

ДИНАМИКА ЕСТЕСТВЕННОГО БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ, ПОЛУЧЕННЫХ РАЗЛИЧНЫМИ СПОСОБАМИ, ПРИ ИХ ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ СТОКА WISTAR

Королев Д.В.^{1,5}, Захарова Е.В.², Евреинова Н.В.^{1,3},
Торопова Я.Г.¹, Печникова Н.А.¹, Сергиенко Е.С.⁴, Гареев К.Г.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Королев Дмитрий Владимирович
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru

Статья поступила в редакцию 24.06.2016
и принята к печати 19.07.2016.

Резюме

Методом количественного определения железа исследована динамика естественного биораспределения магнитных наночастиц различного строения и состава при их однократном внутривенном введении крысам стока Wistar. Полученные результаты свидетельствуют о том, что введенные в организм крыс магнитные наночастицы, полученные различными способами, обладают разнонаправленной динамикой их распределения в организме животных. Вероятно, на динамику естественного распределения наночастиц оказывают влияние факторы, определяемые условиями синтеза наночастиц. Предположительно, характеристики наночастиц, получаемых в ходе различных методов синтеза, оказывают влияние не только на их естественное биораспределение в организме, но и на тропность к конкретным тканям и органам, определяя тем самым спектр возможного применения в биомедицине.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, естественное биораспределение

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (4): 56–65.

////////////////////////////////////

THE DYNAMICS OF THE NATURAL BIODISTRIBUTION OF MAGNETIC NANOPARTICLES SYNTHESIZED IN VARIOUS WAYS, WHEN A SINGLE INFUSION TO WISTAR RATS

Korolev D.V.^{1,5}, Zakharova E.V.², Evreinova N.V.³, Toropova Y.G.¹,
Pechnikova N.A.¹, Sergienko E.S.⁴, Gareev K.G.²

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

² Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”,
Saint Petersburg, Russia

³ State Institute of technology, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitriy V. Korolev
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru

Received 24 June 2016; accepted 19 July
2017.

////////////////////////////////////

Abstract

The method of quantitative determination of iron content was used to investigate the dynamics of the natural biodistribution of magnetic nanoparticles of various structure and composition when a single intravenous administration to Wistar rats. The results indicate that entered into the body magnetic nanoparticles of various synthesis technique demonstrate the distribution dynamics of mixed trends. Probably the dynamics of the natural distribution of nanoparticles is influenced by factors determined by the terms of nanoparticles synthesis. The characteristics of the nanoparticles produced with various synthesis methods presumably have an impact not only on their natural biodistribution in the body but also on the tropism for specific tissues and organs, thereby determining the range of possible use in biomedicine.

Key words: magnetic nanoparticles, natural biodistribution.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (4): 56–65.

Список сокращений:

МНЧ — магнитные наночастицы

ТЭОС — тетраэтоксисилан

WSPA — всемирное общество защиты животных

STEM — сканирующий просвечивающий электрон-
ный микроскоп

БЭТ (метод) — Брунауэра, Эммета, Теллера (метод)

Введение

Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии является адресная (или таргетная) доставка лекарственных препаратов. Несмотря на достижения

медицины в лечении ряда заболеваний, многие лекарственные препараты обладают серьезным недостатком — негативным воздействием на интактные ткани [1]. Иммунизация лекарств на наноносителях позволяет повысить их биодоступность, снизить влияние на организм в целом, целенаправленно воздействуя на поврежденную область. Немаловажным дополнительным преимуществом является возможность создания препаратов пролонгированного действия. Одним из перспективных средств адресной доставки лекарств можно рассматривать магнитные наноматериалы [2–4]. На сегодняшний день активно исследуется возможность применения в качестве

средства адресной доставки наночастиц магнетита, полученных различными химическими методами, включая золь-гель процесс [5]. Частицы на основе оксида железа с оболочкой из диоксида кремния, получаемые по этой технологии, могут применяться в качестве средства магнитной адресной доставки для тромболитической терапии [6]. Магнитные частицы типа «ядро-оболочка», полученные с использованием тетраэтоксисилана (ТЭОС), исследуются в качестве носителя для таргетной терапии злокачественных опухолей моноклональными антителами к эпидермальному фактору роста [7]. Соосаждение магнетита с оболочкой из кремнезема позволяет получить частицы, которые можно применять при диагностике биологических сред на наличие вирусов, включая гепатит типа В и Эпштейна-Барр, методом полимеразной цепной реакции [8].

Для принятия решения об использовании наночастиц в качестве средства адресной доставки необходима информация о биораспределении самих средств доставки, которую можно получить только в условиях экспериментов на животных. На сегодняшний день преобладающее количество работ посвящено изучению наноматериалов *in vitro*, тогда как публикаций о поведении различных видов наноматериалов на уровне организма сравнительно немного [9, 10]. В частности, недостаточно изучены закономерности распределения магнитных наночастиц в организме, их фармакокинетика [11, 12]. В то же время отсутствие конкретных знаний по накоплению наночастиц в органах, их естественному распределению в организме во многом определяет границы их применения.

