БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖУРНАЛ
БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА

ХИМИЯ

JOURNAL
OF THE BELARUSIAN STATE UNIVERSITY

CHEMISTRY

1

2017

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖУРНАЛ
БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ХИМИЯ

JOURNAL
OF THE BELARUSIAN STATE UNIVERSITY

CHEMISTRY

Издается с января 1969 г.
(до 2017 г. – под названием «Вестник БГУ.
Серия 2, Химия. Биология. География»)

Выходит один раз в полугодие

1 **2017**

МИНСК
БГУ

УДК 544.163'165:541.67:541.451:615.84:537.622:544.77

ЯДЕРНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ РЕЛАКСАЦИОННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПОЗИТНЫХ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ / ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНАЯ ОБОЛОЧКА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

***Т. Г. ШУТОВА*[1)], *В. В. ПАНЬКОВ*[2)], *К. С. ЛИВОНОВИЧ*[1)], *Д. А. КОТИКОВ*[2)], *Е. Г. ПЕТРОВА*[2)], *В. О. НАТАРОВ*[2)], *Ю. В. БОГАЧЕВ*[3)], *А. В. НИКИТИНА*[3)], *А. А. КОСТИНА*[3)], *В. А. САБИТОВА*[3)]**

[1)]*Институт химии новых материалов НАН Беларуси, ул. Ф. Скорины, 36, 220141, г. Минск, Республика Беларусь*
[2)]*Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь*
[3)]*Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), ул. проф. Попова, 5, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия*

Исследована ядерная магнитно-резонансная релаксация протонов водных растворов наночастиц ферритов $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$, на поверхности которых адсорбирован поли(диаллилдиметиламмоний хлорид). Показано, что поперечная релаксационная эффективность r_2 значительно выше продольной релаксационной эффективности r_1 и зависит от состава и способа синтеза феррита. Установлено, что при сравнимых размерах наночастицы

Образец цитирования:
Шутова Т. Г., Паньков В. В., Ливонович К. С., Котиков Д. А., Петрова Е. Г., Натаров В. О., Богачев Ю. В., Никитина А. В., Костина А. А., Сабитова В. А. Ядерная магнитно-резонансная релаксационная эффективность композитных магнитных наночастиц $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ / полиэлектролитная оболочка для медицинской диагностики // Журн. Белорус. гос. ун-та. Химия. 2017. № 1. С. 10–15.

For citation:
Shutava T. G., Pankov V. V., Livanovich K. S., Kotsikau D. A., Petrova E. G., Natarov V. O., Bogachev Y. V., Nikitina A. V., Kostina A. A., Sabitova V. A. Nuclear magnetic resonance relaxation efficiency of composite magnetic nanoparticles $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ / polyelectrolyte shell for medical diagnostics. *J. Belarus. State Univ. Chem.* 2017. No. 1. P. 10–15 (in Russ.).

Авторы:
Татьяна Геннадьевна Шутова – кандидат химических наук; ведущий научный сотрудник.
Владимир Васильевич Паньков – доктор химических наук, профессор; заведующий кафедрой физической химии химического факультета.
Константин Сергеевич Ливонович – аспирант. Научный руководитель – Т. Г. Шутова.
Дмитрий Анатольевич Котиков – кандидат химических наук; доцент кафедры физической химии химического факультета.
Елена Геннадьевна Петрова – аспирантка кафедры физической химии химического факультета. Научный руководитель – В. В. Паньков.
Валентин Олегович Натаров – магистрант кафедры физической химии химического факультета. Научный руководитель – В. В. Паньков.
Юрий Викторович Богачев – кандидат физико-математических наук, доцент; заместитель заведующего кафедрой физики по научной работе факультета электроники.
Анастасия Валерьевна Никитина – студентка факультета информационно-измерительных и биотехнических систем. Научный руководитель – Ю. В. Богачев.
Александра Алексеевна Костина – студентка факультета информационно-измерительных и биотехнических систем. Научный руководитель – Ю. В. Богачев.
Виктория Айратовна Сабитова – студентка факультета информационно-измерительных и биотехнических систем. Научный руководитель – Ю. В. Богачев.

