

DOI: <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2023.12.6>

УДК: 53.097

МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЭЛЕКТРОНИКЕ

Ю.В.Гуляев, И.В. Таранов, Г.Б. Хомутов, Ю.А. Кокшаров

ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН
125009, Москва, ул. Моховая, 11, корп.7

Статья поступила в редакцию 27 ноября 2023 г.

Аннотация. Проведен анализ достижений и проблем медицинской радиоэлектроники и ряда смежных областей, связанных с биомедицинскими применениями магнитных наночастиц оксидов железа. Показано, что в настоящее время потенциальные возможности биомедицинских технологий в этой области не раскрыты в полной мере. Лишь в единичных случаях удалось реализовать на практике методы магнитной гипертермии и управляемой направленной доставки лекарств. Практическое использование магнитных наночастиц для диагностических целей гораздо более успешно, но здесь возникает много проблем, связанных с биосовместимостью наночастиц и неизбежными побочными эффектами. Необходимо продолжение исследований по оптимизации процессов направленной доставки и управляемого высвобождения лекарственных препаратов, методики гипертермии с использованием магнитных наночастиц. Особенно важно развивать физические радиоэлектронные методы визуализации магнитных наночастиц в живом организме и подходы, эффективно решающие одновременно несколько диагностических и терапевтических задач.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, медицина, гипертермия, направленная доставка лекарств.

Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН № 075-01110-23-01.

Автор для переписки: Таранов Игорь Владимирович ivt@cplire.ru

Введение

Разработка новых эффективных биомедицинских средств диагностики и терапии имеет в настоящее время большое научное и практическое значение, обусловленное важностью решения стратегических задач в области здравоохранения и повышения качества жизни населения. Повышение эффективности традиционной медицины связано с созданием и внедрением в практику новых подходов к диагностике и терапии, включающих, наряду с биохимическими методами, различные физические воздействия и средства диагностики. Введение в организм коллоидных наночастиц и функциональных наноструктурированных систем является основой этих новых подходов. Избирательное дистанционное внешнее физическое воздействие в локальных областях организма может обеспечить как непосредственный терапевтический эффект (например, гипертермии), так и управляемую адресную доставку и высвобождение лекарственных препаратов в целевой области. Применение функциональных наночастиц и других коллоидных нанобъектов и наноструктур (систем, состоящих из нанобъектов) в медицине – сложнейшая мультидисциплинарная научная и практическая задача, решение которой далеко от своего завершения. Несмотря на огромное количество проведенных фундаментальных и прикладных исследований в этой области [1-54], относительно медленный прогресс наномедицины обуславливает определенные сомнения в возможности преодолеть существующие проблемы наномедицины в обозримом будущем [18]. Недостатки практически-ориентированных медицинских методов, использующих наночастицы и другие нанобъекты и наноструктуры, обусловлен, в частности, сложностью таких методов, их недостаточной надежностью и эффективностью [7, 49].

Это относится и к методам, использующим магнитные наночастицы (МНЧ) [55]. Магнитные наночастицы и магнитные коллоидные системы на их основе отличаются от других видов лекарственных коллоидных нано-носителей расширенными возможностями управляемой доставки к больному органу (с помощью внешнего магнитного поля [1], а также возможности их

самостоятельного использования как терапевтических средств [56-58], диагностических средств в магниторезонансной томографии [59, 60], и как мультифункциональных (тераностических) средств [61-62].

В обзоре мы обсудим проблемы и возможное будущее наномедицины, уделив особое внимание особенностям и перспективам медицинского использования МНЧ на основе оксидов железа, являющихся функциональными объектами ряда методов биомедицинской радиоэлектроники.

1. Клиническое использование суперпарамагнитных наночастиц оксидов железа в медицине

Магнитные наночастицы (МНЧ) – наноразмерные частицы ферро- или ферримагнетиков. При комнатной температуре они ведут себя как парамагнетик с очень большой величиной индивидуального магнитного момента (суперпарамагнетизм). Внутренняя магнитная структура МНЧ характеризуется отсутствием доменных стенок (однодоменность). Для медицинских применений наиболее пригодны МНЧ на основе оксидов железа – магнетита и маггемита. Оксиды железа малотоксичны, широко распространены в живых системах и могут метаболизироваться клетками. Биогенные магнитные наночастицы оксида железа найдены в разных живых организмах. Их физиологическая роль до конца не ясна. Возможно, МНЧ позволяют живым организмам ориентироваться в магнитном поле Земли (магнитосомы у бактерий, насекомых, рыб, птиц и пр.). У человека они могут быть проявлением патологий, в частности, их обнаруживают у пациентов с заболеваниями мозга [63].

МНЧ на основе оксидов железа в литературе называют SPIONs (superparamagnetic iron oxide nanoparticles). В последние десятилетия SPIONs становятся все более популярными благодаря их многочисленным биомедицинским применениям, таким как терапия рака с помощью магнитной гипертермии [64], адресная доставка лекарств, заместительная терапия железом, а также MRI. Хотя SPIONs, как правило, считаются биосовместимыми и обладают лишь низким цитотоксическим потенциалом, очевидно, что такие

частицы в организме человека являются инородными телами и могут оказывать различные эффекты на иммунную систему, такие как гиперчувствительность, иммуносупрессия или иммунная стимуляция.

Главная особенность SPIONS, как представителей перспективных нано-носителей лекарств – восприимчивость к внешним электромагнитным полям. Это свойство, в частности, может обеспечить управление движением наночастиц, направленную доставку к больным органам. Кроме того, электромагнитное воздействие способно нагреть (в методе гипертермии) или активировать фото-химические процессы (в методе фототермии).

Наиболее известный пример успешного медицинского использования SPIONS – препарат для лечения глиобластомы головного мозга NanoTherm®, производимый компанией MagForce AG (www.magforce.com). Использование NanoTherm® предполагает внутривенное введение покрытых аminosиланом наночастиц оксида железа со средним диаметром 12 нм непосредственно в опухоль (для этого требуется предварительная трепанация черепа) и нагрев переменным магнитным полем частотой 100 кГц, создаваемым специальной системой NanoActivator®. Магнитная гипертермия сочетается с химиотерапией и радиотерапией. Хотя после внедрения в терапевтическую практику NanoTherm® глиобластома головного мозга по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, однако среднюю продолжительность жизни после первого диагностирования этой болезни удалось увеличить более чем 2 раза. Успех NanoTherm® при лечении глиобластомы привел к попыткам его более широкого использования. В настоящее время продолжаются клинические испытания NanoTherm® для лечения рака простаты, и некоторых других видов онкологии.