Целью работы являлось изучение динамики естественного биораспределения магнитных наночастиц, приготовленных различными способами, при их однократном внутривенном введении крысам стока Wistar.

Материалы и методы

В работе использованы магнитные наночастицы (МНЧ) двух видов: наночастицы магнетита (МНЧ1) [13] и коллоидные частицы на основе оксида железа и диоксида кремния $Fe_mO_n-SiO_2$ (МНЧ2) [14].

Исследование с введением МНЧ выполнено на крысах-самцах стока Wistar массой 180-220 гр., содержащихся в стандартных условиях конвенционального вивария.

Животные содержались на полном пищевом рационе, соответственно суточным нормативам питания для данного вида животных, при стандартном суточном свето-темновом режиме. Опыты проводили, соблюдая принципы гуманного обращения с животными, регламентированные требованиями

Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В постановке опытов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Синтез наночастиц

Синтез МНЧ1

К раствору, содержащему смесь сульфатов железа (II), железа (III) в мольном соотношении 2:1 и объемом 700 мл, при постоянном перемешивании со скоростью 4 мл/мин добавляли смесь 25% раствора гидроксида аммония и 1% раствора ацетата аммония. Таким образом, отношение железа и ацетата аммония составляло 2:1:0,1. Синтез проводили до фиксации насыщенно черной окраски и установления значения $pH = 8...9$. На следующий день полученный коллоидный продукт отделяли центрифугированием и промывали 4 раза дистиллированной водой. Для подготовки сухой пробы полученные МНЧ отфильтровывались и подвергались лиофильной сушке при температуре $-48^{\circ}C$ в течении 48 часов.

Синтез МНЧ2

К подготовленному водному раствору солей железа ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$ и $FeSO_4 \cdot 7H_2O$) добавляли водный раствор аммиака для осаждения оксида железа (Fe_3O_4 и $\gamma-Fe_2O_3$). Полученный осадок несколько раз промывали дистиллированной водой. Затем добавляли ТЭОС в количестве 2 об.% с последующей промывкой физиологическим раствором.

Коллоидный раствор обоих типов МНЧ в физиологическом растворе имел концентрацию МНЧ 0,7 мг/мл и приготавливался на ультразвуковом диспергаторе УЗД-2 в течение 5 минут.

Изучение характеристик МНЧ

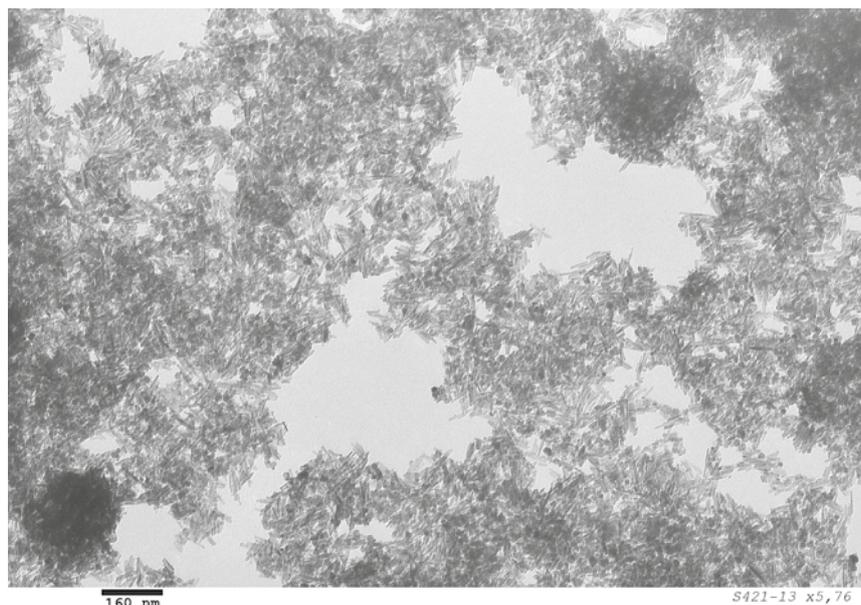
Микрофотографии МНЧ1 были получены методом сканирующей просвечивающей электронной микроскопии (STEM) с использованием прибора JEM-1400 STEM (JEOL, Япония).

Микрофотографии МНЧ2 получены методом сканирующей электронной микроскопии с использованием прибора Hitachi S-3400N (Япония).

Удельная поверхность МНЧ определялась по методу БЭТ.

Распределение МНЧ по размерам изучалось с использованием прибора Zetasizer Nano (Malvern Instruments, США) методом динамического рассеяния света (динамическое светорассеяние, фотонная корреляционная спектроскопия) с использованием технологии NIBS (неинвазивного обратного рассеяния).

