



УДК 611.36-018.2:[621.318.132+546.26]-022.532:57.084.1

## ВЛИЯНИЕ МАГНИТОМИЦЕЛЛ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ЖЕЛЕЗА, ПОКРЫТЫХ УГЛЕРОДОМ, НА СТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ КРЫС

Васюков Г.Ю.<sup>1,2</sup>, Мильто И.В.<sup>1,3</sup>, Суходоло И.В.<sup>1</sup>, Митрофанова И.В.<sup>1</sup><sup>1</sup> *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*<sup>2</sup> *НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово*<sup>3</sup> *Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск*

### РЕЗЮМЕ

В работе изучено влияние однократного внутривенного введения суспензии магнитомицелл на основе наночастиц железа, модифицированных углеродом, на структуру печени крыс. Гистологическое исследование выявило гемодинамические нарушения в строении органа и дистрофические изменения гепатоцитов с 1-х по 40-е сут эксперимента. С помощью гистохимической реакции Перлса продемонстрировано накопление модифицированных наночастиц железа в клетках системы мононуклеарных фагоцитов печени. Количество Перлс-положительных звездчатых макрофагов снижалось в течение эксперимента с 1-х по 40-е сут.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** магнитомицеллы, наночастицы железа, поверхностная модификация, Перлс-положительные макрофаги, морфология.

### Введение

Высокий интерес к наноматериалам обусловлен наличием у них уникальных физико-химических свойств, что способствует широкому внедрению их в биологию и медицину [1–3]. Металлические наноматериалы, обладающие магнитными свойствами, например железо и его оксиды, кобальт, гадолиний, являются перспективными платформами для разработки новых лекарственных средств и современных методов диагностики [4–6].

Однако внедрению наноматериалов в медицинскую практику должно предшествовать детальное изучение их физико-химических и биологических свойств. Неспецифическое взаимодействие с клетками, накопление вне органов-мишеней, а также токсические эффекты являются главными недостатками магнитных наночастиц [7–12]. Решением этой проблемы может послужить поверхностная модификация наночастиц, приводящая к повышению биосовместимости наноматериалов. Для модификации железосодержащих наночастиц наиболее часто используются биосовместимые органические полимеры, среди кото-

рых наиболее распространен полиэтиленгликоль [13, 14].

Цель исследования – изучить влияние однократного внутривенного введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом, на структуру печени крыс в динамике от 1-х до 40-х сут.

### Материал и методы

Исследование проводилось на 50 беспородных половозрелых крысах-самцах массой тела ( $180 \pm 30$ ) г, из которых были сформированы две группы: 1-я группа ( $n = 25$ ) – интактные животные; 2-я группа ( $n = 25$ ) – животные, которым выполнялось однократное внутривенное введение стабилизированной суспензии магнитомицелл на основе покрытых углеродом наночастиц железа в дозе 60 мг/кг массы тела.

Наноразмерные частицы железа, покрытые углеродом, получены газофазным методом в лаборатории прикладного магнетизма Института физики металлов УрО РАН (г. Екатеринбург), имеют сферическую форму и средний размер 10 нм (рис. 1). Углеродная оболочка толщиной не более 2 нм окружает частицу и состоит из нескольких графеновых слоев, расстояние между которыми 0,34 нм. Площадь удельной поверхности наноразмерных частиц железа, покрытых углеродом, составляет ( $55 \pm 3$ ) м<sup>2</sup>/г [15].

✉ *Митрофанова Ирина Валерьевна*, тел. 8-923-420-9909; e-mail: mitrof\_@mail.ru

Навеску модифицированных наночастиц железа (3 г) переносили в 50 мл физиологического раствора (рН 7,4). Полученную суспензию дезинтегрировали в течение 20 мин на ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin Sonopuls HD2070 (20 кГц) (Германия), после чего центрифугировали (10 мин, 500g) и добавляли 1,2-дистеароил-глицеро-3-фосфоэтанолламин-N-[метокси (полиэтиленгликоль)-2000] аммониевую соль (DSPE-PEG-2000). Затем суспензию вновь подвергали дезинтеграции в течение 15 мин. Весовое соотношение наночастицы железа/DSPE-PEG-2000 равнялось 0,5. Концентрация наночастиц в полученной суспензии составила 5,4 мг/мл.

