

УДК 577.3: 621.373.8

*К. М. МУКАШЕВ, А. К. ШОКАНОВ*

(Казахский национальный педагогический университет им.Абая, Алматы, Казахстан)

## **О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ТЕРАПИИ**

**Аннотация.** Описываются возможности применения меченых наномагнитных частиц для визуализации и терапии злокачественных опухолей с привлечением ядерно-гамма резонансной и позитронно-эмиссионной спектроскопии. Приводятся необходимые сведения о методах получения и транспортировки меченых наночастиц на основе ферритных материалов к местам поражения в организме. После поглощения наночастиц, клетки организма становятся управляемыми методом локальной гипертермии. Результатами этих процессов являются диагностика и уничтожение очагов онкологии без повреждения окружающей ткани.

**Ключевые слова:** нанотехнология, наномагнитные частицы, злокачественные опухоли, гипертермия, спектроскопия.

**Тірек сөздер:** нанотехнология, наномагниттік бөлшектер, қатерлі ісіктер, гипертермия, спектроскопия.

**Keywords:** nanotechnology, nanomagnitive particles, cancerous tumors, hyperthermia, spectroscopy.

**Введение.** В настоящее время одним из актуальных направлений в медицине являются научные исследования и разработка новых диагностических и лечебно-профилактических технологий в области онкологии [1]. Несмотря на стремительные успехи в развитии современной медицины и биологии, рак остается трудноизлечимой болезнью, которая ежегодно уносит миллионы человеческих жизней: каждые 30 секунд в мире умирает один онкологический больной.

Использование традиционных методов лечения, в том числе лучевой терапии, хирургических, химиотерапевтических и биологотерапевтических (иммунотерапия) методов, ограничено трудностью доступа к опухоли, риском операции на жизненно важные органы, распространением раковых клеток по всему телу и отсутствием селективности этих методов по отношению к раковым клеткам. хотя лучевая терапия является уникальным способом в борьбе со злокачественными опухолями, она очень часто поражает и здоровые ткани, поскольку избирательное воздействие на больные участки оказывается иногда просто невозможной.

**Основные положения работы.** В данной работе предлагается использование совершенно новой инновационной технологии на основе применения меченых магнитных наночастиц. Данный метод лечения рака отличается от общепринятой терапии тем, что наночастицы металлов можно доставить непосредственно к раковым клеткам. Вследствие этого можно оказывать прямое воздействие на злокачественную опухоль, не повреждая при этом здоровые ткани, которые находятся рядом.

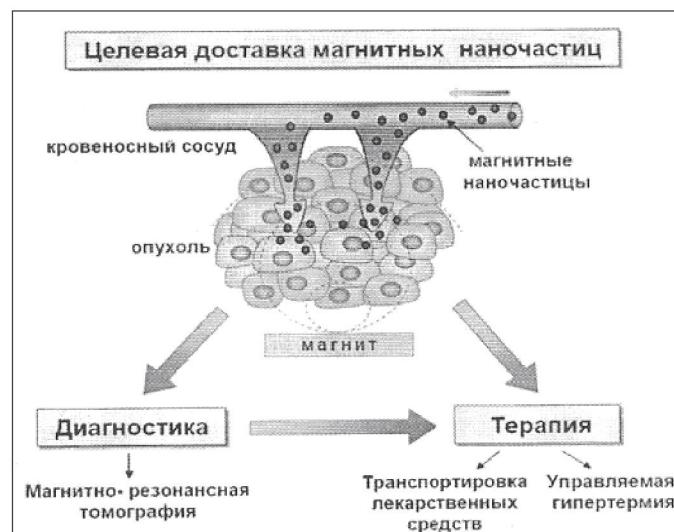
Получение различных магнитных наноматериалов представляет в настоящее время особый практический интерес [2]. Данное обстоятельство связано с уникальной поверхностью структурой и электронным состоянием этих материалов. Важная роль здесь отводится наноразмерным материалам на основе ферритов, их водных и неводных дисперсий, которые находят широкое применение во многих технологических приложениях: катализ, медицинская томография, биомедицина, транспорт фармпрепаратов, магнитная запись и т.д. Фундаментальные исследования в этом направлении проводятся с привлечением таких методов, как рентгенофазовый анализ, эффект Мессбауэра, позитронная, электронная спектроскопии [3, 4].