Другой пример реального успешного медицинского использования SPIONS – препарат Ferumoxylol (Ferahem® в США, Rienso® в Евросоюзе) [65]. Ferumoxylol представляет собой коллоидный раствор наночастиц магнетита с средним диаметром около 8 нм, покрытых оболочкой из полусинтетического углевода (размер вместе с оболочкой около 30 нм). Оболочка изолирует биоактивное железо от компонентов плазмы после инъекции до тех пор, пока

частицы не будут поглощены макрофагами ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и костного мозга. Железо высвобождается из углеводной оболочки в везикулах внутри макрофагов и либо накапливается внутриклеточно в виде ферритина, либо транспортируется трансферрином в плазму для включения в гемоглобин во время эритропоэза. Ferumoxytol вводится внутривенно и обеспечивает достаточно быстрое восстановление уровня железа в организме без существенных побочных эффектов.

Хотя наночастицы Ferumoxytol суперпарамагнитные, это их свойство никак не используется при лечении анемии. Однако в магниторезонансной томографии (MRI) нужны именно суперпарамагнитные наночастицы. Поэтому Ferumoxytol начали исследовать для проверки возможности его использования как контрастного агента в диагностике методом MRI широкого круга болезней: рассеянного склероза, панкреатита, кардиологических и онкологических заболеваний и др., информацию о которых можно найти на сайте www.clinicaltrials.gov международного реестра клинических исследований.

В настоящее время в почти половине всех MRI анализов с использованием контрастных агентов применяются различные соединения гадолиния [66]. Однако из-за накопления ионов гадолиния в тканях (в том числе, в мозге) эти соединения могут быть небезопасными, особенно при неоднократном использовании. Поэтому Ferumoxytol и других подобные SPIONs могут быть конкурентноспособными для использования в MRI хотя бы для определенных типов онкологии, где другие виды контрастных агентов менее неэффективны.

2. Перспективные медицинские технологии с использованием магнитных наночастиц оксидов железа

Разрабатываемые медицинские методики с использованием SPIONs направлены в основном на повышения эффективности, преодоления лекарственной резистивности, снижение токсичности лекарства. Этому могут способствовать следующие области исследования.

1) Направленная доставка лекарства с использованием внешнего магнитного поля, в том числе направленная внутриклеточная доставка самых инновационных терапевтических средств на основе биологических макромолекул – ДНК, малых интерферирующих РНК, мРНК и др. [67];

2) Улучшение фармацевтических свойств терапевтических молекул: стабильности, растворимости, времени циркуляции в организме, повышение концентрации лекарства в целевой области организма (больной орган и пр.).

3) Управляемое высвобождение лекарства [48, 50-53].

4) Одновременная доставка (co-delivery) сложных терапевтических средств и композиций с целью обеспечения более точного соотношения действующих компонентов сложного лекарства с учетом конкретного пациента (т.н. «персонализированная медицина» [68].

5) Преодоление эндотелиального (например, гематоэнцефалического) и эпителиального (гастроэнтерологических) барьеров.

6) Повышение точности методов диагностики, в том числе, одновременная диагностика и терапия (тераностика).

7) Использование специфических свойств SPIONs, например, гипертермия под действием электромагнитного облучения.

8) Функциялизация – модификация SPIONs для получения особых специфических свойств, позволяющие SPIONs избежать преждевременного захвата клетками иммунной системы и вступить в специфическое взаимодействие с органом-мишенью. Если SPIONs используются с диагностической целью, радиоактивные или флуоресцентные молекулы должны быть заранее прикреплены к поверхности SPIONs. Функциялизация SPIONs может позволить управлять процессом высвобождения лекарств, используя различные виды стимуляции.

3. Метод магнитной направленной доставки лекарств

У SPIONs есть уникальное свойство, отличающее их от других видов нано-носителей лекарств – ими можно управлять с помощью внешнего

магнитного поля. Это делает SPIONs незаменимыми в развиваемых методах «направленной доставки лекарств». Если терапевтическое средство начинает действовать на больной орган только при непосредственном попадании в этот орган, то существенно снижается риск побочных эффектов, характерных для сильнодействующих (а, значит, эффективных) препаратов.

Методы направленной доставки лекарств являются естественным развитием методов капсулирования, сыгравших важную роль в истории медицины. Для того, чтобы лекарство подействовало, его концентрация в крови достаточно долго должна быть в определенных пределах. Концентрация лекарственного средства без защитной оболочки после введения в организм сначала быстро возрастает, а затем быстро убывает вследствие метаболизации. Это приводит к необходимости увеличения вводимой дозы лекарства и превышению порога токсичности. Этого можно избежать, если пролонгировать действие лекарств, покрывая их защитной оболочкой. В 60-е годы прошлого века появились макроскопические носители лекарств, которые благодаря своей оболочке, медленно выделяли содержимое наружу. Первыми материалами для таких носителей были парафин (технология Spansules), силиконовая резина и сополимер полиэтиленвинилацетат. В 80-е годы прошлого века появились биоразлагаемые полимеры, на основе которых стали делать пористые микрочастицы, содержащие терапевтическое вещество. По этому принципу в 1986 году был создан антираковый препарат Decareptyl®. Другой биоразлагаемый полимер полиэтиленгликольтетрафталат (PEG-T) стал основой препарата Locteron® для доставки интерферона. Позже были синтезированы конъюгаты полимеров с терапевтическими молекулами, например, молекулой доксирубицина.

Пример направленной магнитной доставки лекарства с помощью SPIONS описан в работах [1, 69]. SPIONs диаметром около 100 нм, химически связанные с эпирубицином, вводились в кровеносные сосуды вблизи опухоли на поверхности лица или шеи пациента. Постоянный магнит, создающий магнитное поле с индукцией 0.8 Тл, помещался вблизи опухоли, притягивая к ней МНЧ

с лекарством. Процедура применялась к 14 неоперабельным пациентам. Магнитная методика не позволила кардинально улучшить состояние пациентов, и, возможно поэтому, продолжения и практического внедрения клинические исследования [1, 69] пока не получили.

