

Г. Й. Лавренчук<sup>1</sup>, Ю. Б. Шевченко<sup>2</sup>, А. Л. Петрановська<sup>3</sup>,  
Е. В. Пилипчук<sup>3</sup>, І. В. Козловська<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», Київ

<sup>2</sup> Інститут ядерних досліджень НАН України, Київ

<sup>3</sup> Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України, Київ

## ВПЛИВ НАНОРОЗМІРНИХ МАГНІТОЧУТЛИВИХ КОМПОЗИТІВ, ЩО МІСТЯТЬ <sup>157</sup>Gd, НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ КЛІТИН IN VITRO

Проведено експериментальне дослідження модифікуючого впливу магнітокерованих наноконкомпозитів, що містили <sup>157</sup>Gd, на морфофункціональні характеристики клітин у тест-системі культури клітин лінії L<sub>929</sub>. Установлено, що магнітокеровані наноконкомпозити з гадолінієм, модифіковані діетилентриамінпентаоцтовою кислотою та мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою, мали більшу біосумісність до клітин: інкубація клітин з такими нейтронозахватними агентами в досліджуваному діапазоні концентрацій не проявляла токсичності, окрім максимальних концентрацій, водночас зменшувала адгезивні властивості клітин. Для всіх наноконкомпозитів спостерігали зменшення мітотичної активності на тлі контрольної щільності популяції клітин, що може свідчити про синхронізацію клітинного поділу. Виявлено, що стабілізований олеатом натрію ферит викликав деструктивні зміни в культурі клітин тільки за концентрації 500 мкг/мл, проте зменшував мітотичну активність в культурі клітин у 3 - 5 разів у всьому діапазоні концентрацій. Показано, що магнітокеровані наноконкомпозити в тій чи іншій мірі індукували апоптоз у культурі клітин залежно від концентрації реагенту.

*Ключові слова:* нейтронозахватна терапія, магнітокеровані наноконкомпозити, проліферація, апоптоз.

### Вступ

Магнітні однодомні частинки, зокрема наночастинки магнетиту, широко застосовують в якості рентгеноконтрастних, сорбційних і транспортних засобів, а також для магнітної гіпертермії. Особливо актуальними є роботи в області діагностики і терапії онкозахворювань. Фіксація і депонування носіїв лікарських препаратів магнітним полем в області пухлини [1 - 5] дає змогу значно зменшити їхню загальну терапевтичну дозу, а використання локальної гіпертермії дозволяє проводити терапію онкозахворювань без застосування хімічних препаратів. Магнетит характеризується низькою токсичністю, високим рівнем мутагенної безпеки, відсутністю негативних реакцій організму при внутрішньовенних, внутрішньоартеріальних та внутрішньом'язових уведеннях магніточутливого колоїду [6]. Крім того, на основі нанодисперсного магнетиту можуть бути синтезовані магнітокеровані композитні терапевтичні агенти для нейтронозахватної терапії (НЗТ) [7, 8]. Присутність гадолінію в препаратах дозволяє поєднувати НЗТ пухлин і МРТ-діагностику. Тому отримання гадолінійвмісних наноконкомпозитів на основі нанорозмірного магнетиту як перспективного засобу для комбінованої діагностики в МРТ і селективного накопичення <sup>157</sup>Gd на тканинному рівні для використання в нейтронозахватній терапії є важливим і актуальним.

Мета роботи: дослідити морфофункціональні властивості клітин лінії L<sub>929</sub> при дії магнітокерованих наноконкомпозитів, що містили <sup>157</sup>Gd.

### Матеріали та методи

Експериментальні дослідження виконані на культурі клітин лінії L<sub>929</sub> (NCTC-clone 929, Clone of strain L) [9]. Культивування клітин здійснювали у поживному середовищі такого складу: RPMI-1640 (90 %), ембріональна теляча сироватка (10 %) та антибіотики згідно зі стандартними методами роботи з клітинними штамами [10]. Клітини вирощували при постійній температурі 37 °C на покривних скельцях розмірами 16 × 8 мм, що знаходилися на дні скляних пляшечок, до конфлюентного стану моношару (1 - 6 діб).

Досліджувались наноконкомпозити на основі магнетиту, модифікованого функціональними аміногрупами, хімічно закріпленими, діетилентриамінпентаоцтовою кислотою (ДТПК) і гадолінієм (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/γ-АПС/ДТПК-Gd) – це реагент 1. У реагента 2 проведено модифікацію поверхні мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою (ДМСК) (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/ДМСК-Gd), яка зв'язується з гідроксильною групою поверхні магнетиту; гадоліній адсорбували з розчину сульфату гадолінію. Реагентом 3 слугувала магнітна речовина Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> з олеатом натрію. Методами рентгеноструктурного аналізу, рентгенівської фотоелектронної спектроскопії, електронної мікроскопії колоїди

охарактеризовані як полідисперсії, які складаються з частинок розмірами від 2 до 22 нм (при максимальному вмісті фракції ~ 7,5 нм). Усі нейтрозахватні агенти (НЗА) додавали в культуральне середовище через 24 год після посадки клітин (щоб вони не впливали на адгезію та розпластання клітин на скляній підложці) у кінцевих концентраціях 0,005; 0,05; 0,5; 5; 50 та 500 мкг/мл. Культивування клітин у присутності НЗА здійснювали упродовж 5 діб. Морфофункціональні характеристики культури клітин оцінювали в різні терміни культивування клітин за загальноприйнятими показниками життєздатності: проліферативна та мітотична активність і кількість гігантських багатоядерних клітин. Проліферативну активність клітин оцінювали за кінетикою росту. Під оптичним мікроскопом «Axioscop» (West Germany) при збільшенні у 1000 разів у межах сітки підраховували загальну кількість клітин, кількість мітозів і кількість гігантських багатоядерних (два і більше ядер) клітин. Мітотичний індекс та індекс полікаріоцитів розраховувалися на 1000 клітин (%). У тих же культурах клітин, в яких досліджували проліферативну та мітотичну активність, визнача-