Authors:
Tatsiana Shutava, PhD (chemistry); leading researcher.
tshutova@yahoo.com
Vladimir Pankov, doctor of science (chemistry), full professor; head of the department of physical chemistry, faculty of chemistry.
pankov@bsu.by
Kanstantsin Livanovich, postgraduate student.
konstantin.livonovich@yandex.by
Dzmitry Kotsikau, PhD (chemistry); associate professor at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.
kotsikau@bsu.by
Elena Petrova, postgraduate student at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.
petrovaeg@bsu.by
Valentin Natarov, master's degree student at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.
val_natarov@mail.ru
Yury Bogachev, PhD (physics and mathematics), docent; deputy head of the department of physics on scientific affairs, faculty of electronics.
yu.bogachev@mail.ru
Anastasiya Nikitina, student at the faculty of information measurement and biotechnical systems.
Aleksandra Kostina, student at the faculty of information measurement and biotechnical systems.
Viktoriya Sabitova, student at the faculty of information measurement and biotechnical systems.

$Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$, синтезированные с карбонатом, обладают более высокими значениями r_2 и r_1, чем ферриты, полученные соосаждением со щелочью. Сделан вывод о том, что магнитные наночастицы, стабилизированные полиэлектролитной оболочкой, могут быть использованы при разработке негативных контрастирующих агентов для магнитно-резонансной диагностики.

Ключевые слова: магнитные наночастицы; феррит; полиэлектролитная оболочка; релаксационная эффективность; контрастирующий агент для магнитно-резонансной диагностики.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № X15MC-018).

NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE RELAXATION EFFICIENCY OF COMPOSITE MAGNETIC NANOPARTICLES $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ / POLYELECTROLYTE SHELL FOR MEDICAL DIAGNOSTICS

***T. G. SHUTAVA*[a], *V. V. PANKOV*[b], *K. S. LIVANOVICH*[a], *D. A. KOTSIKAU*[b], *E. G. PETROVA*[b], *V. O. NATAROV*[b], *Y. V. BOGACHEV*[c], *A. V. NIKITINA*[c], *A. A. KOSTINA*[c], *V. A. SABITOVA*[c]**

[a]*Institute of Chemistry of New Materials, National Academy of Science of Belarus, F. Skoriny street, 36, 220141, Minsk, Republic of Belarus*
[b]*Belarusian State University, Nezavisimosti avenue, 4, 220030, Minsk, Republic of Belarus*
[c]*Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI», Professora Popova street, 5, 197376, Saint Petersburg, Russia*
Corresponding author: tshutova@yahoo.com

Nuclear magnetic resonance relaxation of protons in aqueous solutions of $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ ferrite nanoparticles, on the surface of which poly(diallyldimethylammonium chloride) is adsorbed, has been investigated. It was shown that the transverse relaxivity r_2 is significantly higher than the longitudinal relaxivity r_1 and depends on the composition and synthetic method of ferrites. Being of comparable sizes, $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ nanoparticles synthesized with carbonate possess higher values of r_2 and r_1 as compared with ferrites obtained by coprecipitation with base. It was concluded that magnetic nanoparticles stabilized with a polyelectrolyte shell can be used in development of negative contrast agents for magnetic resonance imaging diagnostics.

Key words: magnetic nanoparticles; ferrite; polyelectrolyte shell; relaxivity; contrast agent for magnetic resonance imaging diagnostics.

Acknowledgements. The work was supported by Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant number X15MC-018).

Введение

Магнитные наночастицы (МНЧ) в настоящее время находят все более широкое применение в медицине и биологии для диагностики, магнитной сепарации, гипертермии и т. д. [1–6]. Особый интерес вызывает использование МНЧ в магнитно-резонансной (МР) диагностике как *in vivo* [1–4], так и *in vitro* [5; 7]. Для этого наночастицы (НЧ) должны обладать определенными магнитными характеристиками, быть стабильными (иметь низкую агрегационную способность), биосовместимыми, нетоксичными, а их поверхность – содержать реакционно-способные группы, пригодные для функционализации таргетными молекулами и связывания с определенными биологическими объектами.

Традиционно применяемые для МР-диагностики НЧ представляют собой суперпарамагнитные частицы оксида железа в матрицах декстрана, карбоксидекстрана, модифицированного полиэтиленгликолем полисахарида [1; 3; 8; 9], а также оксида кремния [10]. На магнитные свойства НЧ влияют степень кристалличности и размер магнитного ядра, зависящие от способа синтеза частиц, и состав и толщина оболочки, определяющие также диспергируемость, устойчивость частиц в водных растворах и их взаимодействие с биологическими объектами [4; 6].

