



УДК 57+61]:621.318.1-022.532

ПОВЕРХНОСТНО МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Васюков Г.Ю.^{1,2}, Митрофанова И.В.¹, Иванова В.В.¹, Прокопьева В.Д.³¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск² НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово³ НИИ психического здоровья СО РАМН, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Наноматериалы с уникальными физико-химическими свойствами вызывают большой интерес у специалистов различных областей. Особенности структуры вещества в наносостоянии позволяют создавать конструкции с новыми механическими, оптическими и электрическими свойствами. Большое практическое значение имеют магнитные свойства материалов, структурные элементы которых лежат в нанодиапазоне. Магнитные наночастицы могут быть использованы как в целях терапии, так и для диагностики различных заболеваний. Наноматериалы, обладающие магнитными свойствами, нашли применение в адресной доставке лекарственных веществ, магнитной гипертермии, магнитной сепарации и магнитно-резонансной томографии. Свойства магнитных наночастиц зависят от многих факторов, таких как их размер и форма, химический состав и тип кристаллической решетки. Магнитные характеристики могут изменяться при взаимодействии частиц с окружающими их веществами и соседними частицами.

К сожалению, большими недостатками немодифицированных наночастиц являются их неспецифическое взаимодействие с клетками, которое приводит к накоплению их вне органов-мишеней, а также токсичность наноматериалов и низкая коллоидная устойчивость. Решением этой проблемы может послужить поверхностная модификация наночастиц. На современном этапе одна из основных задач нанобиотехнологии – разработка наноконструкций на основе магнитных наночастиц, которые будут функционализированы биосовместимыми агентами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультрадисперсные материалы, магнитные наночастицы, клеточная биология, нанотоксикология, поверхностная модификация.

Введение

Большой интерес к наноматериалам обусловлен наличием у них уникальных физико-химических свойств, что позволяет создавать на их основе структуры с новыми механическими, оптическими и электрическими свойствами. Непрерывное совершенствование технологий синтеза веществ в наносостоянии дает возможность производить материалы с необходимыми свойствами для решения физических, химических и биологических задач. Наноматериалы могут применяться в целях диагностики и терапии заболеваний, а также для создания новых изделий биомеди-

цинского назначения. Использование магнитных наночастиц в качестве терапевтических агентов заключается в осуществлении адресной доставки в поврежденные ткани лекарственных препаратов или генетического материала, а также магнитной гипертермии опухолевых клеток. Современные магнитные наноматериалы могут обеспечить доставку лекарственных препаратов в определенный тип клеток, в отдельные клетки или в конкретный внутриклеточный компартмент (ядро, митохондрии и др.). Диагностика с использованием магнитных наночастиц существенно повышает чувствительность и специфичность методов распознавания биохимических и молекулярных маркеров заболеваний. Так, применение наночастиц позволяет осуществлять прижизненную визуализацию отдельных патологически измененных клеток и даже

✉ Митрофанова Ирина Валерьевна, тел.: 8-923-420-9909;
e-mail: mitrof_@mail.ru

молекул, являющихся маркерами распространенных заболеваний [1].

Магнитные наночастицы

Свойства магнитных наночастиц зависят от размера, формы, химического состава, а также типа кристаллической решетки. Взаимодействие с другими наночастицами или окружающей средой оказывает значительное влияние на магнитные характеристики наночастиц [1]. Суперпарамагнитные наночастицы $Fe_{14}Nd_2B$, Fe_3O_4 , $SmCo_5$, $CoPt$, $MnAl$, $FePt$ и другие демонстрируют высокие магнитные свойства и низкую магнитную проницаемость. У магнитных наноматериалов обнаружен ряд необычных свойств – высокие значения обменного взаимодействия и аномально большой магнитокалорический эффект. Оксидные частицы обладают более слабыми магнитными свойствами, чем наночастицы на основе «чистых» металлов, однако они более устойчивы к окислению. В настоящее время широкое применение в биологии получили частицы наноразмерного оксида железа, что обусловлено их низкой токсичностью и стабильностью магнитных характеристик [2].

Поверхностная модификация и стабилизация наночастиц для биомедицинского применения

Считается, что главным недостатком немодифицированных наночастиц является их неспецифическое взаимодействие с клетками, выражающееся в накоплении вне органов-мишеней [3]. Также в литературе имеются данные, указывающие на токсичность немодифицированных наноматериалов, низкую коллоидную устойчивость наносuspензий и на потерю стабильности при взаимодействии с биологическими системами. Решением этой проблемы может послужить поверхностная модификация наночастиц – функционализация биосовместимыми агентами [2]. Для стабилизации коллоида принято использовать мономерные (например, карбоксилаты, фосфаты, сульфаты) или полимерные (полиакриловая кислота) стабилизаторы [4]. Первоначальная коллоидная стабилизация является основой для модификации другими агентами, например кремнием или полисахаридами.