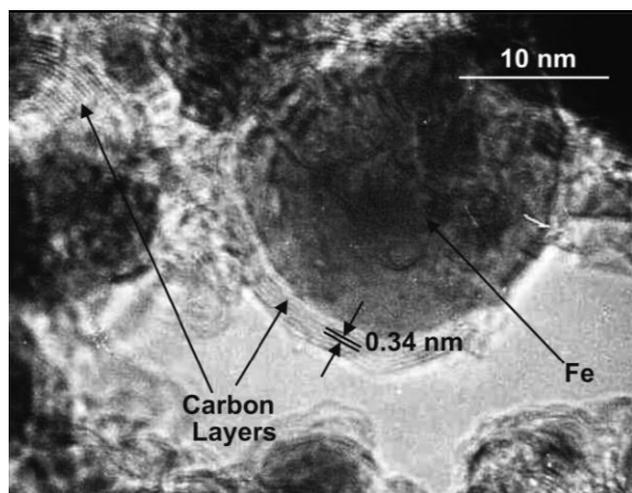


Рис. 1. Частицы железа, покрытые углеродом (по данным лаборатории прикладного магнетизма ИФМ УрО РАН, предоставленным проф. А.Е. Ермаковым)

Выведение животных из эксперимента проводили методом асфиксии углекислым газом через 1, 7, 14, 21 и 40 сут после инъекции. За 24 ч до выведения крыс из эксперимента производили их пищевую депривацию при сохранении свободного доступа к воде.

Фрагменты печени крыс объемом 125 мм<sup>3</sup> фиксировали в забуференном 10%-м формалине (BioVitrum, Россия, рН 7,4) в течение 24 ч при температуре 4 °С, обезвоживали в изопропанолу (BioVitrum, Россия) на протяжении 30 ч и заливали в парафиновую смесь HistoMix (BioVitrum, Россия). Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм на полуавтоматическом микротоме («МЗП-01 ТЕХНОМ», КБ ТЕХНОМ, Россия) и монтировали их на предметные стекла.

С целью обнаружения в тканях ионов Fe(III) использовали гистохимический метод Перлса. Для приготовления рабочего раствора смешивали равные объемы 5%-го водного раствора ферроцианида калия (Реахим, Россия) и 5%-го раствора соляной кислоты (Реахим, Россия). Срезы выдерживали в полученной

смеси в течение 15 мин, после чего докрашивали гематоксилином и эозином.

Подсчет Перлс-положительных клеток проводили с пересчетом на 1 мм<sup>2</sup> гистологического препарата печени крыс.

Перлс-положительные звездчатые макрофаги разделяли на три класса:

1-й класс – клетки, максимально нагруженные Перлс-позитивными гранулами темно-синего цвета (более 100 в клетке);

2-й класс – клетки, содержащие в цитоплазме умеренное количество Перлс-позитивных гранул;

3-й класс – клетки, содержащие в цитоплазме не более 5 Перлс-положительных гранул.

Микропрепараты анализировали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия). Фотосъемку осуществляли с помощью цифровой фотокамеры Canon G5 (Canon, Япония).

Для обработки количественных морфометрических данных использовали программу SPSS 17.0. Результаты исследования представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $X \pm s$ ). Соответствие выборок нормальному закону распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для выяснения статистической значимости различий средних значений морфометрических данных применяли однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок и однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями для зависимых выборок.

## Результаты

Во все сроки исследования в печени интактных животных на макроскопическом и микроскопическом уровнях изменений не наблюдали. Перлс-позитивные клетки в печени интактных крыс с 1-х по 40-е сут отсутствовали.

В печени крыс после однократного внутривенного введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, модифицированных углеродом, на 1-е сут эксперимента имел место комплекс гемодинамических нарушений, которые проявлялись расширением и полнокровием междольковых артерий и вен. Кроме того, были выявлены расширение и полнокровие синусоидных капилляров в центральных отделах печеночных долек, а также гиперемия и расширение центральных вен (рис. 2). Небольшие группы гепатоцитов в периферических отделах долек находились в состоянии зернистой дистрофии. Перлс-положительные макрофаги встречались в междольковой соединительной ткани и во всех отделах печеночных долек и были представлены преимущественно клетками 1-го класса.