Наночастицы ферритов и функциональные системы на их основе являются перспективными материалами для МР-диагностики. Соосаждением карбонатом натрия из растворов солей получены

однофазные кристаллические ферриты $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ со структурой шпинели [11], которые при ультразвуковом диспергировании в присутствии полиэлектролита образуют коллоидные растворы, устойчивые до 45 дней.

Цель настоящей работы – изучение ядерной магнитно-резонансной (ЯМР) релаксационной эффективности протонов водных растворов наночастиц ферритов $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$, покрытых оболочкой полиэлектролита.

Материалы и методы исследования

Порошки ферритов $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ синтезировали методами совместного гидролиза солей железа, цинка и магния в растворах карбоната или гидроксида натрия [11]. Исходные реагенты брали в стехиометрическом соотношении ($Fe^{3+} : Fe^{2+} : M_1^{2+} : M_2^{2+} = 2 : 1 - x - y : x : y$ моль). Синтез проводили в атмосфере азота для предотвращения окисления ионов Fe^{2+}. В качестве осадителя использовали концентрированный раствор NaOH или Na_2CO_3 с pH 11. Растворы прекурсоров и осадителя сливали при комнатной температуре при интенсивном перемешивании. В случае карбонатного соосаждения смесь быстро нагревали до 90 °С и прекращали нагрев. Полученный магнитный осадок отмывали от сопутствующих синтезу ионов методом магнитной декантации с использованием постоянного магнита (индукция ~2 Тл). Раствор, оставшийся после отделения магнитной фазы, тестировали на отсутствие ионов Zn^{2+} и Mg^{2+}.

Коллоидные растворы НЧ ферритов получали методом ультразвукового диспергирования суспензий в присутствии поли(диаллилдиметиламмоний хлорида) (ПДДА) с молекулярной массой 100–200 кДа (*Sigma*) [11]. Раствор (~20 мл), содержащий 0,1–0,3 мг/мл феррита и 10 мг ПДДА на 1 мг дисперсной фазы, подвергали обработке в течение 2 мин в ультразвуковой ванне «Сапфир» (Россия) при рабочей частоте 33 кГц, 4–5 раз по 45 с погружным диспергатором УЗГ13-0,1/22 (Россия) при рабочей частоте 22,00 ± 1,65 кГц, затем 2 мин – в ультразвуковой ванне. Для предотвращения перегревания образца при ультразвуковой обработке смесь охлаждали на ледяной бане. Модифицированные НЧ отделяли от раствора стабилизатора центрифугированием на центрифуге Z36HK (*Hermle*, Германия) при 22 000 об/мин, 20 °С в течение 10 мин, после чего диспергировали в дистиллированной воде.

Средний гидродинамический диаметр частиц Z_{av}, индекс полидисперсности (PDI) и ζ-потенциал наночастиц магнетита определяли на приборе ZetaSizer NanoZS (*Malvern*, USA). Распределение НЧ ферритов по размерам получали с использованием стандартного программного обеспечения прибора (размер фракции, максимально представленной в образцах, обозначен символами d_N).

Номенклатура исследуемых образцов приведена в таблице.

Физико-химические характеристики наночастиц ферритов со слоем ПДДА

Physicochemical characteristics of ferrite nanoparticles with a PDDA layer

№ образца	Состав феррита	Способ синтеза	Z_{av}, нм	PDI	d_N, нм	Эффективность релаксации, л · ммоль$^{-1}$ · с$^{-1}$		r_2/r_1
						r_2	r_1	
1	Fe_3O_4	Соосаждение с карбонатом	125,6 ± 10,5	0,263 ± 0,043	68,1	160,6	–	–
2	$Mg_{0,1}Fe_{2,9}O_4$		147,4 ± 6,4	0,229 ± 0,006	58,8	302,4	33,9	8,9
3	$Mg_{0,1}Zn_{0,2}Fe_{2,7}O_4$		251,8 ± 35,7	0,365 ± 0,045	58,8	260,9	43,1	6,1
4	$Mg_{0,12}Zn_{0,08}Fe_{2,8}O_4$		200,7 ± 27,1	0,315 ± 0,008	78,8	79,4	–	–
5	$Mg_{0,1}Fe_{2,9}O_4$	Соосаждение со щелочью	119,7 ± 25,1	0,250 ± 0,081	68,1	77,9	15,4	5,1
6	$Mg_{0,12}Zn_{0,08}Fe_{2,8}O_4$		236,5 ± 60,8	0,490 ± 0,100	78,8	146,5	31,7	4,6

