

Министерство образования и науки Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра физики полупроводников

**Управление МР-контрастными свойствами объектов, содержащих
наночастицы магнетита**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 412 группы
направления 11.03.04 «Электроника и наноэлектроника»
факультета нано- и биомедицинских технологий

Козловой Анастасии Андреевны

Научный руководитель (руководитель)
Проф. кафедры физики
полупроводников СГУ, д.х.н., проф.

Д.А. Горин

должность, уч.степень, уч.звание

подпись, дата

инициалы, фамилия

Консультант

н.с., к.ф.-м.н.

С.В. Герман

должность, уч.степень, уч.звание

подпись, дата

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой

д.ф.-м.н., проф.

А.И. Михайлов

должность, уч.степень, уч.звание

подпись, дата

инициалы, фамилия

Саратов 2018

ВВЕДЕНИЕ

Создание мультифункциональных систем доставки лекарств с обратной связью на данный момент является одним из перспективных направлений развития персонализированной медицины. Такие системы должны обеспечить не только высокую степень загрузки активного вещества, его доставку и локальное распределение, но и возможность отслеживания деградации самого носителя и, соответственно, высвобождение инкапсулированного вещества [1].

К настоящему времени разработано несколько типов контейнеров, сочетающих в себе требуемые свойства: наночастицы [2], полимерные мицеллы [3,4], липосомы [5–7] и микрокапсулы [8–10]. Наилучшими показателями по объёму загружаемого вещества, временной и температурной стабильности обладают полимерные капсулы микронного и субмикронного размера [10]. Существует несколько способов их создания: метод последовательной (послойной) адсорбции, полимеризация эмульсии с использованием ультразвука, электроспрей и др. Однако, метод последовательной адсорбции позволяет включать в состав оболочек различные неорганические, магнитные наночастицы, а полая область внутри получаемой полимерной капсулы предоставляет возможность загрузки в неё требуемого количества активного вещества, поэтому данный метод наиболее предпочтителен.

Обеспечение адресной доставки контейнеров в определенную область чаще всего осуществляется путём воздействия магнитным полем на получаемые композитные структуры. Для этого в состав контейнеров включают магнитные наночастицы, содержащие, например, атомы Ni, Co или Fe. Среди магнитных наночастиц наименьшей токсичностью обладают наночастицы магнетита, что является их существенным преимуществом при использовании в медицине.

Не менее важной задачей тераностики также является задача визуализации получаемых композитных структур. На данный момент существует несколько основных способов визуализации: магнитно-резонансная томография (МРТ) [11], ультразвуковая [12], [13] и фотоакустическая [14] визуализация, рентгено-

томография [15], биолюминесцентная визуализация [16]. Однако, для диагностики мягких тканей наиболее подходящим, по сравнению с другими методами, является МРТ, так как он имеет очень хорошее разрешение при максимальной глубине проникновения, относительно безопасен, применяется в медицине.

В связи с вышеизложенным можно сформулировать цель данной работы: управление МР-контрастными свойствами полиэлектролитных субмикронных капсул, содержащих наночастицы магнетита.

Для реализации цели работы необходимо решить следующие задачи:

1) Провести аналитический обзор современной периодической литературы по следующей теме: «Визуализация нанокompозитных структур, содержащих наночастицы магнетита, методом МРТ».

2) Провести синтез наночастиц Fe_3O_4 с их последующей характеристикой

3) Сформировать полиэлектролитные капсулы с использованием субмикрочастиц карбоната кальция в качестве основы

4) Функционализировать полиэлектролитные субмикрокапсулы наночастицами магнетита с использованием различных способов их включения в структуру капсул

5) Визуализировать полученные структуры методом МРТ

6) Провести сравнительный анализ контрастирования коллоидов магнетита в субмикронных полиэлектролитных капсулах при варьировании способов их включения в структуру капсул

Работа содержит введение, два основных раздела: «Обзор литературы» и «Экспериментальная часть», заключение, список литературы и приложение.

Список используемых источников содержит 34 наименования.

Приложение состоит из двух частей и содержит таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Наночастицы магнетита. Наночастицы Fe_3O_4 синтезировали методом химического соосаждения из раствора солей двух- и трехвалентного железа под действием основания. Полученные наночастицы магнетита были охарактеризованы методом динамического рассеяния света (ДРС) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) (рисунок 1). Согласно данным ДРС, средний размер частиц составил 11.3 ± 3 нм. Из анализа изображений следует, что наночастицы имеют форму, близкую к сферической, и низкую степень агрегации. Концентрация полученного коллоида магнетита составила 1 мг/мл и была измерена методами гравиметрии и колориметрического титрования.

