



УДК 616-006.07

В. Е. Орел, А. Д. Шевченко, О. Ю. Рихальський, А. В. Романов,
І. В. Орел, С. М. Лукін, А. П. Бурлака,
член-кореспондент НАН України Є. Ф. Венгер

Порівняльна оцінка магнітних властивостей та протипухлинного впливу суперпарамагнітних і феромагнітних наночастинок оксиду заліза в складі нанокомплексу з доксорубіцином

Механомагнетохімічно синтезований магнітний нанокомплекс (МНК) із суперпарамагнітних наночастинок (НЧ) оксиду заліза Fe_3O_4 та протипухлинного препарату доксорубіцину (ДР) має значно менші магнітний момент насичення та площу петлі магнітного гістерезису, ніж аналогічний МНК з феромагнітними НЧ. Однак для останнього притаманна менша коерцитивна сила. Для МНК, до складу якого входять суперпарамагнітні НЧ та ДР, величини g -фактора становлять 2,00; 2,30 і 4,00. Для МНК з феромагнітними НЧ та ДР величини g -фактора дорівнює 2,50, а інтегральна інтенсивність сигналу електронного парамагнітного резонансу на 61% більша. Суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза Fe_3O_4 у складі МНК з ДР при магнітній нанотерапії тварин з карциносаркомою Уокер-256 ініціюють більш виражений протипухлинний вплив, ніж МНК, до складу якого входять феромагнітні НЧ з ДР. В перспективі суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза Fe_3O_4 у складі нанокомплексу з ДР можуть бути використані в тераностичі — методології, яка поєднує магнітно-резонансну діагностику та магнітну нанотерапію з використанням МНК одночасно як терапевтичний і діагностичний агенти.

Ключові слова: карциносаркома Уокер-256, суперпарамагнітні наночастинок, феромагнітні наночастинок, електронний парамагнітний резонанс, електромагнітне поле, магнітні властивості.

Незважаючи на величезні зусилля людства протягом останніх десятиліть, рак залишається на другому місці у структурі причин смерті у світі [1]. Один з напрямків, що найбільш динамічно розвивається та з яким пов'язують подальші перспективи в клінічній онкології, є терапевтичні нанотехнології. Терапевтичні нанотехнології включають в себе використання об'єктів — наночастинок (НЧ), які мають нанометрові розміри та покращують ефективність

© В. Е. Орел, А. Д. Шевченко, О. Ю. Рихальський, А. В. Романов, І. В. Орел, С. М. Лукін, А. П. Бурлака, Є. Ф. Венгер, 2015

терапії злоякісних пухлин. Поверхні НЧ можуть бути функціоналізовані за допомогою поверхнево-активних речовин і полімерів [2].

Серед різних типів наноматеріалів, що застосовуються для терапії злоякісних новоутворень, одними з найбільш перспективних для подальшого прагматичного клінічного застосування є феромагнітні і, особливо, однодоменні суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза. Інтерес до суперпарамагнітних НЧ пов'язаний з можливістю впливу зовнішнього осцилюючого магнітного поля на ефекти релаксації (броунівські та Неєля). Втрати на гістерезис можна знехтувати через дуже вузьку петлю гістерезису, тому потужність виділяється насамперед завдяки релаксації. Релаксації Неєля є домінуючими для НЧ розмірами до 15 нм і залежать від їх кристалічної структури [3]. Нещодавно було показано, що броунівські і релаксації Неєля ініціюють одночасно локальний нагрів і механічні коливання суперпарамагнітних НЧ при електромагнітному опроміненні (ЕО) частотою $f < 10$ кГц. Тобто підвищення температури не є домінуючим протипухлинним механізмом, а механічні вібрації на дуже низьких радіочастотах достатні, щоб викликати значне вивільнення лікарського засобу внаслідок нетеплових наномеханічних ефектів [4]. Ці явища використовуються для магнітної гіпертермії злоякісних новоутворень [5]. Обнадійливі результати стосовно протипухлинної ефективності суперпарамагнітних НЧ при магнітній гіпертермії злоякісних новоутворень були показані в роботі [6]. Але існує основна проблема магнітної гіпертермії, що пов'язана з неоднорідністю розподілу НЧ в пухлинних тканинах. Це може призвести до локальних температурних перепадів у пухлині, що перешкоджає ефективному проведенню гіпертермії або термоабляції пухлини. Тому в результаті недостатнього підвищення температури в частині пухлини існує ризик проліферації пухлинних клітин, що вижили. Також можливий небажаний неселективний нагрів здорових тканин за рахунок генерації вихрових струмів. Ті самі недоліки внаслідок неоднорідного розподілу НЧ в пухлинних тканинах не дають можливості більш продуктивно використовувати і нетеплові наномеханічні ефекти. Це обмежує ефективність лікування онкологічних хворих [7].