Измерения времени ЯМР-релаксации были выполнены на ЯМР-анализаторе низкого разрешения СПИН ТРЭК (Россия) с величиной индукции магнитного поля 0,33 Тл. Резонансная частота на ядрах протонов 14 МГц. Для измерения времени спин-решеточной релаксации T_1 использовалась импульсная последовательность инверсия – восстановление 180° – τ – 90° (длительность 90° импульса 2,6 мкс; длительность 180° импульса 5,2 мкс). Для измерения времени спин-спиновой релаксации T_2 применяли импульсную последовательность Карра – Парселла – Мейбума – Гилла (КПМГ) (длительность 90° импульса 2,6 мкс; длительность 180° импульса 5,2 мкс). Отрезки времени релаксации рассчитывались из кривых восстановления намагниченности образца. Потенциальную эффективность контрастирования

МР-изображений растворами НЧ ферритов характеризовали с помощью релаксационной эффективности r, величина которой обратно пропорциональна времени релаксации и прямо пропорциональна контрастирующей способности образца при магнитно-резонансной томографии. Исследования релаксационной эффективности суперпарамагнитных наночастиц оксида железа проводили на базе учебной научной лаборатории магнитного резонанса Санкт-Петербургского электротехнического университета «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина).

Массовую концентрацию магнетита в образцах дисперсий определяли, используя методику измерения концентрации общего железа с *о*-фенантролином [12]. Предварительно наночастицы магнетита (0,1 мл) растворяли в 0,4 мл раствора HCl с концентрацией 5 моль/л при нагревании до 70 °С, кислоту нейтрализовали раствором NaOH до pH 4–5. Спектры растворов в видимой области записывали на спектрофлуориметре СМ2203 (*Solar*, Беларусь).

Результаты исследований и их обсуждение

Наночастицы ферритов, покрытые слоем ПДДА, характеризуются узким распределением по размерам (см. таблицу). В образцах в наибольшей степени представлена фракция НЧ с диаметром d_N, равным 60–80 нм. Средний диаметр НЧ по светорассеянию Z_{av} не превышает 250 нм. Наблюдаемые различия между d_N и Z_{av} в полидисперсных образцах связаны с усилением вклада крупных НЧ в рассеяние света. Наночастицы ферритов характеризуются высоким положительным значением ζ-потенциала (+30…+50 мВ), указывающим на то, что слой ПДДА прочно адсорбирован на поверхности наночастиц.

Толщина адсорбированного на поверхности слоя ПДДА не превышает 1 нм [13]. Полиэлектролитные слои проницаемы для низкомолекулярных соединений [14], поэтому влияние ПДДА на диффузию молекул воды к поверхности МНЧ, по-видимому, незначительно.

Были определены скорости продольной R_1 и поперечной R_2 ЯМР-релаксации протонов в водных растворах в зависимости от концентрации магнитных наночастиц ферритов C_{Fe} (рисунок).