Наночастицы при взаимодействии с биологическими жидкостями покрываются слоем биомолекул (белки, липиды), что существенно влияет на характер биологических эффектов. Размер наночастиц и состояние их поверхности – одни из главных факторов, определяющих состав биомолекул в поверхностном слое. Нанесение на поверхность наночастиц специ-

альных молекул может усиливать или ослаблять химическую активность наночастиц, опсонизацию их белками и фагоцитоз макрофагами. Модификация частиц, таким образом, может значительно влиять на их захват клетками и токсичность [4].

Существенное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику оказывают заряд и гидрофильность (гидрофобность) поверхности частиц [5]. Гидрофобные наночастицы образуют крупные агрегаты в водной среде, что усиливает их захват мононуклеарными фагоцитами. Гидрофильные свойства поверхности наночастиц повышают стабильность коллоида в водной среде, предотвращают образование агрегатов и тем самым увеличивают время циркуляции [6–8]. С. Schweiger и соавт. продемонстрировали особенности внутриклеточного распределения положительно и отрицательно заряженных наночастиц оксида железа размером 20 нм. Они показали, что отрицательный заряд на поверхности магнитных наночастиц способствует их накоплению в эндосомах и лизосомах, в то время как положительный заряд вызывает кумуляцию только внутри лизосом [9]. Было установлено, что катионные наночастицы проникают в клетку благодаря взаимодействию с отрицательно заряженным гликокаликсом, что приводит к повышению токсичности наноматериала [10, 11].

Основным эффектом железосодержащих наноматериалов, проявляющих цитотоксическое воздействие, является высвобождение ионов железа. В связи с этим при использовании *in vivo* магнитных наночастиц, например для целевой доставки лекарственного препарата, важно предотвратить взаимодействие железного ядра с компонентами биологического окружения. В то же время, инициация частицами свободно радикальных процессов может быть применена при прямой инъекции наночастиц в солидную опухоль, что дает возможность сделать опухолевые клетки более уязвимыми к последующей магнитной гипертермии [6]. D. Yoo и соавт. разработали магнитные наночастицы, модифицированные тексафирином гадолиния (III), которые позволяли совместно использовать свободно радикальные процессы и магнитную гипертермию [12].

Поверхностная модификация наноразмерных частиц железа зачастую является существенным фактором, определяющим продолжительность действия некоторых препаратов, контролируемое высвобождение и нивелирование побочных эффектов лекарственных веществ [13]. В качестве покрытий магнитных наночастиц часто применяют органические, неорганические и комбинированные модификаторы. Поверхностная модификация может производиться по принци-

пу капсулирования и (или) образования самоорганизующегося монослоя вокруг частиц [4, 13].

Капсулирование наночастиц

Полимерное покрытие. Покрытие полимерами часто используется при модификации поверхности наночастиц для предотвращения их агрегации. Модификаторы могут быть связаны с поверхностью наночастиц, что позволяет сформировать один или несколько внешних слоев [14]. Нанесение полимерного покрытия на поверхность наноразмерной частицы может быть осуществлено тремя путями: предварительной модификацией полимера для связывания с поверхностью частицы, полимеризацией мономеров на поверхности частицы или созданием поперечных связей [15–17].

Наличие карбоксильных, фосфатных, сульфатных и гидроксильных групп позволяет полимерному покрытию ковалентно присоединяться к железному ядру [18]. Возможность поверхностной модификации магнитных наночастиц такими биосовместимыми полимерами открывает широкие перспективы для целевой доставки лекарственных средств и разработки контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) является признанной платформой для разработки систем целевой доставки [20] и обеспечивает стабильность наносuspензий в широком диапазоне pH [21–23]. Наноконструкции на основе ПЭГ обладают пролонгированным (несколько часов) временем циркуляции в кровеносном русле. Связь поверхности магнитных наночастиц с ПЭГ непрочная, поэтому многие исследования посвящены разработке способов образования ковалентных связей между полимером и поверхностью частицы [24, 25]. К. Cheng и соавт. предложили способ нанесения устойчивого биосовместимого покрытия на основе ПЭГ на поверхность наночастиц, покрытых пара-замещенной бензойной кислотой, которая образовывала ковалентную связь с ПЭГ [26]. Было показано, что подобные наноконструкции увеличивали биосовместимость и стабильность частиц, а также давали возможность для объединения их с терапевтическими агентами для гипертермии, МРТ и химиотерапии [27]. В биомедицинской практике также часто применяются покрытия из полиэтиленimina и поливинилового спирта [27].

В наибольшей степени удовлетворяют требованиям биосовместимости покрытия на основе природных молекул [28]. Для покрытия железосодержащих наночастиц широко используются полисахариды, такие как декстран, крахмал и хитозан. Так, препараты Resovist

и Feridex уже вошли в клиническую практику в качестве МРТ-контрастов. Покрытие хитозаном частиц Fe_3O_4 приводит к формированию положительно заряженных частиц и усиливает клеточный захват. Вместе с тем, наночастицы, покрытые декстраном и крахмалом, имеют нейтральный или слабо отрицательный поверхностный заряд при физиологических значениях pH [28]. Поверхностная модификация на основе полисахаридов служит платформой для присоединения разнообразных функциональных групп [29, 30]. Это особенно важно для конъюгации аминами, которые повышают стабильность полисахаридного покрытия и обеспечивают связь с антителами, пептидами или другими молекулами [29].