4. Магнитные наночастицы оксидов железа в составе сложных нано-носителей лекарств

Развитием идеи функционализации SPIONs является их включение в состав более сложных нано-носителей лекарств. Перечислим наиболее типичные и полезные для медицинских применений особенности некоторых нано-носителей, показанных на Рис. 1.

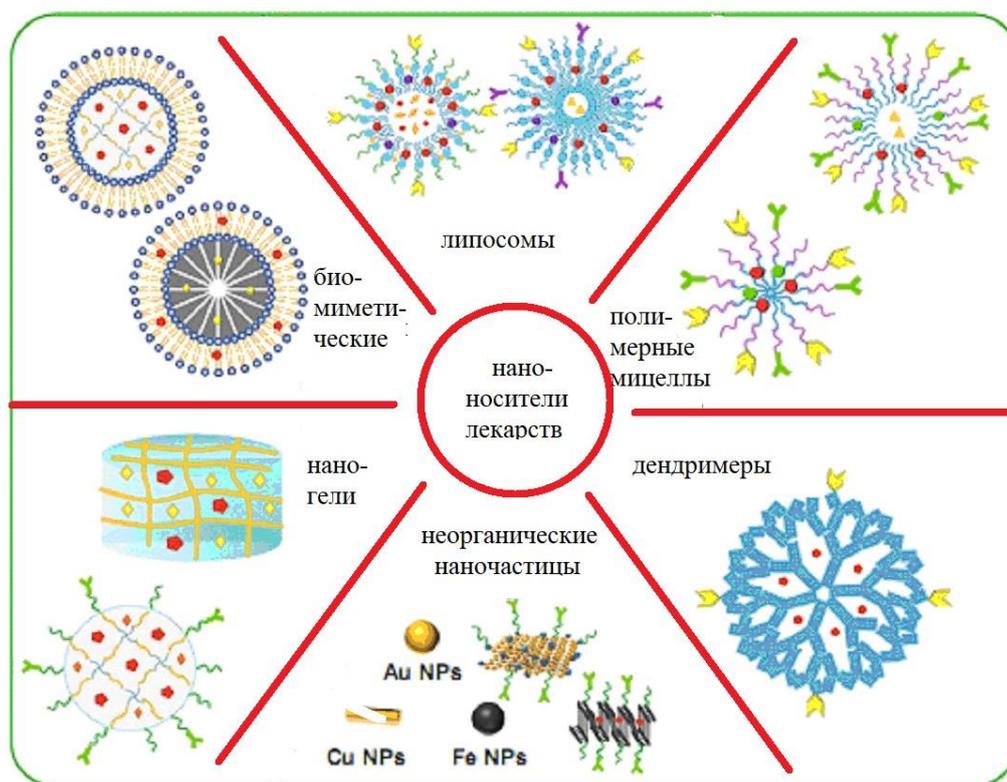


Рис. 1. Нано-носители лекарств ([49]).

Неорганические наночастицы (включая магнитные): повышают скорость и предел растворимости лекарственных средств, их биодоступность; они относительно малотоксичны, магнитные наночастицы могут управляться внешним магнитным полем. Наночастицы на основе полимеров

многофункциональны, повышают стабильность лекарственного препарата, улучшают проникновение лекарства в ткани и клетки. Липосомы и мицеллы существенно увеличивают количество переносимого лекарственного средства и снижают его токсичность, защищают переносимое лекарство от деградации, увеличивают время циркуляции лекарства в кровеносной системе. Биомиметические нано-носители отличаются повышенной биосовместимостью и низкой иммуногенностью. Дендримеры повышают однородность нано-лекарства по размеру и форме. Для наногелей характерна высокая полезная нагрузка, допускают различные управления процессом высвобождения лекарства. Отметим, что перечисленные особенности отдельных нано-носителей в той или иной степени присущи и всем другим их типам.

Особенный интерес вызывают нано-носители на основе полимерных мицелл. Хорошо известно, что амфифильные блок-сополимеры самопроизвольно собираются в полимерные мицеллы диаметром несколько десятков нанометров в водных средах. Такие полимерные мицеллы имеют уникальную структуру «ядро–оболочка», в которой внутренняя часть может служить нано-контейнером для лекарственных средств, в том числе гидрофобных. Внешняя оболочка мицеллы образована гидрофильными полимерами, такими, например, как поли(этиленгликоль) (PEG). Полимерные мицеллы имеют ряд преимуществ, таких как простое приготовление, эффективная загрузка лекарственного средства без химической модификации исходного лекарственного средства, контролируемое высвобождение лекарственного средства, увеличение времени циркуляции в кровотоке.

Кроме полимерных мицелл много исследований посвящены липосомам. Липосомы представляют собой небольшие искусственные везикулы сферической формы с мембраной, состоящей из фосфолипидных бислоев. Они могут быть изготовлены из природных нетоксичных фосфолипидов и холестерина в виде одного или нескольких концентрических бислоев, способных инкапсулировать гидрофильные и гидрофобные лекарственные средства. Размер липосом зависит от их состава и способа получения и варьируется от 10 нм

до 2.5 мкм. Во многих одобренных к практическому использованию наномедицинских методиках используют именно липосомы. Это обусловлено, в частности, возможностью получать липосомы с различными размерами, их биосовместимостью, биоразлагаемостью, низкими токсичностью и иммуногенностью. Большой интерес и перспективы с точки зрения избирательного управления высвобождением капсулированного лекарства внешними дистанционными физическими радиоэлектронными воздействиями (переменные электромагнитные поля [51, 52], импульсы электрического поля [53]) имеют нанокompозитные липосомы, мембраны которых содержат SPIONs.

Кроме липосом и полимерных мицелл активно исследуется возможность применения в наномедицине дендримеров, наногелей, биомиметические частиц, а также различных сложные наноконструкции на их основе [23].