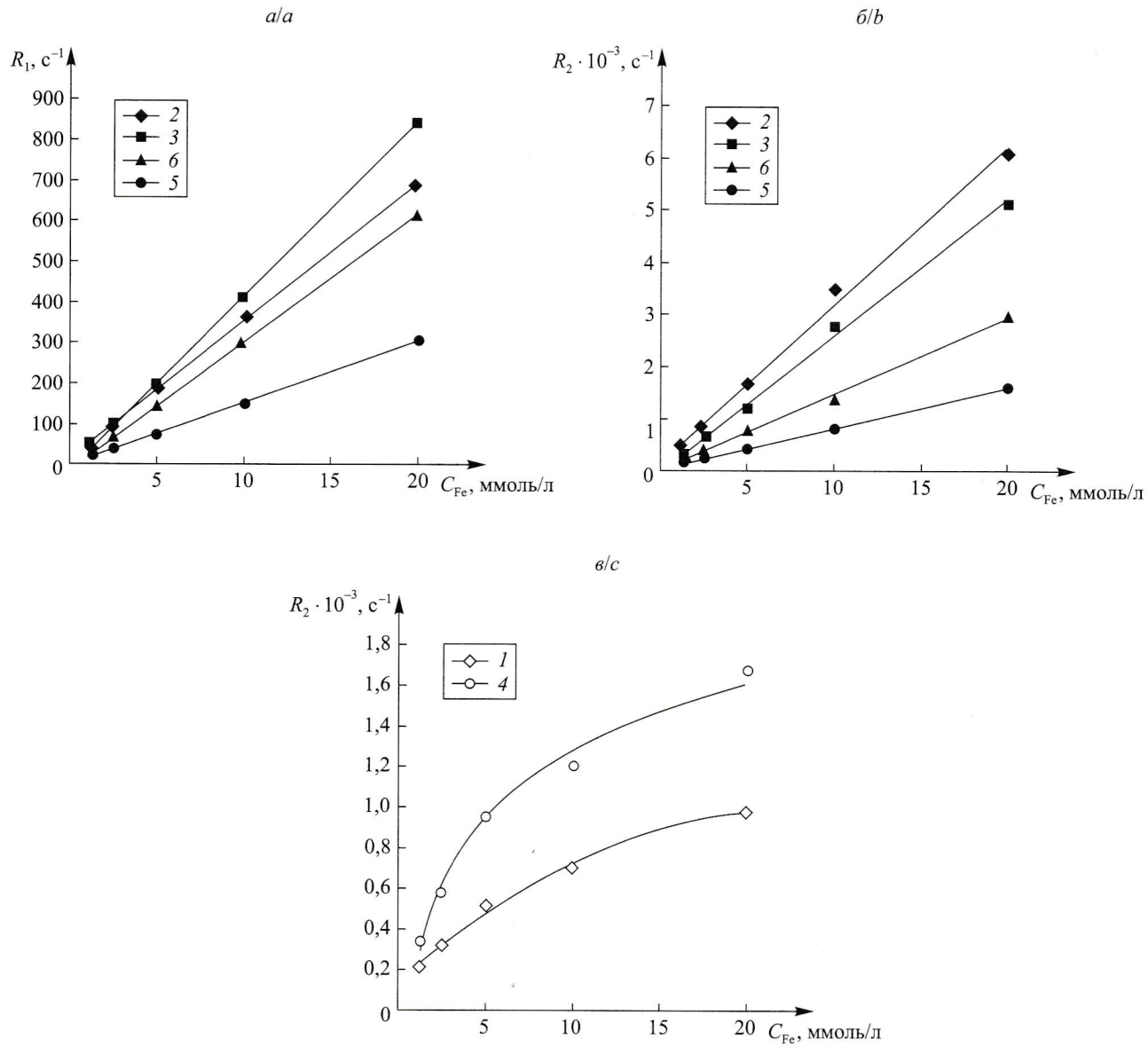
Анализ концентрационных зависимостей R_i позволяет найти коэффициент релаксационной эффективности r_i как производную функции экспериментальной зависимости $R_i = f(C_{Fe})$ в данной точке [10]. Для образцов *2*, *3*, *5* и *6* концентрационные зависимости скоростей релаксации соответствуют линейной зависимости общего вида $R_i = r_i \cdot C_{Fe} + A$, где C_{Fe} – концентрация магнитных наночастиц, ммоль/л; A – константа, определяемая скоростью релаксации протонов воды в отсутствие магнитных наночастиц; r_i – коэффициент релаксационной эффективности.

Для образцов ферритов *1* и *4*, синтезированных карбонатным методом, концентрационные зависимости скоростей поперечной релаксации R_2 протонов воды являются нелинейными. При увеличении концентрации данных МНЧ в растворе их релаксационная эффективность r_2 уменьшается. В концентрированных растворах этих МНЧ при увеличении времени нахождения образца в магнитном поле ЯМР-релаксометра усиливается кластеризация НЧ, что наблюдается для данных образцов визуально.

Для всех исследованных ферритов $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ независимо от способа синтеза релаксационные эффективности r_2 значительно выше, чем релаксационные эффективности r_1 (таблица). Типичные контрастные агенты с отношением r_2/r_1 от 2 до 40 рассматриваются как T_2-контрастные агенты, в то время как для T_1-контрастных агентов это отношение меньше [10]. Из этого следует, что МНЧ на основе синтезированных ферритов могут быть использованы для негативного контрастирования изображений МРТ.

