

КОЛЛОИДНЫЕ ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА С ОБОЛОЧКОЙ ИЗ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ ДЛЯ КАТЕТЕРНОЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ МРТ

Д. В. Королев^{1,2}, Е. Б. Наумышева^{1,3}, К. Г. Гареев⁴,
В. В. Лучинин⁴, М. Ф. Панов⁴, Н. В. Пермяков⁴

¹ ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет,
Химический факультет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
электротехнический университет «ЛЭТИ»
им. В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Гареев Камилль Газинурович
ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный электротехнический
университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова
(Ленина)», ул. Проф. Попова, д. 5, Санкт-
Петербург, Россия, 197376.
Тел.: +7(921)759-40-32.
E-mail: kgareev@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
21.07.15 и принята к печати 10.08.15.

Резюме

Коллоидные частицы оксида железа в оболочке из диоксида кремния могут быть использованы для проведения гипертермической катетерной эмболизации под контролем магниторезонансной томографии. В настоящей работе приводятся результаты по химическому синтезу коллоидных частиц со средним гидродинамическим радиусом 75 нм. Получены данные по форме частиц, их магнитостатическим характеристикам, а также спектру оптической плотности в инфракрасном диапазоне. На основании полученных результатов сделано предположение о перспективности применения синтезируемых коллоидных частиц в качестве материала для катетерной эмболизации посредством локального нагрева инфракрасным лазерным излучением.

Ключевые слова: коллоидные частицы, оксид железа, диоксид кремния, магниторезонансная томография, катетерная эмболизация.

Для цитирования: Королев Д. В., Наумышева Е. Б., Гареев К. Г., Лучинин В. В., Панов М. Ф., Пермяков Н. В. Коллоидные частицы на основе оксида железа с оболочкой из диоксида кремния для катетерной эмболизации под контролем МРТ. Трансляционная медицина. 2015;2(4):48–53.

COLLOIDAL PARTICLES BASED ON SILICA COATED IRON OXIDE FOR MRI-CONTROLLED CATHETER EMBOLIZATION

D. V. Korolev^{1,2}, E. B. Naumisheva^{1,3}, K. G. Gareev⁴, V. V. Luchinin⁴, M. F. Panov⁴, N. V. Permyakov⁴

¹ Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

³ St.-Petersburg State University, Chemical Faculty, Saint-Petersburg, Russia

⁴ St.-Petersburg State Electrotechnical University "LETI", Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kamil G. Gareev,
St.-Petersburg State Electrotechnical University "LETI", 5 Prof. Popova str.,
St Petersburg, Russia, 197376.
Phone: +7(921)759-40-32.
E-mail: kggareev@yandex.ru

Received 21 July 2015;
accepted 10 August 2015

Abstract

Colloidal particles of silica coated iron oxide may be applicable for hyperthermic arterial embolization under the control of nuclear magnetic resonance imaging. In this paper the results of the chemical synthesis of colloidal particles with a mean hydrodynamic radius of 75 nm are presented. The data on the shape of the particles, their magnetostatic characteristics and absorption spectrum in the infrared range was obtained. Basing on the experimental results it was assumed that synthesized colloidal particles are prospective as an agent for arterial embolization by local infrared laser heating.

Keywords: colloidal particles, iron oxide, silica, nuclear magnetic resonance imaging, catheter embolization.

For citation: Korolev DV, Naumisheva EB, Gareev KG, Luchinin VV, Panov MF, Permyakov NV. Colloidal particles based on silica coated iron oxide for MRI-controlled catheter embolization. Translational Medicine. 2015;2(4):48-53.

Введение

Катетерная эмболизация кровеносных сосудов широко применяется в медицинской практике, в том числе в онкологии, флебологии, урологии и других областях. В зависимости от сечения кровеносного сосуда и других факторов в качестве непосредственного инструмента воздействия применяют стальные спирали, полимерные микросферы и химические склерозанты. Контроль результатов вмешательства производится с помощью рентгеновской компьютерной ангиографии. При этом в кровоток через катетер вводится радиоактивный контрастный препарат. Наличие радиационного воздействия на ткани пациента ограничивает продолжительность и частоту проведения данной процедуры.