5. Проблемы капсулирования и управляемого высвобождения капсулированных лекарственных препаратов

В наномедицине особое место по важности и актуальности занимают разработки систем капсулирования биологически-активных соединений и лекарственных соединений, а также эффективных и безопасных методов их адресной доставки и управляемого высвобождения в водной фазе, в том числе в определенных заданных локальных областях организма человека. Именно с созданием таких систем и внедрением их в медицинскую практику связаны ожидания прорыва в лекарственной терапии, обусловленного колоссальным повышением эффективности лекарственной терапии и уменьшением негативных побочных эффектов, в результате чего будет в значительной степени обеспечен переход к высокотехнологичному здравоохранению, к технологиям здоровьесбережения, включающим высокоэффективное адресное и управляемое применение лекарственных препаратов с минимизацией негативных побочных эффектов. Разработка таких управляемых систем адресной доставки лекарств требует решения сложного комплекса взаимосвязанных химических, физических, биологических и нанотехнологических задач, и привлекает все

большой интерес исследователей в ведущих университетах и исследовательских центрах мира. Основными научными проблемами, которые необходимо решить в рамках этой проблемы, являются следующие: как капсулировать и адресно доставить лекарственный препарат в определенное место (или места) организма и как обеспечить его контролируемое высвобождение из капсулы-носителя в нужном месте и в нужное время. При этом также необходимо учитывать ограничения на размер капсулы (приемлемыми считаются субмикронные и нанометровые размеры) и потенциальную токсичность используемых веществ и материалов с целью максимального уменьшения возможных побочных негативных воздействий на организм. В настоящее время разрабатываются и тестируются коллоидные наноконтейнеры и носители лекарственных средств на основе полимеров, в том числе дендримеров и полиэлектролитных капсул, мицелл, липосом, фуллеренов и нанотрубок, гидрогелей и других пористых материалов, а также исследуются различные возможности их активации и управляемого высвобождения капсулированных веществ [70].

Для обеспечения целенаправленной адресной доставки носителей лекарств к терапевтической мишени (например, в опухоль) используют биохимическую функционализацию носителя и эффекты высокоселективного специфического биохимического связывания носителей лекарств с клетками-мишенями по принципу антиген-антитело или взаимодействия аптамеров. Однако, такой подход не позволяет обеспечить полную локализацию носителей лекарств в целевой области и необходимы дополнительные средства управления пространственной локализацией и декапсуляцией таких носителей. В качестве безопасного средства управления пространственной локализацией носителей лекарств, в принципе, могут использоваться неоднородные внешние магнитные поля. Очевидно, что в этом случае носители лекарств должны обладать существенными магнитными свойствами, а внешние поля должны быть достаточно велики, чтобы удерживать носители лекарств в градиентах их концентрации и потоках биожидкостей.

Липосомы широко используются в течение десятков лет модельных биофизических исследованиях и весьма перспективны для биомедицинских применений [71]. Преимущества использования липосомальных конструкций в качестве основы для создания средств капсулирования связаны с их биомиметической структурой и абсолютной биосовместимостью, а также с универсальностью, обусловленной возможностью капсулировать в липосомах вещества самой разной природы – низкомолекулярные и высокомолекулярные, гидрофильные, гидрофобные и амфифильные соединения. Важной отличительной чертой использования липосом в качестве основы для создания систем капсулирования и адресной доставки лекарств и других соединений является их биосовместимость, поскольку мембрану липосом обычно формируют из фосфолипидов (биогенные амфифильные молекулы, входящие в состав биологических мембран). Круг веществ, которые могут быть заключены в липосомы, чрезвычайно широк – от неорганических ионов и низкомолекулярных органических соединений до крупных белков и нуклеиновых кислот. Водорастворимые (гидрофильные) лекарственные вещества могут быть заключены во внутреннее водное пространство липосом, а жирорастворимые (гидрофобные) – в бислойную липидную мембрану. Однако, традиционно получаемые фосфолипидные липосомы, как правило, характеризуются низкой стабильностью и относительно коротким временем жизни, что ограничивает возможности их практического применения и требует разработки новых эффективных функциональных липосомальных систем [72].

Перспективным подходом к решению задачи управления пространственной локализацией капсул с лекарственными соединениями и их адресной доставки в организме является включение в их состав магнитных наночастиц, что открывает возможности для дистанционного управления ими при помощи внешнего магнитного поля. Идея целевой доставки терапевтических средств (таких как олигонуклеотиды, белки, лекарственные препараты) с использованием магнитного поля была предложена Виддер в 1978 г. [73]. В настоящее время наиболее широкое применение в биомедицине получили

наночастицы магнитных оксидов железа (в основном, магнетита Fe_3O_4), что обусловлено их относительно низкой токсичностью, довольно высокой намагниченностью насыщения и стабильностью магнитных характеристик. Наночастицы магнетита официально разрешены для использования в медицинской практике. Биомедицинские применения таких магнитных наночастиц в основном связаны с диагностикой (биосенсоры, контрастные средства для магнитно-резонансной томографии, маркеры биомолекул, биосепарация и пробоподготовка, исследования молекулярного взаимодействия) и адресным терапевтическим воздействием (целевая доставка терапевтических молекул, в том числе ДНК, управляемая локальная гипертермия опухолей и др.). Включение наночастиц ферромагнитных материалов в оболочку липосомы позволяет управлять движением липосомы, как целого, и проницаемостью ее оболочки для лекарства при помощи существенно меньших (0.1-1 Т) магнитных полей и независимо от температуры. Такие магнитные поля могут быть созданы, например, при помощи недорогих постоянных магнитов Nd-Fe-B, SmCo и т.п. Известные магнитные мембранные везикулы (магнитолипосомы) формируют путем заполнения внутреннего пространства везикулы магнитной жидкостью или магнитными частицами [74]. Магнитные везикулы также можно получить посредством включения гидрофобизованных магнитных наночастиц в структуру гидрофобной внутренней области бислоидной липидной мембраны [51].

Дальнейший прогресс в этом направлении исследований связан с решением проблемы создания новых функциональных мембранных коллоидных везикул с улучшенными характеристиками, структурой и свойствами которых можно эффективно управлять внешними нетермическими физическими воздействиями.

В настоящее время задача разработки эффективных методов управления структурно-функциональными характеристиками средств капсулирования посредством внешних физических и/или химических воздействий является важной, актуальной и в определенном смысле определяющей возможности дальнейшего прогресса в этом направлении. В качестве внешних воздействий

используют тепловые воздействия на термочувствительные липосомы [75]. При этом, термические воздействия могут иметь негативные последствия на живые системы вследствие эффектов теплового шока.

