

**Динисламова О.А., Соколов С.Ю., Бляхман Ф.А.
ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
ФЕРРОГЕЛЕЙ С МИКРО- И НАНОЧАСТИЦАМИ**

Кафедра медицинской физики, информатики и математики,
Отдел биомедицинской физики и инженерии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская федерация

**Dinislamova O.A., Sokolov S.Yu., Blyakhman F.A.
FEATURES OF ULTRASONIC IMAGING OF FERROGELS WITH
MICRO- AND NANOPARTICLES**

Department of medical physics, informatics and mathematics
Department of biomedical physics and engineering
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: ODinislamova@gmail.com

Аннотация. В работе рассматриваются некоторые аспекты ультразвуковой визуализации феррогелей — перспективных материалов для биоинженерии. Проведен сравнительный анализ ультразвуковых изображений феррогелей, содержащих наночастицы и микрочастицы оксида железа.

Annotation. This study deals with some aspects of ultrasonic imaging of ferrogels - promising materials for bioengineering. A comparative analysis of ultrasound images of ferrogels containing nanoparticles and microparticles of iron oxide was performed.

Ключевые слова: магнитные частицы, оксиды железа, феррогели, ультразвуковая локация, эхогенность.

Key words: magnetic particles, iron oxides, ferrogels, ultrasonography, echogenicity.

Введение

Феррогель это композитный материал, содержащий гидрогель, в полимерную сеть которого включены магнитные нано- или микрочастицы. Феррогели рассматриваются как перспективный материал для различных биомедицинских приложений, в частности для биосенсорики, адресной доставки лекарств, инженерии тканей, регенеративной медицины [1].

Наиболее широкое применение в биомедицине получили феррогели с частицами наноразмерного оксида железа, что обусловлено их низкой токсичностью и стабильностью магнитных характеристик [2, 3]. Вместе с тем, феррогели, наполненные микрочастицами, имеют свои достоинства, например,

такие композиты демонстрируют выраженный магнито-механический эффект [4]. Данное обстоятельство позволяет использовать феррогели в качестве платформ (scaffolds) для нужд клеточных технологий.

К числу достоинств феррогелей относится и тот факт, что эти магнитные композиты хорошо визуализируются в организме, например, с помощью ультразвуковой локации. Установлено, что феррогели с наночастицами оксида железа имеют высокую эхогенность на границе раздела с жидкостью [5]. Однако детали ультразвуковой визуализации феррогелей с микрочастицами пока не изучены.

Настоящая работа посвящена исследованию эхогенных свойств феррогелей, содержащих в своей структуре магнитные частицы различного размерного диапазона.

Цель исследования – сопоставить особенности ультразвуковой локации феррогелей, содержащих наночастицы и микрочастицы оксидов железа.

Материалы и методы исследования

Предметом исследования служили феррогели на основе полиакриловой кислоты, наполненные наночастицами маггемита (Fe_3O_4) или микрочастицы магнетита (Fe_3O_4). Феррогели были синтезированы в Институте электрофизики УрО РАН профессором А.П. Сафроновым, и представляли собой композит на основе полиакриламидного гидрогеля. Степень сшивки геля составляла 1 сшивка на 100 мономеров полимерной цепи. Диаметр наночастиц варьировался в диапазоне 12 - 20 нм. Средний диаметр микрочастиц был равен 400 нм. Весовая концентрация частиц составляла 0.5% и 2.0%. В исследовании использовали 25 образцов (по 5 образцов каждого из 5 видов гелей): 1) два вида феррогеля с весовой концентрацией наночастиц 0.5% и 2%; 2) два вида феррогелей с весовой концентрацией микрочастиц 0.5% и 2%; 3) гель, не содержащий частицы оксида железа (весовая концентрация частиц 0%).

Эхогенные свойства гелей изучались при помощи ультразвукового аппарата Sonoline Adara («Siemens», Нидерланды). Образец геля толщиной 5 мм и диаметром 10 мм помещали на дно кюветы, заполненной водой объемом 500 мл, и выдерживали в течение суток для установления равновесной степени набухания. Линейный ультразвуковой датчик 7.5L45s Prima/Adara погружали в воду и устанавливали на высоте 3 см над образцом геля по нормали к его поверхности. Параметры визуализации составляли: динамический диапазон ультразвукового устройства 66 дБ, рабочая частота 8.5 МГц, длина волны 0.12 мм, усиление 29 дБ, мощность 1.6%. Изображения с экрана ультразвукового аппарата передавались на компьютер, где в дальнейшем производилась их обработка.