Важно отметить, что иммобилизация биополимеров на поверхности наночастиц приводит к стабилизации молекул и защищает их от деградации под воздействием различных факторов. Показано, что ДНК, иммобилизованная на поверхности наночастиц магнетита, кобальтового и литиевого ферритов, сохраняет свою стереометрию и устойчива к действию нуклеаз [2]. При иммобилизации белков на магнитных частицах их стабилизация достигается главным образом посредством поддержания конформационной структуры и предотвращения их разрушения ферментами [1]. Однако магнитные наночастицы, стабилизированные за счет одного или двух слоев полимера, не стабильны на воздухе и легко разрушаются кислотами, что приводит к потере магнитных свойств. Еще один недостаток наночастиц, покрытых полимером, – это снижение стабильности покрытия при повышении температуры [31].

Покрытие кремнием. Кремниевое покрытие имеет несколько преимуществ, обусловленных его стабильностью в жидкой среде, легкостью поверхностной модификации и контролем взаимодействия между частицами в зависимости от вариаций толщины оболочки.

Поверхность магнитных наночастиц, покрытых кремнием, является гидрофильной и готова к модификации другими функциональными группами [32]. Наночастицы оксида железа, покрытые аminosилоном, применялись в клинических испытаниях для лечения гипертермией мультиформной глиобластомы и рака предстательной железы [33, 34]. Они обнаружили улучшенное распределение магнитных наночастиц в опухоли при наличии у них нейтральной или слабоотрицательной наружной оболочки. M. Creixell и соавт. использовали данную стратегию и соединили магнитные наночастицы, покрытые аminosилоном, с карбоксиметилдекстраном в качестве основы для дальнейшего присоединения эпи-

дермального фактора роста [35]. Последующая гипертермия привела к снижению жизнеспособности клеток, экспрессирующих рецепторы к эпидермальному фактору роста, что открыло возможности для лечения небольших опухолей [35].

Покрывание углеродом. Несмотря на то, что в настоящее время большинство исследований сосредоточены на разработке полимерных или кремниевых покрытий, в последнее время магнитные наночастицы, покрытые углеродом, привлекают все больше внимания. Это связано с тем, что основанные на углероде материалы имеют такие преимущества перед полимерными или кремниевыми, как большая химическая и термальная устойчивость в совокупности с высокой биосовместимостью [36].

Сразу после открытия фуллеренов стало ясно, что с помощью метода дугового разряда Кречмера могут быть получены инкапсулированные в углерод металлы [37]. Образованные слои графитизированного углерода обеспечивают эффективный барьер, защищающий наночастицы от окисления и разрушения кислотами. Более того, покрытые углеродом наночастицы часто находятся в металлическом состоянии, следовательно, имеют более высокий магнитный момент, чем соответствующие оксиды [36].

Покрывание наночастиц железа углеродом (10–12 нм) приводит к их пассивированию, что препятствует свободно-радикальным процессам и исключает повреждение клеток активными формами кислорода [38, 39]. Наночастицы железа, покрытые углеродом, можно использовать для адсорбции токсинов, антибиотиков, патогенов и доставки лекарственных препаратов. Но у них есть и недостатки: такие частицы часто получают в виде агломератов. Текущая проблема в этой области – синтез диспергируемых наночастиц, покрытых углеродом, в изолированной форме [36].

Заключение наночастиц в сферу на основе самоорганизующихся амфифильных молекул

Для создания водных дисперсий магнитных наночастиц широкое применение получили самоорганизующиеся монослои [40, 41]. Амфифильные молекулы в определенных растворителях склонны образовывать мономолекулярные слои. Этот эффект можно использовать для модификации поверхности наночастиц, что позволит предотвратить их агрегацию и стабилизировать суспензию. На основе поверхностно модифицированных наночастиц, покрытых самоорганизующимся монослоем поверхностно активных веществ, можно получить разнообразные

магнитные дисперсии: анизотропные [40], изотропные [41, 42] и лиотропные [43].

Липосомы. Альтернативным вариантом достижения биосовместимости является заключение наночастиц в фосфолипидный бислой (липосомы), обеспечивающий эффективное взаимодействие наноматериала с клеточной мембраной [44]. Липосомы представляют собой структуры переменной формы, ограниченные билипидной мембраной, в полости которых находится гидрофильная среда. Лекарственные вещества могут располагаться в ядре липосомы (водорастворимые вещества) либо в ее липидной оболочке (жирорастворимые вещества).