В качестве нетермических внешних физических воздействий известно использование ультразвука [76]. Ультразвук относительно невысокой мощности широко используется в современной медицинской практике (ультразвуковая диагностика и пр.). Электрические импульсные радиоэлектронные воздействия, вызывающие эффект электропорации, активно развиваются в настоящее время и активно применяются в биомедицинской практике [77]. Как известно, электропорация липидных мембран может быть обратимой и необратимой. В последнем случае в бислойных мембранах происходят обширные и необратимые изменения структуры [78]. Этот эффект представляет большой интерес с точки зрения использования для целей эффективной декапсуляции мембранных везикул и управляемого высвобождения капсулированных веществ под действием импульсов внешнего электрического поля.

Необратимая электропорация (НЭП) представляет собой эффективную терапию, демонстрирующую полезность в лечение неоперабельных онкологических опухолей в то время, когда методы термической абляции противопоказаны. Классические методы НЭП [79] используют, высокоинтенсивные монополярные импульсные электрические поля для разрушения клеточной мембраны в пределах четко определенного объема. Замена однополярных импульсов биполярными с длительностью 250 нс и 100 мкс позволила в последнее время существенно повысить эффективность терапии без увеличения негативного влияния на окружающие ткани [80].

Большой интерес представляют методы импульсной электропорации, особенно использование коротких импульсов электрического поля [79]. Как известно, использование в медицинских процедурах электропорации ультракоротких электрических импульсов длительностью менее 1 мкс не вызывает никаких неприятных ощущений у пациентов (судороги и пр.) и не приводит к нежелательным побочным эффектам [81].

Это обусловлено хорошо известным фактом, что зарядка клеточной мембраны в процессах электропорации происходит за времена порядка 100 нс и более. Поэтому при использовании ультракоротких электрических импульсов длительностью порядка 10 нс клеточные мембраны биологических тканей зарядиться не успевают и, следовательно, явление необратимой электропорации липидных мембран, приводящее к гибели клеток, в них не возникает и окружающие клетки не разрушаются. При этом, клеточные мембраны, содержащие электропроводящие наночастицы, быстро поляризуются во внешнем электрическом поле, оказываются чувствительными к указанному импульсному электрическому воздействию и могут быть избирательно электропорированы и даже разрушены таким воздействием безопасно для окружающих живых клеток.

Коллективом ученых под руководством академика Ю.В. Гуляева в течение ряда лет успешно разрабатывается междисциплинарный подход к решению актуальной научной проблемы создания фундаментальной базы новых перспективных технологий биомедицинской радиоэлектроники, обеспечивающих возможности для реализации новых высокоэффективных методов лекарственной терапии, основанных на использовании биосовместимых средств и методов капсулирования, адресной доставки и управляемого высвобождения биологически-активных и лекарственных препаратов в целевых областях в водных средах включая живые системы.

В рамках этого подхода созданы и исследованы новые нанокompозитные нанослои, нанопленки и капсулы с заданными структурно-функциональными характеристиками, которыми можно эффективно управлять внешними электромагнитными воздействиями (ультракороткие импульсы электрического поля) [45, 48]. Синтезированы новые нанокompозитные биомиметические мембранные везикулы, содержащие электропроводящие наночастицы магнетита, связанные с поверхностью везикулярных мембран, и обнаружены эффекты избирательного нетермического воздействия сверхкоротких электрических импульсов на водные суспензии таких нанокompозитных везикул,

при которых происходят существенные изменения структуры и проводимости везикулярных мембран, приводящие к эффективной декапсуляции и выходу веществ, капсулированных внутри везикул, во внешнюю водную среду [82]. Полученные экспериментальные и теоретические результаты позволили сформулировать научные основы нового подхода к разработке эффективных методов управляемого высвобождения капсулированных веществ (включая лекарственные средства) в водных средах с использованием избирательного нетеплового воздействия ультракороткими электрическими импульсами на средства капсулирования. Суть подхода заключается в создании специальных средств капсулирования – нанокompозитных контейнеров, содержащих в своей структуре функциональные компоненты (электропроводящие наночастицы), обеспечивающие высокую чувствительность таких контейнеров к импульсному электрическому нетепловому воздействию. Разработанные новые биомиметические мембранные везикулярные системы на основе нанокompозитных липосом и полиэлектролитных комплексов могут служить основой и прототипом создания новых универсальных средств капсулирования, чувствительных к внешним электрическим импульсным воздействиям в различных водных средах включая биологические жидкости и ткани. Поляризация электропроводящих наночастиц в электрическом поле обуславливает дополнительные физические взаимодействия с их участием, обеспечивающие высокоэффективное избирательное изменение структуры и проницаемости мембран таких нанокompозитных липосомальных контейнеров при величинах напряженности внешнего импульсного электрического поля, при которых не происходит заметного влияния электрических импульсов на обычные биогенные или модельные липидные мембраны. Включение в структуру нанокompозитных контейнеров магнитных наночастиц обеспечивает дополнительные возможности для управления пространственной локализацией таких контейнеров внешним магнитным полем.

Экспериментально исследованы эффекты воздействия биполярных электрических импульсов с длительностью импульса менее 10 нс и различной

амплитудой напряжения в интервале от 3 кВ до 150 кВ на водные суспензии различных нанокompозитных липосом и нанокompозитных липосомальных везикул-контейнеров, содержащих капсулированные вещества [82]. Экспериментально установлен эффект избирательной декапсуляции синтезированных нанокompозитных везикул различного состава и структурной организации, находящихся в различных водных средах, вызываемый электрическими импульсами, величина напряженности поля которых превышает критические значения напряженности порядка 10-15 кВ/см [48, 53].

Полученные результаты имеют принципиальное значение для потенциальных био-медицинских и других применений, поскольку указывают на возможность использования разработанных нами нанокompозитных липосом, функционализированных электропроводящими наночастицами и чувствительных к внешним физическим воздействиям в виде коротких электрических импульсов, для разработки новых подходов к решению задач капсулирования, адресной доставки и эффективных средств и методов управляемого высвобождения веществ в водных средах с различными концентрациями электролитов включая биологические жидкости и ткани.

