

TỔNG HỢP HẠT NANO MnO BỌC POLY(VINYLPYRROLIDONE) VÀ ĐÁNH GIÁ ĐỘ TĂNG TƯƠNG PHẢN ẪNH TRONG CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ CHẨN ĐOÁN

Đến tòa soạn 15-05-2024

Nguyễn Thị Ngọc Linh¹, Thái Văn Bình², Đậu Đăng Thiện², Phan Thị Hồng Tuyết², Lưu Tiến Hưng², Nguyễn Hoa Du², Lê Thế Tâm^{2*}

¹Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên, Thành phố Thái Nguyên, Thái Nguyên

²Trường Đại học Vinh, 182 Lê Duẩn, Thành phố Vinh, Nghệ An

*Email: tamlt@vinhuni.edu.vn

SUMMARY

SYNTHESIS OF POLY(VINYLPYRROLIDONE) CAPPED MnO NANOPARTICLES AND EVALUATION OF SIGNAL INTENSITY ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING FOR DIAGNOSTIC

In this work, poly(vinylpyrrolidone) coated MnO nanoparticles (MnO@PVP NPs) were prepared by the polyol method using triethylene glycol (TEG) and poly(vinylpyrrolidone) (PVP) as solvents and surfactants. The materials' structure, morphology and characteristic properties were analyzed using XRD, TEM, FTIR and DLS measurements. MnO nanoparticles synthesized under optimized conditions have a spherical shape with an average size of 10.87 ± 1.19 nm, demonstrating good image contrast signal enhancement in magnetic resonance imaging (MRI) diagnostic techniques. Research results show that nano MnO@PVP NPs have a high value of longitudinal relaxivities r_1 ($5.28 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), reducing longitudinal relaxation times T_1 and thus increasing MRI signal intensity. The research results show that PVP-coated MnO nanoparticles can be used as T_1 positive contrast agents for diagnostic imaging applications shortly.

Keywords: magnetic resonance imaging, manganese oxide nanoparticles, polyol, poly (vinylpyrrolidone), longitudinal relaxivities r_1 .

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (magnetic resonance imaging - MRI) là kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh được sử dụng phổ biến hiện nay trong y học [1]. So với các kỹ thuật chụp ảnh khác, MRI có độ phân giải cao với hình ảnh không gian 3 chiều rõ nét, bức xạ không ion hóa như tia X, an toàn cho cơ thể nên có ý nghĩa to lớn trong việc chẩn đoán sớm và điều trị một số bệnh. Tuy nhiên, nhược điểm chính

của kỹ thuật MRI là độ nhạy tương đối thấp, do đó trong thực tế các bác sĩ thường sử dụng các chất tương phản để tăng chất lượng hình ảnh. Phần lớn các chất tương phản MRI chứa ion thuận từ của phức chất hoặc các hạt nano siêu thuận từ [2, 3]. Spin của các electron chưa ghép đôi trong các phức chất thuận từ làm nhiễu loạn sự hồi phục từ của các proton của phân tử nước và dẫn đến sự rút ngắn hiệu quả thời gian hồi phục theo chiều dọc (T_1). Những hợp chất này có thể làm