Мицеллы. Мицеллы представляют собой коллоидные частицы, состоящие из амфифильных молекул и имеющие нерастворимое в данной среде ядро и растворимую поверхность. Для обеспечения продолжительной циркуляции мицелл в кровотоке применяется модификация их оболочки, делающая мицеллы термодинамически стабильными и биосовместимыми [45]. Мицеллы представляют интерес в первую очередь как переносчики гидрофобных лекарственных препаратов. Подобно липосомам мицеллы применяются для создания магнитоуправляемых систем адресной доставки лекарственных препаратов (магнитомицеллы) к клеткам-мишеням. Описаны бифункциональные магнитомицеллы на основе магнетита для одновременной доставки лекарственных препаратов и визуализации поврежденных тканей [46].

Заключение

Накопление фундаментальных знаний и развитие методов синтеза наноматериалов открывают широкие возможности для применения нанотехнологий в рамках медицины и биотехнологии. Использование нанотехнологий для решения медико-биологических проблем открывает перспективы для разработки новых методов диагностики, терапии, а также создания изделий медицинского назначения. Магнитные частицы, благодаря своим свойствам, стали одним из самых популярных видов наноматериалов. Большое количество работ посвящено использованию таких частиц в качестве носителей для целевой доставки лекарственных веществ, агентов локальной гипертермии, МРТ-контрастов. Несмотря на значительный прогресс в изучении биологических эффектов наноматериалов, практическое использование железосодержащих наночастиц в настоящий момент затруднено. Поверхностная модификация позволяет решить ряд проблем, таких как повышение коллоидной устойчивости системы, биосовместимости и биодоступности, снижение токсично-

сти, увеличение времени циркуляции в кровеносном русле и спектра переносимых лекарственных веществ.

