

© И. В. Мильто, 2014
УДК 611.018

И. В. Мильто

МАКРОФАГИ ПЕЧЕНИ, ЛЕГКИХ, ПОЧЕК И СЕЛЕЗЕНКИ У КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

Кафедра морфологии и общей патологии (зав. — проф. И. В. Суходоло), Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск; кафедра биотехнологии и органической химии (зав. — проф. В. Д. Филимонов), Национальный исследовательский Томский политехнический университет

Иммуногистохимическим методом выявлены мононуклеарные фагоциты (МНФ) в печени, легких, почках и селезенке у крыс после однократного внутривенного введения суспензии магнитолипосом и магнитных микросфер на основе наноразмерных частиц магнетита (НЧМ). Охарактеризована динамика количества и топографии CD68⁺- и CD163⁺-клеток печени, легкого и почек в течение 120 сут после инъекции модифицированных НЧМ. Показано, что модификация поверхности НЧМ снижает выраженность и продолжительность активации макрофагов. Признаки активации МНФ на фоне введения наноматериала убывают в ряду: немодифицированные НЧМ, магнитолипосомы, магнитные микросферы.

Ключевые слова: макрофаги, CD68⁺- и CD163⁺-клетки, наноразмерные частицы магнетита, магнитолипосомы

Наномерные частицы магнетита (НЧМ) могут использоваться как основа для создания магнитоуправляемых систем целевой доставки терапевтических и диагностических средств, как самостоятельные терапевтические агенты, а также как контрастные вещества при томографических исследованиях [5, 6, 10, 11]. Вследствие низкой коллоидной устойчивости и высокой повреждающей способности наноматериалов создание биомедицинской продукции возможно только на основе предварительно модифицированных НЧМ [8]. Поверхностная модификация наноматериалов изменяет их свойства (реакционную способность, стабильность и др.), позволяет получать биосовместимые наноконструкции для решения конкретных задач. Известно, что НЧМ при введении в организм животных накапливаются в мононуклеарных фагоцитах (МНФ) внутренних органов [4]. Вопрос о внутриклеточном преобразовании и сроках элиминации модифицированных НЧМ недостаточно разработан. Также неизвестны особенности реагирования макрофагов различных органов на введение таких наноконструкций.

Цель данной работы — выявить особенности реагирования CD68⁺- и CD163⁺-макрофагов печени, легкого, почек и селезенки крыс на однократное внутривенное введение суспензии модифицированных (покрытых хитозаном и липидами) НЧМ.

Материал и методы. Немодифицированные НЧМ были получены механохимическим способом в отделе структурной макрокинетики Томского научного центра СО РАН. НЧМ растворяли в водно-солевом стабилизирующем растворе (рН 7,4), содержащем хлорид натрия, цитрат натрия (РЕАХИМ, Россия) и динатриевую соль 4-(2-гидроксиэтил) пиперазин-1-этансульфониевой кислоты (AppliChem GmbH, Германия). Полученную суспензию подвергали сонификации, центрифугированию и экструзии. Суспензию магнитных микросфер готовили путем сорбции хитозана (Sigma Aldrich, Япония) на поверхности немодифицированных НЧМ. Магнитолипосомы получали путем экструзии через поликарбонатные фильтры суспензии немодифицированных НЧМ со смесью липидов: дипальмитоил-глицеро-3-фосфохолин, 1,2-дистеароил-глицеро-3-фосфохолин (Lipoid GmbH, Германия), 1,2-дистеароил-глицеро-3-фосфоэтаноламин, холестерол и α -токоферола-ацетата (Avanti Polar Lipids, США).