Такой повышенный интерес со стороны исследователей к наноматериалам обусловлен тем, что при переходе в наноразмерное состояние одновременно происходит изменение ряда их фундаментальных свойств. Наночастицы обладают высокоразвитой активной поверхностью и, как следствие, высокой сорбционной емкостью. Благодаря своим размерам (менее 100 нм), сопоставимым с размерами клеток (10–100 мкм), вирусов (20–450 нм), белков (5–50 нм) и ДНК (2 нм шириной, 10–100 нм длиной), наночастицы могут приближаться к биообъекту, взаимодействовать и связываться с ним. В настоящее время в мире проводятся разработка и исследования широкого спектра магнитных наночастиц на основе металлов Co, Fe,Ni, оксидов железа, ферритов MgFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, LiFe<sub>5</sub>O<sub>8</sub>, а также CoPt, FePt, MnAl, SmCo<sub>5</sub> и др. [2].

Оксидные частицы обладают более слабыми магнитными свойствами, чем наночастицы на основе металлов, однако они более устойчивы к окислению. Поэтому наиболее широкое применение в биомедицине в будущем, возможно, получат наномагнитные частицы оксида железа, что обусловлено их низкой токсичностью и стабильностью магнитных характеристик. Предполагается, что именно эти свойства наноматериалов позволяют обеспечить прорыв в области диагностики и доставки действующего вещества препаратов в очаги злокачественных опухолей, а также локальной гипертермии онкологических заболеваний.

На рисунке 1 показана схема целевой доставки магнитных наночастиц, диагностика и управляемой гипертермии. Сущность предлагаемого метода заключается в следующем. Благодаря тому, что наночастицы могут действовать как на уровне тканей, так и на уровне клеток. они могут подвергнуться эндоцитозу или фагоцитозу. Последние приводят поглощению наночастиц клеткой. В ходе этого процесса наномагнитные частицы могут проникать за цитоплазматическую мембрану, а в целом ряде случаев также и в ядерную мембрану (т. е. возможно их применения для трансфекции – внедрения в клетку молекул ДНК). Именно эти обстоятельства являются основанием к использованию наномагнитных частиц в онкологии. Благодаря этому может быть обеспечен свободный транспорт лекарственных средств по назначению и уничтожение злокачественных опухолей с наименьшим побочным эффектом и минимальными повреждениями окружающей ткани [5-7]. Для достижения этой цели необходимо разработать специальные биомаркеры, обладающие специфическими свойствами, характерными отдельным видам опухолей. Они представляют

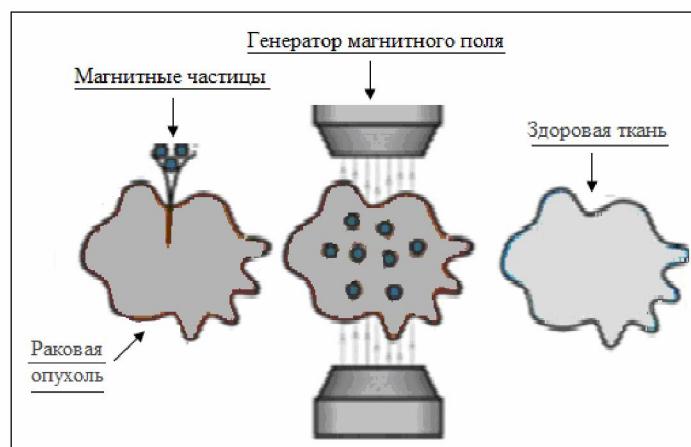
Рисунок 1 –  
Схема транспорта  
магнитных наночастиц  
для диагностики и терапии



специальную смесь из наномагнитных частиц и антител, которые могут определить местонахождение опухоли и внедряться в нее. После того, как наночастицы оказываются внедренными в структуру опухоли, необходимо их возбудить внешним переменным высокочастотным магнитным полем.

