

## МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ НАНОСТРУКТУР ТИПУ "ЯДРО-ОБОЛОНКА"

Левітін Є.Я., Чан Т.М., \*Біловол А.М., \*Коваль В.А., Ярошенко А.О.  
*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*  
*\*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*  
*neorganic@nuph.edu.ua*

Впровадження в медичну практику багатофункціональних композитів – основа сучасного прогресу в областях діагностики та терапії, які за призначенням застосовують як рентгеноконтрастні, сорбційні та транспортні засоби, а також як засоби магнітної гіпертермії [1] та ін. Актуальними є роботи з діагностики та терапії онкозахворювань, адже фіксація і депонування носіїв лікарських засобів магнітним полем у ділянці пухлини дає можливість використання локальної гіпертермії без застосування хімічних препаратів [2].

Для конкретних біомедичних застосувань ефективність використання наночастинок (НЧ) залежить від магнітних властивостей композиту, розміру модифікованих НЧ [3], хімії поверхні [4] модифікованого магнітного матеріалу тощо.

Покриття мають важливе значення для проектування технологічних процесів одержання магнітокерованих наносистем, які в свою чергу, повинні покращувати націлювання на біологічні мішені – тканини, клітини, органи тощо.

У медико-біологічних дослідженнях, для ефективного використання композитів, потрібен певний комплекс властивостей оболонкових магнітних НЧ (МНЧ): достатня питома намагніченість насичення, низька коерцитивна сила, корозійна стійкість, бактерицидність, цитотоксичність, максимальна питома поверхня та ін., що суттєво розширює діапазон використання та можливості таких композитів.

**I. Доставка до "органу-мішені" (магнітний таргетінг).** При введенні модифікованих МНЧ в організм, під впливом зовнішнього магнітного поля забезпечується їх локалізація в осередках захворювання, позначення такого матеріалу оптичними мітками дає додаткову можливість спрямовувати його у зону ураження, магнітокерованість композиту за рахунок приєднаних до його оболонки біологічно активних речовин, дозволяє підвищити локальну концентрацію ліків в "органах-мішенях" і одночасно знизити їх загальну дозу [2].

Покриття поверхні НЧ полімерними поверхнево-активними речовинами дозволяє значно збільшити час їх циркуляції в крові, шляхом мінімізації адсорбції білка [5]. Модифікація поверхні ПЕГ зменшує поглинання НЧ макрофагами та, завдяки наявності полярних та неполярних угруповань, покращує проникність їх через базальну мембрану.

Архітектура багатооболонкових покриттів типу "ядро-оболонка" зі складною структурою [7], у комплексі з необхідним набором хіміотерапевтичних агентів, використовується для магнітного таргетінгу ліків [2, 8].

**II. Магнітно-індукована гіпертермія** – один з методів лікування раку та пухлин. Крім чистих МНЧ [9] для гіпертермічної терапії також застосовують НЧ

магнетиту з вкрапленнями гадолінію  $Gd/Fe_3O_4$  [10] та  $CoFe_2O_4$  [11], за рахунок чого досягається збільшення швидкості специфічного поглинання енергії.

**III. Оптичні дослідження** з використанням магнітокерованих нанокомпозитів типу "ядро-оболонка", що містять одночасно магнітні й плазмонно-резонансні НЧ [12]. Для ідентифікації білків можна застосовувати МНЧ  $Au@Fe_3O_4$  чи  $Ag@Fe_3O_4$ , на яких адсорбовані ці білки. Методом локального плазмонного поверхневого резонансу реєструють специфічні "провали" в спектрах розсіювання, у діапазонах довжин хвиль, що збігаються з піками оптичного поглинання молекул білків, які адсорбуються на поверхні НЧ та "відтягують" на себе частину енергії плазмонного резонансу [13]. Унікальність методу пояснюється одержанням інформації про біомолекули в наноскопічних масштабах в одній живій клітині.

**IV. МРТ-томографія** [15]. Як контрастні агенти для МРТ використовують відомі МНЧ:  $Fe_3O_4$ ,  $Fe@Fe_3O_4$  та  $Fe_3O_4@SiO_2$ ,  $Fe_3O_4/Gd_2O_3$  модифіковані біохімічними агентами, які при взаємодії з поверхнею, впливаючи на магнітні властивості підвищують контраст, а також оберігають НЧ від швидкого фагоцитозу і виведення з організму за рахунок реакції імунітету, що дозволяє істотно зменшити кількість уведених НЧ в організм. У клінічній МРТ суперпарамагнітні МНЧ використовуються для визначення захворювань печінки, оскільки вони селективно поглинаються клітинами Купфера [16].