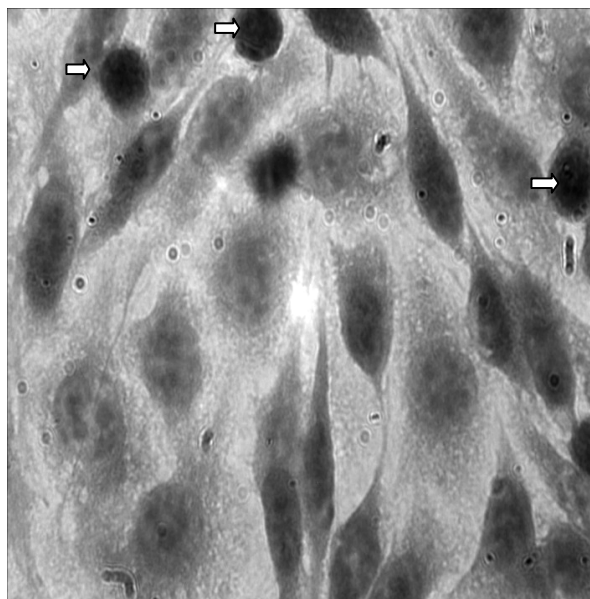
ли кількість апоптотичних клітин на протоковому цитофлюориметрі FACStar Plus фірми «Becton Dickinson» (США).

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами з використанням t-критерію Стьюдента та за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та Biostat.

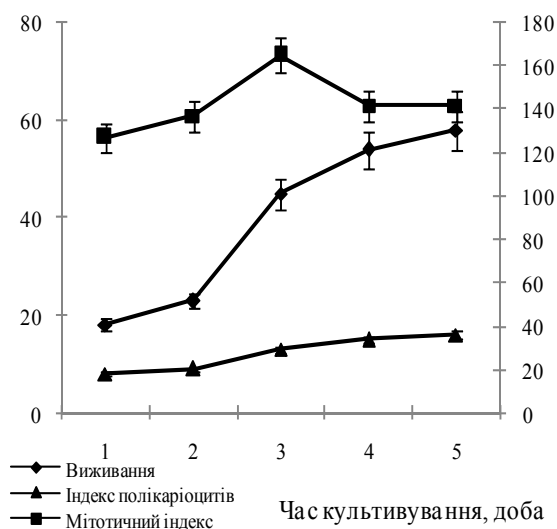
При виконанні експериментальних досліджень було проаналізовано 425 препаратів культур клітин.

### Результати досліджень та їхнє обговорення

Для вивчення ефектів у клітинах без впливів нейроендокринної системи організму використали модель культури перещеплюваних клітин лінії L<sub>929</sub>. У контролі (рис. 1, а) клітини утворювали щільний моношар з типових фібробластоподібних клітин веретеноподібної або полігональної форми. Більшість клітин мала два відростки. Цитоплазмі цих клітин притаманні світлі вакуолі та маленькі гранули. Ядра клітин відносно великі, зустрічалися окремі двоядерні, а також гіперхромні клітини. У полі зору спостерігали 2 - 5 клітин на стадії поділу.



а



б

Рис. 1. Культура трансформованих фібробластів лінії L<sub>929</sub> на 5-ту добу культивування в контролі (а). Клітини переважно полігональної та веретеноподібної форми. Цитоплазма клітин щільна, у деяких клітинах – слабо-вакуолізована. Ядра клітин округло-овальні, мають центральне положення з чітко вираженими ядерцями. У полі зору значна кількість мітотичних клітин, які позначені білими стрілками. Пофарбування гематоксилін-еозином. Збільшення на 1000. Кінетика показників життєздатності (проліферативна, мітотична активність та кількість гігантських багатоядерних клітин) інтактної (контрольної) культури клітин лінії L<sub>929</sub> (б). По осі ординат зліва – кількість клітин на площі препарату 0,05 мм<sup>2</sup> (вживання) та індекс полікаріоцитів, %; справа – мітотичний індекс, %;

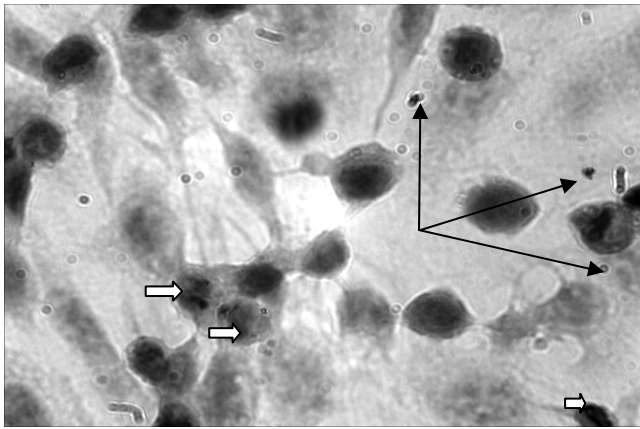
Дослідження кінетики росту контрольних культур клітин (див. рис. 1, б) показало, що для них характерне збільшення проліферативної активності протягом 1 - 4 діб культивування (фаза логарифмічного росту) з поступовим виходом на

плато на 5 - 6-ту добу (фаза стаціонарного росту). У ці терміни щільність моношару клітин досить висока. Максимум мітотичної активності спостерігався на 3-тю добу культивування. У подальшому мітотичний індекс зменшувався за ра-

