

# **МЕТОД МАГНИТО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ ТЕРАНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ИТТЕРБИЕВОГО КОМПЛЕКСА ТЕТРАМЕТИЛОВОГО ЭФИРА ГЕМАТОПОРФИРИНА IX И ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА**

*В.Д. Румянцева<sup>1,2</sup>, И.П. Шилов<sup>2</sup>, А.В. Иванов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> *Российский технологический университет МИРЭА, Москва*

<sup>2</sup> *Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН,  
Фрязинский филиал, Московская обл., Фрязино*

<sup>3</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва*

## **METHOD OF TUMORS MAGNETIC-LUMINESCENT THERANOSTICS BASED ON NANOPARTICLES OF THE HEMATOPORPHYRIN IX TETRAMETHYL ETHER YTTERBIUM COMPLEX AND IRON OXIDES**

*V.D. Rumyantseva<sup>1,2</sup>, I.P. Shilov<sup>2</sup>, A.V. Ivanov<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> *Russian Technological University MIREA, Moscow, Russia*

<sup>2</sup> *V.A. Kotelnikov Institute of Radio Engineering and Electronics, Fryazino branch,  
Fryazino, Moscow Region, Russia*

<sup>3</sup> *N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*

### **Реферат**

**Цель:** Разработка основ перспективного метода магнито-люминесцентной тераностики (МЛТ) рака: люминесцентная диагностика опухолей в ближнем инфракрасном (БИК) спектральном диапазоне в сочетании с локальной ферромагнитной гипертермией.

**Материал и методы:** Для целей тераностики проведен синтез многофункциональных наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и Лексан-полимерную оболочку, включающую иттербиевый комплекс тетраметилового эфира гематопорфирина IX (Yb-TMЭ ГП IX). Исследование биораспределения и фармакокинетики нанокompозита в органах и тканях животных (30 мышей-самок линии Bulb/c с перевитой карциномой Эрлиха) проводили на макетном лазерно-волоконном флуориметре.

**Результаты:** Разработаны основы метода МЛТ рака: люминесцентная диагностика опухолей в БИК диапазоне в сочетании с локальной ферромагнитной гипертермией. Создана методика синтеза наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и полимерную оболочку типа Лексан, включающую Yb-TMЭ ГП IX. Предполагается, что наночастицы оксидов железа ответственны за проведение процедуры локальной гипертермии. Включение ядра FeO<sub>x</sub> в композитные наночастицы позволяет проводить контролируемую локальную высокочастотную гипертермию тканей, накопивших нанокompозит, хотя и приводит к уменьшению его диагностического потенциала (приблизительно к 2-кратному снижению интенсивности люминесценции Yb-ГП IX). Однако этот недостаток может быть компенсирован некоторым увеличением терапевтической дозы нанокompозита.

**Заключение:** Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения синтезированных наночастиц со структурой “Лексан-полимерная матрица + Yb-TMЭ ГП IX” для разработки чувствительных люминесцентных методов диагностики опухолей визуально и эндоскопически доступной локализации. Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов опухоли, а также благодаря природной туморотропности порфириновой части комплекса. Использование магнитных наночастиц в предлагаемом методе МЛТ опухолей позволяет локально повысить интенсивность воздействия и снизить частоту и величину необходимой индукции переменного электромагнитного поля, а следовательно, уменьшить вероятность нежелательных побочных эффектов со стороны поля.

**Ключевые слова:** магнито-люминесцентная тераностика, иттербиевые комплексы порфиринов, оксиды железа, нанокompозит, лазерно-волоконный флуориметр, полимерная оболочка Лексан

#### Abstract

**Purpose:** To develop the foundations of a new promising method of cancer magnetic-luminescent theranostics (MLT): luminescent diagnostics of tumors in the near-infrared spectral range (NIR) in combination with local ferromagnetic hyperthermia.

**Material and methods:** For theranostics purposes, the synthesis of multifunctional nanoparticles consisting of an iron oxide core and a Lexan-polymer shell containing the ytterbium complex of hematoporphyrin IX tetramethyl ether (Yb-TME HP IX) was carried out. The study of the biodistribution and pharmacokinetics of the nanocomposite in the animals' organs and tissues (30 female Bulb/c mice with grafted Ehrlich carcinoma) was carried out on a prototype laser-fiber fluorimeter.

**Results:** The foundations of a new promising method of the cancer MLT have been developed: luminescent diagnostics of tumors in the NIR in combination with local ferromagnetic hyperthermia. A technique has been created for the synthesis of nanoparticles containing an iron oxide core and a polymer shell of the Lexan type, including Yb-TME HP IX. It is assumed that iron oxide nanoparticles are responsible for the local hyperthermia procedure. The inclusion of the FeOx core in composite nanoparticles allows for controlled local high-frequency hyperthermia of tissues that have accumulated the nanocomposite, although it leads to a decrease in its diagnostic potential (to an approximately 2-fold decrease in the intensity of Yb-TME HP IX luminescence). However, this disadvantage can be compensated for by a slight increase in the nanocomposite therapeutic dose.