При сравнимых размерах НЧ $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$, синтезированные с карбонатом (см. рисунок, образцы *2* и *3*), обладают более высокими значениями r_2 и r_1, чем ферриты, полученные соосаждением со щелочью (без нагревания) (образцы *5* и *6*). Для этих НЧ при одинаковом элементном составе образцов также характерны более высокие отношения r_2/r_1, чем для полученных соосаждением со щелочью ферритов. По релаксационным характеристикам МНЧ ферритов НЧ $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ сравнимы (а некоторые составы даже превосходят) с применяемыми на практике контрастными агентами на основе суперпарамагнитных частиц оксида железа, такими как Feridex (размер частиц 120–190 нм, $r_2 = 98{,}3$ л·ммоль$^{-1}$·с$^{-1}$, $r_2/r_1 = 4{,}1$) и Resovist (размер частиц 40–60 нм, $r_2 = 150$ л·ммоль$^{-1}$·с$^{-1}$, $r_2/r_1 = 5{,}9$) [3]. По-видимому, это связано с большим размером магнитных ядер в МНЧ ферритов, поскольку величины релаксивностей r_2 и r_1 возрастают с увеличением размеров магнитного ядра [15]. Размеры кристаллов ядер оксида железа в Feridex и Resovist составляют 4,2–5,6 нм [2; 3], а у более крупных НЧ значение способности намагничивания выше, контрастирующий эффект сильнее [6].

Введение Zn в состав феррита, независимо от способа его синтеза, увеличивает значение продольной релаксационной эффективности r_1 и уменьшает отношение r_2/r_1. Однако изменение абсолютного значения r_2 зависит от способа синтеза феррита. Для образцов, синтезированных карбонатным методом, r_2 уменьшается для ферритов, содержащих Zn, а щелочным методом – увеличивается.



Зависимость продольной (*а*) и поперечной (*б*, *в*) ЯМР-релаксации протонов от концентрации наночастиц ферритов $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ / ПДДА в воде. Нумерация образцов аналогична нумерации в таблице

Dependence of longitudinal (*a*) and transverse (*b*, *c*) NMR relaxation of protons on the concentration of ferrite $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$ / PDDA nanoparticles in water. The numbering of the samples is similar to table

Заключение

Таким образом, исследования ЯМР-релаксации протонов водных растворов композитных МНЧ оксида железа показывают, что их релаксационная эффективность r_2 значительно выше релаксационной эффективности r_1 и зависит от состава и способа синтеза МНЧ. Стабилизированные полиэлектролитной оболочкой МНЧ могут быть использованы при разработке негативных контрастирующих агентов для МР-диагностики.

Библиографические ссылки

1. Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles / R. Hao [et al.] // Adv. Mater. 2010. Vol. 22, № 25. P. 2729–2742.

2. *Wang Y. J., Hussain S. M., Krestin G. P.* Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging // Eur. Radiol. 2001. Vol. 11, № 11. P. 2319–2331.

3. *Wang Y. J.* Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application // Quant. Imaging Med. Surg. 2011. Vol. 1, № 1. P. 35–40.

4. *Stephen Z. R., Kievit F. M., Zhang M.* Magnetite nanoparticles for medical MR imaging // Mater. Today. 2011. Vol. 14, № 7/8. P. 331–338.

5. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for non-invasive stem cell labeling and tracking / L. Li [et al.] // Theranostics. 2013. Vol. 3, № 8. P. 595–615.

6. *Na H. B., Hyeon T.* MRI contrast agents based on inorganic nanoparticles. In Nanoplatform-based molecular imaging. Ed. X. Chen. N. Y., 2011.

7. Magnetic layer-by-layer coated particles for efficient MRI of dendritic cells and mesenchymal stem cells / M. de Temmerman [et al.] // Nanomedicine. 2014. Vol. 9, № 9. P. 1363–1376.

8. PEG coating reduces NMR relaxivity of $Mn_{0.5}Zn_{0.5}Gd_{0.02}Fe_{1.98}O_4$ hyperthermia nanoparticles / B. Issa [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. 2011. Vol. 34, № 5. P. 1192–1198.

9. Coating thickness of magnetic iron oxide nanoparticles affects R_2 relaxivity / L. E. W. LaConte [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. 2007. Vol. 26, № 6. P. 1634–1641.

10. Design of water-based ferrofluids as contrast agents for magnetic resonance imaging / M. F. Casula [et al.] // J. Colloid Interface. Sci. 2011. Vol. 357, № 1. P. 50–55.

11. Наночастицы $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$: синтез, магнитные свойства, функционализация поверхности / В. В. Паньков [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2017. № 2. В печати.