Литература

1. Губин С.П., Кокиаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // *Успехи химии*. 2005. № 74. С. 539–574.
2. Левитин Б.Е., Третьяков Ю.Д. Физико-химические основы получения, свойства и применение ферритов. М.: Металлургия, 1979. 472 с.
3. Мильто И.В., Михайлов Г.А., Раткин А.В., Магаева А.А. Влияние наноразмерных частиц на морфологию внутренних органов мыши при внутривенном введении раствора нанопорошка Fe₃O₄ // *Бюл. сиб. медицины*. 2008. Т. 7, № 1. С. 32–36.
4. Laurent S., Burtet C., Thirifays C., Rezaee F. et al. Significance of cell ‘observer’ and protein source in nanobiosciences // *J. Colloid Interface Sci.* 2013. V. 392. P. 431–445.
5. McNeil S.E. Nanoparticle therapeutics: a personal perspective // *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.* 2009. V. 1, № 3. P. 264–271.
6. Prijic S., Scancar J., Romih R., Cemazar M. et al. Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology // *Radiol. Oncol.* 2011. V. 45, № 1. P. 1–16.
7. Sosnovik D.E., Nahrendorf M., Weissleder R. Magnetic nanoparticles for MR imaging: agents, techniques and cardiovascular applications // *Basic Res. Cardiol.* 2008. V. 103, № 2. P. 122–130.
8. Jun Y.W., Lee J.H., Cheon J. Chemical Design of Nanoparticle Probes for High-Performance Magnetic Resonance Imaging // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008. V. 47, № 28. P. 5122–5135.
9. Schweiger C., Hartmann R., Zhang F., Parak W.J. et al. Quantification of the internalization patterns of superparamagnetic iron oxide nanoparticles with opposite charge // *J. Nanobiotechnol.* 2012. V. 10, № 28. P. 1–11.
10. Petri-Fink A., Chastellain M., Juillerat-Jeanneret L., Ferrari A. et al. Development of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for interaction with human cancer cells // *Biomaterials*. 2005. V. 26, № 15. P. 2685–2694.
11. Aggarwal P., Hall J.B., McLeland C.B., Dobrovolskaia M.A. et al. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2009. V. 61, № 6. P. 428–437.
12. Yoo D., Jeong H., Prehls C., Choi J.S. et al. Double-effector nanoparticles: A synergistic approach to apoptotic hyperthermia // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012. V. 51, № 50. P. 12482–12485.
13. *Новые материалы* / под ред. Ю.С. Карабасова. М.: МИСИС, 2002. 736 с.
14. Sousa M.H., Tourinho F.A., Depuyrot J., da Silva G.J. et al. New Electric Double-Layered Magnetic Fluids Based on Copper, Nickel, and Zinc Ferrite Nanostructures // *Phys. Chem. B*. 2001. V. 105, № 6. P. 1168–1175.
15. Latuada M., Hatton T.A. Functionalization of Monodisperse Magnetic Nanoparticles // *Langmuir*. 2007. V. 23, № 4. P. 2158–2168.
16. Wang W.C., Neoh K.G., Kang E.T. Surface Functionalization of Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles via RAFT-Mediated Graft Polymerization // *Macromol. Rapid. Commun.* 2006. V. 27, № 19. P. 1665–1669.
17. Babu K., Dhamodharan R. Grafting of Poly(methyl methacrylate) Brushes from Magnetite Nanoparticles Using a Phosphonic Acid Based Initiator by Ambient Temperature Atom Transfer Radical Polymerization (ATATRP) // *Nanoscale Res. Lett.* 2008. V. 3, № 3. – P. 109–117.
18. Polito L. Resolving the Structure of Ligands Bound to the Surface of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles by High-Resolution Magic-Angle Spinning NMR Spectroscopy // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. V. 130, № 38. P. 12712–12724.
19. Thünnemann A.F., Schütt D., Kaufner L., Pison U. et al. Maghemite Nanoparticles Protectively Coated with Poly(ethylene imine) and Poly(ethylene oxide)-block-poly(glutamic acid) // *Langmuir*. 2006. V. 22, № 5. P. 2351–2357.
20. Hong J., Gong P., Xu D., Dong L. et al. Stabilization of chymotrypsin by covalent immobilization on amine-functionalized superparamagnetic nanogel // *J. of Biotechnology*. 2007. V. 128. P. 597–605.
21. Kim J., Kim H.S., Lee N., Kim T. et al. Multifunctional Uniform Nanoparticles Composed of a Magnetite Nanocrystal Core and a Mesoporous Silica Shell for Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging and for Drug Delivery // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008. V. 47, № 44. P. 8438–8441.
22. Xu L., Kim M., Kim K., Cho Y. et al. Surface modified Fe₃O₄ nanoparticles as a protein delivery vehicle // *Colloids Surf. A*. 2009. V. 350, № 1. P. 8–12.
23. Sun J. et al. Synthesis and characterization of biocompatible Fe₃O₄ nanoparticles // *J. Biomed. Mat. Res., Part A*. 2007. V. 80, № 2. P. 333–341.
24. Chen Y.J., Zhou S., Hou P., Yang Y. et al. Characterization and *in vitro* cellular uptake of PEG coated iron oxide nanoparticles as MRI contrast agent // *Die Pharm. Int. J. Pharm. Sci.* 2010. V. 36, № 7. P. 481–486.
25. Prencipe G., Tabakman S.M., Welsher K., Liu Z. et al. PEG Branched Polymer for Functionalization of Nanomaterials with Ultralong Blood Circulation // *Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131, № 13. P. 4783–4787.
26. Cheng K., Peng S., Xu C., Sun S. et al. Porous Hollow Fe₃O₄ Nanoparticles for Targeted Delivery and Controlled Release of Cisplatin // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 131, № 30. P. 10637–10644.
27. Dan M., Scott D.F., Hardy P.A., Wydra R.J. et al. Block copolymer cross-linked nanoassemblies improve particle stability and biocompatibility of superparamagnetic iron oxide nanoparticles // *Pharm. Res.* 2013. V. 30, № 2. P. 552–561.
28. Bae K.H., Park M., Do M.J., Lee N. et al. Chitosan Oligosaccharide-Stabilized Ferrimagnetic Iron Oxide Nanocubes for Magnetically Modulated Cancer Hyperthermia // *ACS Nano*. 2012. V. 6, № 6. P. 5266–5273.
29. Tassa C., Shaw S.Y., Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: A versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics and therapy // *Acc. Chem. Res.* 2011. V. 44, № 10. P. 842–852.
30. Hermanson G.T. *Bioconjugate Techniques*. CA: Academic Press. 2008. P. 127–228.
31. Armijo L.M., Brandt Y.I., Mathew D., Yadav S. et al. Iron oxide nanocrystals for magnetic hyperthermia applications // *Nanomaterials*. 2012. V. 2. P. 134–146.
32. Ulman A. Formation and Structure of Self-Assembled Monolayers // *Chem. Rev.* 1996. V. 96, № 4. P. 1533–1554.
33. Thiesen B., Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia // *Int. J. Hyperthermia*. 2008. V. 24, № 6. P. 467–474.
34. van Landeghem F.K.H., Maier-Hauff K., Jordan A., Hoffmann K.T. et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles // *Biomaterials*. 2009. V. 30, № 1. P. 52–57.
35. Creixell M., Bohorquez A.C., Torres-Lugo M., Rinaldi C. EGFR-targeted magnetic nanoparticle heaters kill cancer cells without a perceptible temperature rise // *ACS Nano*.