Для подолання ряду вищезазначених проблем була запропонована технологія протипухлинної магнітної нанотерапії. Принцип технології заснований на ініціації методом механомагнетохімічного синтезу в протипухлинному магніточутливому наноконкомплексі (МНК) квантових точок, до складу якого входили НЧ оксиду заліза з протипухлинним препаратом доксорубіцин (ДР), та подальшому комбінованому впливі слабких постійних і змінних магнітних полів на кінетику магнетохімічних вільнорадикальних реакцій в умовах помірної радіочастотної гіпертермії в пухлині (до 38 °C). Було показано залежність протипухлинного ефекту від магнітних властивостей феромагнітного наноконкомплексу [8].

На підставі того, що магнітні властивості однодоменних магнітних НЧ оксиду заліза, що мають властивості суперпарамагнетизму, принципово відрізняються від багатодоменних феромагнітних НЧ, метою дослідження було порівняння магнітних властивостей та ефекту протипухлинного впливу суперпарамагнітних і феромагнітних НЧ оксиду заліза Fe_3O_4 у складі наноконкомплексу з ДР на тварин при магнітній нанотерапії карциносаркоми Уокер-256.

Як самостійні частини або складові препаратів були використані НЧ оксиду заліза Fe_3O_4 діаметром < 50 нм та 5 нм ("Sigma, Aldrich", США) й ДР ("Пфайзер", Італія). Механомагнетохімічний синтез МНК проводили за допомогою механомагнітного реактора "ММР1" (НІР, Україна). МНК піддавали постійній механічній активації з інтенсивністю підведення механічної енергії 20 Вт/г та частотою 35 Гц за допомогою просторового коливання камери з кульками та одночасній дії радіочастотного випромінювання від індуктора з частотою

40 МГц з вихідною потужністю 2 Вт і постійного магнітного поля (ПМП) неодимових магнітів з магнітною індукцією 8 мТл в реакторі протягом 5 хв [9]. Були синтезовані два типи зразків МНК, до складу яких входили ДР та НЧ оксиду заліза, що відрізнялися діаметрами. МНК 1 містив НЧ Fe_3O_4 1 діаметром до 50 нм, МНК 2 містив НЧ Fe_3O_4 2 діаметром 5 нм.

Магнітні характеристики препарату досліджували методом магнітометрії на вібраційному магнітометрі “Vibrating Magnetometer 7404 VSM” (фірма “Lake Shore Cryotronics, Inc.”, США) в магнітних полях з напруженістю до 13000 Е. Чутливість магнітометра становила 10^{-7} емо, що давало можливість виконувати виміри магнітного моменту на зразках масою до одиниць міліграм. Масу досліджуваних зразків визначали за допомогою електронних мікроваг AB135-S/FACT з автокомпенсацією (“METTLER TOLEDO”, Швейцарія). Чутливість ваг становила 10^{-5} г.

Для дослідження парамагнітних центрів (стабільних вільних радикалів) вивчали спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР), які реєстрували на модернізованому спектрометрі марки RE1307 (ЗЕПС АН) в циліндричному резонаторі з модою H_{011} на частоті $9,15 \pm 0,01$ ГГц. Потужність надвисокочастотного випромінювання становила 40 мВт. Використовували модуляцію магнітного поля частотою 100 кГц. Пробу розміщували у кварцовому дьюарі. Об’єм проби становив 500 мкл.