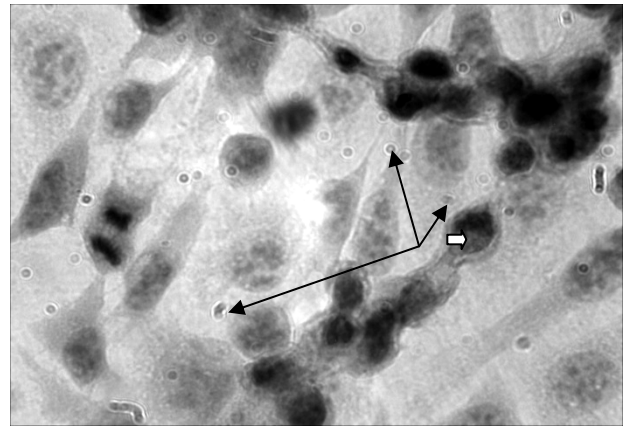
хунок контактного інгібування мітозу та конфлюентного стану культури клітин. Індекс гігантських полікаріоцитів в контролі становив 8 - 17 %.

Таким чином, асинхронна перещеплювана культура клітин лінії L<sub>929</sub> завдяки доступності, лег-

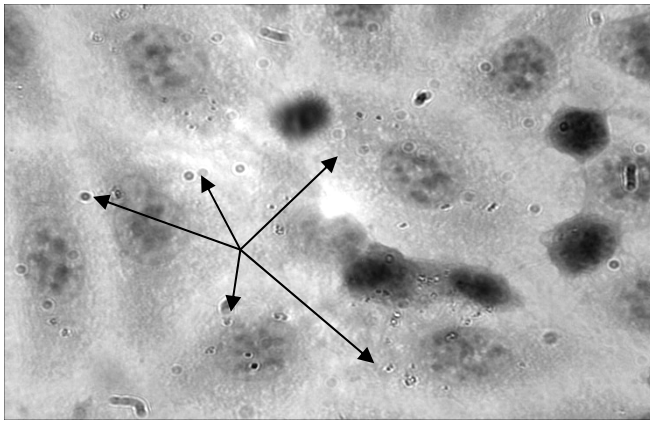
кості в культивуванні та відтворюваності результатів може бути адекватною моделлю для експериментальних досліджень показників її виживання та життєздатності при дії на неї чинників різної природи.



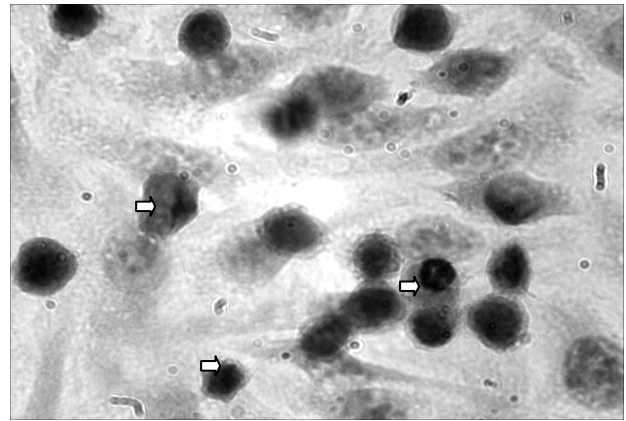
а



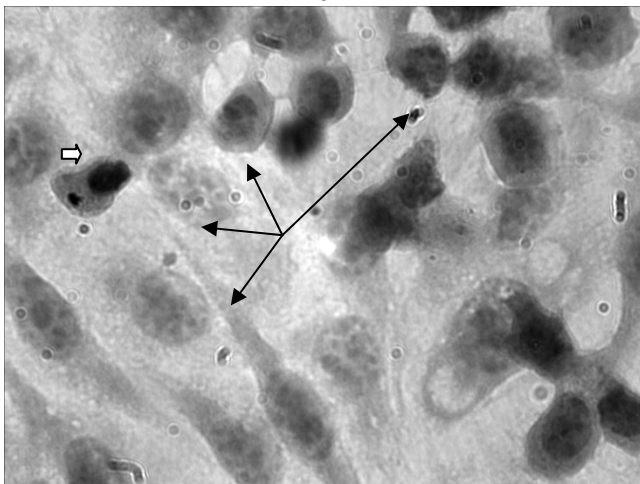
б



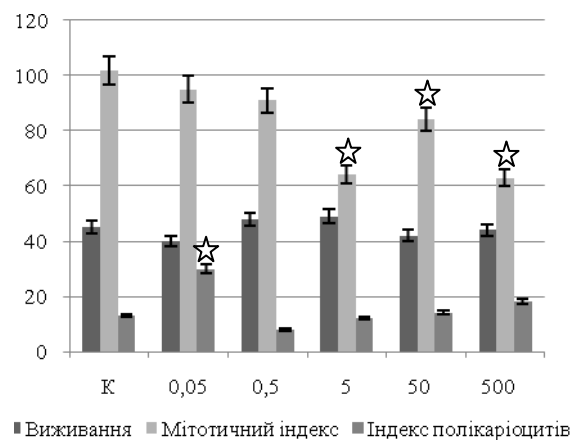
в



г



д



е

Рис. 2. Морфофункціональні характеристики культури клітин лінії L<sub>929</sub> на 5-ту добу при інкубації з НЗА (реагент 1) у концентраціях 0,05 мкг/мл (а), 0,5 мкг/мл (б), 5 мкг/мл (в) 50 мкг/мл (г) та 500 мкг/мл (д). Білими стрілками позначено апоптотичні клітини, чорними – частинки НЗА. Пофарбування гематоксилін-еозином. Збільшення на 1000. Залежність показників життєздатності клітин лінії L<sub>929</sub> від концентрації реагенту 1 (е). По осі ординат – кількість клітин на площі препарату 0,05 мм<sup>2</sup> (виживання), мітотичний індекс, %; індекс полікаріоцитів, %. По осі абсцис – концентрація НЗА, мкг/мл. ☆ – відмінності достовірні у порівнянні з контролем,  $p < 0,05$ .