Определенным преимуществом с этой точки зрения обладает магниторезонансная ангиография, для проведения которой не применяются радиоактивные вещества, а единственным существенным ограничением является необходимость использования хирургических инструментов, изготовленных из немагнитной нержавеющей стали. Одним из перспективных классов эмболизирующих материалов являются магнитные коллоидные частицы на основе оксида железа в биологически инертной и термостабильной оболочке из диоксида кремния [1, 2]. Применение подобных частиц в качестве средств гипертермической терапии с разогревом радиочастотным электромагнитным полем описано в литературе [3, 4]. Однако несомненным достоинством наночастиц оксида

Рисунок 1. Зависимости релаксационной эффективности r_2 от времени после начала измерения для образцов, приготовленных на основе растворов с различным содержанием тетраэтоксисилана [5]

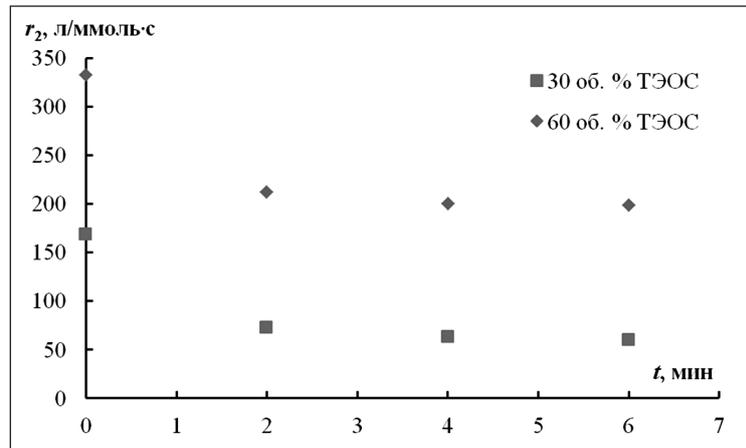


Рисунок 2. АСМ-изображение слоя, осажденного из коллоидного раствора

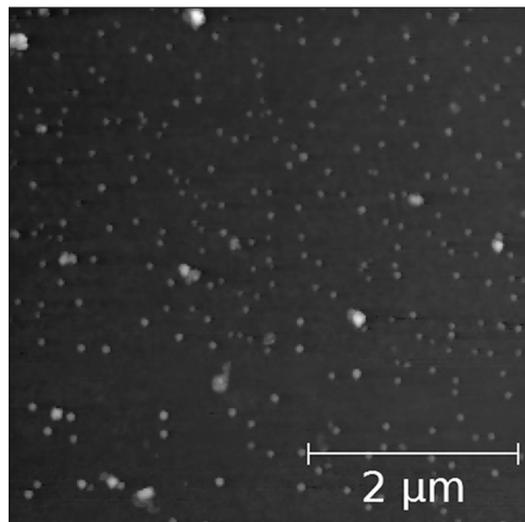
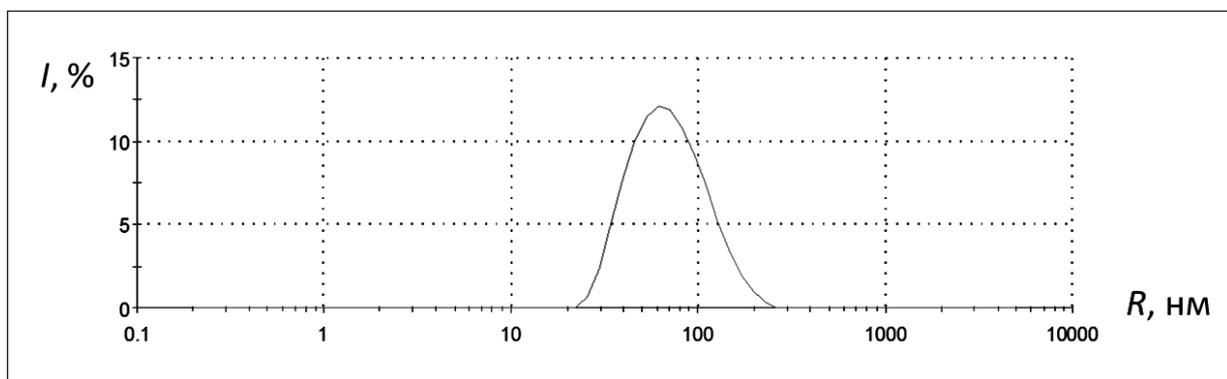


Рисунок 3. Распределение коллоидных частиц по радиусам, полученное методом динамического светорассеяния



железа является их высокая контрастирующая способность в МРТ. Экспериментальные временные зависимости эффективности поперечной ядерной магнитной релаксации r_2 для образцов различного состава представлены на рис. 1 [5]. Испытаны модифицированные коммерческие эмболизирующие материалы на основе хитозана [6] и желатина [7] с добавками наночастиц оксида железа, которые повышают МР-контраст.

Целью настоящей работы являлось исследование формы и размеров коллоидных частиц на основе оксида железа и диоксида кремния, а также анализ их магнитных и оптических характеристик.