Рисунок 1. Микрофотография МНЧ1



Протокол эксперимента

Животных фиксировали поочередно в ре-стрейнер и осуществляли однократное внутривенное введение исследуемых образцов в латеральную хвостовую вену с соблюдением асептических условий (n=15 для каждого вида МНЧ, по 5 животных на каждую дискретную точку). Контролем для определения эндогенного уровня железа служила группа интактных животных (n=5). Объем введения исследуемых препаратов не превышал максимально допустимые значения для лабораторных животных [15] и составил 2 мл. Вводимые дозы наночастиц (1,4 мг) не превышали максимальных переносимых доз для данного металла (железа) [16].

На дискретных точках (1, 3 и 6 часов после введения препаратов) осуществляли забор органов: печени, сердца, почек, селезенки, головного мозга, легких, в соответствии с МУ 1.2.2745-10 «Порядок отбора проб для характеристики действия наноматериалов на лабораторных животных».

Транспортировку и хранение биопроб осуществляли в условиях «холодовой цепи» согласно МУ 1.2.2745-10. Длительное хранение проб осуществляли в условиях «глубокого холода» при температуре -70°C в морозильной камере.

Подготовка проб

Полученные биологические образцы лиофилизировались при температуре -50°C при помощи лиофильной сушилки ZirBus VaCo 2 (Германия).

Затем органы взвешивались, помещались в коническую плоскодонную колбу и заливались 20 мл концентрированной азотной кислоты и 20 мл ди-

стиллированной воды. Препарат кипятился на колбонагревателе в течение 60 минут, что обеспечивало его полную минерализацию. После чего объем доводился до 100 мл.

Анализ проб

Полученный раствор анализировался на совместное содержание катионов Fe^{2+} и Fe^{3+} фотоколориметрическим методом в присутствии сульфосалициловой кислоты в аммиачной среде по методике, изложенной в стандартах ГОСТ 35514-2013, ГОСТ 26473.3-85, ГОСТ 11930.7-79.

Предварительную калибровку проводили по навеске карбонильного железа, растворенного в смеси кислот 1:1 соляная : азотная. Концентрация сульфосалициловой кислоты составляла 20% масс. Раствор аммиака доливали исходя из соотношения 1:1. Приготовленный из навески раствор (1000 мл) отбирали пипеткой (аликвотами 1 мл, 0,8 мл, 0,6 мл, 0,4 мл, 0,2 мл) в колбы по 100 мл. Затем добавляли 10 мл раствора сульфосалициловой кислоты и раствор аммиака до появления желтой окраски + избыток (всего 25 мл). Через 20 мин измеряли оптическую плотность растворов. Затем приготовление растворов повторялось.

Для анализа брали по 0,5 мл исследуемого раствора. На каждую пробу анализ проводился по 3 раза. После этого данные усреднялись.

Полученные данные нормировались на 1 грамм сухой биопробы.

Результаты

Характеристики МНЧ

МНЧ1 имели исходный размер 7–10 нм (см. рис. 1) и удельную поверхность $95 \text{ м}^2/\text{г}$. Расчетная

Рисунок 2. Микрофотография МНЧ 2

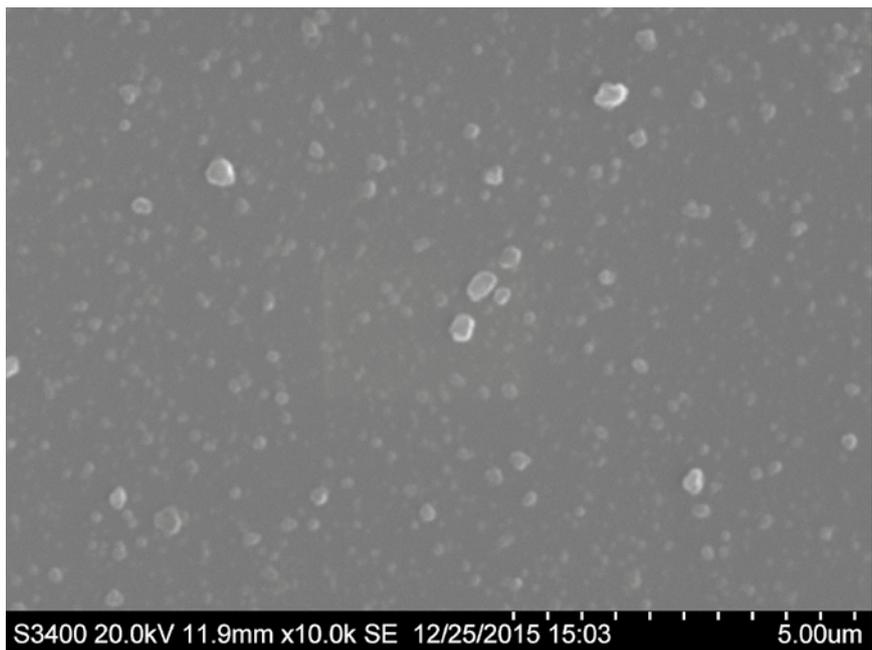
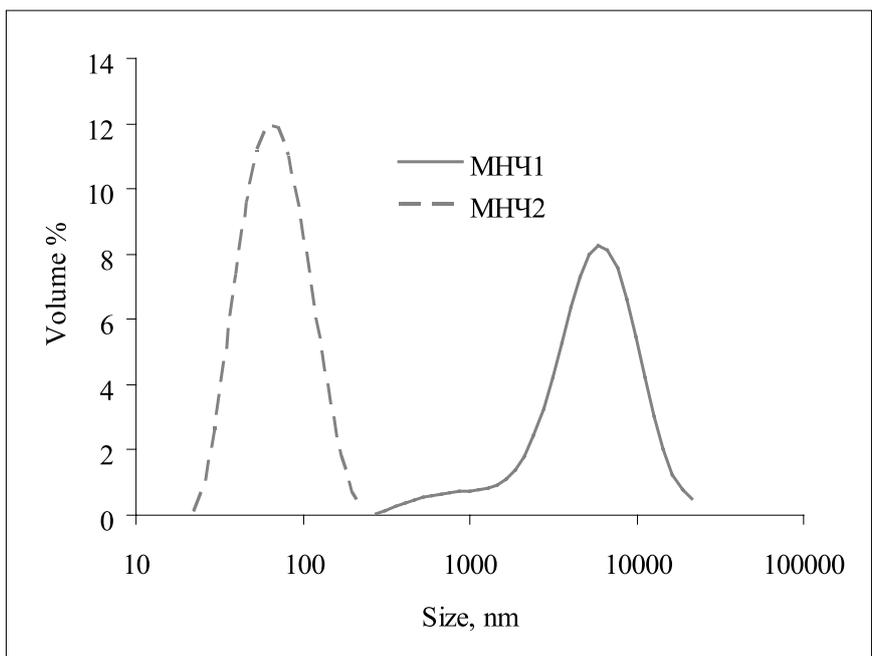