**Conclusion:** The obtained data indicate the promise of using synthesized nanoparticles with the structure Lexan-polymer matrix + Yb-HP IX for the development of sensitive luminescent methods for diagnosing tumors of visually and endoscopically accessible localization. The size of the synthesized nanoparticles (100–200 nm) suggests the possibility of their preferential accumulation in tumor tissue due to penetration through defects in the endothelium of tumor blood vessels, as well as due to the natural tumor tropism of the porphyrin part of the complex. The use of magnetic nanoparticles in the proposed method of tumors MLT makes it possible to locally increase the intensity of the effect and reduce the frequency and magnitude of the required induction of an alternating electromagnetic field, and therefore reduce the likelihood of unwanted side effects from the field.

**Key words:** magnetic-luminescent theranostics, ytterbium porphyrin complexes, iron oxides, nanocomposite, laser fiber fluorimeter, Lexan polymer shell

E-mail: vdrum@mail.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2024-103-3-83-91>

## Введение

Лечение больных раком остается не решенной до конца проблемой, что диктует необходимость дальнейшего научного поиска более эффективных методов диагностики и тера-

пии опухолей. Эти направления названы приоритетными для развития медицины. В настоящее время в онкологии возникло новое направление – тераностика, которое сочетает в себе практически одномоментное проведение как

диагностического, так и терапевтического процесса в режиме он-лайн [1]. Объединение диагностических и терапевтических функций в одной наноструктуре является базовым принципом этого нового направления биомедицинской фотоники.

Для проведения эффективной тераностики опухолей такие наноструктуры должны обладать повышенным временем циркуляции в крови, эффективным проникновением и высокой аккумуляцией в очагах патологии. Помимо этого, они должны иметь низкую общую токсичность и достаточно быстро выводиться из организма.

Ранее было показано, что иттербиевые комплексы порфиринов (ИКП), в частности, иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-ди( $\alpha$ -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX, могут быть использованы в качестве одного из основных компонентов создаваемых наноконструктов для тераностики рака. Так, иттербиевый комплекс дикалиевой соли 2,4-ди( $\alpha$ -метоксиэтил)дейтеропорфирина IX, обладающий природной туморотропностью, был использован для функционализации композитных наночастиц, состоящих из золото-серебряных наноклеток, покрытых мезопористой оболочкой из двуокиси кремния [2]. Такие наноструктуры обладают рядом важных свойств, включая легко настраиваемый плазмонный резонанс наноклеток в диапазоне 650–950 нм и удобство функционализации пористой оболочки двуокиси кремния. Таким образом реализуется метод плазмонно-резонансной фототермотерапия [3], который является одним из относительно новых и многообещающих методов лечения опухолей.

Однако существует и ряд недостатков у этих наноконструктивных частиц, а именно: а) требующий дорогостоящих реактивов, трудоемкий многостадийный химический синтез построения многофункциональных наночастиц на основе золото-серебряных наноклеток, покрытых диоксидом кремния и функционализированных ИКП; б) длительное время накопления данных наноконструктивов в новообразованиях, которое составляет не менее 24 ч.

Большинство авторов, обзорающих перспективы использования наночастиц для люминесцентной диагностики опухолей, отдают предпочтение силикатным частицам, не учитывая того факта, что силикатная матрица довольно пористая и склонна к агрегации в крови [4]. Кроме того, вследствие узнавания

данных наноконструктивов ретикулоэндотелиальной системой, время циркуляции их в крови очень ограничено. Это может быть оправдано, если соединения, заполняющие силикатную матрицу – фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии, одновременно служащие и для сопровождающей диагностики. Но при раннем выявлении новообразований крайне нежелательно подвергать организм воздействию потенциально цитотоксических веществ, образующих синглетный кислород. Поэтому для диагностических целей целесообразнее использовать матрицу, прочно удерживающую маркеры.

Следует отметить, что к настоящему времени весьма развиты и продолжают совершенствоваться методы, в которых используются магнитные наночастицы (МНЧ) и греющие радиочастотные электромагнитные поля (ЭМП). В их число входит и магнитная гипертермия (МГТ), при этом частота электромагнитного поля составляет 200–1000 кГц. В последнее время развитие получили также и нетепловые механизмы магнитной тераностики (механизм магнитомеханической актуации), основанные на использовании негреющих электромагнитных полей (1–1000 Гц) [5].

Следует также отметить, что для целей магнито-люминесцентной тераностики (МЛТ) опухолей с успехом могут быть использованы ИКП, которые характеризуются люминесцентным сигналом повышенной интенсивности в ближнем инфракрасном спектральном диапазоне 900–1100 нм, в так называемом “окне прозрачности биотканей”. ИКП обладают высоким коэффициентом экстинкции  $\sim 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  и характерным временем люминесценции до 10 мкс [6]. Кроме того, некоторые из них относятся к природным порфиринам и, следовательно, малотоксичны.