При інкубації клітин з гадолінійвмісним наноккомпозитом, синтезованим на основі фериту та модифікованим  $\gamma$ -АПС та ДТПК – реагентом 1 не виявлено статистично достовірних змін проліферативної та мітотичної активності в культурі клітин лінії L<sub>929</sub> (рис. 2). Морфологічно структура клітинної культури була подібна до контролю: веретеновидні та полігональні клітини з цен-

трально розміщеними ядрами. Цитоплазма клітин мала сітчасту структуру. У міжклітинному просторі й у цитоплазмі деяких клітин помітно багато дрібних часток, які, імовірно, є наночастинками. За найменшої концентрації спостерігали підвищену в 1,5 рази кількість полікаріоцитів. Зустрічались апоптотичні клітини.

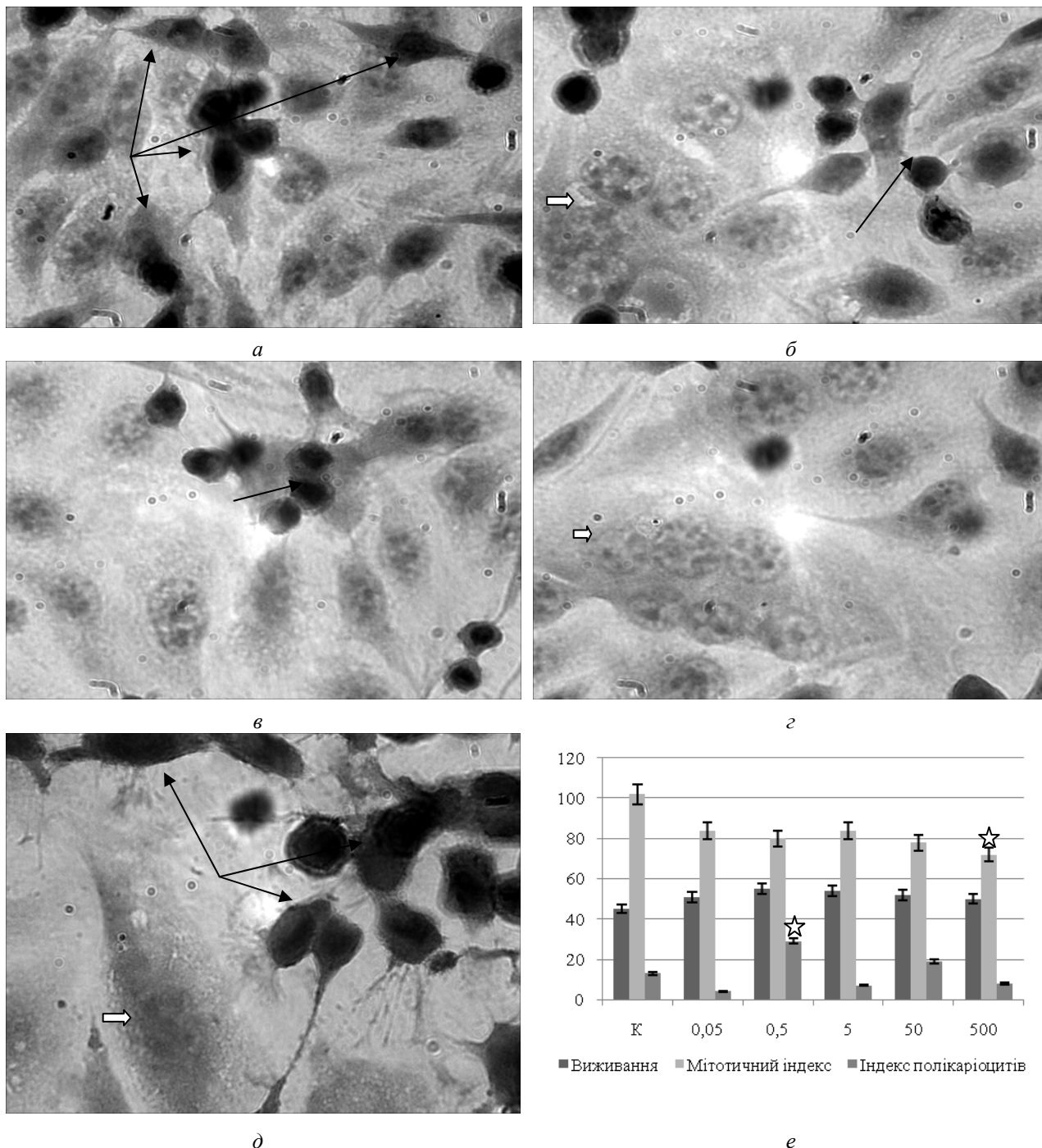
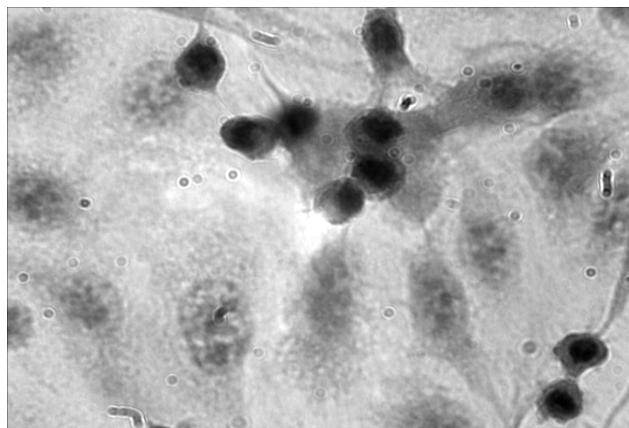