На 7-е сут синусоидные капилляры в промежуточных и периферических отделах печеночных долек были спавшимися и выявлялись только благодаря присутствию в их стенке Перлс-позитивных клеток. Расширение и гиперемия центральных вен были более выражены, чем в предыдущий срок исследования. Встречались единичные запустевшие центральные вены. Во всех отделах печеночных долек обнаруживались гепатоциты в состоянии зернистой дистрофии, причем их количество оказалось увеличенным по сравнению с 1-ми сут. Кроме того, в периферических отделах печеночных долек имелись небольшие группы гепатоцитов в состоянии баллонной дистрофии (рис. 3). На 7-е сут преобладали Перлс-позитивные клетки 2-го класса, которые, как и клетки 1-го и 3-го классов, располагались в центральных, промежуточных и периферических отделах печеночных долек, а также в области портальных трактов.

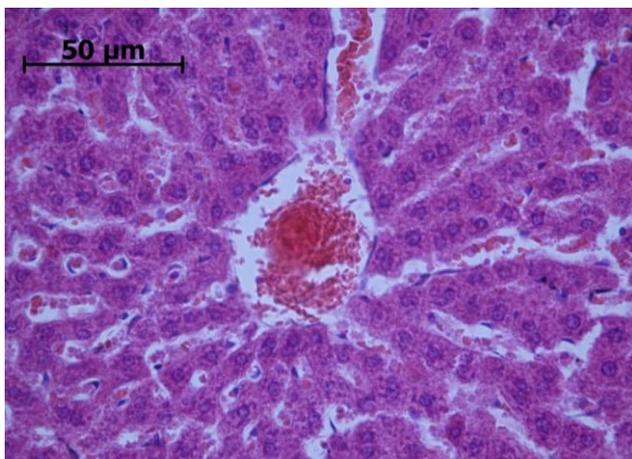


Рис. 2. Печень крысы на 1-е сут после введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом. Полнокровие центральной вены, расширение и полнокровие синусоидных капилляров. Окраска: реакция Перлса с докраской гематоксилином и эозином. Ув. 400

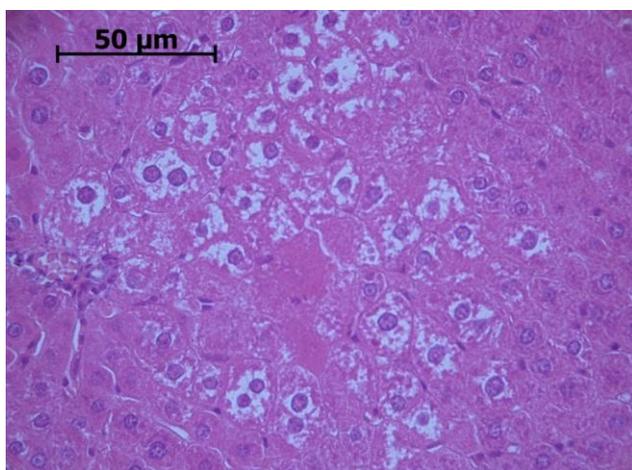


Рис. 3. Печень крысы через 7 сут после введения магнитомицелл

на основе наночастиц железа, покрытых углеродом. Гепатоциты периферического отдела дольки в состоянии гидропической (баллонной) и зернистой дистрофии. Окраска: реакция Перлса с докраской гематоксилином и эозином. Ув. 400

На 14-е сут после введения магнитомицелл в печени крыс наблюдались наиболее выраженные дисциркуляторные расстройства: гиперемия междольковых артерий и вен, расширение и гиперемия синусоидных капилляров в периферических и промежуточных отделах печеночных долек, а также выраженное полнокровие центральных вен (рис. 4). Количество гепатоцитов в состоянии зернистой дистрофии снижалось по сравнению с таковым на 7-е сут, они обнаруживались лишь в периферических отделах долек небольшими группами. Гепатоциты с признаками гидропической дистрофии не выявлялись. Перлс-положительные макрофаги, среди которых преобладали клетки 2-го класса, располагались преимущественно в области портальных трактов.