Исследование проведено на 320 половозрелых крысах-самцах линии CD, массой 200±30 г, которые были разделены на 6 групп: 1-я (n=40) — интактные животные — In; 2-я (n=40) — однократное внутривенное введение эмульсии полых липосом [160 мг(липидов)/кг массы тела, 4 мл] — HL; 3-я (n=40) — однократное внутривенное введение раствора хитозана [7,5 мг(хитозана)/кг, 3 мл] — CS; 4-я (n=40) — однократное внутривенное введение суспензии немодифицированных НЧМ [50 мг(Fe)/кг, 2 мл] — NM; 5-я (n=80) — однократное внутривенное введение суспензии покрытых хитозаном НЧМ [50 мг(Fe)/кг, 3 мл] — MC; 6-я (n=80) — однократное внутривенное введение суспензии магнитолипосом на основе НЧМ [50 мг(Fe)/кг, 4 мл] — ML. Крыс содержали и выводили из эксперимента в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспери-

Сведения об авторе:

Мильто Иван Васильевич (e-mail: milto_bio@mail.ru), кафедра морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

ментальных животных (приказ № 755 от 12.08.1987 г.) и Федеральным Законом «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Животных декапитировали под эфирным наркозом через 1, 7, 14, 21, 40, 60, 90 и 120 сут после инъекции, материал у животных всех групп брали в одно и то же время, фиксировали в 10% забуференном формалине (БиоВитрум, Россия, pH 7,4) в течение 24 ч при 4 °C, затем промывали, проводили через абсолютный изопропиловый спирт (БиоВитрум, Россия) и переносили в парафиновую смесь «HISTOMIX» (БиоВитрум, Россия) [2].

Из парафиновых блоков на полуавтоматическом микротоме (Техном, Россия) готовили срезы толщиной 5 мкм, после их депарафинирования проводили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере (0,01 М, pH 6,0). Эндогенную пероксидазу блокировали, используя ингибитор «Hydrogen Peroxidase Bloke» (Thermo Scientific, Великобритания). На срезы наносили по 50 мкл предварительно разведенных первичных антител: CD68 (1:100, 30 мин) и CD163 (1:500, 30 мин). В работе использовали моноклональные мышиные антитела Novocastra и ThermoScientific, реагирующие с антигенами крысы. Дальнейшее иммуногистохимическое (ИГХ) выявление клеток проводили по протоколу системы визуализации «Novolink» (Leica, Австрия). Параллельно с выявлением антигенов проводили положительный и отрицательный контроль. Определяли количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток на 1 мм² среза органа. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «SPSS 11.5». Распределение на соответствие нормальному проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk). Для выяснения значимости различий средних значений морфометрических показателей использовали однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок и однофакторный дисперсионный анализ повторных измерений для зависимых выборок.

Результаты исследования. При ИГХ-реакции CD68⁺- и CD163⁺-клетки выявлены на срезах печени, легкого, почек и селезенки у крыс всех экспериментальных групп. В печени у животных интактной группы CD68⁺- и CD163⁺-клетки расположены, главным образом, в стенке синусоидных капилляров. Единичные иммунопозитивные клетки встречаются в междольковой соединительной ткани. В легких у интактных крыс (1-я группа) иммунопозитивными являются некоторые клетки стромы органа и клетки, находящиеся в просвете альвеол. В интерстициальной соединительной ткани они расположены диффузно, часто перикапиллярно и преобладают над клетками, лежащими в просвете альвеол. В почках у интактных крыс ИГХ-маркеры идентифицированы в перикапиллярно расположенных клетках соединительной ткани преимущественно мозгового вещества. В селезенке интрафолликулярно располагаются единичные иммунопозитивные клетки (главным образом, CD68⁺). Основное количество клеток обоих ИГХ-классов определяется в селезеночных тяжах. CD163⁺-клетки в селезенке у всех групп животных преобладают

над CD68⁺-клетками. Число иммунопозитивных клеток в селезенке у интактных животных не поддается подсчету в связи с их большой плотностью расположения и интенсивностью окраски, но представляется неизменным в течение всего эксперимента. Количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток в печени, легких и почках у интактных (In) крыс на протяжении эксперимента не изменяется (рис. 1, а, б). Интенсивность окраски CD68⁺-клеток во всех изученных органах более выражена, чем CD163⁺-клеток.