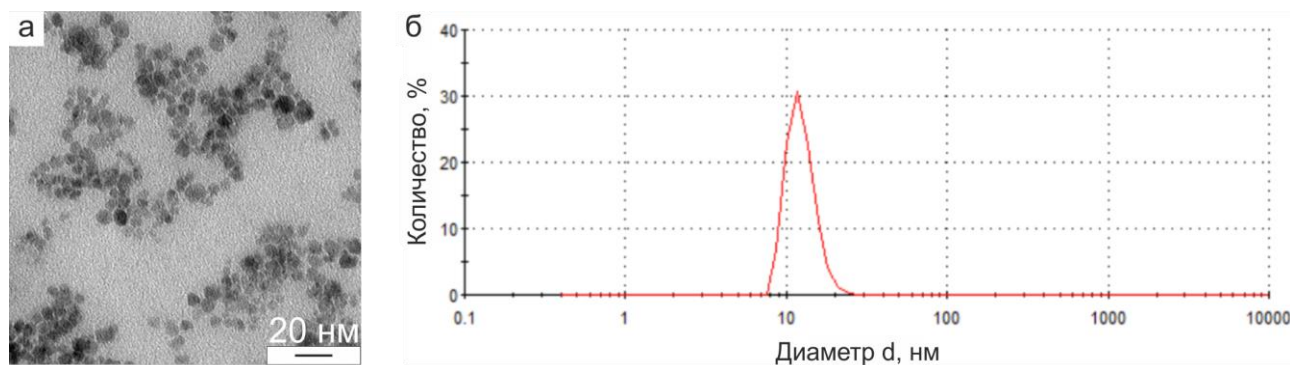


Рисунок 1 – (а) Изображение наночастиц магнетита, полученное методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) и (б) распределение размеров наночастиц магнетита, полученное методом ДРС.

Субмикронные полиэлектролитные капсулы. В ходе работы были получены субмикронные частицы CaCO_3 , которые затем использовались в качестве основы для создания полиэлектролитных капсул субмикронного размера. Необходимо было сформировать полиэлектролитные субмикронные капсулы, содержащие наночастицы магнетита в своей структуре. Для проверки возможности управления релаксационными свойствами капсул варьировали количество загруженных в них наночастиц, а также методы загрузки. Таким образом, наночастицы Fe_3O_4 были загружены различными методами: индуцированной кристаллизацией адсорбцией (ИКА) на субмикронные частицы карбоната кальция и адсорбцией на полимерную оболочку. При

создании субмикрокапсул использовались полимеры поли-L-аргинин (ПА) и декстран сульфат (ДС). В результате были получены образцы с различным содержанием магнетита (таблица 1). Количество загруженного магнетита определяли методом колориметрического титрования.

Таблица 1 – Содержание магнетита в сформированных субмикронных полиэлектролитных капсулах. Интенсивность цвета указывает на количество загруженного вещества

Номер образца	Номер эксперимента	Число циклов ИКА	Количество магнетита, мг			
			#1	#2	#3	среднее
1	Адсорбция	-	0,17	0,16	0,16	0,16±0,01
2	ИКА + адсорбция	1	2,9	3,09	3,09	3,03±0,11
3		5	12,71	13,26	13,8	13,26±0,55

Полученные субмикрокапсулы были охарактеризованы методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рисунок 2), из анализа изображений которой следует, что образцы имеют форму эллипсоида вращения, а также не подвержены агрегации. Из анализа СЭМ-изображений также было получено распределение по размерам сформированных субмикронных капсул (рисунок 3).

