭПР-мини-10 (СПбГЭТУ, Россия) в Санкт-Петербургском электротехническом университете, Россия, и ЭПР-спектрометре Bruker Elexsys E580 в Исследовательском центре магнитного резонанса Санкт-Петербургского государственного университета, Россия.

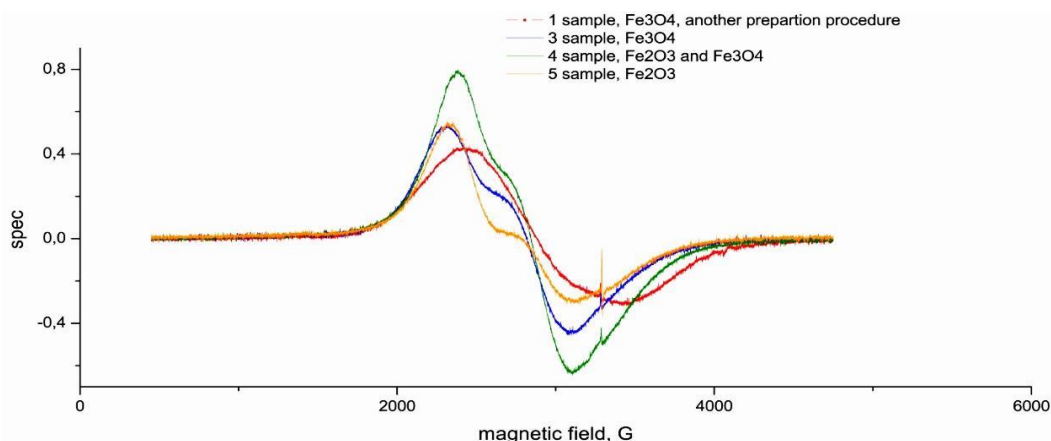


Рис. 1. Спектры ЭПР суспензий наночастиц оксида железа в водных растворах

Сравнительный анализ спектров ЭПР суспензий наночастиц оксида железа как в дистиллированной воде, так и в водных физиологических растворах (рис. 1) показывает следующие закономерности:

- с увеличением концентрации наночастиц оксида железа интенсивность и «эффективная» ширина сигналов ЭПР увеличиваются;
- форма линий ЭПР содержит две составляющие – узкий и широкий сигналы с разными значениями g-фактора, накладывающиеся друг на друга.

Моделирование и анализ экспериментальных спектров ЭПР показали, что наблюдаемые спектры ЭПР обусловлены агрегатами полидисперсных наночастиц, содержащих разное количество частиц и имеющих разные фрактальные размеры. Скорее всего, экспериментальные спектры ЭПР обусловлены агрегатами полидисперсных наночастиц оксида железа, когда самые мелкие частицы расположены в центре агрегата, за ними следуют более крупные частицы, а самые крупные расположены на периферии.

Поскольку контрастирующая способность МНЧ при МРТ возрастает с увеличением намагниченности ядра наночастиц, были проведены исследования магнитных свойств наночастиц в зависимости от состава ядра. Было обнаружено, что намагниченность насыщения (относительно нелегированного магнетита) увеличивается с введением в кристаллическую решетку ионов марганца. Наибольшее значение намагниченности соответствовало составу $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4$. В то же время отсутствие магнитного гистерезиса на кривой намагничивания указывало на суперпарамагнитное состояние этих частиц. Чтобы уменьшить эффекты агрегации, наночастицы $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4$ стабилизировали в виде коллоидных растворов с использованием ряда полиэлектролитов (PDDA, CH60, CH60-PEG, CH60-Dex). Исследования влияния различных покрытий МНЧ на спектры ЭПР их водных дисперсий показывают, что спектры ЭПР, состоящие из суперпозиции двух сигналов ЭПР, преобразуются в единую гауссову линию (рис. 2) с различной шириной и значениями g-фактора в зависимости от типа покрытия (табл. 1).