Целью настоящей работы являлась разработка основ нового перспективного метода магнито-люминесцентной тераностики рака (МЛТ) – люминесцентная диагностика опухолей в ближнем инфракрасном спектральном диапазоне в сочетании с локальной ферромагнитной гипертермией.

## Материал и методы

В качестве диагностикума в составе наноконструктива был разработан иттербиевый комплекс тетраметилового эфира гематопорфири-

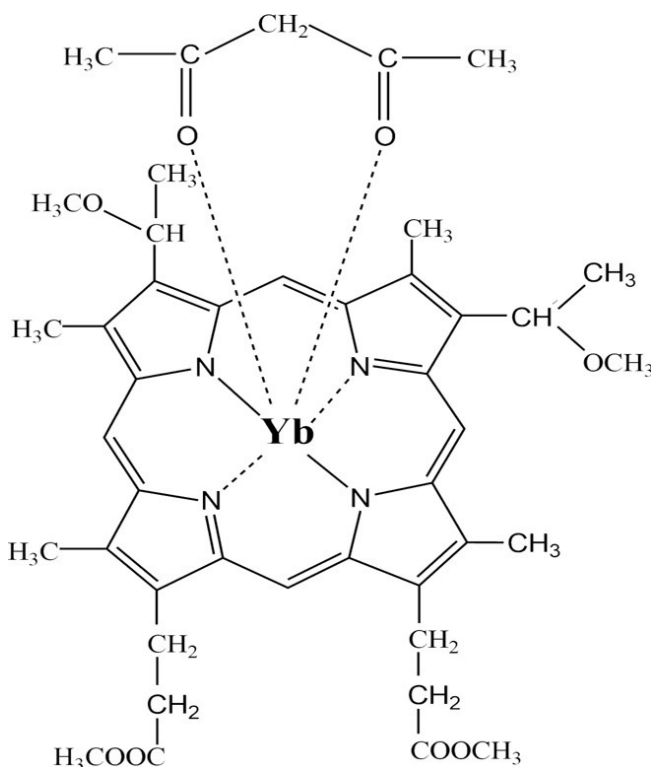


Рис. 1. Структурная схема  $\text{Yb}(\text{acac})\text{-TMЭ ГП IX}$

на IX:  $\text{Yb}(\text{acac})\text{-TMЭ ГП IX}$ , который был синтезирован по методу, описанному в [7]. Структурная схема соединения представлена на рис. 1. В качестве полимерной основы нами был выбран поликарбонатный бисфенольный полимер – Лексан. Он обладает достаточной гидрофобностью, чтобы в него могли инкорпорироваться молекулы ИКП, и в то же время биологической совместимостью.

Для придания поверхности частиц гидрофильности, а, следовательно, меньшей агрегируемости и более длительной циркуляции в организме, в органическую фазу вводили также неионогенный детергент Тритон X-100. При образовании частиц гидрофобная часть детергента встраивалась в частицу, а гидрофильная (полиэтиленгликолевая) оставалась на поверхности. Для придания большей стабильности иттербиевому комплексу порфирина и снижению тушающего действия окружения на ион  $\text{Yb}^{3+}$  в органическую фазу добавляли дополнительный комплексон – триоктилфосфиноксид (ТОФО).

Лексан – производства компании General Electric Plastics (США); бычий сывороточный альбумин, тетрагидрофуран, ТОФО, детергент

Тритон X-100 – производства компании Sigma-Aldrich, США. Включение ТОФО в ИКП проводили в растворе ТГФ за 15 мин до синтеза наночастиц. Наночастицы оксидов железа  $\text{FeO}_x$  были получены с использованием метода электрического взрыва металлической проволоки высоковольтными электрическими импульсами (30 Кв, 1 Гц). Детальное описание метода и оборудования изложено в [8].

Размер наночастиц в суспензии определяли методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре “Курс-3” [9], позволяющем проводить измерения в диапазоне от 0,5 нм до 104 нм.

Исследования биораспределения данного нанокompозита в органах и тканях животных (мышь-самка линии Bulb/c с перевитой карциномой Эрлиха) проводились на разработанном в ФИРЭ им. В.А. Котельникова РАН макетном лазерно-волоконном флуориметре [10]. По истечении времени накопления препарата (12 часов) мышь выводилась из опыта, после чего у них забирали легкое, сердце, печень, селезенку, почки, мышцы, кожу и опухоль для спектрального исследования. При этом данные органы размещались в специальных лунках на металлической подложке с чернением.

В работе использовались также самцы линейных мышей С57В1, полученные из питомника “Столбовая” РАН. До и в период экспериментов животные содержались в стандартных условиях вивария НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в соответствии с “Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей”. В качестве модели солидной злокачественной подкожной опухоли была выбрана трансплантируемая эпидермоидная карцинома легкого Льюис, штамм которой был получен из банка опухолевых штаммов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Изучение спектральных характеристик люминесценции синтезированных композитных наночастиц проводили на экспериментальном измерительном стробоскопическом стенде для исследования люминесценции нефототоксичных фотосенсибилизаторов, разработанном в ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН [11].