tăng cường độ tín hiệu của các mô và được gọi là chất tương phản MRI dương. Sự tích lũy của các hợp chất này trong mô sẽ làm cho nó sáng hơn trong hình ảnh MRI có trọng số T1 (T1W). Trong khi đó, chất tương phản âm đầu tiên được giới thiệu trong hình ảnh MRI-T2W, đã được sử dụng cho đến nay là các hạt nano iron oxide siêu thuận từ (Superparamagnetic iron oxide nanoparticles - SPION) [4, 5]. Việc áp dụng SPION làm giảm thời gian hồi phục ngang (T2) dẫn đến hình ảnh tương phản tốt hơn. So với các phức chất của Gd^{3+} , các hạt nano từ nêu trên thể hiện khả năng tương thích sinh học tốt và có thể được sử dụng ở nồng độ nhỏ hơn trong lâm sàng [6, 7]. Các chất tương phản T₂ trên cơ sở các hạt nano magnetic iron oxide (Fe_3O_4 NPs) đã được thử nghiệm lâm sàng và được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận [8], [9], tuy nhiên tín hiệu tối (độ tương phản âm) được tạo ra có thể bị nhầm lẫn với một số hiện tượng như vôi hóa, xuất huyết và đông máu. Ngoài ra, từ độ cao của các chất tương phản T₂ có thể phóng đại kích thước của vùng được đánh dấu, làm mờ ảnh và rất khó để phân biệt tín hiệu giữa khối u giai đoạn đầu và vùng giảm tín hiệu khác [7, 8, 10]. Bởi vì những hạn chế vốn có của SPION, nên chất tương phản dương gốc gadolinium phổ biến hơn trong MRI lâm sàng [2, 3, 11, 12]. Tuy nhiên, độc tính của ion Gd^{3+} có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh thận và làm hạn chế việc sử dụng các chất tương phản T1 này [3, 11]. Vì vậy, việc thay thế chất tương phản T1 trên cơ sở Gd^{3+} là cần thiết, với yêu cầu chất tương phản MRI T1 cần có độc tính thấp, độ ổn định keo cao và rút ngắn thời gian hồi phục dọc. Manganese có nhiều đặc tính phù hợp như tổng spin cao, thời gian hồi phục electron dài, độc tính thấp hơn gadolinium nên manganese có thể trở thành một chất thay thế tiềm năng cho các chất tương phản dựa trên gadolinium [13,

14]. Với mục đích sử dụng làm chất tương phản T1, việc tổng hợp các hạt nano manganese oxide đồng nhất và chất lượng cao (MnO NPs) phù hợp cho các ứng dụng y sinh là rất quan trọng.

Có rất nhiều phương pháp tổng hợp hạt nano oxide kim loại, như phương pháp đồng kết tủa, vi nhũ tương, polyol và nhiệt dung môi hữu cơ, mỗi phương pháp đều có ưu điểm và nhược điểm riêng [15, 16]. Trong số đó, phương pháp polyol là tương đối hiệu quả để chế tạo các hạt nano có kích thước từ 2 đến 15 nm với sự hình thành và phát triển kích thước của hạt nano được điều khiển bằng cách kiểm soát các yếu tố như nhiệt độ và thời gian phản ứng [17, 18]. Ngoài ra, dung môi thường được sử dụng trong phương pháp polyol là các loại rượu đa chức như ethylene glycol, triethylene glycol hoặc polyethylene glycol, trong một số trường hợp chúng đồng thời đóng vai trò là chất khử ion kim loại. Các polyol còn có thể tạo lớp phủ bề mặt để bảo vệ các hạt nano khỏi sự kết tụ và ngăn chặn sự hình thành kết tủa hydroxide. Trong các ứng dụng MRI, các hạt nano phải có kích thước hạt phù hợp, độ bền hóa học trong điều kiện sinh lý. Để đạt được điều này, các hạt nano cần được ổn định bằng các vật liệu tương thích sinh học trên bề mặt của chúng, chẳng hạn như poly(acrylic acid), poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene) [16], chitosan [15], citric acid, tinh bột, poly(vinylpyrrolidone) (PVP) [19, 20]. Poly(vinylpyrrolidone) (PVP) là một polymer lưỡng tính, không độc hại và tương thích sinh học cao, có các nhóm chức C=O, CN và CH₂, nên PVP có thể dùng để ổn định và chức năng hóa bề mặt MnO NPs và cải thiện khả năng phân tán của chúng trong chất lỏng sinh học.