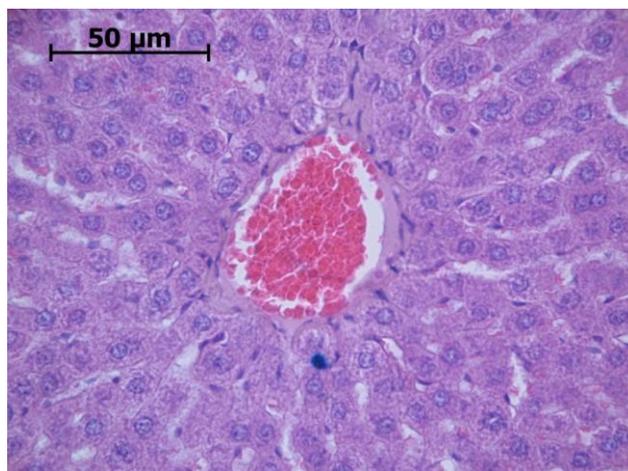


Рис. 4. Печень крысы через 14 сут после введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом. Полнокровие центральной вены. Окраска: реакция Перлса с докраской гематоксилином и эозином. Ув. 400

Через 21 сут после введения магнитомицелл имело место незначительное расширение и запустевание синусоидных капилляров периферических отделов долек и умеренное полнокровие центральных вен (рис. 5). В периферических отделах долек отмечалось нарушение тинкториальных свойств единичных гепатоцитов. Цитоплазма таких клеток окрашивалась эозином более интенсивно, чем цитоплазма гепатоцитов центральных и периферических отделов долек. Количество Перлс-положительных клеток по сравнению с предыдущим сроком исследования оставалось неизменным. Скопления Перлс-позитивных клеток располагались в области триад, большинство из них относилось к клеткам 3-го класса.

На 40-е сут после инъекции магнитомицелл структура печени крыс соответствовала таковой у интактных животных. Однако в области триад, как и на 21-е сут, выявлялись отдельные Перлс-позитивные клетки 1-го, 2-го и 3-го классов, среди которых макрофаги 1-го класса встречались наиболее редко.

Общее количество Перлс-позитивных клеток в печени крыс 2-й группы с 1-х по 7-е сут не изменялось. С 7-х сут наблюдалось снижение общего количества клеток, содержащих Перлс-положительные гранулы в своей цитоплазме. На 1-е сут преобладали клетки 1-го класса, к 7-м сут содержание клеток 1-го и 2-го классов было примерно равным. С 14-х по 40-е сут в органе преобладали Перлс-позитивные клетки с умеренным количеством гранул (2-й класс). Следует отметить, что количество Перлс-положительных макрофагов 1-го класса снижалось с увеличением срока эксперимента, в то время как количество клеток 2-го класса увеличивалось с 1-х по 7-е сут, после чего оно снижалось. Количество Перлс-положительных клеток 3-го класса с 1-х по 7-е сут увеличивалось, оставаясь затем неиз-

менным до 21-х сут, после чего снижалось к 40-м сут эксперимента (таблица).

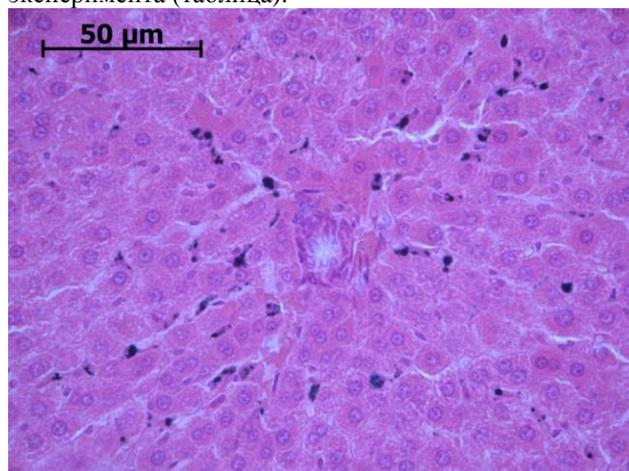


Рис. 5. Печень крысы 2-й группы через 21 сут после введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом. Нарушение тинкториальных свойств цитоплазмы гепатоцитов. Перлс-позитивные клетки 1-го, 2-го и 3-го классов. Окраска: реакция Перлса с докраской гематоксилином и эозином. Ув. 400

Содержание Перлс-положительных клеток в 1 мм<sup>2</sup> среза печени крыс после внутривенного введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, модифицированных углеродом ( $\bar{X} \pm s$ )