В печени, легких, почках и селезенке у животных 2-й и 3-й групп (HL и CS соответственно) не наблюдается изменений локализации иммунопозитивных клеток по сравнению с аналогичными органами у интактных крыс. Количество CD68⁺-клеток в печени у крыс этих групп превосходит соответствующие показатели у интактных животных на 1-е и 7-е сутки, а CD163⁺-клеток — до 21-х (2-я группа) и 40-х (3-я группа) суток (см. рис. 1, а). CD163⁺-клетки окрашиваются визуальнее CD68⁺-клеток до 40-х (2-я группа) и до 60-х (3-я группа) суток. Количество CD68⁺-клеток в легких у животных 2-й и 3-й групп увеличено по сравнению с таковым у интактных животных на 1-, 7-е и 14-е сутки (см. рис. 1, б), тогда как CD163⁺-клеток — на 1-е и 7-е сутки. Окраска CD163⁺-клеток визуальнее CD68⁺-клеток до 21-х (2-я группа) и до 14-х (3-я группа) суток. Количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток (2-я группа) и CD68⁺-клеток (3-я группа) в почках соответствует таковому у интактных крыс. Содержание CD163⁺-клеток в почках у крыс 3-й группы превосходит соответствующий показатель у интактных крыс на 1-, 7-, 14-е и 21-е сутки. Окраска CD163⁺-клеток представляется более интенсивной, чем CD68⁺-клеток до 40-х суток. Количество клеток обоих ИГХ-классов в селезенке увеличивается до 40-х суток у крыс 2-й и до 14-х суток у крыс 3-й группы.

Количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток в печени у крыс 4-й (NM) группы превышает их число у интактных животных на 1-е и 7-е сутки. С 7-х суток большое количество иммунопозитивных клеток выявляется в междольковой соединительной ткани. Количество CD68⁺-клеток — ниже с 14-х по 60-е сутки, а CD163⁺-клеток — выше до 40-х суток аналогичных показателей у интактных крыс (см. рис. 1, а). С 7-х по 40-е сутки наблюдается перераспределение клеток: количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток увеличивается в области порталных трактов. К концу эксперимента количество иммунопозитивных клеток в междольковой соединительной ткани снижается. На 1-е