Рис. 3. Морфофункціональні характеристики культури клітин лінії L<sub>929</sub> на 5-ту добу при інкубації з НЗА (реагент 2) у концентраціях 0,05 мкг/мл (а), 0,5 мкг/мл (б), 5 мкг/мл (в) 50 мкг/мл (г) та 500 мкг/мл (д). Білими стрілками позначено полікаріоцити, чорними – нашарування клітин з меншою адгезивною здатністю. Пофарбування гематоксилін-еозином. Збільшення на 1000. Концентраційна залежність морфофункціональних характеристик культури клітин лінії L<sub>929</sub> на 5-ту добу в контролі (К) та при інкубації з НЗА (реагент 2) (е). По осі ординат – кількість клітин на площі препарату 0,05 мм<sup>2</sup> (виживання), мітотичний індекс, %; індекс полікаріоцитів, %. По осі абсцис – концентрація НЗА, мкг/мл. ☆ – відмінності достовірні у порівнянні з контролем,  $p < 0,05$ .

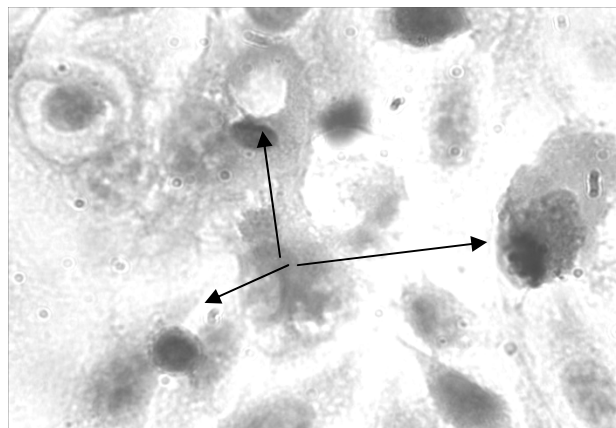


Культивування клітин у присутності реагента 2 (гадолінійвмісний ферит, модифікований ДМСК) теж не викликало істотних деструктивних змін у культурі (рис. 3). Спостерігали щільний рівномірний моношар клітин та досить багато клітин на різних стадіях поділу. Слід відзначити, що полікаріоти мали 4 - 6 і більше ядер проти 2 - 3 у

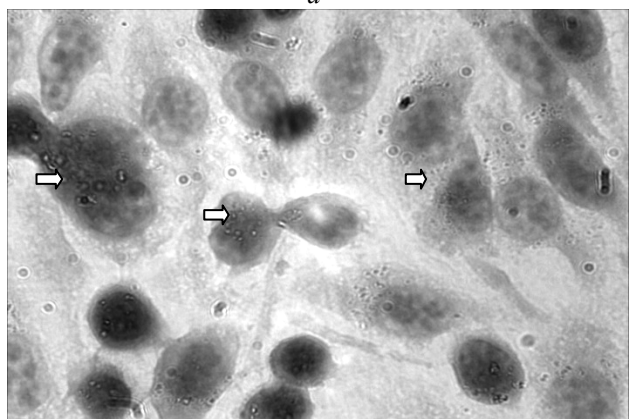
контролі. За всіх досліджуваних концентрацій відзначили деяке підвищення кількості клітин на площі препарату за рахунок ослаблення адгезивних властивостей клітин. Водночас інкубація клітин з НЗА в дозах 0,5 та 5 мкг/мл призвела до підвищення кількості гігантських багатоядерних клітин, що видно на рис. 3, б та г.