Срок исследования, сут	Класс Перлс-положительных клеток			Общее количество
	1-й	2-й	3-й	
1-е	9,50 ± 0,11 <sup>+, &amp;</sup>	5,30 ± 0,09 <sup>^, &amp;</sup>	3,10 ± 0,11 <sup>^, +</sup>	17,90 ± 0,64
7-е	6,40 ± 0,12 <sup>*, #, &amp;</sup>	6,60 ± 0,06 <sup>*, #, &amp;</sup>	4,60 ± 0,10 <sup>*, #, ^, +</sup>	17,60 ± 0,10
14-е	4,20 ± 0,07 <sup>*, #, +, &amp;</sup>	5,10 ± 0,07 <sup>#, S, ^, &amp;</sup>	4,50 ± 0,07 <sup>*, ^, +</sup>	13,80 ± 0,16 <sup>*, #</sup>
21-е	3,40 ± 0,13 <sup>*, #, +, &amp;</sup>	4,10 ± 0,08 <sup>*, #, S, ^, &amp;</sup>	4,30 ± 0,07 <sup>*, #, ^, +</sup>	11,80 ± 0,25 <sup>*, #</sup>
40-е	2,20 ± 0,06 <sup>*, #, +, &amp;</sup>	3,50 ± 0,08 <sup>*, #, ^</sup>	3,60 ± 0,09 <sup>*, ^</sup>	9,30 ± 0,50 <sup>*, #</sup>

\* Отличие показателя от его значения на 1-е сут ( $p < 0,05$ ).

# Отличие показателя от его значения в предыдущие сутки ( $p < 0,05$ ).

^ Отличие показателя от его значения у клеток 1-го класса в одни сутки ( $p < 0,05$ ).

+ Отличие показателя от его значения у клеток 2-го класса в одни сутки ( $p < 0,05$ ).

& Отличие показателя от его значения у клеток 3-го класса в одни сутки ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Поверхностная модификация наночастиц железа углеродом повышает их устойчивость к окислению и кислотному разрушению в сочетании с высокой биосовместимостью [16]. Помещение наночастицы железа в мицеллу сформированной амфифильной молекулой DSPE-PEG позволяет повысить биосовместимость, увеличить время циркуляции в кровеносном русле, снизить опсонизацию белками и поглощение фагоцитами [7].

Ранее нами были получены данные, указывающие на выраженные структурные изменения паренхимы печени крыс (некроз, дистрофия) при внутривенном введении немодифицированных наночастиц магнетита [17]. Стенка мицеллы, сформированная вокруг агло-

мератов наночастицы, в совокупности с углеродным покрытием снижает реакционную способность и каталитическую активность наночастиц железа, препятствует протеканию свободнорадикальных процессов и, следовательно, снижает токсичность наноматериала. Мицеллярная оболочка способствует повышению коллоидной устойчивости наносuspension, так как препятствует образованию агрегатов наноразмерных частиц, что снижает вероятность эмболии ими сосудов микроциркуляторного русла.

Гиперемия центральных и поддольковых вен, расширение и запустевание синусоидных капилляров на начальных этапах эксперимента свидетельствуют о выраженных гемодинамических нарушениях в печени, которые способствуют гипоксическому повреждению паренхимы органа. Причиной подобных дисциркуля-

торных расстройств, вероятно, является эмболия сосудов микроциркуляторного русла агломератами наночастиц железа, которые могут формироваться при попадании магнитомицелл в кровоток. Следует отметить, что наблюдаемые дисциркуляторные расстройства полностью нивелируются к 40-м сут. Это объясняется элиминацией большей части магнитомицелл из органа в течении эксперимента. В то же время изменения в печени крыс достигают максимума на 7-е сут. Морфологические изменения в гепатоцитах после однократного внутривенного введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, модифицированных углеродом, могут быть вызваны как непосредственным воздействием наночастиц железа на клетки, так и опосредованно за счет нарушения метаболизма клеток в условиях гипоксии, активации свободнорадикальных процессов и изменения цитокинового окружения [12, 17].