В специальной программе анализа изображений производились измерения максимальной яркости на поверхности геля и среднеквадратичное отклонение (с.к.о.) яркости изображения в квадрате 10×10 пикселей внутри геля. Яркость изображения определялась в соответствии со шкалой серого цвета, где максимальному значению яркости экрана соответствовало число 255, а

минимальному — 30. Количество измерений составляло не менее десяти. Для каждого вида геля были вычислены средние значения измеряемых параметров и границы доверительного интервала при уровне значимости $p = 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлены изображения на экране ультразвукового аппарата феррогелей содержащих микрочастицы (А) и наночастицы (Б). Цифрой 1 отмечен пример области, где оценивалась максимальная яркость изображения на границе гель-вода. Цифрой 2 отмечен пример области внутри геля, где проводилось измерение среднеквадратичного отклонения яркости изображения. В Таблице 1 представлены результаты измерений исследуемых параметров.

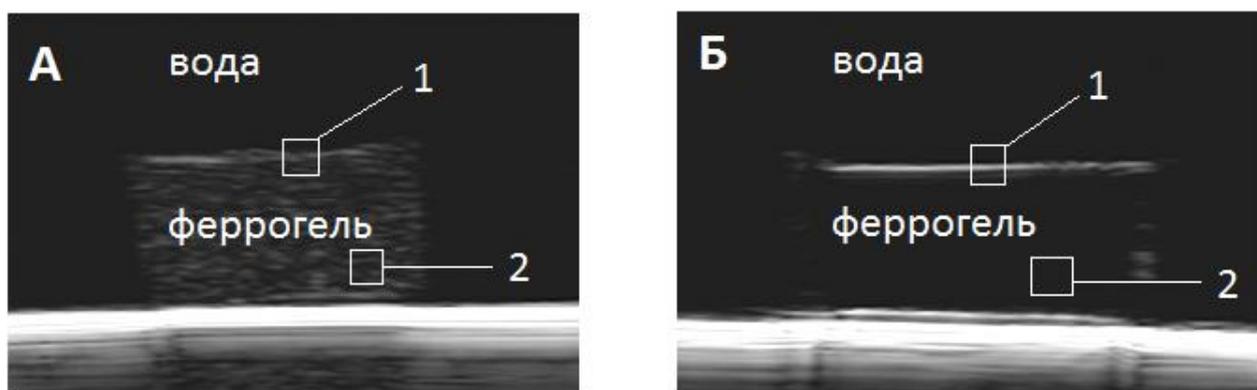


Рис.1. Ультразвуковая визуализация феррогелей:
А - феррогель с микрочастицами; Б - феррогель с наночастицами.

Таблица 1.

микрочастицы	весовая концентрация микрочастиц	0%	0.5%	2%
	максимальная яркость на поверхности геля	161.4	163.7	179.4
	доверительный интервал ($p=0.05$)	2.9	1.4	7.9
	с.к.о.	0.55	10.02	11.68
	доверительный интервал ($p=0.05$)	0.01	1.49	1.72
наночастицы	весовая концентрация наночастиц	0%	0.5%	2%
	максимальная яркость на поверхности геля	161.4	201.8	207.0
	доверительный интервал ($p=0.05$)	2.9	0.8	1.3

	с.к.о.	0.55	0.58	0.60
	доверительный интервал ($p=0.05$)	0.10	0.02	0.06

Феррогель с микрочастицами демонстрирует высокую экзогенность своей внутренней области с отчетливой зернистостью. Степень зернистости оценивалась с помощью параметра с.к.о. для области экрана 10×10 пикселей. Для феррогеля с микрочастицами параметр с.к.о. достоверно возрастал с увеличением концентрации частиц, тогда как для феррогелей с наночастицами оставался неизменным в границах доверительного интервала, и совпадал со значениями с.к.о. геля, не содержащего наночастицы (весовая концентрация 0%). Этот эффект можно объяснить более однородной по плотности структурой феррогеля с наночастицами по сравнению с феррогелями с микрочастицами. Феррогель с наночастицами демонстрирует малую экзогенность, на экране внутреннее пространство геля черного цвета и яркость изображения полностью совпадает с яркостью фона (вода в кювете).