Под действием этого поля в наночастицах возникают вихревые токи, которые приводят к их локальному нагреванию. Путем изменения напряженности магнитного поля, можно изменять температуру наночастиц, следовательно, вместе с ними локально повышается и температура области патологии. При повышении температуры злокачественных опухолей до 43°C и выше, последние разрушаются и в дальнейшем полностью исчезают [6]. Процесс уничтожения раковых злокачественных опухолей с помощью наномагнитных частиц наглядно продемонстрирован на рисунке 2. Перспективные в онкологии наномагнитные частицы на основе оксидов железа (гематита, магнетита и маггемита) одобрены Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) во многих странах мира.

Рисунок 2 –  
Локальная гипертермия  
злокачественных опухолей



В Казахстане имеются соответствующая научно-техническая база и квалифицированные специалисты, обладающие достаточным научным потенциалом для успешного решения этой не простой задачи. В связи с этим, в первую очередь необходимо решить проблему получения нетоксических магнитоуправляемых препаратов, пригодных для использования в онкологии, обеспечивающие требуемый режим гипертермии и направленный транспорт лекарственных препаратов. Существует несколько стратегических возможностей синтеза наночастиц, отвечающих этим требованиям: механические (диспергирование), физические (применение высокоэнергетических воздействий), химические (синтез или разложение) и физико-химические методы, метод электро-

химического осаждения [2]. Можно также использовать наночастицы магнетита биогенного происхождения, формирующиеся бактериями. Для биомедицинского применения наночастиц, необходимо выполнить ряд требований: образовать устойчивую коллоидную систему в водных растворах и других биосовместимых растворителях, иметь возможность вариации параметров раствора (концентрации солей, pH и температуры) в интервалах, которые определяются целью исследования в каждом конкретном случае. Однако ввиду высокой реакционной активности, для наночастиц практически не существует инертной среды.

В принципе разработать специальный прибор, предназначенный для генерирования высокочастотное переменное магнитное поле, не представляет особой трудности. Под действием этого поля магнитные наночастицы приводятся во вращательное движение и вырабатывают тепловую энергию, действующую на опухолевые клетки. В то же время технология синтеза наномагнитных частиц с требуемыми заданными свойствами и параметрами, а также контроля их качества является в настоящее время слабо разработанной задачей. Для контроля качества и структуры наночастиц с высокой эффективностью можно использовать как ядерно-спектроскопические, так и позитронно-эмиссионные методы контроля [7, 8]. Оба этих метода являются исключительными средствами для исследованияnanostructuredированных соединений и электронной структуры наночастиц железа, которые, в отличие от рентгеновских методов, не ограничиваются исследованием статических свойств объекта. С помощью этих методов достаточно точно идентифицируются исходные образцы, которые используются при синтезе наномагнитных частиц и могут предоставить селективную информацию о свойствах внутренней части и поверхности наночастиц в динамике. Анализ экспериментальных спектров, полученных этими методами, представляет собой довольно непростую задачу. Идентификацию таких спектров можно выполнить с помощью машинной обработки по специальной программе, но его результат оправдывает затраты, поскольку при этом можно получить информацию, недоступную другим методам.

*Работа подготовлена при поддержке гранта Ректора Казахского национального педагогического университета им. Абая.*

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Berry C., Curtis A. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine // Jour. Phys. D. Appl. Phys. – 2003. – P. 502-511.
- 2 Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б. Юрлов Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи химии. – 2005. – 74(6). – С. 539-574.
- 3 Bachurin V. I., Zakharova I.N., Shipilin M.A., et al. Mossbauer study of nanomagnetics // Proceedings of SPIE. – 2009. – Vol. 7521. – 75210Q-3.
- 4 Amagliani G., Omiccioli E., del Campo A. et al. Development of a magnetic capture hybridization-PCR assay for Listeria monocytogenes direct detection in milk Samples // Jour. of Applied Microbiology. – 2006. – Vol. 100. – P. 375-383.
- 5 Zhi Su, Ye S.H., Yan T.Y., Gao X.P., and Shena P. W. Synthesis and Electrochemical Properties of Nanosized Li<sub>x</sub>MnO<sub>2</sub> as Cathode Materials for Lithium Batteries // Journal of the Electrochemical Society, 155\_11\_A839-A844.
- 6 Никифоров В.И. Магнитная гипертермия // Известия вузов. Серия Физика. – 2007. – № 9. – С. 60-72.
- 7 Мукашев К.М. Физика медленных позитронов и позитронная спектроскопия. – Алматы, 2009. – 508 с.
- 8 Шоканов А.К., Мукашев К.М. Радиационные процессы в металлических системах и мессбауэровская спектроскопия. – Алматы, 2012. – 310 с.