Таблица 1

**Концентрации компонентов в суспензии для синтеза наночастиц, содержащих ядро FeO<sub>x</sub> и Yb(acac)-ТМЭ ГП IX в полимерной Лексановой оболочке**

Серия наночастиц	FeO <sub>x</sub> , мкг/мл	Yb(acac)-ТМЭ ГП IX, моль/л	ТОФО, моль/л	Лексан, мкг/мл	Тритон X-100, %
10	–	4×10 <sup>-6</sup>	12×10 <sup>-6</sup>	180	0,035
12	80	4×10 <sup>-6</sup>	12×10 <sup>-6</sup>	180	0,035
13	80	4×10 <sup>-6</sup>	24×10 <sup>-6</sup>	180	0,035
14	80	4×10 <sup>-6</sup>	–	180	0,035
15	80	4×10 <sup>-6</sup>	24×10 <sup>-6</sup>	270	0,035
16	–	4×10 <sup>-6</sup>	24×10 <sup>-6</sup>	270	0,035

*Примечание:* использованное количество Лексана соответствует расчетной толщине полимерной оболочки вокруг 15,2 ядра FeO<sub>x</sub>, равной ~21 нм (серии 12–14) и ~30 нм (серия 15)

## Результаты и обсуждение

Наночастицы, содержащие ядро оксидов железа и полимерную оболочку с ИКП (структура: ЛПМ+ИКП+FeO<sub>x</sub>), были синтезированы нами по общей методике [12] для всех серий частиц (табл. 1). К обработанной ультразвуком водной суспензии FeO<sub>x</sub> добавляли предварительно смешанные растворы Лексана, Yb(acac)-ТМЭ ГП IX, ТОФО и Тритона X-100 в ТГФ, продолжали обработку ультразвуком в течение 3 мин, после чего испаряли ТГФ при 50°C, доводили объем до исходного (5 мл) и анализировали.

В большинстве биомедицинских приложений в качестве материала магнитного ядра используют магнетит Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ( $J_s \approx 80 \text{ А} \cdot \text{м}^2 / \text{кг}$  – намагниченность насыщения магнетита), имеющих существенно меньшую токсичность, чем чистые магнитные металлы и многие магнитные сплавы.

На рис. 2 представлен вид синтезированных магнитных наночастиц (МНЧ) оксидов железа, полученный методом просвечивающей электронной микроскопии (ТЕМ). Электронная микроскопия показала, что форма полученных МНЧ близка к сферической.

Размерное распределение частиц, полученное графическим анализом ТЕМ-изображений, представлено на рис. 3.

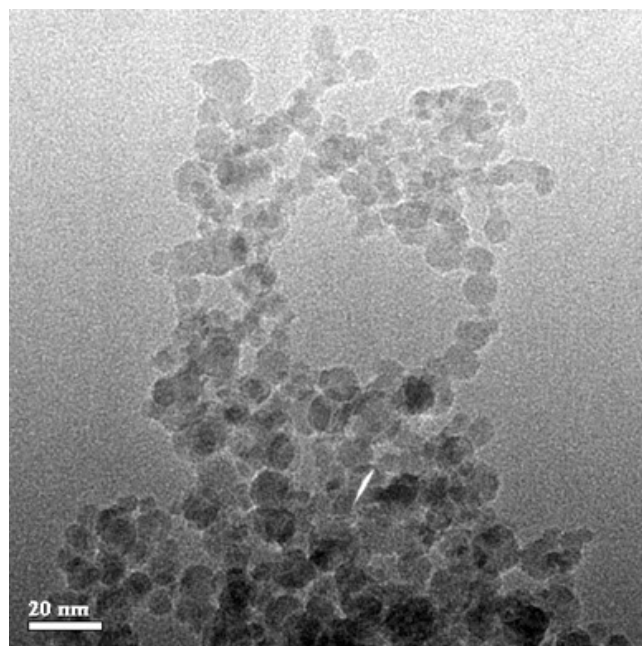
Измерения, проведенные методом динамического рассеяния света на лазерном корреляционном спектрометре “Курс-3”, показали, что синтезированные МНЧ представляли собой достаточно грубодисперсный порошок следующего распределения по размерам (диаметрам): 3 нм – 25 %, 8 нм – 35 %, 10 нм – 10 %, 15 нм – 20 %, 35 нм – 5 %, частицы диаметром 45, 55, 70, 85, 95, 108, 118, 133 и 145 нм – ≤1 %.

Средний диаметр составил 15,2 нм, удельная поверхность – 86 м<sup>2</sup>/г.