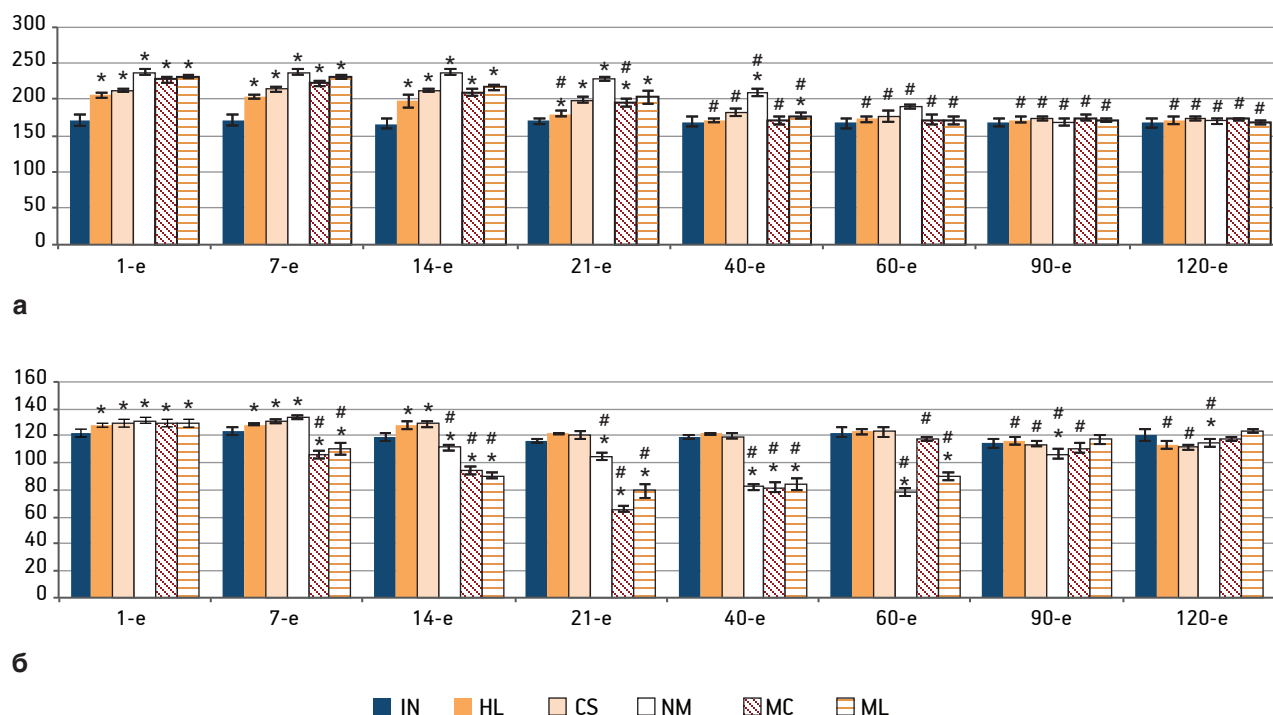


Рис. 1. Количество CD163⁺-клеток в печени (а) и CD68⁺-клеток в легком (б) у крыс.

По оси абсцисс — срок от начала эксперимента (сут); по оси ординат — количество иммунопозитивных клеток на 1 мм² среза. Расшифровку обозначения столбиков см. в разделе «Материал и методы». Вертикальные отрезки — значения стандартного отклонения (б). * Различия по сравнению с показателями у животных интактной группы; # различия по сравнению с показателями на 1-е сутки в той же группе животных значимы при $P < 0,05$

и 7-е сутки в легких у крыс 4-й группы количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток превосходит соответствующие показатели у животных интактной группы. С 7-х суток клетки обоих ИГХ-классов располагаются диффузно в интерстициальной соединительной ткани и составе периваскулярных инфильтратов. С 14-х суток иммунопозитивные клетки формируют перибронхиальные скопления без проникновения в собственную пластинку слизистой оболочки бронхов. С 14-х по 40-е сутки количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток ниже, чем у интактных крыс (см. рис. 1, б). С 14-х суток происходит перераспределение CD68⁺- и CD163⁺-клеток: в строме легкого их количество снижается, а расположенных интраальвеолярно — нарастает. На 40-е сутки описываемые клетки располагаются перибронхиально, образуя скопления в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. Количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток в почках у крыс 4-й группы не отличается от такового у интактных крыс, а интенсивность их окраски на протяжении эксперимента одинакова. Количество и интенсивность окраски CD163⁺-клеток в селезенке визуально преобладают над окраской CD68⁺-клеток с 1-х по 40-е сутки эксперимента. В течение 40 сут количество CD68⁺- и

CD163⁺-клеток увеличено по сравнению с таковым у интактных животных.

В печени у крыс 5-й (MC) группы количество CD68⁺-клеток увеличено на 1-е и 7-е сутки, а CD163⁺-клеток — на 1-, 7-, 14-е и 21-е сутки по сравнению с таковым у интактных крыс (см. рис. 1, а). Клетки обоих ИГХ-классов на 1-е сутки располагаются, главным образом, в стенке синусоидных капилляров (рис. 2), с 7-х по 14-е сутки их количество нарастает в междольковой соединительной ткани области триад. С 1-х по 40-е сутки CD163⁺-клетки визуально имеют более интенсивную окраску, чем CD68⁺-клетки. Количество CD68⁺-клеток в легких у крыс 5-й группы увеличено на 1-е сутки, а с 7-х по 40-е сутки — снижено по сравнению с показателями у интактных животных (см. рис. 1, б).

Содержание CD163⁺-клеток выше на 1-, 7-е и 14-е сутки, а с 40-х суток — не отличается от такового у интактных животных. С 7-х по 21-е сутки наблюдается перераспределение иммунопозитивных клеток: количество клеток в просвете альвеол и бронхов нарастает, а в строме — снижается. Начиная с 7-х суток, появляются перибронхиальные скопления иммунопозитивных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки мелких бронхов. Количество CD68⁺-клеток в строме