Дослідження протипухлинної активності ДР, МНК, ПМП та ЕО було проведено на 40 неінбредних щурах-самках масою 135 ± 10 г розводки віварію Національного інституту раку. Трансплантацію пухлинних клітин карциносаркоми Уокер-256 здійснювали введенням щурам у праве стегно 20% суспензії клітин в об’ємі 0,4 мл в середовищі 199. ДР вводили тваринам у дозі 1,5 мг/кг маси, МНК: ДР — 1,5 мг/кг, Fe_3O_4 — 3 мг/кг. ЕО і введення препаратів у хвостову вену тварин об’ємом 0,3 мл у розчині 0,9% NaCl починали на 3-тю добу після перещеплення пухлини і проводили один раз у дві доби. Локальне неоднорідне ЕО пухлини тварин виконували експериментальним прототипом апарату “Магнітерм” (“Радмір”, Україна) з магніто-дипольним аплікатором, що мав голчатий локалізатор та неодимовий постійний магніт з максимальною магнітною індукцією ПМП 0,4 Тл на відстані 8 мм від кінця диполів та частотою ЕО 70 МГц з вихідною потужністю 75 Вт. Весь курс складався з п’яти в/в ін’єкцій і п’яти сеансів ЕО та впливу ПМП. Контроль температури здійснювали волоконно-оптичним термометром ТМ-4 (“Радмір”, Україна). Внутрішньопухлинна температура не перевищувала 38 °С. Об’єм пухлини заміряли і розраховували як описано в роботі [10].

Усі дослідження на тваринах здійснювали згідно з нормами, встановленими законом України № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”, і нормами, прийнятими в Європейській конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей від 20.09.1985.

Для оцінки нелінійної динаміки росту пухлин тварин використовували фактор росту φ та коефіцієнт гальмування пухлини κ [11]. Статистичний аналіз вірогідності отриманих даних проводили за допомогою t -критерію Стьюдента з попередньою перевіркою гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини за критерієм Колмогорова-Смірнова. Для аналізу даних використовували пакет прикладних програм Statistic 6.0 та Prism 4.0.

Аналіз петель гістерезису (рис. 1) та спектрів ЕПР (рис. 2, табл. 1) свідчить про те, що досліджені зразки Fe_3O_4 1, МНК 1 та МНК 2 були магнітом’якими феромагнетиками на відміну від суперпарамагнетика Fe_3O_4 2. ДР мав властивості діамагнетика. Зразки МНК 1 мали значно більші магнітний момент насичення та площу петлі магнітного гістерезису, ніж МНК 2. Однак для останніх була притаманна більша коерцитивна сила. Стосовно