2011. V. 5, № 9. P. 7124–7129.
36. Chan H.B.S., Ellis B.L., Sharma H.L., Frost W. et al. Carbon-Encapsulated Radioactive ^{99m}Tc Nanoparticles // *Adv. Mater.* 2004. V. 16, № 2. P. 144–149.
37. Scott J.H.J., Majetich S.A. Morphology, structure, and growth of nanoparticles produced in a carbon arc // *Phys. Rev. B.* 1995. V. 52. P. 12564.
38. Антипов С.А., Федущак Т.А., Кокорев О.В., Геренг Е.А., Дамбаев Г.Ц., Ермаков А.Е., Уймин М.А., Хлусов И.А. Противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo* липидных композиций диспластина и наночастиц ферромагнетика в углеродной оболочке // *Бюл. сиб. медицины.* 2010. Т. 9, № 1. С. 9–17.
39. Мильто И.В., Суходоло И.В. Структура печени, легкого, почек, сердца и селезенки крыс после многократного внутривенного введения суспензии наноразмерных частиц магнетита // *Вестник РАМН.* 2012. № 3. С. 75–79.
40. Fabre P., Casagrande C., Veysie M. et al. Ferrosmeectics: A new magnetic and mesomorphic phase // *Phys. Rev. Lett.* 1990. V. 64. P. 539.
41. Calderon F.L., Stora T., Monval O.M., Poulin P., Bibette J. Direct measurement of colloidal forces // *Phys. Rev. Lett.* 1994. V. 72. P. 2959.
42. Bacri J.C., Cabuil V., Cebers A., Menager C. et al. Flattening of ferro-vesicle undulations under a magnetic field // *Europhys. Lett.* 1996. V. 33, № 3. P. 235.
43. Berejnov V., Bacri J.C., Cabuil V., Perzynski R. et al. Lyotropicferromagnetics: Magnetic orientational transition in the discotic phase // *J. Colloid Interface Sci.* 1998. V. 41, № 5. P. 507.
44. *Клиническая лабораторная аналитика. Основы клинического лабораторного анализа* / под ред. В.В. Меньшикова. М.: Агат-Мед, 2002. 860 с.
45. Gaucher G., Dufresne M.H., Sant V.P., Kang N. et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery // *J. Control Release.* 2005. V. 109, № 1. P. 169–188.
46. Fahmy T.M., Fong P.M., Park J., Constable T. et al. Nanosystems for simultaneous imaging and drug delivery to T cells // *AAPS J.* 2007. V. 9, № 4. P. E171–E180.

Поступила в редакцию 01.10.2014 г.

Утверждена к печати 12.11.2014 г.

Васюков Георгий Юрьевич – аспирант кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск), лаборант-исследователь лаборатории ультраструктурных методов исследований тканей НИИ КПССЗ СО РАМН (г. Кемерово).

Митрофанова Ирина Валерьевна (✉) – студентка 6-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

Иванова Вера Владимировна – аспирант кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

Прокопьева Валентина Даниловна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории психонейроиммунологии и нейробиологии НИИ психического здоровья СО РАМН (г. Томск).

✉ **Митрофанова Ирина Валерьевна**, тел.: 8-923-420-9909; e-mail: mitrof_@mail.ru

SURFACE MODIFIED MAGNETIC NANOPARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATION

Vasyukov G.Yu.^{1,2}, Mitrofanova I.V.¹, Ivanova V.V.¹, Prokopiyeva V.D.³

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *Research Institute of Complex Problems of Cardio-Vascular Diseases, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Kemerovo, Russian Federation*

³ *Research Institute of Mental Health, Siberian Branch of Russian Academy Medical Science, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Unique physicochemical properties of nanomaterials arouse a great interest of specialists of various fields. Materials based on nanostructures purchase new mechanical, optical, and electrical properties. Great practical importance is the magnetic properties of materials, structural elements which lie at the nanoscale. Nanomaterials with magnetic properties have been used in drug delivery, magnetic hyperthermia, magnetic separation, and magnetic resonance imaging. Magnetic properties of nanoparticles depend on many factors, such as particle size and shape, chemical properties and lattice type. Magnetic characteristics can be changed by the interaction of particles with the surrounding matrix and neighboring particles.

Unfortunately, many studies show that a great disadvantage of the unmodified nanoparticles is their non-specific interaction with the cells, which leads to their accumulation outside the target organs, also toxicity of nanomaterials and their low colloidal stability. Surface modification of nanoparticles can solve this problem. Development of nanostructures based on magnetic nanoparticles and functionalized by biocompatible agents is one of the main targets of nanobiotechnology.

KEY WORDS: ultradispersed materials, magnetic nanoparticles, cell biology, nanotoxicology, surface modification.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 33–40