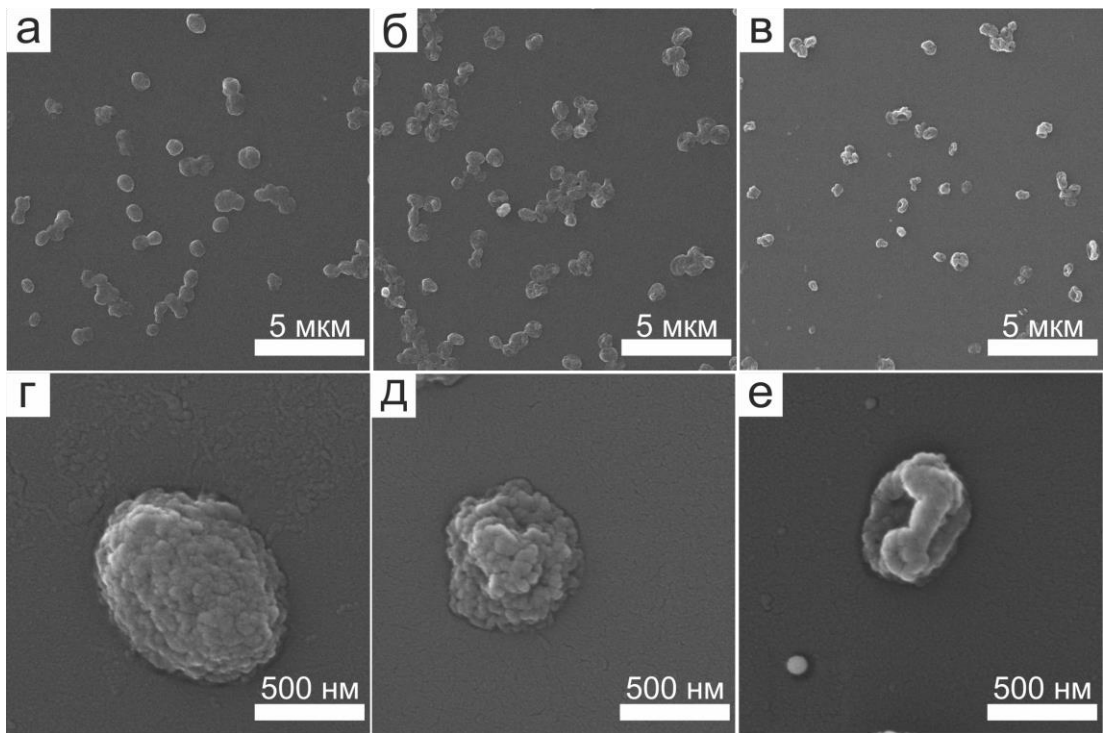


Рисунок 2 – СЭМ-изображения полученных субмикрокапсул, модифицированных наночастицами магнетита: (а,г) – образец 1; (б,д) – образец 2; (в,е) – образец 3.

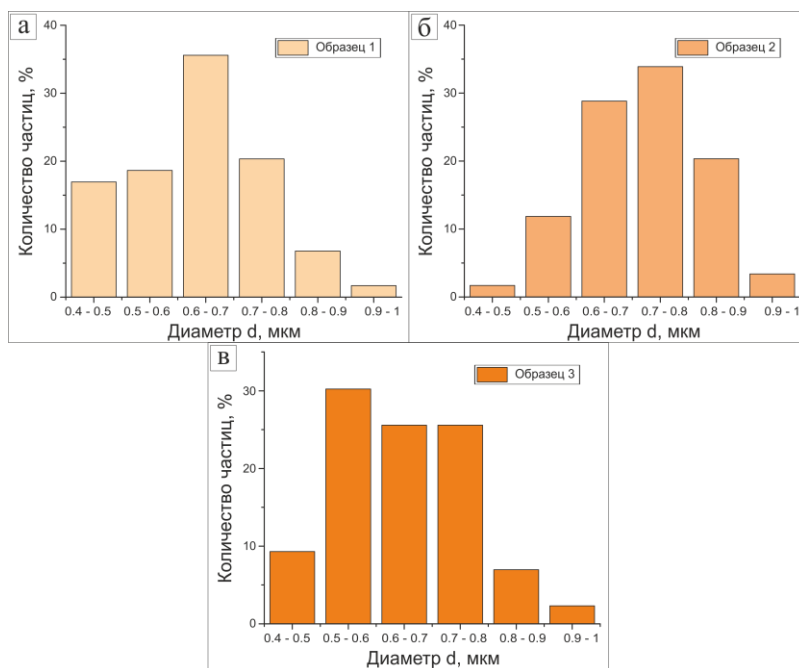


Рисунок 3 – Распределение размеров субмикронных капсул, полученное из анализа СЭМ-изображений: (а) образец 1; (б) образец 2; (в) образец 3.

МРТ визуализация. Полученные субмикронные капсулы, содержащие наночастицы магнетита, были исследованы методом МРТ. Причём концентрация коллоида магнетита, из которого проводили адсорбцию

наночастиц на оболочку, была выбрана, исходя из определенного в ходе выполнения предыдущих курсовых работ значения объёмной фракции для наилучшего контрастирования микрокапсул.