Trong bài báo này, các hạt nano MnO bọc PVP được chế tạo bằng phương pháp polyol. Tín hiệu tăng độ tương phản ảnh MRI của dung dịch các hạt nano được nghiên cứu bằng thử nghiệm *in vitro*.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất

Các hạt nano MnO được chế tạo từ các hóa chất của hãng Sigma-Aldrich và Fisher Scientific bao gồm: Manganese(II) acetylacetonate ($Mn(acac)_2$), sodium hydroxide (NaOH), triethyleneglycol (TEG), poly(vinylpyrrolidone) (PVP), nước cất. Môi trường trợ sử dụng khí N_2 .

2.2. Chế tạo vật liệu nano MnO@PVP

Lấy 1,52 g (6 mmol) manganese (II) acetylacetonate ($Mn(acac)_2$) vào bình cầu ba cổ có chứa 50 mL dung môi triethyleneglycol (TEG). Khuấy từ hỗn hợp ở nhiệt độ phòng dưới dòng khí N_2 trong thời gian 30 phút. Sau đó, 10 mL dung dịch nước chứa 0,6 g NaOH và 1,5 g PVP được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 140 °C trong 30 phút. Sau đó, tiếp tục đun nóng đến 260 °C và hồi lưu trong 60 phút. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Tách hạt nano MnO@PVP bằng cách ly tâm 10.000 vòng/phút trong 8 phút và rửa sạch 3 - 4 lần bằng ethanol và nước cất.

2.3. Xác định đặc trưng cấu trúc

Cấu trúc pha tinh thể của vật liệu được phân tích trên thiết bị nhiễu xạ kế tia X D8 Advance Bruker (Đức) sử dụng bức xạ Cu-K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Hình dạng và kích thước hạt nano được phân tích trên kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) JEM 1010, các mẫu được đo phổ hồng ngoại FT-IR trên thiết bị Nicolet 6700. Kích thước thủy động (DLS) và thế zeta của hệ keo được đo trên thiết bị SZ-100 của hãng Horiba Scientific.

2.4. Khảo sát khả năng tăng tín hiệu tương phản ảnh trong kỹ thuật MRI

Các giếng chụp ảnh MRI được chuẩn bị với thạch agarose để cố định mẫu. Dung dịch các hạt nano MnO@PVP có nồng độ pha loãng từ 0 - 0,8 mM (tính theo

nguyên tố Mn) tại các nồng độ: 0,1 mM (C1), 0,15 mM (C2), 0,3 mM (C3), 0,5 mM (C4) và 0,8 mM (C5) được nạp vào các giếng có dung tích 2 mL. Đầu tiên cho 1 lớp dưới có chứa 0,3 mL agar 1,5% vào các đĩa giếng, sau đó cho 1 mL dung dịch các hạt nano MnO@PVP tại các nồng độ khác nhau rồi cho tiếp 0,7 mL agar 2% lên phía trên của giếng. Đĩa giếng đầu tiên được cho dung dịch agar 1,5% làm mẫu đối chứng.

Độ hồi phục dọc r_1 được đo theo trình tự xung turbo spin echo ($t1_tse$) theo sự biến thiên TR, với các tham số sau: magnet field = 1.5 T (Siemens MAGNETOM Avanto 1,5 T), TE = 11 ms, TRs trải từ 100 đến 1000 ms, trường quan sát FOV x-y 256 x 192 mm², DFOV 19 cm x 19 cm, độ dày lớp cắt 1,6 mm, số lần lấy trung bình bằng 2 và độ phóng đại hình ảnh 2.2x. Sử dụng phần mềm RadiAnt DICOM Viewer định lượng tín hiệu tại diện tích vùng quan tâm (region of interest - ROIs) (cm²). Phương trình đơn exponential được sử dụng để tính độ tăng trở lại giá trị thời gian cực đại T_1 :

$$y = A + C \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \quad (1)$$

Độ hồi phục dọc r_1 và hồi phục ngang r_2 được xác định theo phương trình.