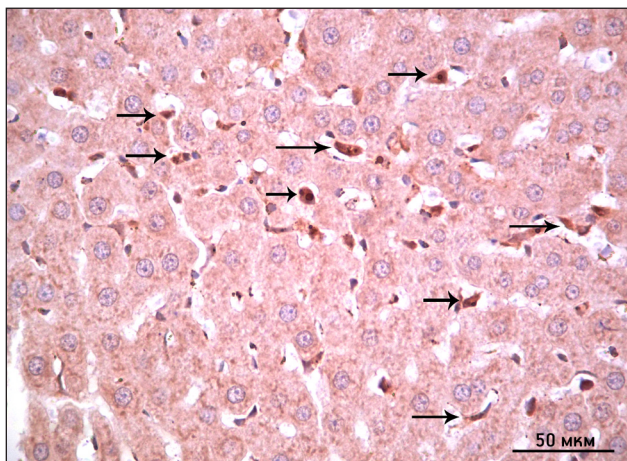


Рис. 2. Печень крысы на 14-е сутки после введения суспензии модифицированных хитозаном наноразмерных частиц магнетита.

CD163⁺-клетки, расположенные перисинусоидально (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на CD163 с докраской гематоксилином

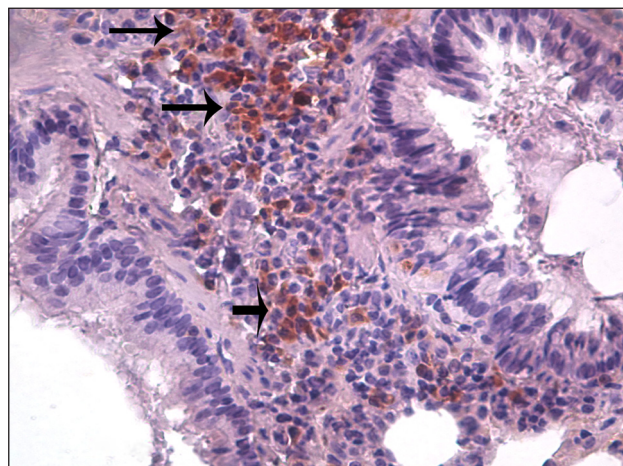


Рис. 3. Легкое крысы на 1-е сутки после введения суспензии магнитолипосом на основе наноразмерных частиц магнетита.

CD68⁺-клетки в перибронхиальных мононуклеарных инфильтратах (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на CD68 с докраской гематоксилином

почек у крыс 5-й группы увеличено на 7-е сутки, а CD163⁺-клеток — с 1-х по 40-е сутки по сравнению с таковым у интактных крыс. В селезенке в красной и белой пульпе на 1-, 7-е и 14-е сутки визуальное количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток, чем у интактных животных. До 21-х суток окрашивание цитоплазмы CD163⁺-клеток представляется более интенсивным, чем CD68⁺-клеток.

В печени у крыс 6-й (ML) группы количество CD68⁺-клеток превышает их численность у интактных животных на 1-е и 7-е сутки, а CD163⁺-клеток — с 1-х по 40-е сутки (см. рис. 1, а). Интенсивность окраски CD163⁺-клеток больше, чем CD68⁺-клеток на протяжении 40 сут. С 7-х по 14-е сутки увеличивается количество клеток, расположенных в междольковой соединительной ткани, главным образом, в области триад. На 1-е сутки в строме легкого обнаруживаются периваскулярные и перибронхиальные (без проникновения в собственную пластинку слизистой оболочки) инфильтраты, образованные мононуклеарными клетками (рис. 3).

Количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток на 1-е сутки превосходит таковое у интактных животных. С 7-х по 40-е сутки количество CD68⁺-клеток в легких у крыс 6-й группы меньше, а численность CD163⁺-клеток — больше, чем у интактных крыс (см. рис. 1, б). Мононуклеарные клетки перибронхиальных инфильтратов проникают в собственную пластинку слизистой оболочки бронхов. До 40-х суток интенсивность окраски CD163⁺-клеток превосходит таковую CD68⁺-клеток. Возрастание количества CD68⁺-клеток в почках у животных 6-й группы обнаружено

только на 7-е сутки, тогда как CD163⁺-клеток — на 1-, 7-е и 14-е сутки по сравнению с таковым у интактных крыс. Интенсивность окраски CD68⁺- и CD163⁺-клеток в течение эксперимента одинакова. С 7-х по 2-е сутки количество CD68⁺- и CD163⁺-клеток в красной и белой пульпе селезенки визуальное уменьшается.