Были получены T1 и T2-взвешенные изображения сформированных субмикрокапсул с использованием SE (спин-эхо) и FFE (градиентной) импульсных последовательностей для T1; TSE (турбо спин-эхо) последовательности для T2. На основе анализа полученных данных было установлено, что наилучшим контрастом в МРТ характеризуется образец 3, содержащий наночастицы магнетита во внутреннем объёме и оболочке.

Полученные МР-изображения представлены на рисунке 4. Из анализа (рисунок 5) следует, что данный образец обеспечивает высокий контраст в T1, порядка 350-600% в зависимости от концентрации. Кроме того, контраст наблюдается для обеих SE и FFE последовательностей даже при больших концентрациях, где у кривых контрастирования коллоида магнетита наблюдается спад сигнала. Полученные для образца 3 кривые монотонны, не обладают дополнительными пиками, а широкая полоса контрастирования позволяет использовать данный образец в качестве T1 контрастного агента. В T2 режиме изменение сигнала составило в среднем 65%. Данное значение хуже, чем для остальных образцов, однако достаточно для обеспечения T2 контраста. Как следствие, образец 3 может быть использован в качестве бимодального МР-контрастного агента. Таким образом, данный образец представляет собой субмикронные капсулы, обладающие одновременно МР контрастом и достаточным магнитным моментом для их адресации в градиенте магнитного поля.

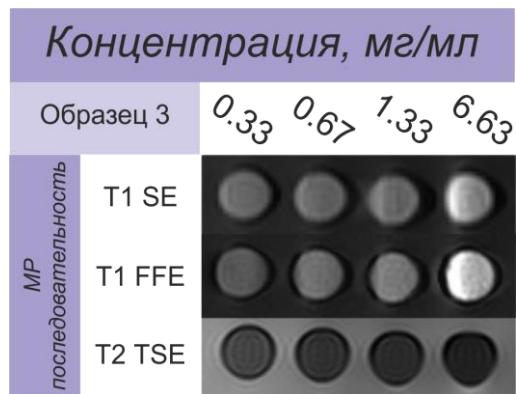


Рисунок 4 – МР-изображения образца 3 в T1 и T2 режимах. Фон на МР-томограммах – вода. Указана концентрация по магнетиту.

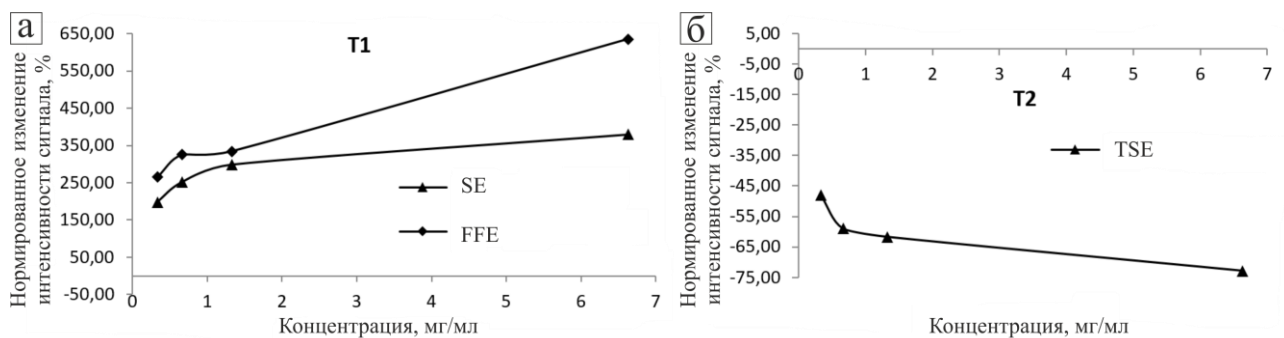


Рисунок 5 – Изменение интенсивности сигнала образца 3 при изменении его концентрации по магнетиту (нормированного на сигнал воды) в (а) T1 и (б) T2 режимах. SE – спин-эхо, FFE – градиентная, TSE – турбо спин-эхо последовательности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В бакалаврской работе, по которой написан данный автореферат, были описаны основные принципы МРТ и получения МР-изображений, а также проведён аналитический обзор литературы по теме «Визуализация нанокompозитных структур, содержащих наночастицы магнетита, методом МРТ». На основе анализа выявлено, что наночастицы магнетита выступают в роли отрицательных, или негативных контрастирующих агентов и используются в составе наноструктур для визуализации опухолей различной локализации.