Совокупность полученных результатов свидетельствует о том, что даже двойная поверхностная модификация железосодержащих наночастиц не позволяет полностью избавиться от типичных для них негативных биологических эффектов. По-видимому, главным недостатком исследуемых наноконструкций может быть потеря ими коллоидной устойчивости в результате взаимодействия с компонентами крови, вследствие чего образуются крупные агломераты, и происходит эмболия сосудов микроциркуляторного русла. Более того, нельзя исключить возможность утраты углеродной оболочки наночастиц железа, что повышает интенсивность протекания свободнорадикальных реакций. Выявленные в цитоплазме мононуклеарных фагоцитов печени Перлс-положительные гранулы указывают на вовлеченность органа в фармакокинетику магнитомицелл. Количество Перлс-позитивных клеток с увеличением срока эксперимента снижается, что демонстрирует наличие механизма элиминации наноматериала из печени крыс. Скопления Перлс-положительных макрофагов в области порталных трактов иллюстрируют процесс миграции этих клеток из синусоидных капилляров в желчевыводящие пути с последующей эвакуацией в желудочно-кишечный тракт, что, возможно, является одним из способов элиминации магнитомицелл из печени. Наличие в печени крыс Перлс-позитивных макрофагов на 40-е сут после однократного внутривенного введения магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом, свидетельствует о достаточно медленной кинетике выведения исследуемых наноструктур из организма [17]. Наиболее интенсивно процессы поглощения наночастиц происходят в первые сутки после инъекции, на что указывает преобладание Перлс-

позитивных клеток 1-го класса в гепатоцитах в данный срок наблюдения. На 40-е сут процессы элиминации магнитомицелл практически завершены, и поэтому наиболее часто встречаются Перлс-позитивные клетки 3-го класса. Отсутствие структурных изменений в органе на 40-е сут при обнаружении Перлс-положительных клеток указывает на развитие комплекса компенсаторно-приспособительных реакций со стороны печени в ответ на введение магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом.

## Вывод

Таким образом, при однократном внутривенном введении магнитомицелл на основе наночастиц железа, покрытых углеродом, происходит их накопление в клетках системы мононуклеарных фагоцитов печени. Модифицированные наночастицы железа выявляются в печени в течении всего эксперимента, что указывает на достаточно медленную их элиминацию из органа. Однократное внутривенное введение магнитомицелл на основе наночастиц железа, модифицированных углеродом, вызывает гемодинамические и дистрофические изменения гепатоцитов, которые полностью нивелируются к 40-м сут.

## Литература

1. Gleiter H. Nanocrystalline Materials // Adv. Struct. and Func. Mat. 1991. P. 1–37.
2. Губин С.П., Кокишаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи химии. 2005. № 74. С. 539–574.
3. Митрофанова И.В., Мильто И.В., Суходоло И.В., Васюков И.В. Возможности биомедицинского применения углеродных нанотрубок // Бюл. сиб. медицины. 2014. Т. 13, № 1. С. 135–144.
4. Kuznetsov A.A., Shlyakhtin O.A., Brusentsov N.A., Kuznetsov O.A. “Smart” mediators for self-controlled inductive heating // Eur. Cells Mater. 2002. V. 3, № 2. P. 75–77.
5. Nikiforov V.N., Filinova E.Yu. Biomedical applications of the magnetic nanoparticles // Wiley. 2009. P. 393–454.
6. Кузнецов В.Д., Брусенцова Т.Н., Брусенцов Н.А., Никифоров В.Н. и др. Температурные зависимости намагниченности препаратов для магнитной гипертермии // Известия вузов. Физика. 2005. Т. 48, № 2. С. 47–52.
7. Berry C., Curtis A. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine // J. Phys. D: Appl. Phys. 2003. V. 36, № 13. P. 30–38.
8. Shen L., Laibinis P.E., Hatton T.A. Bilayer Surfactant Stabilized Magnetic Fluids: Synthesis and Interactions at Interfaces // Langmuir. 1999. V. 15, № 2. P. 447–453.
9. Borm P., Robbins D., Haubold S., Kuhlbusch T. et al. The potential risks of nanomaterials // Particle and Fibre Toxicology. 2006. V. 3. P. 1–36.
10. Брусенцов Н.А., Гогосов В.В., Лукашевич М.В. Физические и химические критерии ферромагнетиков для биомедицинских целей // Хим.-фарм. журнал. 1996. № 10. С. 48–53.
11. Васюков Г.Ю., Митрофанова И.В., Иванова В.В., Прокопьева В.Д. Поверхностно модифицированные магнитные наночастицы для медико-биологического приме-