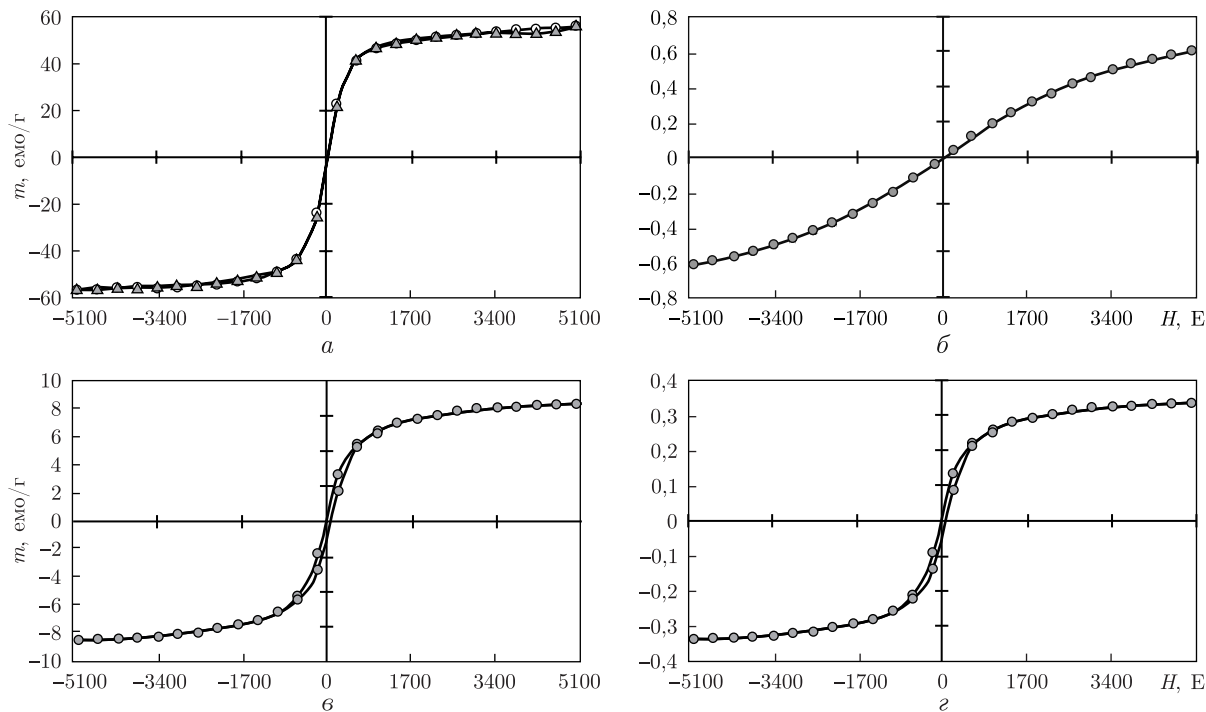


Рис. 1. Петлі гістерезису: а — Fe_3O_4 1; б — Fe_3O_4 2; в — МНК 1; г — МНК 2.
 H — напруженість магнітного поля; m — питомий магнітний момент

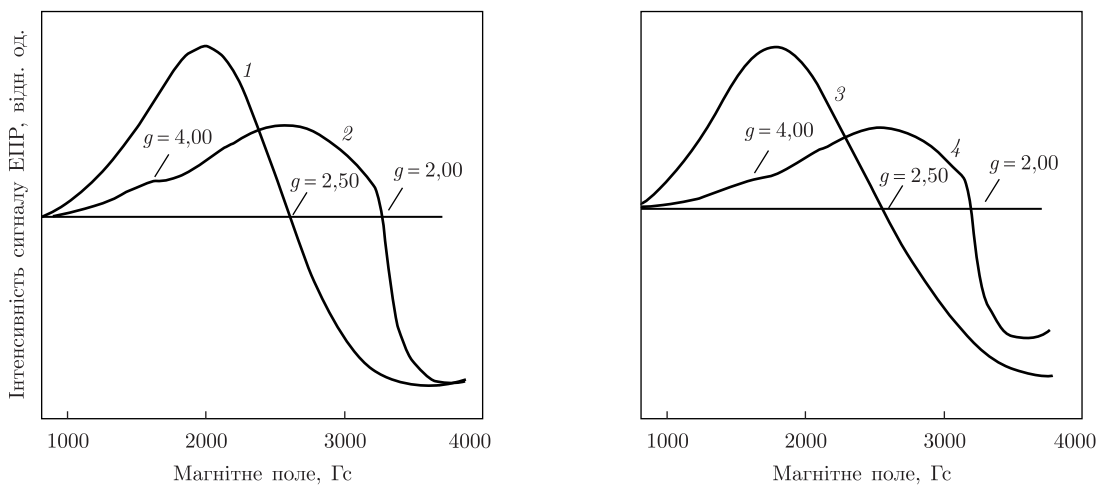


Рис. 2. Спектри ЕПР: 1 — Fe_3O_4 1; 2 — Fe_3O_4 2; 3 — МНК 1; 4 — МНК 2

отриманих результатів ЕПР, то слід відмітити значну різницю у величині g -фактора МНК, яка визначалась НЧ оксиду заліза. Якщо для МНК 1 з феромагнетиком Fe_3O_4 1 та ДР g -фактор становив 2,50, то для МНК 2 з суперпарамагнітними НЧ Fe_3O_4 2 та ДР величини g -фактора дорівнювали 2,00; 2,30 і 4,00. При цьому інтегральна інтенсивність сигналу ЕПР була більшою на 61% у МНК 1.