Обсуждение полученных данных. Для достоверной идентификации клеток при ИГХ-исследовании рекомендуется одновременно выявлять несколько маркеров. В работе использованы маркеры клеток системы МНФ (моноциты, незрелые и зрелые макрофаги). Локализация иммунопозитивных клеток в исследованных органах у животных характерна для макрофагов [1]. Цитоплазматическое и мембранное окрашивание хорошо согласуется с локализацией выявляемых молекул в клетках. CD68 — трансмембранный лизосомальный гликопротеин, относящийся к семейству LAMP (Lysosomal-Associated Membrane Protein), экспрессируется на плазмолемме и цитоплазматических мембранах моноцитов и тканевых макрофагов. Слабая экспрессия CD68 (в порядке убывания) обнаруживается на гранулоцитах, лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках [2]. CD163 — рецептор комплекса гаптоглобин—гемоглобин, участвующий в его эндоцитозе макрофагами, который экспрессируется на мембранах, главным образом, зрелых макрофагов.

Система МНФ представлена во всех исследованных органах в разной степени, чем объясняются вариации количества клеток и интенсивности их окраски. Количество иммунопозитивных клеток на 1 мм² среза органа у интактных

крыс уменьшается в следующем ряду: селезенка, печень, легкие и почки. Кроме того, во всех изученных органах, кроме селезенки, у интактных крыс преобладают $CD68^+$ -клетки. У животных 2-й и 3-й групп наблюдаются признаки активации фагоцитов (увеличение количества, размеров и интенсивности окраски) [1], что свидетельствует об их участии в поглощении хитозана и фосфолипидов, изменения их локализации не происходит. Клетки ретикулоэндотелиальной системы и ее звена — МНФ [3] принимают активное участие в метаболизме НЧМ [4, 7, 8, 11]. Увеличение количества фагоцитов обоих ИГХ-классов в органах в ранние сроки после введения НЧМ может быть связано с дифференцировкой моноцитов или делением зрелых клеток [1]. На 1-е сутки у крыс 4-, 5-й и 6-й групп наблюдаются признаки активации макрофагов и их перемещение. Последующее снижение количества МНФ объясняется их способностью к активному перемещению, которая позволяет им покинуть регион, в котором произошел фагоцитоз, а также гибелью клеток. В печени у крыс после введения суспензий НЧМ обнаруживается большое количество иммунопозитивных клеток обоих ИГХ-классов в междольковой соединительной ткани, тогда как у интактных крыс они располагаются, главным образом, в составе стенки синусоидных капилляров. После инъекции НЧМ в легкие у крыс альвеолярные иммунопозитивные макрофаги доминируют над интерстициальными, в то время как у интактных животных в этом органе преобладают интерстициальные $CD68^+$ - и $CD163^+$ -МНФ. В почках и селезенке у крыс на фоне введения суспензий модифицированных НЧМ не наблюдается изменения локализации $CD68^+$ - и $CD163^+$ -макрофагов по сравнению с их расположением у интактных животных, а происходит лишь увеличение их количества. Перикапиллярное расположение макрофагов, видимо, способствует более эффективному поглощению ими НЧМ. Увеличение количества МНФ в просвете воздухоносных путей и перидуктально в печени в ранние сроки (7–21-е сутки) после введения НЧМ свидетельствует о миграции МНФ и возможных путях элиминации НЧМ из организма крыс [9]. Повышение гидрофильности НЧМ (в порядке увеличения): немодифицированные НЧМ, магнитолипосомы и магнитные микросферы ведет к увеличению стабильности их суспензий, приводит к более продолжительной циркуляции частиц и позволяет НЧМ выводиться почками [7, 9].