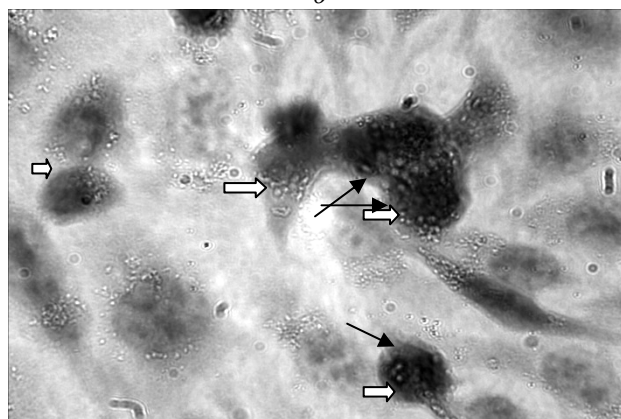
а



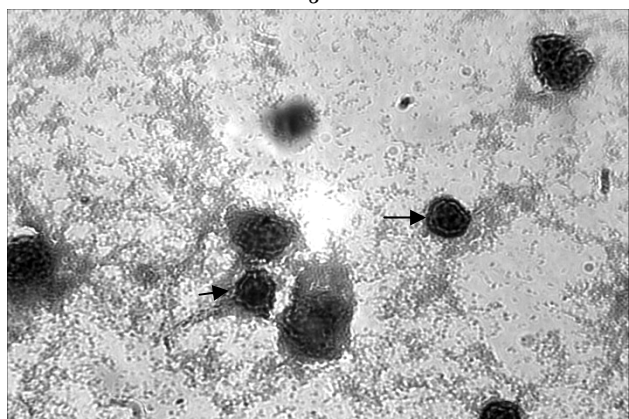
б



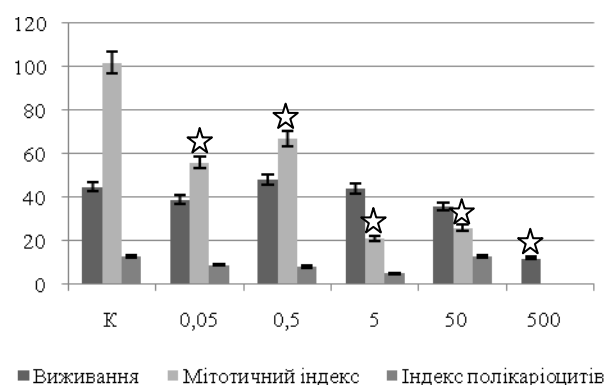
в



г



д



е

Рис. 4. Морфофункціональні характеристики культури клітин лінії L<sub>929</sub> на 5-ту добу при інкубації з реагентом 3 у концентраціях 0,05 мкг/мл (а), 0,5 мкг/мл (б), 5 мкг/мл (в) 50 мкг/мл (г) та 500 мкг/мл (д). Білими стрілками показано розміщення субстанції в клітинах, чорними – апоптотичні клітини. Пофарбування гематоксилін-еозином. Збільшення на 1000. Концентраційна залежність (е) морфофункціональних характеристик культури клітин лінії L<sub>929</sub> на 5-ту добу в контролі (К) та при інкубації з реагентом 3. По осі ординат – кількість клітин на площі препарату 0,05 мм<sup>2</sup> (вживання), мітотичний індекс, %; індекс полікаріоцитів, %. По осі абсцис – концентрація НЗА, мкг/мл. ☆ – відмінності достовірні у порівнянні з контролем,  $p < 0,05$ .

Значно істотніші порушення в клітинах *in vitro* викликала магнітна речовина, модифікована олеатом натрію – реагент 3 (рис. 4), особливо за концентрації 500 мкг/мл: спостерігали деградацію клітинного моношару, відсутність мітозів та полікаріоцитів. За менших концентрацій спостерігали зміну форми клітин: з'явилися округлі та овальні клітини, змінилось ядерно-цитоплазматичне співвідношення – зменшився об'єм цитоплазми. На разі слід відзначити, що зменшення мітотичної активності у 2 - 5 разів спостерігали за концентрацій 0,05 - 50 мкг/мл. Очевидно, що попадання наноконцентрату в клітину інгібує поділ клітин та, імовірно, індукуює апоптоз.

Таким чином, аналіз морфофункціональних характеристик клітин у культурі, яку обрали в якості пухлинного росту, за умов впливу магнітокерованих наноконцентратів з різною структурою (реагенти 1 - 3) у широкому діапазоні концентрацій показав, що всі досліджувані субстанції, попадаючи в клітину, більшою чи меншою мірою змінюють певні характеристики культури клітин: викликають інтерфазну чи репродуктивну загибель клітин, пригнічують або підвищують мітотичну активність, індукують утворення атипових клітин, послаблюють адгезивні властивості клітин.

Відомо, що апоптоз відбувається за фізіологічних умов, це – контрольований процес, спрямований на підтримання гомеостазу тканин. Апоп-

тоз ініціюється при дії екстремальних факторів, таких як іонізуюча радіація, а також під впливом таких сполук, як оксиданти та радіоміметики антиканцерогенної дії [11, 12]. У цьому випадку роль апоптозу в підтриманні гомеостазу тканин є менш вираженою, однак припускається, що першочергового значення набуває селективне видалення клітин, виживання яких загрозливе для цілого організму.

Дослідження біохімічних механізмів апоптозу на молекулярному рівні показало, що радіація не стільки пригнічує проліферацію клітин, скільки селективно діє на експресію певних генів, так званих генів ранньої відповіді, які відповідають за синтез онкогенів, цитокінів, кіназ та інших регуляторів проведення сигналів у клітині, а також білків, що регулюють проходження клітинного циклу та розвиток апоптозу [12]. Щодо індукції апоптозу досліджуваними НЗА даних у літературі не виявлено.

Результати експериментальних досліджень показали, що магнітокеровані наноконцентрати, які містили НЗА ( $^{157}\text{Gd}$ ), у тій чи іншій мірі індукували апоптоз у культурі клітин (рис. 5) залежно від концентрації реагенту: підвищення концентрації НЗА викликало збільшення кількості апоптотичних клітин, за винятком реагенту 1 (ферит модифікований  $\gamma$ -АПС та ДТПК), найвища концентрація якого не підвищувала апоптоз в культурі клітин порівняно з контролем.

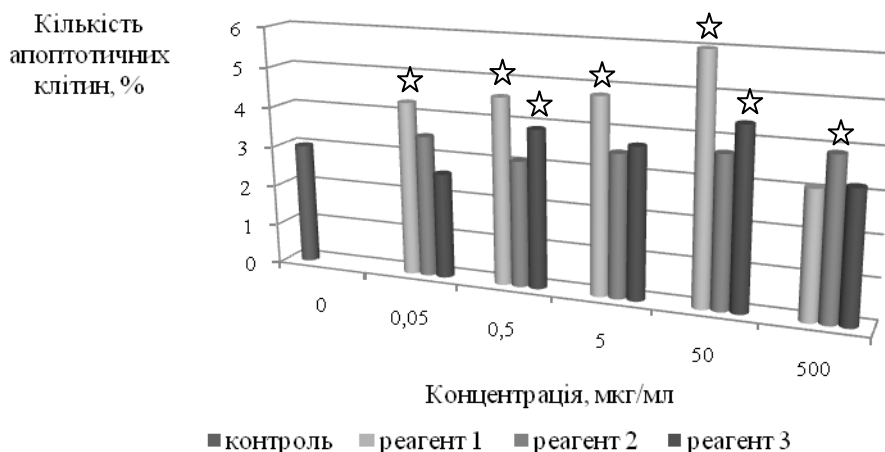


Рис. 5. Апоптоз у культурі клітин лінії  $L_{929}$  на 5-ту добу культивування з реагентами 1 - 3 в різних концентраціях. ☆ – відмінності достовірні у порівнянні з контролем,  $p < 0,05$ .