- ния // Бюл. сиб. медицины. 2014. Т. 13, № 6. С. 33–40.
12. Мильто И.В., Михайлов Г.А., Раткин А.В., Магаева А.А. Влияние наноразмерных частиц на морфологию внутренних органов мыши при внутривенном введении раствора нанопорошка Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> // Бюл. сиб. медицины. 2008. Т. 7, № 1. С. 32–36.
  13. Gaucher G., Dufresne M.H., Sant V.P. et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery // J. Control Release. 2005. V. 109, № 1. P. 169–188.
  14. Fahmy T.M., Fong P.M., Park J. et al. Nanosystems for simultaneous imaging and drug delivery to T cells // AAPS J. 2007. V. 9, № 4. P. E171–E180.
  15. Galakhov V.R., Shkvarin A.S., Semenova A.S. et al. Characterization of carbon-encapsulated nickel and iron nanoparticles by means of x-ray absorption and photoelectron spectroscopy // J. Phys. Chem. 2010. V. 114. P. 22413–22416.
  16. Антипов С.А., Федущак Т.А., Кокорев О.В. и др. Противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo* липидных композитов диспластина и наночастиц ферромагнетика в углеродной оболочке // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 1. С. 9–17.
  17. Мильто И.В., Суходоло И.В. Структура печени, легкого, почек, сердца и селезенки крыс после многократного внутривенного введения суспензии наноразмерных частиц магнетита // Вестник РАМН. 2012. № 3. С. 75–79.

Поступила в редакцию 01.10.2014 г.

Утверждена к печати 15.04.2015 г.

**Васюков Георгий Юрьевич** – аспирант кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск), лаборант-исследователь лаборатории ультраструктурных методов исследования тканей ФГБНУ НИИ КПССЗ (г. Кемерово).

**Мильто Иван Васильевич** – канд. биол. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ, старший преподаватель кафедры биотехнологии и органической химии НИИ ТПУ (г. Томск).

**Суходоло Ирина Владимировна** – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

**Митрофанова Ирина Валерьевна** (✉) – студентка 6-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

✉ Митрофанова Ирина Валерьевна, тел. 8-923-420-9909; e-mail: mitrof\_@mail.ru

## INFLUENCE OF MAGNETOMICELLS BASED ON IRON NANOPARTICLES COATED BY CARBON ON STRUCTURE OF RAT LIVER

Vasyukov G.Yu.<sup>1,2</sup>, Milto I.V.<sup>1,3</sup>, Sukhodolo I.V.<sup>1</sup>, Mitrofanova I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Complex Problems of Cardio-Vascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

In this paper we study the effect of a single intravenous injection of suspension of magnetomicelle based on iron nanoparticles modified with carbon on the structure of the rat liver. Histological examination revealed the hemodynamic disturbances in the stroma of the organ and degenerative changes of hepatocytes from 1 to 40 days of the experiment. Perls histochemical reaction demonstrated the accumulation of modified iron nanoparticles in cells of the mononuclear phagocyte system of the liver. Number of Perls-positive macrophages decreased during the experiment from 1 to 40 per day.

**KEY WORDS:** magnetomicelles, iron nanoparticles, surface modification, Perls-positive macrophages, morphology.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 5–11

### References

1. Gleiter H. Nanocrystalline Materials. *Adv. Struct. and Func. Mat.*, 1991, pp. 1–37.
2. Gubin S.P., Koshkarov Yu.A., Khomutov G.B., Yurkov G.Yu. Magnitnye nanochasticy: metody polycheniya, struktura i svoystva [Magnetic nanoparticles: methods of obtaining, structure and properties]. *Uspekhi khimii – Russian Chemical Reviews*, 2005, no. 74, pp. 539–574.
3. Mitrofanova I.V., Milto I.V., Sukhodolo I.V., Vasyukov G.Yu. Vozmozhnosti biomeditsinskogo primeneniya uglevodnih nanotrubok [Opportunities of biomedical applications of carbon nanotubes]. *Bulleten sibirskoi mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 135–144.
4. Kuznetsov A.A., Shlyakhtin O.A., Brusentsov N.A., Kuznetsov O.A. “Smart” mediators for self-controlled induc-