В табл. 2 наведені результати впливу МНК при дії ПМП та ЕО на нелінійну динаміку росту карциносаркоми Уокер-256 з 3-ї по 21-шу добу після перещеплення пухлини. Спо-

стерезення кінетики росту карциносаркоми Уокер-256 засвідчили, що до 15-ї доби після перещеплення істотно гальмування росту пухлин у тварин відбувалося після дії МНК 2, ПМП та ЕО. Встановлено статистично значущі відмінності між протипухлинними ефектами дії МНК 1 від МНК 2 після сумісного впливу ПМП та ЕО. Протипухлинна дія МНК 2, згідно з результатами розрахунку коефіцієнта гальмування росту пухлини, була у 3,3 раза більшою порівняно з дією як МНК 1, так і офіційного ДР. Таким чином, МНК 2 мав більший протипухлинний ефект порівняно з МНК 1 та ДР.

Аналіз виживаності тварин до 25-ї доби після перещеплення пухлин (рис. 3) свідчить про незмінність вищенаведених тенденцій коефіцієнта гальмування росту пухлини. Кількість тварин, які вижили після дії МНК 2, була в середньому в 3,4 раза вищою, ніж в 1–3-й групах тварин. Тобто найбільший протипухлинний ефект відмічено після магнітної нанотерапії з використанням МНК 2, до складу якого входили суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза. Але в подальшому спостерігалася поступова загибель тварин з великими розмірами пухлин.

Отримані результати показали, що МНК 2, до складу якого входили суперпарамагнітні НЧ діаметром 5 нм, істотно відрізнялися за магнітними властивостями від МНК 1, синтезованого з феромагнітними НЧ діаметром до 50 нм. Ця різниця, на нашу думку, можливо, була обумовлена відомим фактом формування особливостей в магнітних властивостях у дуже малих за розміром однодоменних суперпарамагнітних НЧ, у яких, на

Таблиця 1. Магнітні характеристики зразків

Параметр	Об'єкт дослідження			
	Fe ₃ O ₄ 1	Fe ₃ O ₄ 2	МНК 1	МНК 2
Петля магнітного гістерезису*				
Питомий магнітний момент насичення, m_s , емо/г	56,31	—**	8,17	0,34
Коерцитивна сила, H_c , Е	6,48	—	19,14	40,11
Площа петлі гістерезису, ерг/г	350,95	—	610,12	49,77
Спектр ЕПР				
g -фактор		4,00		4,00
	2,50	2,30	2,50	2,30
		2,00		2,00
Інтенсивність сигналу ЕПР, відн. од.	1	1	1,8	1,1

* ДР діаманетик, питомий магнітний момент $m = -1,18$ емо/г при 3000 Е.

** Fe₃O₄ 2 суперпарамагнетик, питомий магнітний момент $m = 0,61$ емо/г при 5000 Е.

Таблиця 2. Вплив наноконкомплексів з різними магнітними властивостями при дії постійного магнітного поля та електромагнітного опромінення на нелінійну динаміку росту карциносаркоми Уокер-256

Група тварин	Серія дослідів	Параметр	
		Фактор росту пухлини (φ), доба ⁻¹	Коефіцієнт гальмування росту пухлини (κ), відн. од.
1	Контроль	$0,35 \pm 0,01$	1,00
2	ДР	$0,25 \pm 0,02^*$	1,38
3	МНК 1 + ПМП + ЕО	$0,25 \pm 0,02^+$	1,40
4	МНК 2 + ПМП + ЕО	$0,08 \pm 0,05^{*+^\circ}$	4,57

* Статистично значущі відмінності порівняно з контролем, $p < 0,05$.

+ Статистично значущі відмінності порівняно з 2-ю групою тварин, $p < 0,05$.

° Статистично значущі відмінності порівняно з 3-ю групою тварин, $p < 0,05$.