6. Проблема визуализации магнитных наночастиц в организме и ее решение

В терапевтических медицинских методах очень важно контролировать пространственное расположения МНЧ внутри организма пациента. Например, управляемое высвобождение лекарства нужно производить только после достижения МНЧ органа-«мишени». Решающая эту задачу экспериментальная радиоэлектронная методика, получившая название MPI (magnetic particle image), была предложена в работах [83-85]. В основе метода лежит специфическое свойство МНЧ – суперпарамагнетизм. В отличие от макроскопических ферромагнетиков и парамагнетиков, насыщение намагниченности которых при комнатной температуре происходит в очень малых (1 Э) и очень больших (1 МЭ) магнитных полях, соответственно, намагниченность суперпарамагнетиков выходит на плато во внешних

магнитных полях с напряженностью величиной около 1 кЭ, легко достижимой с помощью обычных лабораторных источников магнитного поля. Зависимость намагниченности M от напряженности H внешнего магнитного поля имеет линейный участок и участок, на которых намагниченность практически не изменяется. Система из шести катушек МРІ сканера создает ортогональные друг другу квазистатические магнитные поля, сумма которых обеспечивает смещение в пространстве области, в которой магнитное поле близко к нулю, а на квазистатическое поле накладывается гармонически меняющееся переменное магнитное поле с амплитудой, позволяющей проходить нелинейный участок кривой намагничивания. Приемная катушка сканера регистрирует временную зависимость намагниченности, которая будет нелинейной только если в исследуемую область попали МНЧ. В этом случае фурье-преобразование сигнала приемной катушки даст заметные амплитуды гармоник, на частотах, кратных частоте переменного магнитного поля. Если МНЧ находятся вне исследуемой области, соответствующий сигнал приемной катушки будет почти постоянен и амплитуда фурье-гармоник будет мала.

Метод МРІ получил развитие в работах [86-89]. Уже выпускается коммерческий сканер МРІ, позволяющий исследовать распределение SPIONs внутри животных небольшого размера (Рис. 2).

Несомненно, будущее медицинских применений SPIONs во многом будет определяться технологиями визуализации МНЧ внутри организма [90]. Недавно удалось реализовать концепцию тераностики на животной модели – визуализация МНЧ сопровождалась процессом гипертермии [91].



Рис. 2. Коммерческий МРІ-сканер (фото с сайта www.bruker.com/MPI).

Заключение

В целом можно сделать вывод, что пока применение SPIONs в медицине не соответствует ожиданиям, которые возлагали на них на начальных этапах развития наномедицины. Тем не менее уже доказана практическая возможность реализации методов магнитной гипертермии и направленной магнитной доставки лекарств. Особенно востребованы SPIONs как роль контрастных агентов в методе MRI [191]. Стремление к многофункциональности, сочетанию терапевтического и диагностического эффектов, будет, по-видимому, основной тенденцией будущих исследований, связанных с применением SPIONs в медицине.

Таким образом, особые физические свойства МНЧ, которые рассматриваются как их преимущества при создании новых лекарственных препаратов, радиоэлектронных методов диагностики и терапии, вполне реальны и обуславливают необходимость и перспективность дальнейших исследований в этой области

Финансирование: Работа выполнена в рамках госзадания ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН № 075-01110-23-01.

Литература

1. Lübbe A.S., Alexiou C., Bergemann C. Clinical applications of magnetic drug targeting //Journal of Surgical Research. – 2001. – Т. 95. – №. 2. – С. 200-206.
2. Muzykantov V.R., Torchilin V. P. (ed.). Biomedical aspects of drug targeting. – Springer Science & Business Media, 2013.
3. Mozafari M.R. (ed.). Nanocarrier technologies: frontiers of nanotherapy. – Dordrecht: Springer, 2006. – С. 41-50.
4. Labhasetwar V., Leslie-Pelecky D.L. (ed.). Biomedical applications of nanotechnology. – 2007.
5. Foote R.S., Lee J.W. (ed.). Micro and Nano Technologies in Bioanalysis: Methods and Protocols. – Humana press, 2009.
6. Wen H., Park K. (ed.). Oral controlled release formulation design and drug delivery: theory to practice. – John Wiley & Sons, 2011.
7. MacEwan S.R., Chilkoti A. From composition to cure: A systems engineering approach to anticancer drug carriers //Angewandte Chemie International Edition. – 2017. – Т. 56. – №. 24. – С. 6712-6733.
8. Ventola C.L. The nanomedicine revolution: part 1: emerging concepts //Pharmacy and Therapeutics. – 2012. – Т. 37. – №. 9. – С. 512.
9. Ventola C.L. The nanomedicine revolution: part 2: current and future clinical applications //Pharmacy and Therapeutics. – 2012. – Т. 37. – №.10. – С. 582.
10. Ventola C.L. The nanomedicine revolution: part 3: regulatory and safety challenges //Pharmacy and Therapeutics. – 2012. – Т. 37. – №. 11. – С. 631.
11. Svenson S., Prud'homme R.K. (ed.). Multifunctional nanoparticles for drug delivery applications: imaging, targeting, and delivery. – Springer Science & Business Media, 2012.
12. Chauhan V.P., Jain R.K. Strategies for advancing cancer nanomedicine //Nature materials. – 2013. – Т. 12. – №. 11. – С. 958-962.
13. Karimi Z., Karimi L., Shokrollahi H. Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials //Materials Science and Engineering: C. – 2013. – Т. 33. – №. 5. – С. 2465-2475.

14. Yeo Y. (ed.). Nanoparticulate drug delivery systems: strategies, technologies, and applications. – John Wiley & Sons, 2013.
15. Etheridge M.L. et al. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products //Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. – 2013. – Т. 9. – №. 1. – С. 1-14.
16. Torchilin V.P. Nanoparticulates as drug carriers. – Imperial college press, 2006.
17. Torchilin V. (ed.). Handbook of nanobiomedical research: Fundamentals, applications, and recent developments. – 2014.
18. Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future back //Journal of Controlled Release. – 2014. – Т. 190. – С. 3-8.
19. Donev R. Protein and peptide nanoparticles for drug delivery. – Academic Press, 2015.
20. Tsuda A., Gehr P. (ed.). Nanoparticles in the lung: environmental exposure and drug delivery. – CRC Press, 2014.
21. Hillery A., Park K. Drug delivery: fundamentals and applications. – CRC Press, 2016.
22. Bhatia S. Natural polymer drug delivery systems: Nanoparticles, plants, and algae. – Springer, 2016.
23. Braddock M. (ed.). Nanomedicines: design, delivery and detection. – Royal society of chemistry, 2016.
24. Agotegaray M.A., Lassalle V. L. Silica-coated magnetic nanoparticles: an insight into targeted drug delivery and toxicology. – Springer, 2017.
25. Kumar P., Srivastava R. Nanomedicine for cancer therapy: from chemotherapeutic to hyperthermia-based therapy. – 2016.
26. McNeil S. E. (ed.). Characterization of nanoparticles intended for drug delivery. – New York, NY: Humana press, 2011. – Т. 697. – С. 71-82.
27. Hui Y. et al. Role of nanoparticle mechanical properties in cancer drug delivery //ACS nano. – 2019. – Т. 13. – №. 7. – С. 7410-7424.
28. Soloviev M. (ed.). Nanoparticles in biology and medicine: methods and protocols. – New York: Humana Press, 2012.