Материалы и методы

Синтез коллоидных частиц на основе оксида железа и диоксида кремния. Процесс приготовления образцов включал следующие технологические операции:

1. Подготовка водного раствора солей железа ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) концентрацией 0,15 моль/л, молярное соотношение 2 Fe^{3+} на 1 Fe^{2+} .

2. Добавление водного раствора аммиака для осаждения оксида железа (Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

3. Добавление 2 об. % тетраэтоксилана (ТЭОС) для формирования оболочки на поверхности частиц оксида железа.

4. Диспергирование в ультразвуковой ванне.

5. Добавление водного раствора аммиака для осаждения оксида железа (Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).

6. Разбавление полученной суспензии в дистиллированной воде до концентрации 3 ммоль/л.

7. Диспергирование раствора в ультразвуковой ванне.

Анализ формы и размеров коллоидных частиц. Исследование частиц производили методами атомно-силовой микроскопии (в высушенных слоях, осажденных из коллоидного раствора) и динамического светорассеяния (непосредственно в растворе). Для реализации метода АСМ в полуконтактном режиме сканирования использовался сканирующий зондовый микроскоп «ИНТЕГРА ТЕРМА» (производитель ЗАО «НТ-МДТ», Россия). Оценка среднего размера частиц методом динамического светорассеяния осуществлялось на приборе Zetasizer Nano (Malvern Instruments, Великобритания).

Измерение магнитостатических и оптических характеристик коллоидных частиц. Для проведения магнитных измерений был получен высушенный остаток коллоидного раствора. Статические магнитные свойства изучались с помощью вибрационного магнитометра «Lake Shore 7410» (Lake Shore Cryotronics Inc., США). Оптические свойства колло-

идных частиц в среднем и дальнем инфракрасном диапазоне изучались методом Фурье-спектроскопии с использованием прибора Nicolet 6700 (Thermo Scientific, США). Для проведения измерений высушенный остаток коллоидного раствора был добавлен в количестве 1 мас. % к порошку КВг.

Результаты

Анализ формы и размеров коллоидных частиц. Исследование осажденного из коллоидного раствора слоя, полученного при разбавлении до концентрации 0,15 ммоль/л, методом АСМ позволило установить сферическую форму отдельных наночастиц и их однородность по размеру при небольшом числе образующихся агрегатов. АСМ-изображение осажденного из коллоидного раствора слоя представлено на рис. 2.

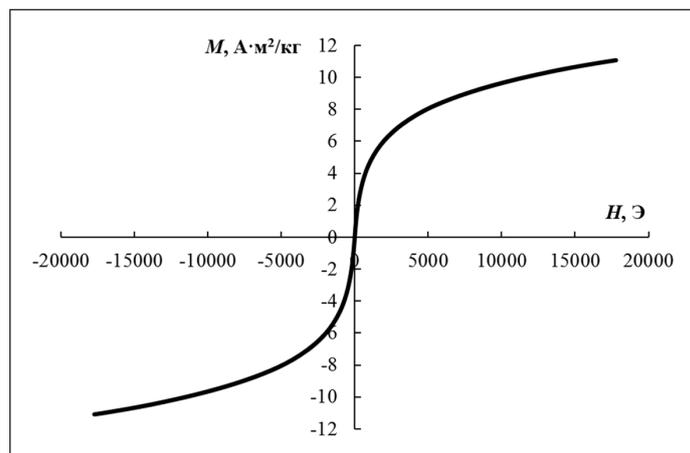
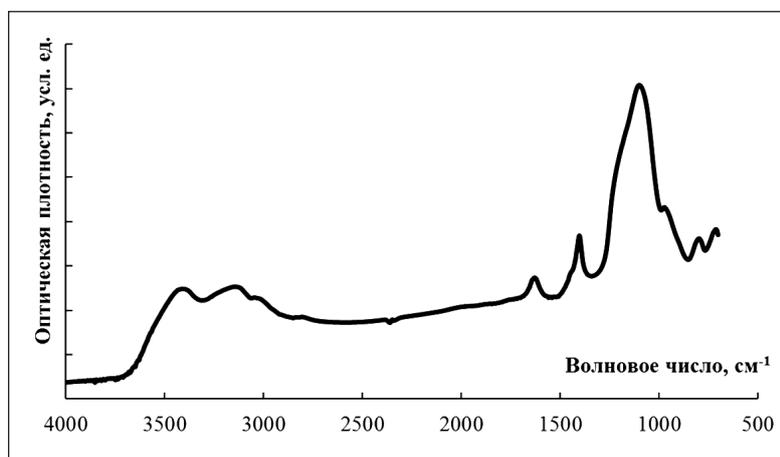
Средний гидродинамический радиус коллоидных частиц, полученный методом динамического светорассеяния, составляет 75 нм. Экспериментальное распределение частиц по радиусу представлено на рис. 3. Данные результаты согласуются с ранее полученными данными по коллоидным частицам на основе оксида железа и диоксида кремния, синтезированным двухстадийным химическим способом [2,5]. Однако, при близком среднем размере и аналогичной форме частиц, полученные двухстадийным способом коллоидные растворы характеризуются интенсивным формированием агрегатов [5].

