

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАГНИТНЫХ И МАГНИТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ НАНОЧАСТИЦ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Д.В. Самигуллин^{1,2}, А.Ю. Архипов¹, Г.В. Сибгатуллина¹

¹Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН
Российская Федерация, 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31

²Казанский национальный исследовательский технический университет
им. А.Н. Туполева-КАИ
Российская Федерация, 420111, г. Казань, ул. К. Маркса, 10

Аннотация. В обзоре описаны способы использования магнитных наночастиц (МНЧ) и магнитоэлектрических наночастиц (МЭНЧ) в фундаментальных биологических и медицинских исследованиях. Основное внимание уделено освещению методов неинвазивного влияния на клеточную активность, путем активации наночастиц с помощью магнитных полей.

Ключевые слова: наночастицы, магнитные наночастицы, магнитоэлектрические наночастицы.

Введение

Неинвазивное воздействие на клетки и ткани организма является на сегодняшний день одним из перспективных направлений исследований биологии и медицины [1–3]. Поиск способов оказывать контролируемое влияние на активность клеток, представляет собой важную задачу в нанотехнологии и наномедицине [4, 5]. Особенно перспективными являются исследования, связанные с разработкой и изучением ферромагнитных наночастиц, свойствами которых можно управлять на расстоянии при помощи магнитных полей.

Магнитные наночастицы

За счет глубокого проникновения в живые ткани магнитное поле способно неинвазивно влиять на свойства клеток, с интернализированными в них МНЧ [2]. Это влияние может проявляться в виде теплового воздействия за счет нагревания, индуцированного переменным магнитным полем высокой напряженности или так называемой магнитотермией [6]. Данный эффект может быть потенциально использован для целевого воздействия на опухолевые клетки и является основой терапевтических подходов к лечению онкозаболеваний. Применение мягких магнитотермических воздействий позволяет проводить беспроводную стимуляцию нейронов головного мозга. Это достигается за счет локализации МНЧ внутри нервных клеток, экспрессирующих ванилоидные рецепторы 1 типа после соответствующей генной трансфекции и обеспечивает их активизацию в переменном магнитном поле с величинами частоты и напряженности, необходимыми для магнитотермического эффекта [7, 8]. Еще одним направлением использования МНЧ и магнитных полей является терапия повреждений клеток в центральной нервной системе (ЦНС). В ЦНС млекопитающих поврежденные аксоны не восстанавливаются, что приводит к постоянным функциональным нарушениям, которые наблюдаются при глаукоме, инсульте и черепно-мозговых травмах [9]. Травмированные аксоны нейронов ЦНС изначально демонстрируют временное прорастание аксонов, что указывает на наличие некоторой внутренней способности к

регенерации. Однако, в недавних работах было показано, что переменное магнитное поле с частотой 50 Гц с применением МНЧ способно влиять на развитие мезенхимных стволовых клеток и на регенерацию аксонов [10]. Также был продемонстрирован терапевтический эффект магнитного поля на поврежденный позвоночник мыши после пересадки в него стволовых клеток инкубированных с МНЧ [11]. Ряд исследователей применяли более прямой подход для регенерации нейронов. При помощи магнитного поля, приложенного к МНЧ в конусе роста, ученые формировали направленный рост аксонов. [9]. Для локальной манипуляции МНЧ в этих работах исследователи использовали электромагнитную иглу, позволяющую адресно воздействовать на отдельные клетки интернализированные МНЧ [12]. Отдельным направлением исследований с применением МНЧ стоит выделить работы, направленные на управление кальциевой внутриклеточной сигнализацией. Ряд исследователей показывают, что МНЧ стимулируют выделение внутриклеточных запасов кальция [13]. Это, в свою очередь, может активировать гены, связанные с образованием костных тканей в остеобластах, хондроцитах и мезенхимальных стволовых клетках и инициирует минерализацию костного матрикса *in vitro*. В более поздних работах А. Тау с коллегами на клеточном уровне показал, что воздействие на МНЧ в мотонейронах постоянным магнитным полем приводит к увеличению входа кальция в клетки [14]. Исследователи связывают это с активизацией механочувствительных кальциевых каналов мотонейронов в результате воздействия МНЧ на клеточные мембраны при наложении постоянного магнитного поля [15].