29. Shukla A. K. (ed.). Nanoparticles in medicine. – Springer Nature, 2019.
30. Lammers T. et al. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress //Nano-Enabled Medical Applications. – 2020. – С. 159-203.
31. Lammers T. et al. Theranostic nanomedicine //Accounts of chemical research. – 2011. – Т. 44. – №. 10. – С. 1029-1038.
32. Martins J.P. et al. The solid progress of nanomedicine //Drug delivery and translational research. – 2020. – Т. 10. – С. 726-729.
33. Muttill P., Kunda N.K. (ed.). Mucosal Delivery of Drugs and Biologics in Nanoparticles. – Cham, Switzerland : Springer, 2020.
34. Gerrard J.A., Domigan L.J. (ed.). Protein nanotechnology: protocols, instrumentation, and applications. – Humana Press, 2013.
35. Ahmad I., Ahmad S., Rumbaugh K.P. (ed.). Antibacterial drug discovery to combat MDR: Natural compounds, nanotechnology and novel synthetic sources. – Springer Nature, 2019.
36. Guarino V., Iafisco M., Spriano S. (ed.). Nanostructured biomaterials for regenerative medicine. – Woodhead Publishing, 2019.
37. Daima H.K. et al. (ed.). Nanoscience in Medicine Vol. 1. – Springer Nature, 2020. – Т. 39.
38. Siddhardha B., Dyavaiah M., Kasinathan K. (ed.). Model organisms to study biological activities and toxicity of nanoparticles. – Springer Nature, 2020.
39. Bueno J. Preclinical Evaluation of Antimicrobial Nanodrugs. – New York: Springer, 2020.
40. Richardson J.J., Caruso F. Nanomedicine toward 2040 //Nano Letters. – 2020. – Т. 20. – №. 3. – С. 1481-1482.
41. Lane L.A. Physics in nanomedicine: Phenomena governing the in vivo performance of nanoparticles //Applied Physics Reviews. – 2020. – Т. 7. – №. 1.
42. Mahfuz A. et al. Smart drug delivery nanostructured systems for cancer therapy //New trends in smart nanostructured biomaterials in health sciences. – Elsevier, 2023. – С. 3-39.

43. Mirza Z., Karim S. Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: Recent advancements and future challenges //Seminars in cancer biology. – Academic Press, 2021. – Т. 69. – С. 226-237.
44. Giersig M. et al. (ed.). Nanomaterials for application in medicine and biology. – Dordrecht : Springer, 2008. – С. 99.
45. Khomutov G. B. et al. Nanocomposite biomimetic vesicles based on interfacial complexes of polyelectrolytes and colloid magnetic nanoparticles //Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2017. – Т. 532. – С. 26-35.
46. Antipina M.N., Sukhorukov G. B. Remote control over guidance and release properties of composite polyelectrolyte based capsules //Advanced drug delivery reviews. – 2011. – Т. 63. – №. 9. – С. 716-729.
47. Bawa R., Audette G. F., Rubinstein I. (ed.). Handbook of clinical nanomedicine: nanoparticles, imaging, therapy, and clinical applications. – CRC Press, 2016. – Т. 1.
48. Гуляев Ю.В. и др. Дистанционная декапсуляция нанокомпозитных липосом, содержащих внедренные проводящие наночастицы, при воздействии импульсного электрического поля //Радиотехника и электроника. – 2015. – Т. 60. – №. 10. – С. 1051-1051.
49. Koksharov Y.A. et al. Magnetic nanoparticles in medicine: Progress, problems, and advances //Journal of Communications Technology and Electronics. – 2022. – Т. 67. – №. 2. – С. 101-116.
50. Gorin D.A. et al. Effect of microwave irradiation on composite iron oxide nanoparticle/polymer microcapsules //Saratov Fall Meeting 2006: Coherent Optics of Ordered and Random Media VII. – SPIE, 2007. – Т. 6536. – С. 32-41.
51. Amstad E. et al. Triggered release from liposomes through magnetic actuation of iron oxide nanoparticle containing membranes //Nano letters. – 2011. – Т. 11. – №. 4. – С. 1664-1670.
52. Tai L.A. et al. Thermosensitive liposomes entrapping iron oxide nanoparticles for controllable drug release //Nanotechnology. – 2009. – Т. 20. – №. 13. – С. 135101.

53. Гуляев Ю.В. и др. Активация нанокompозитных липосомальных капсул в проводящей водной среде ультракоротким электрическим воздействием //Радиотехника и электроника. – 2021. – Т. 66. – №. 1. – С. 82-90.
54. Alonso M.J., Csaba N. S. (ed.). Nanostructured biomaterials for overcoming biological barriers. – Royal Society of Chemistry, 2012.
55. Laurent S. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges //Expert opinion on drug delivery. – 2014. – Т. 11. – №. 9. – С. 1449-1470.
56. Bruschi M.L., de Souza Nunes G. C. Magnetic Gels in Skin Cancer Treatment: A Review of Potential Applications in Diagnostics, Drug Delivery and Hyperthermia //Pharmaceutics. – 2023. – Т. 15. – №. 4. – С. 1244.
57. Rivera D. et al. Neurosurgical Applications of Magnetic Hyperthermia Therapy //Neurosurgery Clinics. – 2023. – Т. 34. – №. 2. – С. 269-283.
58. Włodarczyk A. et al. Magnetite nanoparticles in magnetic hyperthermia and cancer therapies: Challenges and perspectives //Nanomaterials. – 2022. – Т. 12. – №. 11. – С. 1807.
59. Comanescu C. Magnetic Nanoparticles: Current Advances in Nanomedicine, Drug Delivery and MRI //Chemistry. – 2022. – Т. 4. – №. 3. – С. 872-930.
60. Chow J.C.L. Magnetic nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging and radiosensitizers in radiotherapy //Fundamentals and Industrial Applications of Magnetic Nanoparticles. – 2022. – С. 291-316.
61. Setia A. et al. Theranostic magnetic nanoparticles: synthesis, properties, toxicity, and emerging trends for biomedical applications //Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2023. – С. 104295.
62. Dhar D. et al. A review of recent advances in magnetic nanoparticle-based theranostics of glioblastoma //Nanomedicine. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 107-132.
63. Ansari S. A. M. K. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, characterization and functionalization for biomedical applications in the central nervous system //Materials. – 2019. – Т. 12. – №. 3. – С. 465.