**V. Інші методи**, які перебувають на стадії розробки – нагрівання НЧ до високої температури (понад 100 °C), що дає можливість знищити хвору клітину або відкрити капсулу з протипухлинним препаратом у місці, де розташована пухлина [17], знизивши побічні ефекти від дії хіміотерапії.

Нами запропоновано магнітокеровані лікарські форми багатofункціональної дії з магнітним наповнювачем  $Ag@Fe_3O_4$  для проведення кріодеструкції новоутворень шкіри – магнітокеровані мазева композиція і мазь. Срібло посилювало теплопровідність магнітної композиції, забезпечило біоцидну і репаративну дію мазі, при цьому додатково виконувало роль консерванту ЛФ, що необхідно при подальшому їх використанні та зберіганні.

#### Література

1. Шабалкина, Е. Ю. Нанодисперсные магнитомягкие материалы как компоненты теплопроводящих сред для магнитокриовоздействий : дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.04.02. / Е. Ю. Шабалкина. – М., 2010. – 136 с.
2. Targeting hyperthermia for renal cell carcinoma using human MN antigen-specific magnetoliposomes / M. Shinkai, B. Le, H. Honda et al. // Jpn J. Cancer Res. – 2001. – Vol. 92. – P. 1138–1145.
3. Chatterjee J. Size dependent magnetic properties of iron oxide nanoparticles / J. Chatterjee, Y. Haik, C.–J. Chen // J. Magn Magn Mater. – 2003. – Vol. 257, № 1. – P. 113–118.
4. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine / P. Tartaj, M. P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer et al. // J. Phys D: Appl Phys. – 2003. – Vol. 36. – P. 182–197.

5. Zhang, Y. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake / Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23. – P. 1553–61.
6. Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system / G. Storm, S. O. Belliot, T. Daemen, D. D. Lasic // *Adv Drug Del Rev*. – 1995. – Vol. 17. – P. 31–48.
7. Nanochemistry: Synthesis and Characterization of Multifunctional Nano-materials for biological Applications / L. Levy, Y. Sahoo, K.-S. Kim et al. // *Chem Mater*. – 2002. – Vol. 14, № 9. – P. 3715–21.
8. Фізико-хімічні дослідження часток магнетиту – компоненту магнітних лікарських форм / І. О. Ведерникова, Є. Я. Левітін, Т. О. Онопрієнко та ін. // *Фармаком*. – 2004. – № 4. – С. 64–68.
9. Monodisperse Icosahedral Ag, Au, and Pd Nanoparticles: Size Control Strategy and Superlattice Formation / Z. Qingbo, X. Jianping, Y. Jinhua, Y. L. Jim // *ACS Nano*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 139–148.
10. Gd-doped iron-oxide nanoparticles for tumor therapy via magnetic field hyperthermia / P. Drake, H.-J. Cho, P.-S. Shih et al. // *J. Mater. Chem*. – 2007. – Vol. 17. – P. 4914–4918.
11. Suitability of water based magnetic fluid with CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> particles in hyperthermia / A. Skumiel // *JMMM*. – 2006. – Vol. 307. – P. 85–90.
12. Synthesis and characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Ag core-shell: structural, morphological, and magnetic properties / Mahdi Ghazanfari, Fatemeh Johar, Ahmad Yazdan // *Journal of Ultrafine Grained and Nanostructured Materials*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 97–103.
13. Оптические сенсоры на основе поверхностного плазменного резонанса для высокочувствительного биохимического анализа / Д. А. Мамичев, И. А. Кузнецов, Н. Е. Маслова, М. Л. Занавескин // *Молекулярная медицина*. – 2012. – № 6. – С. 19–27.
14. Quantized Plasmon Quenching Dips Nanospectroscopy via Plasmon Resonance Energy Transfer / Gang Logan Liu, Yi-Tao Long, Yeonho Choi et al. // *Nature methods*. – 2007. – Vol. 4, № 12. – P. 1015–1017.
15. A high-performance Magnetic Resonance Imaging T<sub>2</sub> contrast agent / J. Qin, S. Laurent, Y. S. Lo et al. // *Advanced Materials*. – 2007. – Vol. 19. – P. 1874–1878.
16. Silver-coated magnetite-carbon core-shell microspheres as substrate enhanced SERS probes for detection of trace persistent organic pollutants / Qi-ao An, Peng Zhang, Jun-Mei Li et al. // *Nanoscale*. – 2012. – Vol. 4. – P. 5210–5216.
17. Цільова комплексна програма фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми наноструктурних систем, наноматеріалів, нанотехнологій» на 2010–2014 рр. – Режим доступу: <http://www1.nas.gov.ua/infrastructures/Legaltexts/ResearchTopics/2/21/Pages/2107.aspx>