Также влияние на клетки может опосредоваться за счет механического воздействия на клеточные органеллы и мембраны при перемещении магнитных наночастиц при наложении магнитного поля [2, 16]. Это механическое воздействие может приводить к активации физиологических процессов, изменяющих клеточную активность. В частности, это активация ионных каналов и мембранных рецепторов [17–19], а при наложении сильных магнитных полей – разрушение клеточных мембран [20, 21]. Механическое перемещение МНЧ интернализированных в клеточную цитоплазму под воздействием магнитного поля применяется для оценки вязкостных свойств цитоплазмы клеток [22]. Вязкоупругость цитоплазмы является одним из важных параметров клеточных процессов, таких как транспорт везикул и других внутриклеточных компартментов. Она также важна для клеточной локомоции. Вязкоупругие свойства цитоплазмы меняются на этапе деления клеток и могут характеризовать стадии деления [23].

Особой задачей является выяснение путей интернализации МНЧ в клетки и ткани, а также накопление МНЧ в клеточных органеллах. На путь проникновения МНЧ в клетки и накопление их в различных органеллах, прежде всего, влияет покрытие наночастиц. Было показано, что МНЧ легко проникают и накапливаются в клетках в больших количествах, используя два пути эндоцитоза; в основном за счет макропиноцитоза и частично за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза. Изучение накопления МНЧ в различных клеточных органеллах важно для лучшего прогнозирования возможных токсических эффектов на разные типы клеток и тканей *in vivo*. [24].

Загрузка МНЧ и накопление их в головном мозге в определенных отделах позволяет управлять деятельностью ЦНС. Было показано, что наложение магнитного поля определенной частоты на загруженные в головной мозг мышцей МНЧ может оказывать терапевтический эффект при депрессивно подобных состояниях у экспериментальных животных [25]. Исследователи связывают эти эффекты с возникновением явления магнитоэлектрической индукции при наложении магнитного поля частотой 10 Гц на МНЧ, локализованные в коре головного мозга [25].

Магнитоэлектрические наночастицы

Одним из перспективных инструментов для биомедицинских приложений являются магнитоэлектрические наночастицы (МЭНЧ). МЭНЧ обладают рядом уникальных свойств, отличающих их от традиционных МНЧ. На МЭНЧ можно воздействовать с помощью магнитных полей как на обычные МНЧ, а благодаря возможности генерации локального электрического поля можно использовать их для воздействия на молекулярном уровне на передачу информации в ЦНС [26]. МЭНЧ имеют ядро из оксида железа и пьезоэлектрическую оболочку, благодаря которой, при наложении магнитного поля на МЭНЧ возникает магнитоэлектрический эффект [26]. Благодаря этому эффекту можно генерировать локальные потенциалы действия в нейронах и стимулировать клеточную активность. Существует возможность введения МЭНЧ животным внутривенно, что облегчает процесс их доставки в определенные ткани (клетки). Наложение градиента магнитного поля позволяло частицам через гематоэнцефалический барьер и накапливаться в мозге. При наложении магнитного поля данные частицы могут локально вызывать деполяризацию клеточной мембраны и генерировать потенциалы действия в возбудимых клетках, тем самым активно влиять на работу мозга [26]. Это получило экспериментальное подтверждение при регистрации электроэнцефалограммы. Следует отметить, что в этом исследовании МЭНЧ после применения удалялись из мозга таким же способом, как они были введены (то есть, путем применения градиентов магнитного поля) [26].

Так же МЭНЧ можно использовать для локальной доставки лекарственных препаратов и высвобождения их в заданном месте. Сила конъюгации, определяемая электрическими полями между лекарством и наночастицами, может контролироваться с помощью приложения постоянного и переменного магнитных полей. После того, как наночастицы с лекарством проникли через ГЭБ и достигли целевого участка в мозге, существует возможность за счет переменного магнитного поля вызвать желаемое высокоэффективное высвобождение лекарственного вещества. Эта технология позволяет так же доставлять препараты в раковые клетки [26, 27].

Заключение

Таким образом, можно сделать заключение, что использование как МНЧ, так и МЭНЧ в биомедицинских применениях открывает широкие перспективы как для фундаментальной науки, так и для медицинских применений. Особенно актуальным и значимым представляется изучение механизмов проникновения наночастиц в клетки-мишени и разработка экспериментальных подходов для управления клеточной активностью за счет наложения магнитного поля на наночастицы. Это, в свою очередь, может использоваться для запуска различных внутриклеточных сигнальных цепочек и позволит неинвазивно управлять клеточной активностью и добиться терапевтических эффектов в медицинских приложениях.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00731, <https://rscf.ru/project/22-25-00731/>.