64. Rivera D. et al. Neurosurgical Applications of Magnetic Hyperthermia Therapy //Neurosurgery Clinics. – 2023. – Т. 34. – №. 2. – С. 269-283.
65. Rund D. Intravenous iron: do we adequately understand the short-and long-term risks in clinical practice? //British Journal of Haematology. – 2021. – Т. 193. – №. 3. – С. 466-480.
66. Shah M.R., Imran M., Ullah S. (ed.). Metal nanoparticles for drug delivery and diagnostic applications. – Elsevier, 2019.
67. Moghimi S.M., Peer D., Langer R. Reshaping the future of nanopharmaceuticals: ad iudicium //ACS nano. – 2011. – Т. 5. – №. 11. – С. 8454-8458.
68. Rahman M. Magnetic Resonance Imaging and Iron-oxide Nanoparticles in the era of Personalized Medicine //Nanotheranostics. – 2023. – Т. 7. – №. 4. – С. 424.
69. Lübbe A.S. et al. Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy //Cancer research. – 1996. – Т. 56. – №. 20. – С. 4694-4701.
70. Costoya J. et al. Controlled release nanoplatfoms for three commonly used chemotherapeutics //Molecular aspects of medicine. – 2022. – Т. 83. – С. 101043.
71. Liu P., Chen G., Zhang J. A review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives //Molecules. – 2022. – Т. 27. – №. 4. – С. 1372.
72. Nikolova M.P., Kumar E.M., Chavali M.S. Updates on responsive drug delivery based on liposome vehicles for cancer treatment //Pharmaceutics. – 2022. – Т. 14. – №. 10. – С. 2195.
73. Widder K.J., Senyei A.E., Scarpelli D.G. Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo //Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1978. – Т. 158. – №. 2. – С. 141-146.
74. Veloso S.R.S., Andrade R.G.D., Castanheira E.M.S. Magnetoliposomes: Recent advances in the field of controlled drug delivery //Expert Opinion on Drug Delivery. – 2021. – Т. 18. – №. 10. – С. 1323-1334.
75. Chaudhry M. et al. Thermosensitive liposomes: a promising step toward localised chemotherapy //Expert Opinion on Drug Delivery. – 2022. – Т. 19. – №. 8. – С. 899-912.

76. Kolesnikova T. A. et al. Nanocomposite microcontainers with high ultrasound sensitivity //Advanced Functional Materials. – 2010. – Т. 20. – №. 7. – С. 1189-1195.
77. Son R. S. et al. Modeling a conventional electroporation pulse train: decreased pore number, cumulative calcium transport and an example of electrosensitization //IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2015. – Т. 63. – №. 3. – С. 571-580.
78. Jourabchi N. et al. Irreversible electroporation (NanoKnife) in cancer treatment //Gastrointestinal Intervention. – 2014. – Т. 3. – №. 1. – С. 8-18.
79. Davalos R.V., Mir L. M., Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation //Annals of biomedical engineering. – 2005. – Т. 33. – С. 223-231.
80. Sano M.B. et al. Bursts of bipolar microsecond pulses inhibit tumor growth //Scientific reports. – 2015. – Т. 5. – №. 1. – С. 14999.
81. Arena C.B. et al. High-frequency irreversible electroporation (H-FIRE) for non-thermal ablation without muscle contraction //Biomedical engineering online. – 2011. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-21.
82. Гуляев Ю.В. и др. Воздействие ультракоротких электрических импульсов на нанокompозитные липосомы в водной среде //Радиотехника и электроника. – 2020. – Т. 65. – №. 2. – С. 189-196.
83. Nikitin P.I., Vetoshko P.M., Ksenevich T.I. Magnetic immunoassays //Sensor Letters. – 2007. – Т. 5. – №. 1. – С. 296-299.
84. Nikitin P.I., Vetoshko P.M. Patent of Russian Federation RU 2166751, 2000 //EP1262766 publication. – 2002.
85. Gleich B., Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles //Nature. – 2005. – Т. 435. – №. 7046. – С. 1214-1217.
86. Nikitin M.P. et al. Ultrasensitive detection enabled by nonlinear magnetization of nanomagnetic labels //Nanoscale. – 2018. – Т. 10. – №. 24. – С. 11642-11650.
87. Szwargulski P. et al. Monitoring intracranial cerebral hemorrhage using multicontrast real-time magnetic particle imaging //ACS nano. – 2020. – Т. 14. – №. 10. – С. 13913-13923.

88. Ludewig P. et al. Magnetic particle imaging for assessment of cerebral perfusion and ischemia //Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. – 2022. – Т. 14. – №. 1. – С. e1757.
89. Thieben F. et al. Development of Optimized Magnetic Particle Imaging Tracers Utilizing Genetically Engineered Magnetosomes //International Journal on Magnetic Particle Imaging IJMPI. – 2023. – Т. 9. – №. 1 Suppl 1.
90. Mukhatov A. et al. A comprehensive review on magnetic imaging techniques for biomedical applications //Nano Select. – 2023. – Т. 4. – №. 3. – С. 213-230.
91. Gaudet J.M. et al. Magnetic theranostics: directing therapy with magnetic particle imaging (MPI) and localized hyperthermia //CANCER RESEARCH. – 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA 19106-4404 USA: AMER ASSOC CANCER RESEARCH, 2021. – Т. 81. – №. 13.

Для цитирования:

Гуляев Ю.В., Таранов И.В., Хомутов Г.Б., Кокшаров Ю.А. Магнитные наночастицы оксидов железа в медицинской радиоэлектронике. // Журнал радиоэлектроники. – 2023. – №. 12. <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2023.12.6>