12. *Меньшикова В. Л.* Химический анализ в энергетике : в 5 кн. М., 2008. Кн. 1 : Фотометрия ; кн. 2 : Титриметрия и гравиметрия.

13. *Zhang L., Longo M. L., Stroeve P.* Mobile Phospholipid Bilayers Supported on a Polyion/Alkylthiol Layer Pair // Langmuir. 2000. Vol. 16, № 11. P. 5093–5099.

14. Polyelectrolyte microcapsules for biomedical applications / B. G. de Geest [et al.] // Soft Matter. 2009. Vol. 5, № 2. P. 282–291.

15. Particle size dependence of relaxivity for silica-coated iron oxide nanoparticles / T. Ahmad [et al.] // Curr. Appl. Phys. 2012. Vol. 12, № 3. P. 969–974.

References

1. Hao R., Xing R., Xu Z., et al. Synthesis, functionalization, and biomedical applications of multifunctional magnetic nanoparticles. *Adv. Mater.* 2010. Vol. 22, No. 25. P. 2729–2742.

2. Wang Y. J., Hussain S. M., Krestin G. P. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur. Radiol.* 2001. Vol. 11, No. 11. P. 2319–2331.

3. Wang Y. J. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2011. Vol. 1, No. 1. P. 35–40.

4. Stephen Z. R., Kievit F. M., Zhang M. Magnetite nanoparticles for medical MR imaging. *Mater. Today.* 2011. Vol. 14, No. 7/8. P. 331–338.

5. Li L., Jiang W., Luo K., et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for non-invasive stem cell labeling and tracking. *Theranostics.* 2013. Vol. 3, No. 8. P. 595–615.

6. Na H. B., Hyeon T. MRI contrast agents based on inorganic nanoparticles. In Nanoplatform-based molecular imaging. Ed. X. Chen. N. Y., 2011. DOI: 10.1002/9780470767047.ch13.

7. De Temmerman M., Soenen S. J., Symens N., et al. Magnetic layer-by-layer coated particles for efficient MRI of dendritic cells and mesenchymal stem cells. *Nanomedicine.* 2014. Vol. 9, No. 9. P. 1363–1376.

8. Issa B., Qadri S., Obaidat I. M., et al. PEG coating reduces NMR relaxivity of $Mn_{0.5}Zn_{0.5}Gd_{0.02}Fe_{1.98}O_4$ hyperthermia nanoparticles. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011. Vol. 34, No. 5. P. 1192–1198.

9. LaConte L. E. W., Nitin N., Zurkiya O., et al. Coating thickness of magnetic iron oxide nanoparticles affects R_2 relaxivity. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2007. Vol. 26, No. 6. P. 1634–1641.

10. Casula M. F., Corrias A., Arosio P., et al. Design of water-based ferrofluids as contrast agents for magnetic resonance imaging. *J. Colloid Interface. Sci.* 2011. Vol. 357, No. 1. P. 50–55.

11. Pan'kov V. V., Shutova T. G., Livonovich K. S., et al. Nanochastitsy $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$: sintez, magnitnye svoistva, funktsionalizatsiya poverkhnosti [Nanoparticles $Mg_xZn_yFe_{3-x-y}O_4$: synthesis, magnetic properties, surface functionalization]. *Vestsi NAN Belarusi. Ser. khim. navuk.* 2017. No. 2 (in Russ.). Forthcoming.

12. Men'shikova V. L. Khimicheskii analiz v energetike [Chemical Analysis in Energetics] : in 5 books. Mosc., 2008. Book 1 : Fotometriya [Photometry] ; book 2 : Titrimetriya i gravimetriya [Titrimetry and Gravimetry] (in Russ.).

13. Zhang L., Longo M. L., Stroeve P. Mobile Phospholipid Bilayers Supported on a Polyion/Alkylthiol Layer Pair. *Langmuir.* 2000. Vol. 16, No. 11. P. 5093–5099.

14. De Geest B. G., De Koker S., Sukhorukov G. B., et al. Polyelectrolyte microcapsules for biomedical applications. *Soft Matter.* 2009. Vol. 5, No. 2. P. 282–291.

15. Ahmad T., Bae H., Rhee I., et al. Particle size dependence of relaxivity for silica-coated iron oxide nanoparticles. *Curr. Appl. Phys.* 2012. Vol. 12, No. 3. P. 969–974.

Статья поступила в редколлегию 06.09.2016.
Received by editorial board 06.09.2016.