Для реагенту 1 за найнижчої концентрації спостерігали найвищу кількість апоптотичних клітин: майже в 2 рази порівняно з контролем; з підвищенням концентрації рівень апоптозу в культурі дещо спадав і за найвищої концентрації дорівнював контрольним показникам. Слід окремо звернути увагу на рівень апоптозу при інкубації клітин з магнітною речовиною (реагент 3), яка в структурі не мала гадолінію чи бору:

у найвищій та найнижчій концентраціях при інкубації з клітинами кількість апоптотичних клітин не відрізнялась від контрольних показників, але за концентрацій у межах 0,5 - 50 мкг/мл його рівень був підвищений. Тенденцію до підвищення можна констатувати і для реагенту 2 в досліджуваному діапазоні концентрацій (0,005 - 500 мкг/мл).

## Висновки

1. Проведено експериментальне дослідження модифікуючого впливу магнітокерованих наноконкомпозитів, що містили  $^{157}\text{Gd}$ , на морфофункціональні характеристики клітин у тест-системі культури клітин лінії L<sub>929</sub>, встановлено характер та особливості їхньої дії.

2. Магнітокеровані наноконкомпозити з гадолінієм, модифіковані ДТПК та ДМСК, мали більшу біосумісність до клітин: інкубація клітин з такими НЗА в досліджуваному діапазоні концентрацій не проявляла токсичності, окрім максимальних концентрацій, водночас зменшувала адгезивні властивості клітин. Для всіх наноконкомпозитів спостерігали зменшення мітотичної активності на тлі контрольної щільності популяції клітин, що може свідчити про синхронізацію клітинного поділу.

3. Стабілізований олеатом натрію ферит викликав деструктивні зміни в культурі клітин тільки за концентрації 500 мкг/мл, проте зменшував мітотичну активність у культурі клітин у 3 - 5 разів у всьому діапазоні концентрацій.

4. Магнітокеровані наноконкомпозити індукували апоптоз у культурі клітин залежно від концентрації реагенту: при збільшенні концентрації реагентів 1 та 3 апоптоз статистично достовірно підвищувався, а для реагенту 2 спостерігали тільки тенденцію до підвищення.

5. Найбільш перспективним для подальших досліджень є наноконкомпозит на основі магнетиту, модифікованого функціональними аміногрупами, хімічно закріпленими ДТПК і гадолінієм ( $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС/ДТПК-Gd}$ ) – реагент 1.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства* / С. П. Губин, Ю. А. Кокшаров, Г. Б. Хомутов, Г. Ю. Юрков // *Успехи химии*. - 2005. - Т. 74, № 4. - С. 539 - 574.
2. Пул Ч., Оуэнс Ф. *Нанотехнологии*. - М.: Техносфера, 2004. - 327 с.
3. Гусев А.И. *Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии*. - М.: Физматлит, 2005. - 410 с.
4. *Наноконкомпозиты* медико-биологического назначения на основе ультрадисперсного магнетита / А. П. Шпак, П. П. Горбик, В. Ф. Чехун и др. // *Физикохимия наноматериалов и супрамолекулярных структур* / Под ред. А. П. Шпака и П. П. Горбика. - К.: Наук. думка, 2007. - Т. 1. - С. 45 - 87.
5. *Можливість використання магнітних наночастинок як засобів транспорту і утримання лікарських препаратів в організмі* / Л. Г. Гречко, П. П. Горбик, Л. Б. Лерман, О. О. Чуйко // *Доп. НАН України*. - 2006. - № 2. - С. 181 - 185.
6. *Превращение частиц ультрадисперсного порошка железа в организме* / Т. А. Байтукалов, Н. Н. Глущенко, И. П. Ольховская и др. // *Тр. 11 Междунар. Плесской конференции по магнитным жидкостям*. - Иваново, 2004. - С. 276 - 280.
7. *The Creation of Magnetite Based, Neutron Capture Nanocomposites* / E. V. Pilipchuk, V. M. Mischenko, A. L. Petranovska // *Abstracts Book of Int. Symposium "Modern Problems of Surface Chemistry and Physics"* (May, 2010). - P. 502 - 503.
8. *Size Controlled Magnetite Nanoparticles and Their Drug Loading Ability* / C. V. Thach, N. H. Hai, N. Chau // *Journal of the Korean Physical Society*. - 2008. - Vol. 52, No. 5. - P. 1332 - 1335.
9. *L-929 (NCTC-clone929, CloneofstrainL) (Connective tissue, mouse)* (21 грудня 2009). Режим доступу: <http://www.viomed.com/services/product/1929.htm>.
10. *Животная клетка в культуре (Методы и применение в биотехнологии)* / Под общ. ред. проф. Л. П. Дьяконова. - М.: Спутник+, 2009. - 656 с.
11. *Владимирская Е.Б.* Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2002. - № 11. - С. 25 - 32.
12. *Матышевская О.П.* Биохимические аспекты вызванного радиацией апоптоза // *Укр. биохим. журн.* - 1998. - Т. 70, № 5. - С. 15 - 29.