References

- Gubin S.P., Koksharov Yu.A., Khomutov G.B., Yurkov G.Yu. Magnitnye nanochasticy: metody polucheniya, struktura i svoystva [Magnetic nanoparticles: methods of obtaining, structure and properties]. *Uspekhi khimii – Russian Chemical Reviews*, 2005, no. 74, pp. 539–574.
- Levitin B.E., Tretyakov Yu.D. *Fiziko-khimicheskie osnovy polucheniya, svoystva i poluchenie ferritov* [Physico-chemical principles of obtaining, properties and application of ferrites]. Moscow, Metallurgy Publ, 1979. 472 p.
- Milto I.V., Mikhaylov G.A., Ratkin A.V., Magaeva A.A. Influence nanoparticles on morphology of internal organs of the mouse at intravenous introduction of a solution nanopowder Fe₃O₄. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 32–36 (in Russian).
- Laurent S., Burtea C., Thirifays C., Rezaee F. et al. Significance of cell 'observer' and protein source in nanobiosciences. *J. Colloid Interface Sci.*, 2013, vol. 392, pp. 431–45.
- McNeil S.E. Nanoparticle therapeutics: a personal perspective. *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 264–271.
- Prijic S., Scancar J., Romih R., Cemazar M. et al. Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology. *Radiol. Oncol.*, 2011. V.45, №1. P. 1-16.
- Sosnovik D.E., Nahrendorf M., Weissleder R. Magnetic nanoparticles for MR imaging: agents, techniques and cardiovascular applications. *Basic Res. Cardiol.*, 2008, vol. 103, no. 2, pp. 122–130.
- Jun Y.W., Lee J.H., Cheon J. Chemical Design of Nanoparticle Probes for High-Performance Magnetic Resonance Imaging. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, vol. 47, no. 28, pp. 5122–5135.
- Schweiger C., Hartmann R., Zhang F., Parak W.J. et al. Quantification of the internalization patterns of superparamagnetic iron oxide nanoparticles with opposite charge. *J. Nanobiotechnol.*, 2012, vol. 10, no. 28, pp. 1–11.
- Petri-Fink A., Chastellain M., Juillerat-Jeanneret L., Ferrari A. et al. Development of functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for interaction with human cancer cells. *Biomaterials*, 2005, vol. 26, no. 15, pp. 2685–2694.
- Aggarwal P., Hall J.B., McLeland C.B., Dobrovolskaia M.A. et al. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2009, vol. 61, no. 6, pp. 428–437.
- Yoo D., Jeong H., Preihs C., Choi J.S. et al. Double-effector nanoparticles: A synergistic approach to apoptotic hyperthermia. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, vol. 51, no. 50, pp. 12482–12485.
- Karabasova Yu.D. *Novyematerialy* [New materials]. Moscow, MISIS Publ., 2002. 736 p.
- Sousa M.H., Tourinho F.A., Depeyrot J., da Silva G.J. et al. New Electric Double-Layered Magnetic Fluids Based on Copper, Nickel, and Zinc Ferrite Nanostructures. *Phys. Chem. B.*, 2001, vol. 105, no. 6, pp. 1168–1175.
- Lattuada M., Hatton T.A. Functionalization of Monodisperse Magnetic Nanoparticles. *Langmuir.*, 2007, vol. 23, no. 4, pp. 2158–2168.
- Wang W.C., Neoh K.G., Kang E.T. Surface Functionalization of Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles via RAFT-Mediated Graft Polymerization. *Macromol. Rapid. Commun.*, 2006, vol. 27, no. 19, pp. 1665–1669.
- Babu K., Dhamodharan R. Grafting of Poly(methyl methacrylate) Brushes from Magnetite Nanoparticles Using a Phosphonic Acid Based Initiator by Ambient Temperature Atom Transfer Radical Polymerization (ATATRP). *Nanoscale Res. Lett.*, 2008, vol. 3, no. 3, pp. 109–117.
- Polito L., Colombo M., Monti D., Melato S. et al. Resolving the Structure of Ligands Bound to the Surface of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles by High-Resolution Magic-Angle Spinning NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, vol. 130, no. 38, pp. 12712–12724.
- Thünemann A.F., Schütt D., Kaufner L., Pison U. et al. Maghemite Nanoparticles Protectively Coated with Poly(ethylene imine) and Poly(ethylene oxide)-block-poly(glutamic acid). *Langmuir.*, 2006, vol. 22, no. 5, pp. 2351–2357.
- Hong J., Gong P., Xu D., Dong L. et al. Stabilization of chymotrypsin by covalent immobilization on amine-functionalized super paramagnetic nanogel. *J. of Biotechnology*, 2007, vol. 128, pp. 597–605.
- Kim J., Kim H.S., Lee N., Kim T. et al. Multifunctional Uniform Nanoparticles Composed of a Magnetite Nanocrystal Core and a Mesoporous Silica Shell for Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging and for Drug Delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, vol. 47, no. 44, pp. 8438–8441.
- Xu L., Kim M., Kim K., Choa Y. et al. Surface modified Fe₃O₄ nanoparticles as a protein delivery vehicle. *Colloids Surf. A.*, 2009, vol. 350, no. 1, pp. 8–12.
- Sun J., Zhou S., Hou P., Yang Y. et al. Synthesis and characterization of biocompatible Fe₃O₄ nanoparticles. *J. Biomed. Mat. Res., Part A.*, 2007, vol. 80, no. 2, pp. 333–341.
- Chen Y.J., Tao J., Xiong F., Zhu J.B. et al. Characterization and *in vitro* cellular uptake of PEG coated iron oxide nanoparticles as MRI contrast agent. *Die Pharm. Int. J. Pharm. Sci.*, 2010, vol. 36, no. 7, pp. 481–486.
- Prencipe G., Tabakman S.M., Welscher K., Liu Z. et al. PEG Branched Polymer for Functionalization of Nanomaterials with Ultralong Blood Circulation. *Am. Chem. Soc.*, 2009, vol. 131, no. 13, pp. 4783–4787.
- Cheng K., Peng S., Xu C., Sun S. et al. Porous Hollow Fe₃O₄ Nanoparticles for Targeted Delivery and Controlled Release of Cisplatin. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, vol. 131, no. 30, pp. 10637–10644.
- Dan M., Scott D.F., Hardy P.A., Wydra R.J. et al. Block copolymer cross-linked nanoassemblies improve particle stability and biocompatibility of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Pharm. Res.*, 2013, vol. 30, no. 2, pp. 552–561.
- Bae K.H., Park M., Do M.J., Lee N. et al. Chitosan Oligosaccharide-Stabilized Ferrimagnetic Iron Oxide Nanocubes for Magnetically Modulated Cancer Hyperthermia. *ACS Nano*, 2012, vol. 6, no. 6, pp. 5266–5273.
- Tassa C., Shaw S.Y., Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: A versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics and therapy. *Acc. Chem. Res.*, 2011, vol. 44, no. 10, pp. 842–852.
- Hermanson G.T. *Bioconjugate Techniques*. CA: Academic Press. 2008, pp. 127–228.
- Armijo L.M., Brandt Y.I., Mathew D., Yadav S. et al. Iron oxide nanocrystals for magnetic hyperthermia applications. *Nanomaterials*, 2012, vol. 2, pp. 134–146.
- Ulman A. Formation and Structure of Self-Assembled Monolayers. *Chem. Rev.*, 1996, vol. 96, no. 4, pp. 1533–1554.