Нормализация количества, локализации и тинкториальных свойств МНФ изученных орга-

нов связана с выведением НЧМ. Гидрофильные НЧМ, модифицированные хитозаном, элиминируются быстрее, что обуславливает менее выраженные и непродолжительные изменения МНФ печени, легких, почек и селезенки у крыс этой группы. Стабилизация НЧМ углеводами препятствует агрегации частиц и снимает влияние на клетки их агломератов [7]. Магнитолипосомы, занимая по гидрофильности промежуточное положение между немодифицированными и модифицированными НЧМ, вызывают более существенную активацию системы МНФ, чем у животных 5-й группы, что объясняется присутствием в суспензии свободных, не покрытых липидами НЧМ. В почках у крыс система МНФ развита слабее, чем в других изученных органах, что подтверждается морфометрическими данными и относительно невысоким уровнем активации МНФ. Немодифицированные НЧМ (гидрофобные и агрегированные) не выводятся почками и не проникают в их интерстиций, в отличие от модифицированных, которые активируют $CD68^+$ - и $CD163^+$ -клетки органа. Повышение интенсивности окраски клеток после введения НЧМ связано с увеличением экспрессии CD-маркеров при активации клеток. Преобладание $CD163^+$ -клеток в селезенке у животных всех групп в течение эксперимента, в отличие от других органов, связано с активным участием её макрофагов в метаболизме гемового железа, об этом же свидетельствует расположение клеток, главным образом, в красной пульпе.

Таким образом, инъекция немодифицированных НЧМ вызывает у крыс самые значительные и продолжительные количественные изменения МНФ печени, легкого и селезенки. Введение суспензии магнитолипосом сопровождается менее выраженными и продолжительными изменениями количества иммунопозитивных клеток. Введение модифицированных хитозаном НЧМ характеризуется наименьшими и краткосрочными изменениями количества МНФ в изученных органах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карп Я. Макрофаги: обзор ультраструктуры и функции. М., Медицина, 1978.
2. Криволапов Ю.А. и Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. СПб., Издательско-полиграфическая компания «Коста», 2006.
3. Маянский Д.Н., Виссе Э. и Декер К. Новые рубежи гепатологии. Новосибирск, Изд-во СО РАМН, 1992.
4. Berry C. and Curtis A. Functionalization of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. J. Phys. D: Appl. Phys., 2003, v. 36, p. R198–R206.

5. Ito A., Shinkai M., Honda H. and Kobayashi T. Medical application functionalized magnetic nanoparticles. *J. Biosci. Bioeng.*, 2005, v. 100, № 1, p. 1–11.
6. Lubbe A.S., Alexiou C. and Bergemann C. Clinical applications of magnetic drug targeting. *J. Surg. Res.*, 2001, v. 95, p. 200–206.
7. Moore A., Marecos E., Bogdanov A. and Weissleder R. Tumoral distribution of long-circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model. *Radiology*, 2000, v. 214, p. 568–574.
8. Nel A., Xia T., Mddler L. and Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 2006, v. 311, p. 622–627.
9. Okon E., Pouliquen D., Okon P. et al. Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles is in the rat: a histological and biophysical study. *Lab. Invest.*, 1994, v. 71, p. 895–903.
10. Rosi N.L. and Mirkin C.A. Nanostructures in biodiagnostics. *Chem. Rev.*, 2005, v. 105, № 4, p. 1547–1562.
11. Toraya-Brown S., Sheen M.R., Baird J.R. et al. Phagocytes mediate targeting of iron oxide nanoparticles to tumors for cancer therapy. *Integr. Biol.*, 2013, v. 5, № 1, p. 159–171.

Поступила в редакцию 13.02.2014

Получена после доработки 20.05.2014

LIVER, LUNG, KIDNEY AND SPLEEN MACROPHAGES IN RATS AFTER INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF THE MODIFIED MAGNETITE NANOPARTICLES

I.V.Mil'to

Using the immunohistochemical method, mononuclear phagocytes (MNPs) were detected in the liver, lung, kidneys and spleen of rats after a single intravenous injection of a suspension of magnetoliposomes and magnetic microspheres prepared on the basis of nanoscale magnetite particles of (NMPs). The dynamics of the of the number and topography of CD68⁺- and CD163⁺-cells in liver, lung and kidneys was characterized during 120 days after the intravenous injection of the suspension of modified NMPs. It was shown that NMPs surface modification reduced the degree and duration of macrophage activation. Signs of MNPs activation after the infusion of nanomaterial decreased in the following series: unmodified NMPs, magnetoliposomes, magnetic microspheres

Key words: *macrophages, CD68⁺- and CD163⁺ cells, magnetite nanoparticles, magnetoliposomes*

Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk; Department of Biotechnology and Organic Chemistry, Tomsk National Research Polytechnic University