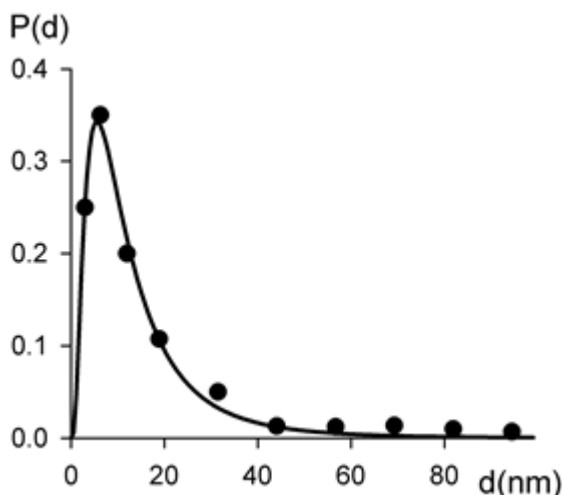
Посредством анализа рентгеновского дифракционного спектра в МНЧ было обнаружено присутствие 93 % магнетита и 6,4 % маггемита.

Структурная схема синтезированного нами нанокompозита ЛПМ+ИКП+FeO<sub>x</sub> для МЛТ представлена на рис. 4.

В табл. 1 приведены концентрации ингредиентов, использованных при синтезе наночастиц. Показано, что включение ядра FeO<sub>x</sub> в наночастицы приводит к приблизительно 2-кратному снижению интенсивности люминес-



**Рис. 2.** ТЕМ-изображение магнитных наночастиц оксида железа



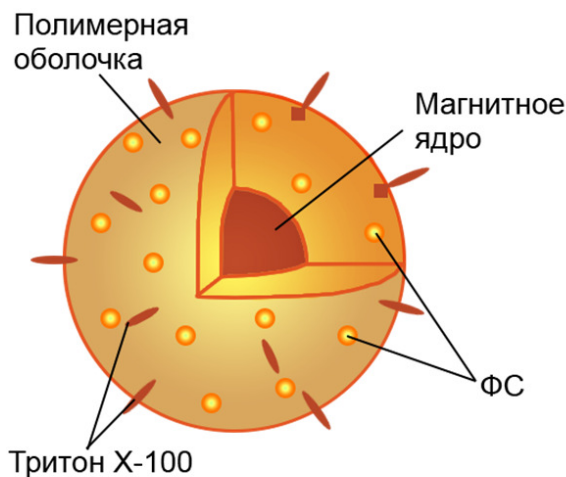
**Рис. 3.** График дисперсности частиц оксида железа по данным ТЕМ

ценции Yb(acac)-ТМЭ ГП IX в синтезированных вариантах наночастиц, несколько большему в случае меньшей толщины полимерной оболочки (серии 12 и 13) и несколько меньшему при увеличении ее толщины (серия 15). В отсутствие ТОФО люминесценции практически не наблюдается (серия 14). При этом основная доля люминесценции приходится на самую мелкодисперсную (надосадочную) фракцию, что свидетельствует о том, что грубодисперсная суспензия, содержащая “крупные” ядра  $FeO_x$ , практически не люминесцирует.

Проведенная оценка дисперсности синтезированных частиц Лексан-полимерной матрицы (ЛПМ)+ИКП+ $FeO_x$  показала, что с увеличением концентрации полимера в реакционном объеме получают частицы большего диаметра.

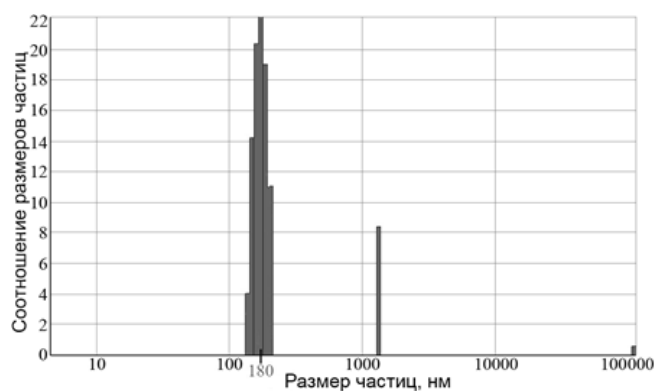
На рис. 5 представлено распределение композитных наночастиц по размерам. Как видно из рис. 5, средний измеренный диаметр синтезированных композитных наночастиц составил ~180 нм. Размер в диапазоне 150–200 нм является оптимальным для длительной циркуляции таких частиц в организме и преимущественном накоплении их в опухоли вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов.