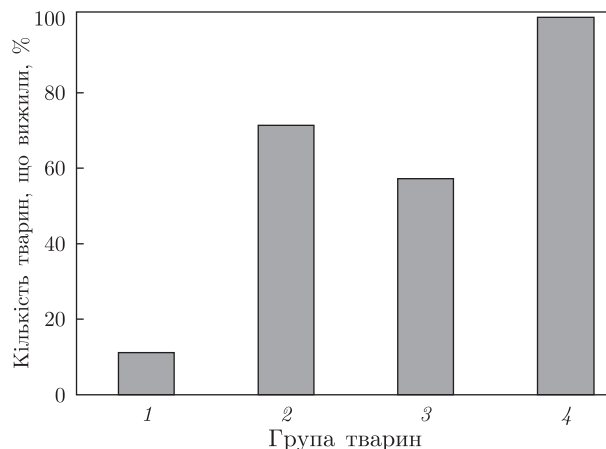


Рис. 3. Виживаність щурів з карциносаркомою Уокер-256 на 25-ту добу після перещеплення пухлин. Група тварин: 1 — контроль; 2 — ДР; 3 — МНК 1 + ПМП + ЕО; 4 — МНК 2 + ПМП + ЕО

відміну від багатодоменних феромагнітних НЧ, більшість атомів нанокластерів знаходиться на поверхні з властивістю однорідної спонтанної намагніченості по всьому об'єму. За аналогією з результатами, що наведені в роботі [12], ми припускаємо, що, цілком імовірно, при ЕО на невеликій глибині дещо нижче поверхні розділу НЧ з ДР існує можливість виникнення магнітних вихорів та пов'язаних з ними електричних полів. Ці ефекти могли впливати на формування магнітних властивостей МНК під час механомагнетохімічного синтезу.

За даними роботи [3], теплова дія вихрових струмів незначна внаслідок малих розмірів суперпарамагнітних НЧ. Також при циклічній частоті змінного магнітного поля $\omega \geq 10^4 \text{ c}^{-1}$ магнітомеханічні ефекти деформації біоактивних макромолекул швидко спадають [13]. Отже, можна вважати, що підвищення протипухлинного ефекту в наших експериментах було малопов'язане з магнітною гіпертермією та магнітомеханічним впливом.

Тому найбільш імовірно, що при магнітній нанотерапії ініціювалося виникнення електромагнітного поля в тонких нанорозмірних шарах між НЧ з ДР та злоякісними клітинами внаслідок опромінення зовнішнім електромагнітним полем. У цьому випадку час релаксації мав істотно залежати від в'язкості рідини пухлини. Не виключено, що також виникали магніторезонансні ефекти [8]. Подальша біологічна інтерпретація протипухлинної дії була пов'язана з дерегуляцією редокс-стану електронтранспортного ланцюга мітохондрій у злоякісних пухлинах [14], що приводило до їх загибелі шляхом апоптозу та некрозу.

Таким чином, встановлено, що суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза Fe_3O_4 в складі наноконструкції з ДР при магнітній нанотерапії тварин з карциносаркомою Уокер-256 ініціюють більш виражений протипухлинний вплив, ніж аналогічні феромагнітні НЧ. Однак потрібні подальші детальні дослідження цього ефекту для більшого розуміння взаємодій магнітних властивостей МНК з білковими електронтранспортними комплексами дихального ланцюга мітохондрій у пухлинних клітинах. В перспективі суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза Fe_3O_4 у складі наноконструкції з ДР можуть бути використані в тераностиці — методології, яка поєднує магнітно-резонансну діагностику та магнітну нанотерапію, при цьому МНК використовуються одночасно як терапевтичний і діагностичний агенти.