Список литературы

1. Ito, A., et al. Novel methodology for fabrication of tissue-engineered tubular constructs using magnetite nanoparticles and magnetic force / A. Ito, K. Ino, M. Hayashida et al. // Tissue Engineering. - 2005. - Vol. 11, № 9–10. - P. 1553–1561.
2. Dobson, J. Remote control of cellular behaviour with magnetic nanoparticles / J. Dobson

- // Nature Nanotechnology. - 2008. - Vol. 3, № 3. - P. 139–143.
3. Maier-Hauff, K., et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. / K. Maier-Hauff, F. Ulrich, D. Nestler et al. // Journal of neuro-oncology. - 2011. - Vol. 103, № 2. - P. 317–24.
 4. Jung, S., et al. Intracellular gold nanoparticles increase neuronal excitability and aggravate seizure activity in the mouse brain. / S. Jung, M. Bang, B.S. Kim et al. // PloS one. - 2014. - Vol. 9, № 3. - P. e91360.
 5. Schöneborn, H., et al. Novel Tools towards Magnetic Guidance of Neurite Growth: (I) Guidance of Magnetic Nanoparticles into Neurite Extensions of Induced Human Neurons and In Vitro Functionalization with RAS Regulating Proteins / H. Schöneborn, F. Raudzus, E. Secret et al. // Journal of Functional Biomaterials. - 2019. - Vol. 10, №3. - P.32.
 6. Deatsch, A.E., et al. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia / A.E. Deatsch, B.A. Evans // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. - 2013. - Vol. 354. - P. 163–172.
 7. Chen, R., et al. Wireless magnetothermal deep brain stimulation / R. Chen, G. Romero, M.G. Christiansen et al. // Science. - 2015. - Vol. 347, № 6229. - P. 1477–1480.
 8. Hedayatnasab, Z., et al. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application / Z. Hedayatnasab, F. Abnisa, W.M.A.W. Daud // Materials & Design. - 2017. - Vol. 123. - P. 174–196.
 9. Pita-Thomas, W., et al. Promoting filopodial elongation in neurons by membrane-bound magnetic nanoparticles / W. Pita-Thomas, M.B. Steketee, S.N. Moysidis et al. // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. - 2015. - Vol. 11, № 3. - P. 559–567.
 10. Bai, W.F., et al. Fifty-Hertz electromagnetic fields facilitate the induction of rat bone mesenchymal stromal cells to differentiate into functional neurons / W.F. Bai, W.C. Xu, Y. Feng et al. // Cytotherapy. - 2013. - Vol. 15, № 8. - P. 961–970.
 11. Tukmachev, D., et al. An effective strategy of magnetic stem cell delivery for spinal cord injury therapy / D. Tukmachev, O. Lunov, V. Zablotskii et al. // Nanoscale. - 2015. - Vol. 7, № 9. - P. 3954–3958.
 12. Cenev, Z., et al. Manipulating Superparamagnetic Microparticles with an Electromagnetic Needle / Z. Cenev, H. Zhang, V. Sariola et al. // Advanced Materials Technologies. - 2018. - Vol. 3, № 1. - P. 1700177.
 13. Dobson, J., et al. Principles and design of a novel magnetic force mechanical conditioning bioreactor for tissue engineering, stem cell conditioning, and dynamic in vitro screening. / J. Dobson, S.H. Cartmell, A. Keramane et al. // IEEE transactions on nanobioscience. - 2006. - Vol. 5, № 3. - P. 173–7.
 14. Tay, A., et al. Magnetic Nanoparticle-Based Mechanical Stimulation for Restoration of Mechano-Sensitive Ion Channel Equilibrium in Neural Networks / A. Tay, D. Di Carlo // Nano Letters. - 2017. - Vol. 17, № 2. - P. 886–892.
 15. Fedorenko, S., et al. Fluorescent magnetic nanoparticles for modulating the level of intracellular Ca²⁺ in motoneurons / S. Fedorenko, A. Stepanov, G. Sibgatullina et al. // Nanoscale. - 2019. - Vol. 11, № 34. - P. 16103–16113.
 16. Kilinc, D., et al. Low Piconewton Towing of CNS Axons against Diffusing and Surface-Bound Repellents Requires the Inhibition of Motor Protein-Associated Pathways / D. Kilinc, A. Blasiak, J.J. O'Mahony et al. // Scientific Reports. - 2015. - Vol. 4, № 1. - P. 7128.
 17. Gualdani, R., et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) modulate hERG ion channel activity. / R. Gualdani, A. Guerrini, E. Fantechi et al. // Nanotoxicology. - 2019. - Vol. 13, № 9. - P. 1197–1209.