33. Thiesen B., Jordan A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia*, 2008, vol. 24, no. 6, pp. 467–474.
34. Van Landeghem F.K.H., Maier-Hauff K., Jordan A., Hoffmann K.T. et al. Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles. *Biomaterials*, 2009, vol. 30, no. 1, pp. 52–57.
35. Creixell M., Bohorquez A.C., Torres-Lugo M., Rinaldi C. EGFR-targeted magnetic nanoparticle heaters kill cancer cells without a perceptible temperature rise. *ACS Nano*, 2011, vol. 5, no. 9, p. 7124–7129.
36. Chan H.B.S., Ellis B.L., Sharma H.L., Frost W. et al. Carbon-Encapsulated Radioactive ^{99m}Tc Nanoparticles. *Adv. Mater.*, 2004, vol. 16, no. 2, pp. 144–149.
37. Scott J.H.J., Majetich S.A. Morphology, structure, and growth of nanoparticles produced in a carbon arc. *Phys. Rev. B.*, 1995, vol. 52, p. 12564.
38. Antipov S.A., Feduschak T.A., Kokorev O.V., Gereng Ye.A., Dambayev G.Ts., Yermakov A.Ye., Uymin M.A., Khlusov I.A. Antitumor *in vitro* and *in vivo* effects of lipid composites of cisplatin and ferromagnetic nanoparticles capsulated by carbonic coating. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no. 1, pp. 9–17.
39. Milto I.V., Suhodolo I.V. Struktura pecheni, legkogo, pochetk, serdtsa i selezenki posle mnogokratnogo vnutrivennogo vvedeniya suspenzii nanorazmernykh chastits magnetita [The structure of the liver, lung, kidney, heart and spleen of rats after multiple intravenous injection of a suspension of nanoparticles of magnetite]. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 3, pp. 75–79.
40. Fabre P., Casagrande C., Veysie M. Ferrosmelectics: A new magnetic and mesomorphic phase. *Phys. Rev. Lett.*, 1990, vol. 64, p. 539.
41. Calderon F.L., Stora T., Monval O.M., Poulin P. et al. Direct measurement of colloidal forces. *Phys. Rev. Lett.*, 1994, vol. 72, p. 2959.
42. Bacri J.C., Cabuil V., Cebers A., Menager C. et al. Flattening of ferro-vesicle undulations under a magnetic field. *Europhys. Lett.*, 1996, vol. 33, no. 3, p. 235.
43. Berejnov V., Bacri J.C., Cabuil V., Perzynski R. et al. Lyotropic ferromagnetics: Magnetic orientational transition in the discotic phase. *J. Colloid Interface Sci.*, 1998, vol. 41, no. 5, p. 507.
44. Menshikov V.V. *Klinicheskaya laboratornaya analitika. Osnovy klinicheskogo laboratornogo analiza* [Clinical laboratory analyst. Fundamentals of clinical laboratory analysis]. Moscow, Agat-Med Publ., 2002. 860 p.
45. Gaucher G., Dufresne M.H., Sant V.P., Kang N. et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J. Control Release*, 2005, vol. 109, no. 1, pp. 169–188.
46. Fahmy T.M., Fong P.M., Park J., Constable T. et al. Nanosystems for simultaneous imaging and drug delivery to T cells. *AAPS J.*, 2007, vol. 9, no. 4, pp. E171–E180.

Vasyukov Georgy Yu., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; Research Institute of Complex Problems of Cardio-Vascular Diseases, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Science, Kemerovo, Russian Federation.

Mitrofanova Irina V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanova Vera V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Prokopieva Valentina D., Research Institute of Mental Health, Siberian Branch of Russian Academy Medical Science, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Mitrofanova Irina V.**, Ph. +7-923-420-9909; e-mail: mitrof_@mail.ru