Важным для наномедицины, и, в частности для нанотераностики, событием стало открытие Х. Маэда эффекта “усиленного проникновения и удержания” коллоидных частиц в активно растущих опухолях (“enhanced

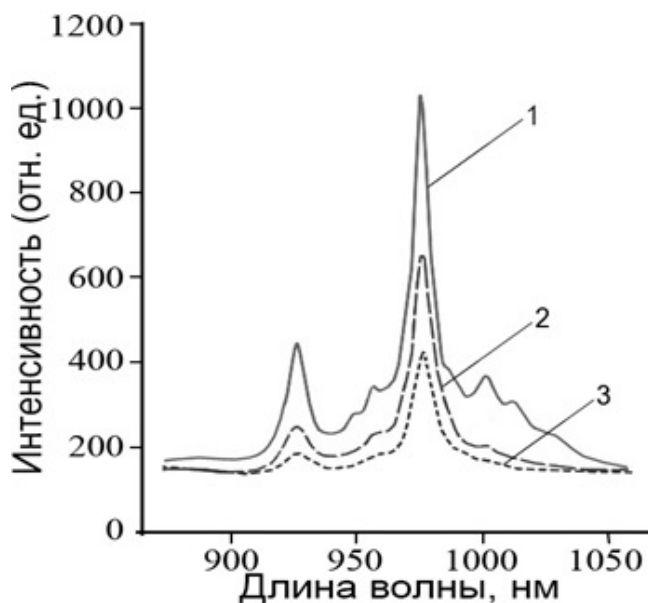


**Рис. 4.** Структурная схема нанокompозита ЛПМ+ИКП+ $FeO_x$ , где ФС – иттербиевый комплекс диметиллового эфира протопорфирина IX (Yb-ДМЭ ПП)

permeation and retention”, или эффект EPR) [13]. Маэда предположил, что быстро формирующаяся сосудистая сеть в опухолях имеет поры большего размера (около 800 нм), чем нормальная, а лимфодренажная система не способна работать эффективно. Это и приводит к повышенной концентрации коллоидного нанолечения в опухолевой ткани. До настоящего времени эффект EPR является основой почти всех методик “пассивной” доставки лекарств. Следует отметить, что размер композитных наночастиц менее 150 нм приводит к ухудшению люминесцентных свойств нанокompозита (меньшее число в нем инкорпорированных частиц ИКП). Размер более 200 нм приводит к существенному (~30 %) снижению селективно-



**Рис. 5.** Распределение частиц по размерам в серии 5 (при концентрации ЛПМ в реакционной смеси ~100 мкг/л)



**Рис. 6.** Эмиссионные спектры в ближней ИК-области спектра ( $\lambda_{\text{возб}} \sim 532$  нм) нанокomпозитов с МНЧ-ядром и без, где 1 – ЛПМ + Yb(acac)-TMЭ ГП IX (без МНЧ), 2 – ЛПМ + Yb(acac)-TMЭ ГП IX + Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (средний размер  $d \sim 20$  нм), 3 – ЛПМ + Yb(acac)-TMЭ ГП IX + Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (средний размер  $d \sim 30$  нм)

сти накопления нанокomпозита в опухоли, что снижает эффективность МЛТ. При этом ухудшаются и магнитотепловые свойства магнитных наночастиц.

Представленные на рис. 6 спектры эмиссии водных суспензий синтезированных наночастиц в БИК-диапазоне подтверждают, что в них сохраняется типичный для люминесценции ионов Yb<sup>3+</sup> характер, а люминесценция Yb<sup>3+</sup> происходит по механизму внутримолекулярного переноса энергии возбуждения с T-уровней порфириновой части комплекса на резонансный <sup>4</sup>F<sub>5/2</sub> уровень ионов Yb<sup>3+</sup>.

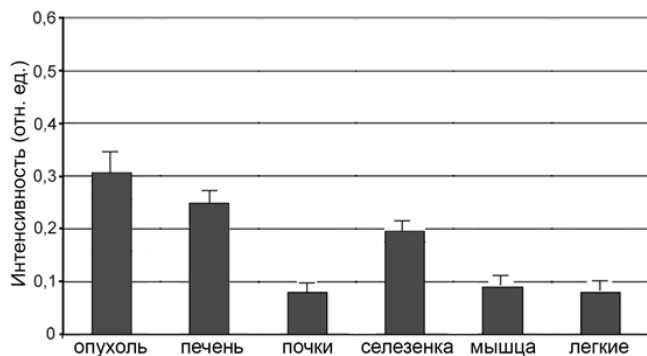
Как видно из рис. 6, включение ядра FeO<sub>x</sub> в наночастицы со средним размером ~20 нм приводит к некоторому снижению интенсивности люминесценции Yb(acac)-TMЭ ГП IX и всей наночастицы в целом, в то время как включение магнетитового ядра размером 30 нм в наночастицы приводит к более чем двухкратному снижению интенсивности люминесценции Yb(acac)-TMЭ ГП IX в синтезированных вариантах МНЧ. При этом следует отметить, что основная доля люминесценции приходится на самую мелкодисперсную (надосадочную) фракцию, что свидетельствует о том, что грубодисперсная суспензия, содержащая “крупные” яд-

ра FeO<sub>x</sub>, практически не люминесцирует. Некоторое снижение интенсивности люминесценции в случае МНЧ размером 20 нм может быть компенсировано увеличением терапевтической дозы нанокomпозита, что является допустимым для осуществления процедур люминесцентной диагностики опухолей. Представленные данные свидетельствуют о том, что для получения более качественных люминесцирующих наночастиц с ядром оксидов железа, содержащих ИКП, необходимо использовать более монодисперсную исходную суспензию FeO<sub>x</sub> диаметром не более 10 нм. Оптимальными размерами МНЧ при осуществлении процедур локальной МЛТ является диапазон  $d=10-15$  нм. Это связано с эффективностью нагрева МНЧ в радиочастотном электромагнитном поле [5].