Была освоена методика синтеза наночастиц Fe_3O_4 , а также методика получения полиэлектролитных нанокompозитных капсул субмикронного размера. Получены субмикрокапсулы, модифицированные наночастицами магнетита. При этом загрузку наночастицами осуществляли с использованием различных методов. Сформированные структуры были охарактеризованы методами ДРС, СЭМ и ПЭМ.

Полученные субмикрокапсулы исследованы методом МРТ. Сделаны T1 и T2-взвешенные изображения образцов. На основе анализа результатов установлено, что загрузка капсул наночастицами магнетита методом ИКА позволяет увеличить T2 контраст, а комбинирование методов ИКА и адсорбции на оболочку приводит к улучшению контрастирования в T1 при сохранении сигнала в T2. Показано, что полученные субмикрокапсулы могут быть использованы как бимодальный МР-контрастный агент с возможностью управления в градиенте внешнего магнитного поля для обеспечения адресной доставки.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Huyett L.M. Design and Evaluation of a Robust PID Controller for a Fully Implantable Artificial Pancreas / Dassau E., et al. // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2015. Vol. 54, № 42. P. 10311–10321.

2 Terentyuk G. Gold nanorods with a hematoporphyrin-loaded silica shell for dual-modality photodynamic and photothermal treatment of tumors in vivo / Panfilova E., et al. // *Nano Res.* 2014. Vol. 7, № 3. P. 325–337.

3 Kabanov A. V. A new class of drug carriers: micelles of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) block copolymers as microcontainers for drug targeting from blood in brain / Batrakova E. V., et al. // *J. Control. Release.* 1992. Vol. 22, № 2. P. 141–157.

4 Ahmad Z. Polymeric micelles as drug delivery vehicles / Shah A., et al. // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4, № 33. P. 17028–17038.

5 Chen Y. Low-dose chemotherapy of hepatocellular carcinoma through triggered-release from bilayer-decorated magnetoliposomes / Chen Y., et al. // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2014. Vol. 116. P. 452–458.

6 Dandamudi S. Development and characterization of magnetic cationic liposomes for targeting tumor microvasculature. / Campbell R.B. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1768, № 3. P. 427–438.

7 German S. V. Liposomes loaded with hydrophilic magnetite nanoparticles: Preparation and application as contrast agents for magnetic resonance imaging / Navolokin N.A., et al. // *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2015. Vol. 135. P. 109–115.

8 Sukhorukov G.B. Stepwise polyelectrolyte assembly on particle surfaces: a novel approach to colloid design / Donath E., et al. // *Polym. Adv. Technol.* 1998. Vol. 767. P. 759–767.

9 De Koker S. Polymeric multilayer capsules for drug delivery / Hoogenboom R., et al. // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41, № 7. P. 2867.

10 Antipina M.N. Remote control over guidance and release properties of composite polyelectrolyte based capsules / Sukhorukov G.B. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011. Vol. 63, № 9. P. 716–729.

11 Rizzitelli S. Sonosensitive theranostic liposomes for preclinical in vivo MRI-guided visualization of doxorubicin release stimulated by pulsed low intensity non-focused ultrasound / Giustetto P., et al. // *J. Control. Release*. 2015. Vol. 202. P. 21–30.

12 Szabo T.L. *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out* // *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out*. 2014. Vol. 787. P. 735–763.

13 Wang L. Photoacoustic Tomography: in Vivo Imaging Fro Organelles To Organs / Hu S. // *Science*. 2012. Vol. 335, № 6075. P. 1458–1462.

14 Needles A. Development and initial application of a fully integrated photoacoustic micro-ultrasound system / Heinmiller A., et al. // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*. 2013. Vol. 60, № 5. P. 888–897.

15 Wang Q. X-ray Visible and Uniform Alginate Microspheres Loaded with in Situ Synthesized BaSO₄ Nanoparticles for in Vivo Transcatheter Arterial Embolization / Qian K., et al. // *Biomacromolecules*. 2015. Vol. 16, № 4. P. 1240–1246.

16 Welsh D.K. Bioluminescence imaging in living organisms / Kay S.A. // *Curr Opin Biotechnol*. 2005. Vol. 16, № 1. P. 73–78.