Цитована література

1. Jemal A., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. – 2011. – **61**, Iss. 2. – P. 69–90.
2. Yoo D., Lee J.H., Shin T.H. et al. Theranostic magnetic nanoparticles // Acc. Chem. Res. – 2011. – **44**, Iss. 10. – P. 863–874.
3. Rosensweig R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field // J. Magn. Magn. Mat. – 2002. – **252**. – P. 370–374.
4. Peiris P. M., Toy R., Doolittle E. et al. Imaging metastasis using an integrin-targeting chain-shaped nanoparticle // ACS Nano. – 2012. – **6**, Iss. 10. – P. 8783–8795.
5. Mornet S., Vasseur S., Grasset F. et al. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy // J. Mater. Chem. – 2004. – **14**. – P. 2161–2175.
6. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D. et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme // J. Neurooncol. – 2011. – **103**, Iss. 2. – P. 317–324.
7. Hergt R., Dutz S. Magnetic particle hyperthermia – biophysical limitations of a visionary tumour therapy // J. Magn. Magn. Mat. – 2007. – **311**. – P. 187–192.
8. Orel V., Shevchenko A., Romanov A. et al. Magnetic properties and antitumor effect of nanocomplexes of iron oxide and doxorubicin // Nanomedicine. – 2015. – **11**, Iss. 1. – P. 47–55.
9. Orel V. E., Shevchenko A. D., Rykhalskiy A. Y. et al. Investigation of nonlinear magnetic properties magneto-mechano-chemically synthesized nanocomplex from magnetite and antitumor antibiotic doxorubicin // Nanocomposites, Nanophotonics, Nanobiotechnology, and Applications, Springer Proceedings in Physics. Vol. 156. – Cham: Springer Intern. Publ., 2015. – P. 103–110.
10. Giuliani F. C., Kaplan N. O. New doxorubicin analogs active against doxorubicin-resistant colon tumor xenografts in the nude mouse // Cancer Res. – 1980. – **40**. – P. 4682–4687.
11. Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. – Москва: Наука, 1977. – 419 с.
12. Petrović A. P., Paré A., Paudel T. R. et al. Emergent vortices at a ferromagnetic superconducting oxide interface // New J. Phys. – 2014. – **16**. – 103012. – doi: 10.1088/1367-2630/16/10/103012.
13. Головин Ю. И., Грибановский С. Л., Головин Д. Ю. и др. Однодоменные магнитные наночастицы в переменном магнитном поле как медиаторы локальной деформации окружающих макромолекул // Физика твердого тела. – 2014. – **56**, вып. 7. – С. 1292–1300.
14. Бурлака А. П., Сидорик Е. П. Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах опухолевого процесса. – Киев: Наук. думка, 2014. – 255 с.

References

1. Jemal A., Bray F., Ferlay J. et al. CA Cancer J. Clin., 2011, **61**, Iss. 2: 69–90.
2. Yoo D., Lee J.H., Shin T.H. et al. Acc. Chem. Res., 2011, **44**, Iss. 10: 863–874.
3. Rosensweig R.E. J. Magn. Magn. Mat., 2002, **252**: 370–374.
4. Peiris P.M., Toy R., Doolittle E. et al. ACS Nano, 2012, **6**, Iss. 10: 8783–8795.
5. Mornet S., Vasseur S., Grasset F. et al. J. Mater. Chem., 2004, **14**: 2161–2175.
6. Maier-Hauff K., Ulrich F., Nestler D. et al. J. Neurooncol., 2011, **103**, Iss. 2: 317–324.
7. Hergt R., Dutz S. J. Magn. Magn. Mat., 2007, **311**: 187–192.
8. Orel V., Shevchenko A., Romanov A. et al. Nanomedicine, 2015, **11**, Iss. 1: 47–55.
9. Orel V.E., Shevchenko A.D., Rykhalskiy A.Y. et al. Investigation of nonlinear magnetic properties magneto-mechano-chemically synthesized nanocomplex from magnetite and antitumor antibiotic doxorubicin, Nanocomposites, Nanophotonics, Nanobiotechnology, and Applications Springer Proceedings in Physics, Vol. 156, Cham: Springer Intern. Publ., 2015: 103–110.
10. Giuliani F.C., Kaplan N.O. Cancer Res., 1980, **40**: 4682–4687.
11. Emanuel N.M. Kinetics of experimental tumor processes, Moscow: Nauka, 1977 (in Russian).
12. Petrović A.P., Paré A., Paudel T.R. et al. New J. Phys., 2014, **16**, 103012, doi: 088/1367-2630/16/10/103012.

13. Golovin Y.I., Gribanovskiy S.L., Golovin D.Y. et al. *Physica tverdogo tela*, 2014, **56**, Iss. 7: 1292–1300 (in Russian).
14. Burlaka A.P., Sidorik E.P. Redox-dependent signaling molecules in the mechanisms of tumor processes, Kiev: Nauk. Dumka, 2014 (in Russian).