Исследование биораспределения и фармакокинетики нанокomпозита в органах и тканях животных (30 мышей-самок линии Bulb/c с перевитой карциномой Эрлиха) проводили на макетном лазерно-волоконном флуориметре. По истечении определенных промежутков времени в интервале от 0,5 до 72 ч после введения препарата группы мышей по три особи выводили из опыта, после чего у них забирали легкое, сердце, печень, селезенку, почки, мышцы, кожу и опухоль для спектрального исследования.

Средний размер МНЧ составлял ~10 нм, а доза субстанции, вводимая мышам внутривенно, составила ~3 мг/кг веса, что намного ниже дозы выживаемости и терапевтических доз фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии опухолей. Следует отметить, что используемые в нанокomпозите ИКП обладают минимальной фотоцитотоксичностью. Исследование фармакокинетики показало, что в первые часы после введения субстанции она локализуется в основном в паренхиматозных органах, прежде всего в селезенке, что полностью согласуется с данными по острой токсичности, когда селезенка является мишенью номер 1 для этого нанокomпозита. Но в течение 12 ч препарат уже значительно “вымывается” из этих органов и довольно прочно оседает в опухолевой ткани. На основе спектрофлуориметрических измерений строилась гистограмма распределения интенсивности люминесценции в различных органах и тканях мышцы после внутривенного введения препарата (режим *ex vivo*).

На рис. 7 представлена гистограмма распределения интенсивности люминесценции в различных органах и тканях мышцы после внут-



**Рис. 7.** Гистограмма распределения интенсивности люминесценции в различных органах и тканях мыши после внутривенного введения препарата (режим *ex vivo*, доза 3 мг/кг веса, время накопления – 12 часов)

ривенного введения препарата (режим *ex vivo*, доза 3 мг/кг веса, время накопления – 12 ч). Приведенные результаты показывают значительную селективность накопления композитных наночастиц в опухоли уже через 12 ч после внутривенного введения. Этот результат можно частично объяснить размерным эффектом (размер наночастиц композита не превышает 200 нм), что вполне согласуется с размерами дефектов сосудистой сети в опухолевой ткани.

## Заключение

Для тераностики опухолей глубокой тканевой локализации проведен синтез наночастиц, содержащих ядро оксидов железа и полимерную оболочку типа Лексан, включающую ИКП. При этом предполагалось, что наночастицы оксидов железа в накопившей их опухолевой ткани будут ответственными за проведение процедуры локальной ферромагнитной гипертермии в радиочастотном диапазоне, где практически отсутствует поглощение самих биотканей. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения синтезированных наночастиц со структурой ЛПМ+ИКП для разработки чувствительных люминесцентных методов диагностики опухолей визуально и эндоскопически доступной локализации. Размер синтезированных наночастиц (100–200 нм) предполагает возможность их предпочтительного накопления в опухолевой ткани вследствие проникновения через дефекты эндотелия кровеносных сосудов опухоли, а также благодаря природной туморотропности порфириновой

части комплекса. Использование МНЧ позволяет локально повысить интенсивность воздействия и снизить частоту и величину необходимой индукции переменного электромагнитного поля, а следовательно, уменьшить вероятность нежелательных побочных эффектов со стороны поля.

Представленные данные свидетельствуют о том, что для получения более качественных люминесцирующих композитных наночастиц с ядром оксидов железа содержащих ИКП, необходимо использовать более монодисперсную исходную суспензию  $FeO_x$  диаметром 10–15 нм,

## Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № F5FZ – 2023-0004).

Авторы благодарны сотрудникам ИЕНиМ УрФУ проф. А.П. Сафронову, д.ф.-м.н. Г.В. Курляндской и зав. лабораторией импульсных процессов Института электрофизики УрО РАН (г. Екатеринбург) к.т.н. И.В. Бекетову за предоставление наночастиц магнетита, которые были получены и первично аттестованы в этой лаборатории.