## REFERENCES

- 1 Berry C., Curtis A. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. Jour. Phys. D. Appl. Phys. 2003. R. 502-511.
- 2 Gubin S.P., Koksharov Ju.A., Homutov G.B. Jurov G.Ju. Magnitnye nanochasticy: metody poluchenija, stroenie i svojstva. Uspehi himii. 2005. 74(6). C. 539-574.
- 3 Bachurin V. I., Zakharova I.N., Shipilin M.A., et al. Mossbauer study of nanomagnetics. Proceedings of SPIE. 2009. Vol. 7521. 75210Q-3.
- 4 Amagliani G., Omiccioli E., del Campo A. et al. Development of a magnetic capture hybridization-PCR assay for Listeria monocytogenes direct detection in milk Samples. Jour. of Applied Microbiology. 2006. Vol. 100. P. 375-383.
- 5 Zhi Su, Ye S.H., Yan T.Y., Gao X.P., and Shena P. W. Synthesis and Electrochemical Properties of Nanosized Li<sub>x</sub>MnO<sub>2</sub> as Cathode Materials for Lithium Batteries. Journal of the Electrochemical Society. 155\_11\_A839-A844.
- 6 Nikifrov V.I. Magnitnaja gipertermija. Izvestija vuzov. Serija Fizika. 2007. № 9. C. 60-72.
- 7 Mukashev K.M. Fizika medlennyh pozitronov i pozitronnaja spektroskopija. Almaty, 2009. 508 s.
- 8 Shokanov A.K., Mukashev K.M. Radiacionnye processy v metallicheskikh sistemah i messbaujerovskaja spektroskopija. Almaty, 2012. 310 s.

## Резюме

*К. М. Мұқашев, Ә. Қ. Шоқанов*

(Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан)

### МАГНИТТИК НАНОБӨЛШЕКТЕР НЕГІЗІНДЕГІ БИОПРЕПАРАТТАРДЫ БЕЙНЕЛЕУ ЖӘНЕ ТЕРАПИЯ МАҚСАТЫНДА ҚОЛДАНУ МҮМКІНШІЛКТЕРИ

Ядролық-магниттік резонанс және позитрондық-эмиссиялық спектроскопия тәсілдеріне сүйене отырып, наномагниттік бөлшектерді пайдалану арқылы қатерлі ісіктерді анықтау және емдеу мүмкіндіктері қарастырылады. Организмде орын алған ауру ағзаларға ферриттік материалдар негізінде дайындалатын нанобөлшектерді өндіру және тасымалдау әдістері туралы қажетті мағлұматтар келтіріледі. Нано бөлшектер өндірілгеннен кейін ауру клеткалар гипотермия тәсілінің көмегімен басқарылады. Бұл процестердің нәтижесінде онкологиялық демікпелер айқындалып, емделуге мүмкіндік туады.

**Тірек сөздер:** нанотехнология, наномагниттік бөлшектер, қатерлі ісіктер, гипотермия, спектроскопия.

## Summary

*K. M. Mukashev, A. K. Shokanov*

(Kazach national pedagogical universitat after Abai, Almaty, Kazakhstan)

### ABOUT UTILIZATION POSSIBILITY OF BIOLOGICALS ON THE BASE OF MAGNETIC NANOPARTICLES FOR THERAPY VISUALIZATION

The possibilities of the magnetic nanoparticles utilization for malignant tumor therapy visualization by gamma-resonance and positron-emission spectroscopy application has been described. The necessary information about the methods of recovery and transportation to the organism lesions points of the labeled nanoparticles on the base of ferrite materials has been yield. After nanoparticles absorption the organism cells are become to controllable by the local hyperthermia method. The results of these processes are the diagnostics and destruction of the oncology seats without of surrounding tissue injury.

**Keywords:** nanotechnology, nanoparticles, cancerous tumors, hyperthermia, spectroscopy.