Поскольку плотность феррогеля больше плотности воды, ультразвуковые волны отражаются от поверхности гель-вода, что увеличивает яркость изображения, где проходит граница между поверхностью геля и водой. Значение максимальной яркости на поверхности геля возрастает с увеличением весовой концентрации частиц. Для феррогелей с наночастицами по сравнению с феррогелями с микрочастицами наблюдается достоверное увеличение максимальной яркости на границе гель-вода. Это говорит о большей интенсивности регистрируемого эхосигнала и может быть связано с тем, что поверхность феррогеля содержащего микрочастицы более неровная.

Размер микрочастиц больше, чем средний размер ячейки аналогичного геля, не содержащего микрочастицы. Это приводит к тому, что встроенные в ячейку микрочастицы растягивают ее, заставляя цепи полимера максимально разворачиваться. Вследствие этого поверхность геля имеет «бугорки» - ячейки с микрочастицами. Поэтому наблюдается диффузионное рассеяние ультразвука на поверхности феррогеля, что приводит к уменьшению числа волн, отраженных строго в обратном направлении к датчику. Поверхность феррогелей с наночастицами более гладкая, поэтому интенсивность эхосигнала возрастает.

Выводы:

1. Феррогели с микрочастицами оксида железа имеют существенно большую экзогенность, чем магнитные композиты, наполненные наночастицами.
2. Наибольшую яркость изображения на границе раздела гель-вода имеет феррогели содержащие наночастицы по сравнению с феррогелями с микрочастицами.

Список литературы:

1. Li Y. B. Magnetic Hydrogels and their potential biomedical applications/Li Y., Huang G., Zhang X., Li B.// Adv. Func. Materials. - 2013. - №23. - P. 660-672.

2. Blyakhman F.A. Polyacrylamide ferrogels with embedded maghemite nanoparticles for biomedical engineering / Blyakhman F.A., Safronov A.P., Makeyev O.G., Larrañaga A. // *Results in Physics*. - 2017. - №7. - P. 3624–3633.

3. Blyakhman F.A. The contribution of magnetic nanoparticles to ferrogel biophysical properties / Blyakhman F.A., Safronov A.P., Orue I., Kurlyandskaya G.V. // *Nanomaterials*. - 2019. - №9. - 232.

4. Safronov A.P. Polyacrylamide ferrogels with magnetite or strontium hexaferrite: next step in the development of soft biomimetic matter for biosensor applications / Safronov A.P., Lotfollahi Z., Larranaga V.A., Fernandez Armas S. // *Sensors*. - 2018. - №18. - 257.

5. Blyakhman F.A. Ferrogels ultrasonography for biomedical applications / Blyakhman F.A., Sokolov S.Yu, Dinislamova O.A., Shklyar T.F. // *Sensors*. - 2019. - №19. - 3959.

УДК 620.3

**Мельников Г.А.¹, Сосян Д.А.^{2,3}, Мелкозеров Д.А.^{2,3}, Бляхман Ф.А.^{2,3},
Курляндская Г.В.¹**

**ПРОЕКТИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА ДЛЯ СОЗДАНИЯ
СРЕДСТВ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ
ФЕРРОГЕЛЕЙ**

¹Кафедра магнетизма и магнитных наноматериалов
Уральский федеральный университет
Екатеринбург, Российская Федерация

²Кафедра физики конденсированного состояния и наноразмерных систем
Уральский федеральный университет
Екатеринбург, Российская Федерация
Отдел биомедицинской физики и инженерии

³Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Melnikov G.Yu.¹, Sosyan D.A.^{2,3}, Melkozerov D.I.^{2,3}, Blyakhman F.A.^{2,3},
Kurlyandskaya G.V.¹**

**DESIGNING OF EXPERIMENT FOR DEVELOPMENT OF FERROGELS-
BASED TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS**

¹Department of Magnetism and Magnetic Nanomaterials
Ural Federal University
Yekaterinburg, Russian Federation

²Department of Condensed Matter Physics and Nanoscale Systems
Ural Federal University
Yekaterinburg, Russian Federation

³Department of biomedical physics and engineering
Ural State Medical University