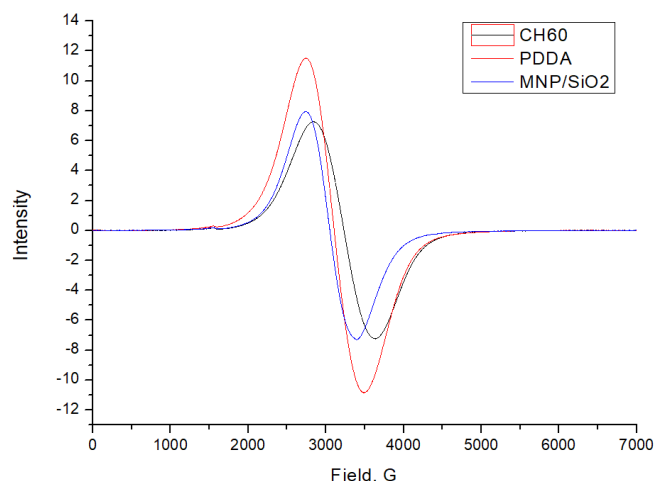


Рис. 2. Спектры ЭПР водных суспензий МНЧ $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4$ с различным покрытием

ТАБЛИЦА 1. ДАННЫЕ ЭПР МНЧ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫМИ ОБОЛОЧКАМИ В ВОДНЫХ ДИСПЕРСИЯХ

Образец	HD, нм	g-фактор	ΔH_{pp} , Гс
$Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/PDDA$	86,1	2,1717	480 - 530
$Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/CH60$	196,6	2,0865	550-600
$Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/CH60-PEG$	216,6	2,0786	600-650
$Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/CH60-DEX$	214,3	2,1167	650-700

Нанесение полиэлектролитных оболочек на наночастицы $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4$ позволило получить стабильные золи этих частиц. Наилучший стабилизирующий эффект наблюдался для наночастиц $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/PDDA$, в то время как гидродинамический диаметр частиц по отношению к другим частицам имел наименьший размер. Ширина сигнала ЭПР для наночастиц $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/PDDA$ имела наименьшее значение. Исследования ЯМР-релаксации водных дисперсий стабилизированных образцов МНЧ показали наибольшее значение времени поперечной релаксации T2 в образцах с наночастицами $Mn_{0.3}Fe_{2.7}O_4/PDDA$, что также указывает на их меньшую способность к агрегации.

Следующие тенденции характерны для всех исследованных стабилизированных образцов.

Снижение температуры образца с 289 К до 100 К привело к уширению линии ЭПР и сдвигу ее g-фактора к более высоким значениям.

Измерения ЭПР одного и того же образца после выдерживания в течение одного месяца показали небольшое уширение сигнала ЭПР и уменьшение интенсивности сигнала. Значение g-фактора при этом не изменилось.

Увеличение размера наночастиц с десятков нанометров до микронного уровня привело к значительному уширению линий ЭПР.

Сравнение ширины линий ЭПР и g-факторов для магнитных наночастиц без покрытия (рис. 1) и с покрытием (рис. 2 и табл. 1) показывает, что при агрегировании магнитных наночастиц наблюдается значительное уширение линий ЭПР и их смещение в область более высоких значений g-факторов (в область более низких магнитных полей).

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЭПР-исследования водных дисперсий магнитных наночастиц позволяют нам оценить их контрастирующие МРТ-возможности, стабилизирующие свойства и способность к агрегации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Богачев Ю.В., Фролов В.В., Чижик В.И. Магнитно-резонансная тераностика. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2020. 224 с.
- [2] Орлов А.В., Никитин М.П., Ксенович Т.И., Ветошко П.М., Никитин П.И. Магнитный иммуноанализ – новый метод биохимической диагностики на основе магнитных наномаркеров // Сборник материалов III Евразийского конгресса «Медицинская физика – 2010» (Москва, 21-25 июня 2010), т. 4, с. 256-258.