Рисунок 3. Распределение наночастиц по размерам в водных растворах



удельная поверхность наноматериала составляет 130 м²/г [17]. Как видно из микрофотографии (рис. 1), зародышеобразование будущих МНЧ начинается с образования гамма-оксида железа. Об этом свидетельствует ярко выраженная игольчатая форма наночастиц.

Размер МНЧ2, по данным электронной микроскопии, составляет 100 — 120 нм (см. рис. 2), удельная поверхность по методу БЭТ была определена в работе [14] и составляет порядка 120 м²/г. Это значительно больше, чем площадь поверхности,

пересчитанная с учетом только внешней составляющей шарообразных частиц, что, по-видимому, свидетельствует о пористой структуре МНЧ2.

Исследование МНЧ2 методом динамического рассеяния света позволило установить средний гидродинамический радиус частиц, равный 76 нм.

Распределение по размерам диспергированных в физиологическом растворе МНЧ1 и МНЧ2 показано на рисунке 3.

Как видно из рисунке 3, МНЧ2 имеют значительно большую агрегативную устойчивость по сравне-

нию с МНЧ1. По-видимому, это связано с наличием на их поверхности защитной пленки из диоксида кремния. МНЧ1, напротив, ввиду незащищенности поверхности дают устойчивые агломераты, размер которых достигает микронных значений. Начало такой агломерации также можно видеть на рисунке 1 (нижний левый и верхний правый угол).

Результаты определения содержания железа в органах животных

В физиологических условиях (группа контроля) содержание железа в различных органах составило: в печени — 6,01 мг/г, селезенке — 3,29 мг/г, легких — 2,94 мг/г, в головном мозге — 2,58 мг/г, в сердце — 1,016 мг/г (рис. 4, 5).

Диапазон референсных значений содержания железа в организме крыс Wistar достаточно широк и варьирует в зависимости от условий содержания животных, их питания [18]. В связи с этим полученные результаты по содержанию железа принимались за эндогенные уровни данного микроэлемента в различных органах, а органное распределение введенных магнитных наночастиц оценивали с учетом его вычитания.

Динамика накопления экзогенного железа в органах крыс на фоне введения исследуемых видов МНЧ представлена в таблице.

Через 3 часа после введения МНЧ1 накопление железа отмечалось в порядке убывания: в селезенке, почках, головном мозге, сердце легких и печени. В селезенке и мозге через 6 часов после введения отмечалось выраженное снижение уровня железа (на 73% и 68% соответственно), тогда как в сердце и почках — сохранялся на уровне максимальных значений. На момент окончания эксперимента (через 24 часа после введения МНЧ1) преимущественное накопление экзогенного железа отмечалось в почках, печени и сердце, и существенно меньшая степень — в легких и селезенке (рис. 4). В головном мозге животных на данном этапе эксперимента экзогенного железа не содержалось.