- tive heating. *Eur. Cells Mater.*, 2002, vol. 3, no. 2, pp. 75–77.
5. Nikiforov V.N., Filinova E.Yu. Biomedical applications of the magnetic nanoparticles. *Wiley*, 2009, pp. 393–454.
  6. Kuznetsov V.D., Brusnetsova T.N., Brusnetsov N.A. et al. Temperaturnye zavisimosti namagnichennosti preparatov dlya magnitnoyi gipertermii [The temperature dependences of drugs magnetization for magnetic hyperthermia]. *Izvestiya vuzov, seriya Fizika – Russian Physics Journal*, 2005, vol. 48, no. 2, pp. 47–52.
  7. Berry C., Curtis A. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 2003, vol. 36, no. 13, pp. 30–38.
  8. Shen L., Laibinis P.E., Hatton T.A. Bilayer Surfactant Stabilized Magnetic Fluids: Synthesis and Interactions at Interfaces. *Langmuir*, 1999, vol. 15, no. 2, pp. 447–453.
  9. Borm P., Robbins D., Haubold S. et al. The potential risks of nanomaterials. *Particle and fibre toxicology*, 2006, vol. 3, pp. 1–36.
  10. Brusnetsov N.A., Gogosov V.V., Lukashevich M.V. Fizicheskie i khimicheskie kriterii ferromagnetikov dlya biomeditsinskih celey [Physical and chemical criteria of ferromagnets for biomedical applications]. *Khimicheskii Farmaceuticheskii Zhurnal – Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1996, no. 10, pp. 48–53.
  11. Vasukov G.U., Mitrofanova I.V., Ivanova V.V., Prokopieva V.D. Poverhnostno modifitsirovannye magnitnye nanochastitsi dlia medico-biologicheskogo primeneniia [Surface modified magnetic nanoparticles for biomedical application]. *Bulleten sibirskoi mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 33–40.
  12. Milto I.V., Mikhailov G.A., Ratkin A.V., Magaeva A.A. Vliyanie nanorazmernykh chastic na morfologiu vnutrennih organov myshi pri vnutrivennom vvedenii rastvora nanoporoshka Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [Effect of nanoscale particles on morphology of internal organs of mouse by intravenous injection of solution of nanopowder Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]. *Bulleten sibirskoi mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 32–36.
  13. Gaucher G., Dufresne M.H., Sant V.P. et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J. Control Release*, 2005, vol. 109, no. 1, pp. 169–188.
  14. Fahmy T.M., Fong P.M., Park J. et al. Nanosystems for simultaneous imaging and drug delivery to T cells. *AAPS J*, 2007, vol. 9, no. 4, pp. E171–E180.
  15. Galakhov V.R., Shkvarin A.S., Semenova A.S. et al. Characterization of carbon-encapsulated nickel and iron nanoparticles by means of X-ray absorption and photoelectron spectroscopy. *J. Phys. Chem.*, 2010, vol. 114, pp. 22413–22416.
  16. Antipov S.A., Feduschak T.A., Kokorev O.V., Gereng E.A. Protivopukholevye efekty *in vitro* i *in vivo* lipidnykh kompozitov cisplastina i nanochastic ferromagnetika v uglerodnoy obolochke [In vitro and in vivo antitumor effects of cisplatin lipid components and ferromagnetic nanoparticles in carbon capsule]. *Bulleten sibirskoi mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no. 1, pp. 9–17.
  17. Milto I.V., Suhodolo I.V. Struktura pecheni, legkogo, pochek, serdca i slezhenki posle mnogokratnogo vnutrivennogo vvedeniya suspenzii nanorazmernykh chastic magnetite [The structure of the liver, lung, kidney, heart and spleen of rats after multiple intravenous injection of a suspension of nanoparticles of magnetite]. *Vestnik RAMN*, 2012, no. 3, pp. 75–79.

**Vasyukov Georgy Yu.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Institute of Complex Problems of Cardio-Vascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

**Milto Ivan V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

**Sukhodolo Irina V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Mitrofanova Irina V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Mitrofanova Irina V.**, Ph. +7-923-420-9909; e-mail: mitrof\_@mail.ru