18. Kargol, A., et al. Cellular defibrillation: interaction of micro-scale electric fields with voltage-gated ion channels / A. Kargol, L. Malkinski, R. Eskandari et al. // *Journal of Biological Physics*. - 2015. - Vol. 41, № 4. - P. 421–431.
19. Nakayama, Y., et al. Magnetic nanoparticles for “smart liposomes”. / Y. Nakayama, M. Mustapić, H. Ebrahimian et al. // *European biophysics journal : EBJ*. - 2015. - Vol. 44, № 8. - P. 647–54.
20. Golovin, Y.I., et al. Theranostic multimodal potential of magnetic nanoparticles actuated by non-heating low frequency magnetic field in the new-generation nanomedicine / Y.I. Golovin, N.L. Klyachko, A.G. Majouga et al. // *Journal of Nanoparticle Research*. - 2017. - Vol. 19, № 2. - P. 63.
21. Mustapić, M., et al. Controlled delivery of drugs adsorbed onto porous Fe₃O₄ structures by application of AC/DC magnetic fields / M. Mustapić, M.S. Al Hossain, J. Horvat et al. // *Microporous and Mesoporous Materials*. - 2016. - Vol. 226. - P. 243–250.
22. Bausch, A.R., et al. Measurement of Local Viscoelasticity and Forces in Living Cells by Magnetic Tweezers / A.R. Bausch, W. Möller, E. Sackmann // *Biophysical Journal*. - 1999. - Vol. 76, № 1. - P. 573–579.
23. Chen, Y.-Q., et al. Intracellular viscoelasticity of HeLa cells during cell division studied by video particle-tracking microrheology. / Y.-Q. Chen, C.-Y. Kuo, M.-T. Wei et al. // *Journal of biomedical optics*. - 2014. - Vol. 19, № 1. - P. 011008.
24. Lojk, J., et al. Cell type-specific response to high intracellular loading of polyacrylic acid-coated magnetic nanoparticles. / J. Lojk, V.B. Bregar, M. Rajh et al. // *International journal of nanomedicine*. - 2015. - Vol. 10. - P. 1449–62.
25. Lu, Q.B., et al. Magnetic brain stimulation using iron oxide nanoparticle-mediated selective treatment of the left prelimbic cortex as a novel strategy to rapidly improve depressive-like symptoms in mice / Q.B. Lu, J.F. Sun, Q.Y. Yang et al. // *Zoological Research*. - 2020. - Vol. 41, № 4. - P. 381–394.
26. Khizroev, S. Technobiology’s Enabler: The Magnetolectric Nanoparticle. / S. Khizroev // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. - 2019. - Vol. 9, № 8. - P. a034207.
27. Stewart, T.S., et al. Magnetolectric nanoparticles for delivery of antitumor peptides into glioblastoma cells by magnetic fields / T.S. Stewart, A. Nagesetti, R. Guduru et al. // *Nanomedicine*. - 2018. - Vol. 13, № 4. - P. 423–438.

PERSPECTIVES FOR THE USE OF MAGNETIC AND MAGNETOELECTRIC NANOPARTICLES IN BIOMEDICAL RESEARCH

D.V. Samigullin^{1,2}, *A.Y. Arkhipov*¹, *G.V. Sibgatullina*¹

¹ Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences
2/31, Lobachevsky st., Kazan, 420111, Russian Federation

² Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev–KAI,
10, K. Marx st., Kazan, 420111, Russian Federation

Abstract. The review describes methods of using magnetic nanoparticles (MNPs) and magnetolectric nanoparticles (MENPs) in fundamental biological and medical research. The main attention is paid to the coverage of methods of non-invasive influence on cellular activity, through the activation of nanoparticles using magnetic fields.

Keywords: nanoparticles, magnetic nanoparticles, magnetolectric nanoparticles.

Дата отправки статьи в редакцию 21 октября 2022 г.