Через 3 часа после введения МНЧ2 накопление железа отмечалось в порядке убывания: в легких, почках, селезенке, печени и сердце. В динамике эксперимента в группе с введением МНЧ2 наблюдалось постепенное увеличение содержания экзогенного железа в сердце и уменьшение в печени, легких и селезенке. На момент окончания эксперимента на фоне введения МНЧ2 максимальный уровень эндогенного железа наблюдался в сердце, почках и легких (рис. 5). Необходимо отметить также значительное снижение на данном этапе эксперимента содержания железа в селезенке.

Содержание суммарного экзогенного железа в органах животных групп МНЧ1 и МНЧ2 к окончанию эксперимента снижалось в 2 раза.

Обсуждение

Несмотря на то, что железосодержащие наноматериалы (магнетит, ферриты, железо) на сегодняшний день уже используются для решения различных биомедицинских задач, до настоящего времени отсутствуют однозначные сведения об их биораспределении и фармакокинетики. Между тем понимание закономерностей распределения в организме магнитных наночастиц с учетом их различного состава и строения имеет первостепенное значение для определения перспектив их биологического и медицинского применения. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики естественного биораспределения магнитных наночастиц в органах крыс стока Wistar. Было установлено, что внутривенное введение различных видов МНЧ сопровождалось разнонаправленной динамикой их распределения в организме животных.

Обращает на себя внимание тот факт, что МНЧ1 через 3 часа после их введения активно накапливались в головном мозге животных. Данный факт согласуется с мнением ряда авторов о способности наночастиц металлов проникать через гематоэнцефалический барьер [19, 20]. Однако уже через 6 часов после введения МНЧ1 экзогенного

Таблица. Динамика накопления железа в органах крыс при введении магнитных наночастиц

Время, часы	Относительное содержание железа к массе органа МНЧ1/МНЧ2, мг/г						
	печень	сердце	селезенка	почки	легкие	мозг	Суммарное содержание железа
3	0,19/0,35	1,08/0,18	1,81/0,63	1,63/0,72	0,26/0,85	1,22/0	6,19/6,54
6	0,11/—	0,97/0,77	0,44/0,95	1,50/1,92	0,46/0,97	0,02/—	3,50/4,61
24	0,69/0,03	0,64/1,39	0,27/0,24	1,38/0,79	0,48/0,69	0/0,04	3,46/3,18

Рисунок 4. Динамика содержания железа в различных органах крыс после введения МНЧ1

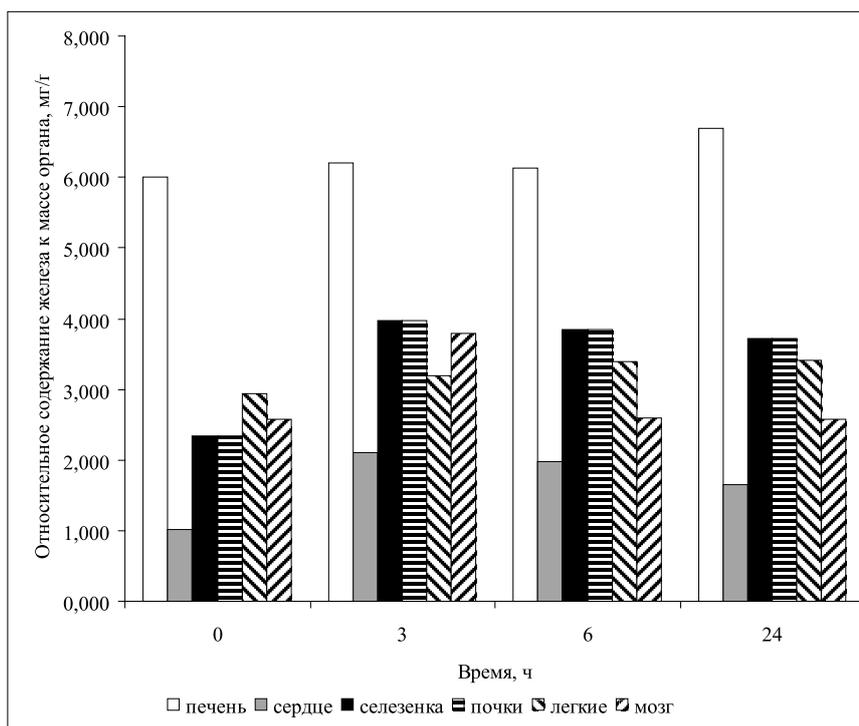
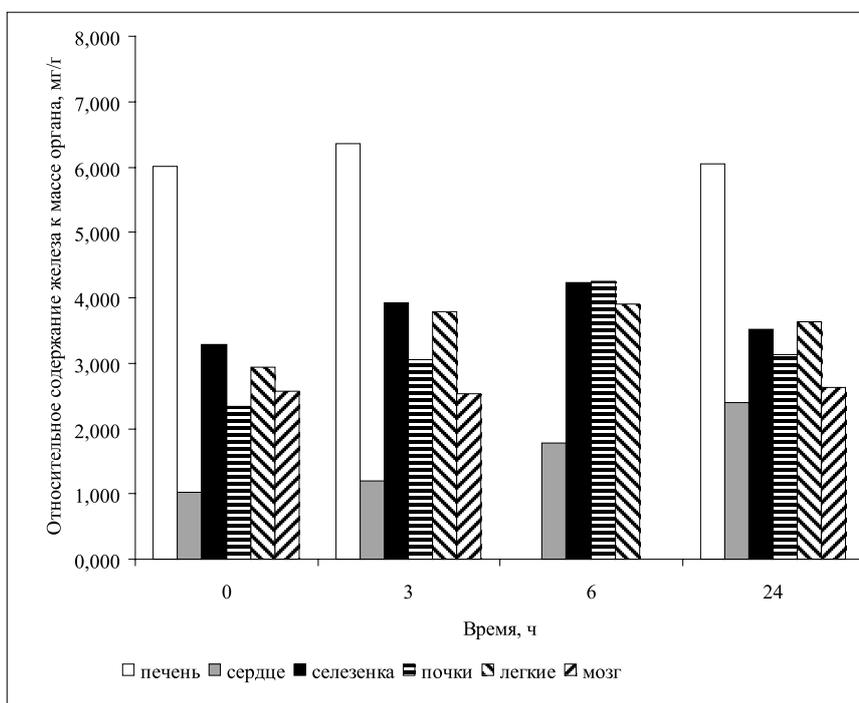