Національний інститут раку, Київ
Інститут металофізики ім. Г. В. Курдюмова
НАН України, Київ
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ
Інститут фізики напівпровідників
ім. В. Є. Лашкарьова НАН України, Київ

Надійшло до редакції 02.04.2015

В. Э. Орел, А. Д. Шевченко, А. Ю. Рыхальский, А. В. Романов,
И. В. Орел, С. Н. Лукин, А. П. Бурлака,
член-корреспондент НАН Украины Е. Ф. Венгер

Сравнительная оценка магнитных свойств и противоопухолевого воздействия суперпарамагнитных и ферромагнитных наночастиц оксида железа в составе наноконплекса с доксорубицином

Национальный институт рака, Киев
Институт металлофизики им. Г. В. Курдюмова НАН Украины, Киев
Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев
Институт физики полупроводников им. В. Е. Лашкарева НАН Украины, Киев

Механомагнетохимически синтезированный магнитный наноконплекс (МНК) из суперпарамагнитных наночастиц (НЧ) оксида железа Fe_3O_4 и противоопухолевого препарата доксорубицин (ДР) имеет значительно меньшие магнитный момент насыщения и площадь петли магнитного гистерезиса, чем аналогичный МНК с ферромагнитными НЧ. Однако для последнего характерна меньшая коэрцитивная сила. Для МНК, в состав которого входят суперпарамагнитные НЧ и ДР, величины g -фактора составляют 2,00; 2,30 и 4,00. Для МНК с ферромагнитными НЧ и ДР величина g -фактора равна 2,50, а интегральная интенсивность сигнала электронного парамагнитного резонанса на 61% больше. Суперпарамагнитные НЧ оксида железа Fe_3O_4 в составе МНК с ДР при магнитной нанотерапии животных с карциносаркомой Уокер-256 инициируют более выраженное противоопухолевое влияние, чем МНК, в состав которого входят ферромагнитные НЧ с ДР. В перспективе суперпарамагнитные НЧ оксида железа Fe_3O_4 в составе наноконплекса с ДР могут быть использованы в терапестике — методологии, которая сочетает магнитно-резонансную диагностику и магнитную нанотерапию, при этом МНК используется одновременно как терапевтический и диагностический агенты.

Ключевые слова: карциносаркома Уокер-256, суперпарамагнитные наночастицы, ферромагнитные наночастицы, электронный парамагнитный резонанс, электромагнитное поле, магнитные свойства.

V. E. Orel, A. D. Shevchenko, O. Yu. Rykhalskyi, A. V. Romanov, I. V. Orel,
S. N. Lukin, A. P. Burlaka

Corresponding Member of the NAS of Ukraine E. F. Venger

Comparative study of magnetic properties and the anticancer effect of superparamagnetic and ferromagnetic iron oxide nanoparticles in the nanocomplex with doxorubicin

National Cancer Institute, Kiev

G. V. Kurdyumov Institute for Metal Physics of the NAS of Ukraine, Kiev

R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine, Kiev

V. E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics of the NAS of Ukraine, Kiev

Mechano-magneto-chemically synthesized magnetic nanocomplex (MNC) of superparamagnetic iron oxide Fe_3O_4 nanoparticles (NP) and anticancer drug doxorubicin (DR) had significantly lower saturation magnetic moment and magnetic hysteresis loop area as compared to the MNC of ferromagnetic NP. However, the last was characterized by lower coercivity. MNC of superparamagnetic NP and DR had g-factors of 2.00, 2.30, and 4.00. MNC of ferromagnetic NP and DR had the g-factor of 2.50, and the integrated intensity of electron spin resonance signals was by 61% greater. Superparamagnetic iron oxide Fe_3O_4 NP in MNC with DR initiated a greater antitumor effect during magnetic nanotherapy of animals with carcinosarcoma Walker-256 as compared to the MNC composed of ferromagnetic NP and DR. In the future, superparamagnetic iron oxide Fe_3O_4 NP as a part of the nanocomplex with DR can be used in theranostics — a methodology that combines magnetic resonance diagnostics and magnetic nanotherapy using MNC both as therapeutic and diagnostic agents.

Keywords: carcinosarcoma Walker-256, superparamagnetic nanoparticles, ferromagnetic nanoparticles, electron spin resonance, electromagnetic field, magnetic properties.