Измерение магнитостатических и оптических характеристик коллоидных частиц.

В результате проведенных измерений было установлено, что полученные коллоидные частицы обладают суперпарамагнитными свойствами, вследствие чего после снятия внешнего магнитного поля образуемые протяженные агрегаты должны разрушаться. Таким образом, высокая намагниченность насыщения в сочетании с низкой коэрцитивной силой позволяют осуществлять управление движением коллоидных частиц путем приложения внешнего магнитного поля без потери агрегативной стабильности раствора. Статическая кривая намагничивания коллоидных частиц приведена на рис. 4.

Наличие в составе коллоидных частиц диоксида кремния обуславливает интенсивное поглощение электромагнитного излучения инфракрасного диапазона на длине волны ~ 9 мкм (вибрационная мода группы Si-O-Si) [8]. Экспериментальный спектр оптической плотности, представленный на рис. 5, согласуется с данными литературы. Помимо наиболее интенсивного максимума оптической плотности в области 1100 см^{-1} , соответствующего длине

Рисунок 4. Статическая кривая намагничивания высушенного остатка из коллоидного раствора

Рисунок 5. Инфракрасный спектр высушенного остатка из коллоидного раствора в диапазоне 4000...700 см⁻¹

волны 9,1 мкм, спектр содержит приписываемые ОН-группам полосы в области 3400 и 3100 см⁻¹.

Обсуждение

Перспективным способом разогрева наночастиц при проведении гипертермической эмболизации, альтернативным радиочастотному, может оказаться локальное воздействие лазерным лучом. В работе [9] исследован фототермальный эффект при облучении наночастиц оксида железа лазером, работающим в ультрафиолетовом диапазоне. Применение направленного лазерного излучения, например в склеротерапии, производится посредством оптического волокна, введенного через катетер [10]. Как следует из полученных экспериментальных данных по инфракрасной Фурье-спектроскопии, для разогрева наночастиц оксида железа в оболочке из диоксида кремния может быть использовано излучение дальнего инфракрасного диапазона с максимумом интенсивности на длине волны 9,1 мкм, что согласуется с данными литературы, например [8].

Несмотря на необходимость решения проблемы токсичности наноразмерных частиц, содержащих кремнезем, по отношению к эндотелию кровеносных сосудов [11], а также окисление [12] и агрегацию [5] коллоидных частиц, возможность импульсного нагрева мощным источником лазерного излучения, например компактным квантовым каскадным лазером (QCL), позволит существенно сократить продолжительность и интенсивность воздействия на окружающие ткани организма. Из-за невозможности применения традиционных кварцевых оптических волноводов в данном диапазоне длин волн используются полые кварцевые волноводы, внутренняя поверхность которых покрыта специальным отражающим слоем, например серебром [13, 14].

Таким образом, в рамках данной работы получены экспериментальные результаты по инфракрасной спектроскопии и магнитостатическим характеристикам. В случае подтверждения биосовместимости синтезируемых коллоидных частиц на основе оксида железа в оболочке диоксида крем-

ния целью дальнейших исследований является проведение экспериментов по катетерной эмболизации кровеносных сосудов с применением локального воздействия инфракрасного излучения на вводимый в сосудистое русло препарат наночастиц.