Рисунок 5. Динамика содержания железа в различных органах крыс после введения МНЧ2



железа в головном мозге животных данной группы не обнаруживалось. В то же время МНЧ2 практически не накапливались в головном мозге животных на протяжении всех 24 часов после введения. Отсутствие накопления МНЧ2 в головном мозге животных можно объяснить более крупными размерами наночастиц.

На фоне введения обоих видов МНЧ содержание железа в почках в динамике эксперимента оставалось приблизительно на одном уровне. Это может быть обусловлено как накоплением наночастиц в почках и захвате эпителиоцитами и интерстициальными макрофагами органа [21], так и элиминацией наночастиц из организма. Относительно слабое развитие

в почках системы мононуклеарных фагоцитов [22], а также выраженное снижение суммарного содержания экзогенного железа в органах животных групп МНЧ1 и МНЧ2 к окончанию эксперимента позволяют рассматривать второе предположение, как наиболее верное. С учетом неспособности почек элиминировать структуры размером более 50 нм (поры между цитоподиями подоцитов крыс 20-60 нм) можно предположить, что МНЧ2, имеющие исходно больший размер, к данному периоду времени находились в стадии биотрансформации, что обусловило уменьшение их размеров и возможность выведения. В то время как МНЧ1, несмотря на их способность к агрегации, могут обрастать белками плазмы крови и деградировать под их действием до более мелких размеров схожих с исходными.

Необходимо отметить также значительно большее накопление МНЧ2 в селезенке по сравнению с печенью в течение всего эксперимента, в то время как к окончанию эксперимента наночастицы магнетита в большей степени аккумулировались в печени. Данные различия, вероятно, в значительной степени обусловлены размерами наночастиц. Литературные данные свидетельствуют о том, что размер наночастиц в диапазоне 10-100 нм характеризуется фагоцитозом через клетки печени, тогда как с дальнейшим увеличением размеров наночастиц появляется тенденция к фильтрации селезенкой [23, 24].

Выраженное снижение в динамике эксперимента содержания железа в селезенке на фоне введения МНЧ1 и МНЧ2 вероятно обеспечивалось постепенным выведением или внутриклеточным преобразованием наночастиц, накопленных в мононуклеарных фагоцитах органа. Необходимо отметить также более яркую динамику этого снижения в случае введения МНЧ1. Динамика снижения уровня железа в селезенке животных групп МНЧ1 и МНЧ2 и особенности данного органа (в селезенке находятся капилляры фенестрированного типа и данный орган обладает значительной способностью к аккумуляции крови (а значит, и циркулирующих в ней наночастиц)), позволяют предполагать о незначительном времени циркуляции наночастиц в кровотоке. Следует отметить, что длительная циркуляция отдельных магнитных наночастиц маловероятна вследствие их высокой сорбционной активности [23]. Свободные частицы и их агрегаты в организме в течение относительно короткого промежутка времени покрываются высокомолекулярными соединениями (белки, углеводы, нуклеиновые кислоты), которые опсонизируют их, обеспечивая фагоцитоз мононуклеарными фагоцитами [25, 26].

Особого внимания заслуживают данные о диаметрально противоположной динамике накопле-

ния исследуемых видов наночастиц в миокарде и легких. Наночастицы магнетита активно накапливались в миокарде через 3 часа после введения с дальнейшей тенденцией к выраженному снижению их содержания, тогда как коллоидные частицы на основе оксида железа и диоксида кремния имели тенденцию постепенного накопления в миокарде, достигая своего максимума к 24 часам после введения. Вероятно, данный факт обусловлен различной тропностью (за счет различий поверхностей) наночастиц, к миокарду. Сравнительный анализ динамики накопления исследуемых видов наночастиц в легких позволил установить, что МНЧ2 накапливались в них в большей степени относительно наночастиц магнетита.