## Список литературы

1. Bardhan R, Chen W, Bartels M, et al. Tracking of Multimodal Therapeutic Nanocomplexes Targeting Breast Cancer in Vivo. *Nano Lett.* 2010; 10; 4920-8. <https://doi.org/10.1021/nl102889y>.
2. Khlebtsov B, Panfilova E, Khanadeev V, et al. Nanocomposites containing silica-coated gold-silver nanocages and Yb-2,4-dimethoxyhematoporphyrin: multifunctional capability of IR-luminescence detection, photosensitization and photothermolysis. *ACS Nano.* 2011; 5 (9); 7077-89. <https://doi.org/10.1021/nn2017974>.
3. Хлебцов БН, Панфилова ЕВ, Ханадеев ВА и др. Композитные многофункциональные наночастицы на основе золото-серебряных наноклеток, покрытых двуокисью кремния и гематопорфирином иттербия. *Российские нанотехнологии.* 2011; 6 (7-8); 112-7. Khlebtsov BN, Panfilova EV, Khanadeev VA, et al. Composite multifunctional nanoparticles



- based on gold-silver nanocages coated with silicon dioxide and ytterbium hematoporphyrin. *Russian Nanotechnologies*. 2011; 6 (7-8); 112-7 (In Russ).
4. Wang LS, Wu LC, Lu SY, et al. Biofunctionalized Phospholipid-Capped Mesoporous Silica Nanoshuttles for Targeted Drug Delivery: Improved Water Suspensibility and Decreased Nonspecific Protein Binding. *ACS Nano*. 2010; 4; 4371-9. <https://doi.org/10.1021/nn901376h>
  5. Головин ЮИ, Клячко НЛ, Мажуга АГ и др. Новые подходы к нанотераностике: полифункциональные магнитные наночастицы, активируемые негреющим низкочастотным магнитным полем, управляют биохимической системой с молекулярной локальностью и селективностью. *Ж. Российские нанотехнологии*. 2018; 13 (5-6); 3-25. Golovin Yu.I, Klyachko NL, Mazhuga AG, et al. New approaches to nanotheranostics: Multifunctional magnetic nanoparticles activated by a nonheating low-frequency magnetic field control a biochemical system with molecular locality and selectivity. *J. Russian nanotechnologies*. 2018; 13 (5-6); 3-25 (In Russ).
  6. Шилов ИП, Румянцева ВД, Иванов АВ и др. Перспективы инфракрасной люминесцентной диагностики новообразований поверхностной локации на основе иттербиевых комплексов порфиринов. *Радиотехника и электроника*. 2023; 68 (4); 399-406. Shilov IP, Rummyantseva VD, Ivanov AV, et al. Prospects for infrared luminescent diagnostics of surface-located neoplasms based on ytterbium porphyrin complexes. *Radio Engineering and Electronics*. 2023; 68 (4); 399-406 (In Russ).
  7. Ivanov AV, Rummyantseva VD, Shchamkhalov KS, Shilov IP. Luminescence Diagnostics of Malignant Tumors in the IR Spectral Range Using Yb-Porphyrin Metallocomplexes. *Laser Physics*. 2010; 20 (12); 2056-65. <https://doi.org/10.1134/s1054660x10220032>.
  8. Kurlyandskaya GV, Bhagat SM, Safronov AP, et al. Spherical magnetic nanoparticles fabricated by electric explosion of wire. *AIP Advances*. 2011; 1; art. 042122. <https://doi.org/10.1063/1.3657510>.
  9. Иванов АВ, Певгов ВГ. Методы измерения размеров и концентрации наночастиц. *Интеграл*. 2011; 59; 6-9.
  10. Шилов ИП, Кочмарев ЛЮ, Новичихин ЕП. Лазерно-волоконный флуориметр для БИК-люминесцентной диагностики новообразований кожи и слизистых оболочек. *Медицинская техника*. 2020; (6); 1-4. Shilov IP, Kochmarev LYu, Novichikhin EP. Laser fiber fluorimeter for NIR luminescence diagnostics of skin and mucous membranes neoplasms. *Medical Equipment*. 2020; (6); 1-4 (In Russ).
  11. Маркушев ВМ, Румянцева ВД, Шилов ИП, Горшкова АС. Фотофизические свойства иттербиевых комплексов порфиринов для магнито-люминесцентной тераностики опухолей. *Ж. Радиоэлектроники*. 2020; 11. Markushev VM, Rummyantseva VD, Shilov IP, Gorshkova AS. Photophysical properties of ytterbium porphyrins complexes for magnetoluminescent theranostics of tumors. *Journal of Radio Electronics*. 2020; 11 (In Russ). <https://doi.org/10.30898/1684-1719.2020.11.5>.
  12. Ivanovskaya NP, Shilov IP, Shchamkhalov KS, et al. Nanoparticles based on lexan polymer matrix and the Ytterbium complex of porphyrin: synthesis, spectral-luminescence properties and prospects of using for neoplasm diagnostics. *Macroheterocycles*. 2015; 8 (1); 50-5. <https://doi.org/10.6060/mhc140715r>.
  13. Maeda H. The 35th Anniversary of the Discovery of EPR Effect: A New Wave of Nanomedicines for Tumor-Targeted Drug Delivery - Personal Remarks and Future Prospects. *J. Personalized Medicine*. 2021; 11. <https://doi.org/10.3390/jpm11030229>.