Г. И. Лавренчук<sup>1</sup>, Ю. Б. Шевченко<sup>2</sup>, А. Л. Петрановская<sup>3</sup>,  
Е. В. Пилипчук<sup>3</sup>, И. В. Козловская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Институт ядерных исследований НАН Украины, Киев

<sup>3</sup> Институт химии поверхности им. А. А. Чуйко НАН Украины, Киев

ВЛИЯНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИТОВ, СОДЕРЖАЩИХ  $^{157}\text{Gd}$ , НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК IN VITRO

Проведено експериментальне дослідження модифікуючого впливу магнітокерованих наноконкомпозитів, що містили  $^{157}\text{Gd}$ , на морфофункціональні характеристики клітин у тест-системі культури клітин лінії L<sub>929</sub>. Установлено, що магнітокеровані наноконкомпозити з гадолінієм, модифіковані діетилендіамінпентауксусною кислотою та мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою, мали більшу біосумісність до клітин: інкубація клітин з такими нейтронозахватними агентами в досліджуваному діапазоні концентрацій не оказувала токсичного впливу, крім максимальних концентрацій, однак зменшувала адгезив-

ные свойства клеток. Для всех наноконкомпозитов наблюдали снижение митотической активности на фоне контрольной плотности популяции клеток, что может свидетельствовать о синхронизации клеточного деления. Выявлено, что стабилизированный олеатом натрия феррит вызывал деструктивные изменения в культуре клеток только при концентрации 500 мкг/мл, однако уменьшал митотическую активность в культуре клеток в 3 - 5 раз в исследуемом диапазоне концентраций. Показано, что магнитоуправляемые наноконкомпозиты в той или иной степени индуцировали апоптоз в культуре клеток в зависимости от концентрации реагента.

*Ключевые слова:* нейтронозахватной терапия, магнитоуправляемые наноконкомпозиты, пролиферация, апоптоз.

**H. I. Lavrenchuk<sup>1</sup>, Yu. B. Shevchenko<sup>2</sup>, A. L. Petranovs'ka<sup>3</sup>, E. V. Pylypchuk<sup>3</sup>, I. V. Kozlovs'ka<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>SI "National Research Center for Radiation Medicine NAMS of Ukraine", Kyiv

<sup>2</sup>Institute for Nuclear Research, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup>O. O. Chuyko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

### **IMPACT OF <sup>157</sup>Gd CONTAINING NANOSCALE MAGNETOSENSITIVE COMPOSITES ON MORFOFUNCTIONAL PROPERTIES OF CELLS IN VITRO**

Modifying effect of magnet driven nanocomposites containing <sup>157</sup>Gd upon morpho-functional properties of cells was studied in the test system of L929 cell line culture. Modified with DTPA and DMSA magnet driven Gadolinium containing nanocomposites were found to have better cell biocompatibility: cells incubation with these NCA showed no toxicity in studied concentrations range, except the largest ones, at the same time decreasing adhesive properties of the cells. Decrease of mitotic activity along with preservation of control cell population density suggests synchronization of cell division was observed. Oleate sodium stabilized ferrite was found to cause destructive changes in the cell culture only at the concentration of 500 µg/ml, however it decreased mitotic activity in the cell culture by 3 to 5 times in the whole concentrations range. Magnet driven nanocomposites were shown to induct apoptosis in cell culture the extent of which depended upon agent concentration.

*Keywords:* neutron capture therapy, magnet driven nanocomposites, proliferation, apoptosis.

#### REFERENCES

1. *Gubin S.P., Koksharov Yu.A., Khomutov G.B., Yurkov G.Yu.* // *Uspekhi khimii.* - 2005. - Vol. 74, No. 4. - P. 539 - 574. (Rus)
2. *Pul Ch., Ouens F.* *Nanotechnology.* - M.: Tekhnosfera, 2004. - 327 p. (Rus)
3. *Gusev A.I.* *Nanomaterials, nanostructures, nanotechnology.* - M.: Fizmatlit, 2005. - 410 p. (Rus)
4. *Nanocomposites of medical and biological purposes on the basis of ultrafine magnetite / A. P. Shpak, P. P. Gorbik, V. F. Chekhun i dr.* // *Physical and chemistry of nanomaterials and supramolecular structures / Ed. by A. P. Shpaka, P. P. Gorbika.* - Kyiv: Nauk. dumka, 2007. - Vol. 1. - P. 45 - 87. (Rus)
5. *Grechko L.G., Gorbik P.P., Lerman L.B., Chujko O.O.* // *Dop. NAN Ukrayiny.* - 2006. - No. 2. - P. 181 - 185. (Ukr)
6. *Transformation of ultrafine iron powder particles in the body / T. A. Bajtukalov, N. N. Glushchenko, I. P. Ol'khovskaya et al.* // *Proc. of the 11-th Int. Plesskoj Conf.on Magnetic Fluids.* - Ivanovo, 2004. - P. 276 - 280. (Rus)
7. *The Creation of Magnetite Based, Neutron Capture Nanocomposites / E. V. Pilipchuk, V. M. Mischenko, A. L. Petranovska* // *Abstracts Book of Int. Symposium "Modern Problems of Surface Chemistry and Physics"* (May, 2010). - P. 502 - 503.
8. *Size Controlled Magnetite Nanoparticles and Their Drug Loading Ability / C. V. Thach, N. H. Hai, N. Chau* // *Journal of the Korean Physical Society.* - 2008. - Vol. 52, No. 5. - P. 1332 - 1335.
9. *L-929 (NCTC-klone929, CloneofstrainL) (Connective tissue, mouse) (21 December 2009)* // <http://www.viomed.com/services/product/l929.htm>.
10. *Animal cell in culture (Methods and application in biotechnology) / Ed. by L. P. D'yakonova.* - M.: Sputnik+, 2009. - 656 p. (Rus)
11. *Vladimirskaya E.B.* // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* - 2002. - No. 11. - P. 25 - 32. (Rus)
12. *Matyshevskaya O.P.* // *Ukr. biokhim. zhurn.* - 1998. - Vol. 70, No. 5. - P. 15 - 29. (Rus)

Надійшла 07.04.2014

Received 07.04.2014