Полученные в ходе экспериментов результаты свидетельствуют о том, что введенные в организм крыс магнитные наночастицы, полученные различными способами, обладают разнонаправленной динамикой их распределения в организме животных. Вероятно, на динамику естественного распределения наночастиц оказывают влияние факторы, определяемые условиями синтеза наночастиц — размер, форма, способность к агрегации и так далее [27]. Также установлено влияние на этот процесс наличия или отсутствия оболочки и ее материала. Причем оболочка может влиять как на процесс агрегации, так и на способность адсорбции белков плазмы крови и тропность к различным органам. Это дает возможность рассматривать такие наночастицы сами по себе как носители для направленной доставки лекарственных препаратов.

Можно предполагать, что характеристики наночастиц, получаемых в ходе различных методов синтеза, оказывают влияние не только на их естественное биораспределение в организме, но и на тропность к конкретным тканям и органам, определяя тем самым спектр возможного применения в биомедицине.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00473).

Разработка технологии коллоидных частиц на основе оксида железа и диоксида кремния была частично поддержана грантом РФФИ, проект № 16-32-60010.

Исследования методом динамического рассеяния света проведены с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Инновационные технологии композитных наноматериалов».

Исследования методом растровой электронной микроскопии проведены с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Геомодель».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Galagudza MM, Korolev DV, Sonin DL, Aleksandrov IV, Postnov VN, Papayan GV, Shlyakhto EV. Passive targeting of ischemic myocardium with the use of silica nanoparticles. *Nanotechnologies in Russia*. 2010; 5(11-12): 884-850.
2. Postnov WN, Naumysheva YeB, Koroljov DW, Galagudza MM. Nano-sized carriers for drug delivery applications. *Biotekhnosfera*. 2013; 6(30): 16–27. In Russian. [Постнов В. Н., Наумышева Е. Б., Королев Д. В., Галагудза М. М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера*. 2013; 6(30): 16–27].
3. Ito A, Shinkai M, Honda H, Kobayashi T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *J. Biosci. Boeng*. 2005; 100(1): 1-11.
4. Zhang Y, Kohler N, Zhang M. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. *Biomaterials*. 2002; 23(7): 1553-1613.
5. Gareev KG, Luchinin VV, Moshnikov VA. Magnetic nanomaterials obtained by chemical methods. *Biotekhnosfera*. 2013; 5(29): 2-13. In Russian. [Гареев К. Г., Лучинин В. В., Мошников В. А. Магнитные наноматериалы, получаемые химическими методами. *Биотехносфера*. 2013; 5(29): 2-13].
6. Chen JP, Yang PC, MaYH, Tu S J, Lu Y J. Targeted delivery of tissue plasminogen activator by binding to silica-coated magnetic nanoparticle. *Int. J. Nanomed*. 2012; 7: 5137–5149.
7. Ma M, Zhang Yu, Gong H, Li F, Gu N. Silica-Coated Magnetite Nanoparticles Labeled by Nimotuzumab, A Humanised Monoclonal Antibody to Epidermal Growth Factor Receptor: Preparations, Specific Targeting and Bioimaging. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2013; 13: 6541–6545.
8. Quy DV, Hieu NM, Tra PT, Nam NH, Hai NH, Son NT, Nghia PT, Van Anh NT, Hong TT, Luong NH. Synthesis of Silica-Coated Magnetic Nanoparticles and Application in the Detection of Pathogenic Viruses. *Journal of Nanomaterials*. 2013; 2013, Article ID 603940.
9. Krötz F, de Wit C, Sohn HY, Zahler S, Gloe T, Pohl U, Plank C. Magnetofection—a highly efficient tool for antisense oligonucleotide delivery in vitro and in vivo. *Mol. Therapy*. 2003; 7: 700—710.
10. Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys*. 2003; 36: P. 167—181.
11. Berry C, Curtis A. Functionalization of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys*. 2003; 36: R198-R206.
12. Nel A, Xia T, Madler L. Toxic Potential of Materials at the Nanolevel. *Science*. 2006; 311: 622-627.
13. Korolev DV, Galagudza MM, Uskov IS, Ostashev VB, Alexandrov IV, Afonin MV, Umenushkina EA. Rationale for the use of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery into the ischemic skeletal muscle. *Biotekhnosfera*. 2012; 1(19): 2-6. In Russian. [Королев Д. В., Галагудза М. М., Усков И. С., Осташев В. Б., Александров И. В., Афонин М. В., Уменушкина Е. А. Обоснование использования магнитных наночастиц для направленной доставки лекарственных препаратов в ишемизированную скелетную мышцу. *Биотехносфера*. 2012; 1(19): 2-6].
14. Bogachev YuV, Chernenco JuS, Gareev KG, Kononova IE, Matyushkin LB, Moshnikov VA, Nalimova SS. The Study of Aggregation Processes in Colloidal Solutions of Magnetite–Silica Nanoparticles by NMR Relaxometry, AFM, and UV–Vis-Spectroscopy. *Appl. Magn. Reson*. 2014; 3: 329–337.
15. Khabriev RU. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd ed. with add. Moscow: Medicine, 2005. p. 832. In Russian. [Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. с доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. с. 832].
16. Waynforth H B, Flecknell P A. Experimental and Surgical Technique in the Rat. New York: Academic Press, 1992. p. 400.
17. Afonin MV, Evreinova NV, Korolev DV, Kanarskij AD, Galagudza MM. Physical properties and in vitro biodegradation of iron oxide nanoparticles. *Biotekhnosfera*. 2015; 3(39): 32-34. In Russian. [Афонин М. В., Евреинова Н. В., Королев Д. В., Канарский А. Д., Галагудза М. М. Исследование физических свойств и биodeградации наночастиц магнетита in vitro. *Биотехносфера*. 2015; 3(39): 32-34].
18. Lebedev SV, Kvan OV. The reference values of the chemical elements in the body of laboratory animals. *Mikroelementy v medicine=Trace elements in medicine*. 2014; 15(2): 34–39. In Russian. [Лебедев С. В., Кван О. В. Референтные значения химических элементов в теле лабораторных животных. *Микроэлементы в медицине*. 2014; 15(2): 34–39].
19. Garcon G, Dagher Z. Dunkerque City air pollution particulate matter — induced cytotoxicity, oxidative stress and inflammation in human epithelial lung cells. *Toxicol. in vitro*. 2006; 4: 519—528.
20. Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. 2005; 7(13): 823—839.
21. Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdörster G, Ziesenis A. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *Journal toxicology environ health*. 2002; 65(20): 1513—1530.
22. Carr I. The macrophage: a review of ultrastructure and function. London: Academic Press, 1973. p. 154. [Кэпп Я. Макрофаги: обзор ультраструктуры и функции. Пер. с англ. М.: Медицина, 1978. с. 189].
23. Moghimi S M, Hunter A C, Murray J C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol. Rev*. 2001; 2: 283—318.
24. Yang L, Kuang H, Zhang W, Aguilar Z P, Xiong Y, Lai W, Xu H, Wei H. Size dependent biodistribution and toxicokinetics of iron oxide magnetic nanoparticles in mice. *Nanoscale*. 2015; 7(2): 625—36.
25. Bychkova AV, Sorokina ON, Kovarskii AL, Leonova V B, Rozenfel'D M A. Interaction between blood plasma proteins and magnetite nanoparticles. *Kolloidnyi jurnal=Colloid Journal*. 2010; 72(5): 696-702. In Russian. [Быч-