Работа выполнена с использованием оборудования Ресурсного центра Санкт-Петербургского государственного университета «Инновационные технологии композитных наноматериалов». Работа в части разработки технологии и синтеза коллоидных частиц выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ, проект № 14–03–31534.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Гареев К. Г., Лучинин В. В., Мошников В. А. Магнитные наноматериалы, получаемые химическими методами. Биотехносфера. 2013;29(5):2–13.
2. Гареев К. Г. Коллоидные наночастицы на основе диоксида кремния с оболочкой оксида железа для биомедицины. Биотехносфера. 2014;36(6):31–34.
3. Kawai N, Kobayashi D, Yasui T et al. Evaluation of side effects of radiofrequency capacitive hyperthermia with magnetite on the blood vessel walls of tumor metastatic lesion surrounding the abdominal large vessels: an agar phantom study. *Vascular Cell*. 2014;6: Article 15.
4. Smolkova IS, Kazantseva NE., Makoveckaya KN et al. Maghemite based silicone composite for arterial embolization hyperthermia. *Materials Science and Engineering C*. 2015;48:632–641.
5. Bogachev YuV, Chernenco JuS, Gareev KG et al. The Study of Aggregation Processes in Colloidal Solutions of Magnetite–Silica Nanoparticles by NMR Relaxometry, AFM, and UV–Vis Spectroscopy. *Appl Magn Reson*. 2014;45(3):329–337.
6. Choi SY, Kwak BK, Shim HJ et al. MRI traceability of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-embedded chitosan microspheres as an embolic material in rabbit uterus // *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2015;21(1):47–53.
7. Lee K-H, Liapi E, Vossen JA et al. Distribution of Iron Oxide-containing Embosphere Particles after Transcatheter Arterial Embolization in an Animal Model of Liver Cancer: Evaluation with MR Imaging and Implication for Therapy. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(10):1490–1496.
8. Garnica-Romo MG, Yanez-Limond JM, Villicana M et al. Structural evolution of sol–gel SiO₂ heated glasses containing silver particles. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2004;65:1045–1052.
9. Gulyaev P Yu, Kotvanova MK, Pavlova SS et al. Photothermal Effects of Laser Heating Iron Oxide and Oxide Bronze Nanoparticles in Cartilaginous Tissues. *Nanotechnologies in Russia*. 2012;7(3–4):127–131.
10. Патент на изобретение US 20100063493. Laser instrument for vascular occlusion, in particular for intravenous treatment, and for perforation or detersion of tissue / Anastasie B. — № PCT/FR2006/000546, заявл. 13.03.2006, опубл. 11.03.2010.
11. Nemmar A, Albarwani S, Beegam S et al. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation. *International Journal of Nanomedicine*. 2014;9:2779–2789.

12. Альмяшев В. И., Гареев К. Г., Ионин С. А. и др. Исследование структуры, элементного и фазового состава композитных слоев Fe₃O₄-SiO₂ методами растровой электронной микроскопии, рамановской спектроскопии и тепловой десорбции азота. *ФТТ*. 2014;56(11):2086–2090.

13. Kriesel JM, Gata N, Bernackibet BE al. Hollow Core Fiber Optics for Mid-Wave and Long-Wave Infrared Spectroscopy. *SPIE Defense, Sensing, and Security in Chemical, Biological, Radiological, Nuclear, and Explosives (CBRNE) Sensing XII*. April 2011, Paper #8018–31.

14. Patimisco P, Spagnolo V, Vitiello MS et al. Low-Loss Hollow Waveguide Fibers for Mid-Infrared Quantum Cascade Laser Sensing Applications *Sensors*. 2013;13:1329–1340.

Информация об авторах:

Королев Дмитрий Владимирович — кандидат технических наук, доцент, заведующий НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Лаборатории биофизики кровообращения Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Наумишева Елена Борисовна — кандидат химических наук, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гареев Камил Газинурович — кандидат технических наук, ассистент кафедры микро- и нанoeлектроники ФГАОУ ВО «СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Лучинин Виктор Викторович — доктор технических наук, заведующий кафедрой микро- и нанoeлектроники ФГАОУ ВО «СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Панов Михаил Федорович — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры микро- и нанoeлектроники ФГАОУ ВО «СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Пермяков Никита Вадимович — ассистент кафедры микро- и нанoeлектроники ФГАОУ ВО «СПбГЭТУ «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина);

Author information

Dmitriy V. Korolev, Candidate of Engineering Sciences, Docent, Head of Nanotechnology Research Laboratory of Institute of Experimental Medicine of Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Junior Researcher of Circulation Biophysics Research Laboratory of Institute of Cardiovascular Disease of First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena B. Naumisheva, Candidate of Chemical Sciences, Junior Researcher of Nanotechnology Research Laboratory of Institute of Experimental Medicine of Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Kamil G. Gareev, Candidate of Engineering Sciences, Assistant of Micro- and Nanoelectronics Department of St.-Petersburg State Electrotechnical University “LETI”;

Victor V. Luchinin, Doctor of Engineering Sciences, Head of Micro- and Nanoelectronics Department of St.-Petersburg State Electrotechnical University “LETI”;

Mikhail F. Panov, Candidate of Physico-Mathematical Sciences, Associate Professor at the Micro- and Nanoelectronics Department of St.-Petersburg State Electrotechnical University “LETI”;

Nikita V. Permyakov, Assistant of Micro- and Nanoelectronics Department of St.-Petersburg State Electrotechnical University “LETI”