кова А. В., Сорокина О. Н., Коварский А. Л., Леонова В. Б., Розенфельд М. А. Взаимодействие белков плазмы крови с наночастицами магнетита. Коллоидный журнал. 2010; 72(5): 696—702].

26. Babadi VY, Najafi L, Najafi A, Gholami H, Beigi Zarji ME, Golzadeh J, Amraie E, Shirband A. Evaluation of iron oxide nanoparticles effects on tissue and enzymes of liver in rats. J. of pharm. and biomed. sciences. 2012; 23: 4—9.

27. Arami H, Khandhar A, Liggitt D, Krishnan K M In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles. Chem Soc Rev. 2015; 44(23): 8576-8607.

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.

Захарова Елена Валентиновна — бакалавр, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина).

Евреинова Наталья Владимировна — кандидат химических наук, младший научный сотрудник НИЛ метаболизма миокарда ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры электрохимических производств СПбГТИ(ТУ).

Торопова Яна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Печникова Надежда Александровна — лаборант-исследователь НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Сергиенко Елена Сергеевна — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры физики Земли ФГБОУ ВПО «СПбГУ»

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

Author information:

Dmitriy V. Korolev, candidate of Technical Sciences, doцент, head of the Laboratory of nanotechnologies, Institute of experimental medicine, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; young researcher in the laboratory of Biophysics of circulation, Institute of cardiovascular diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Elena V. Zakharova, Bachelor of nanotechnology and microsystems engineering, Saint Petersburg Electrotechnical University “LETI”

Natalya V. Evreinova, candidate of Chemical Science, young researcher in the laboratory of Myocardial metabolism, Federal Almazov North-West Medical Research Centre; doцент, State Institute of technology

Yana G. Toropova, candidate of Medical Sciences, head of the laboratory of bioreplacement and cardioprotection, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Nadegda A. Pechnikova, laboratory technician in the laboratory of bioreplacement and cardioprotection, Federal Almazov North-West Medical Research Centre

Elena S. Sergienko, candidate of physico-mathematical Sciences, associate Professor of the Department of physics of the Earth, Saint Petersburg University

Kamil G. Gareev, candidate of Technical Sciences, Teaching assistant, Electrotechnical University “LETI”