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_i^0} + r_i \cdot C \quad (2)$$

trong đó, T_i là giá trị hồi phục, T_i^0 là giá trị hồi phục của nước nguyên chất, C là nồng độ của mẫu (kí hiệu mẫu) (mM). Các hình ảnh MRI được quét trên thiết bị cộng hưởng từ MRI (Siemens, Đức), tần số từ trường xoay chiều 64 MHz và từ trường 1,5 T.

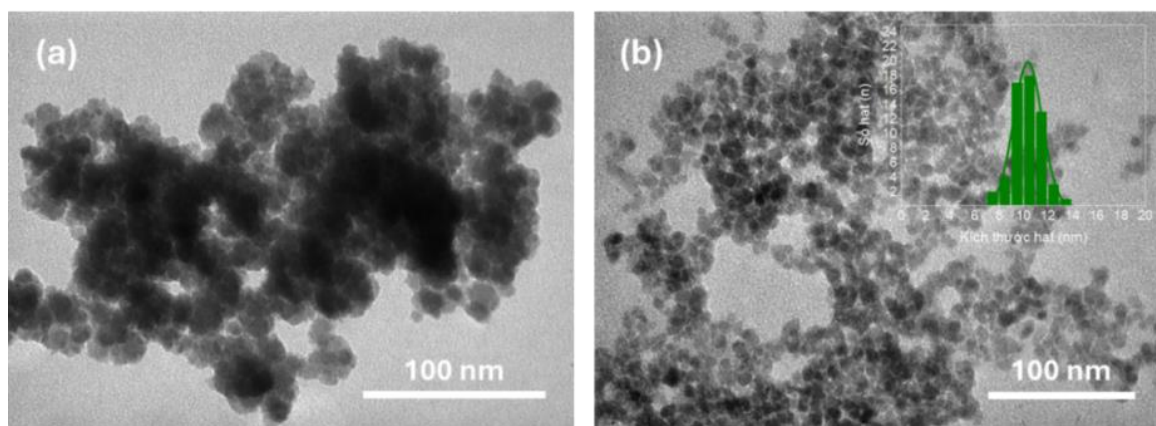
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Một số tính chất đặc trưng của vật liệu

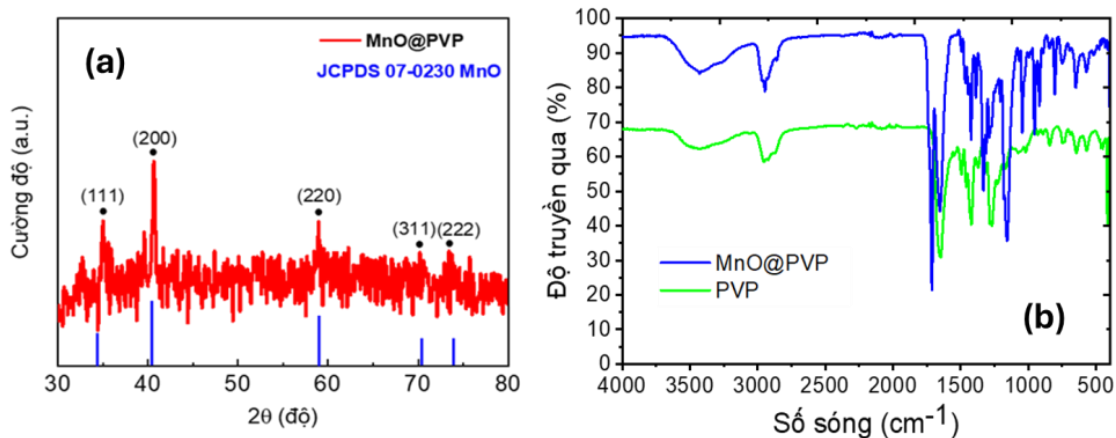
Để ứng dụng làm chất tương phản MRI, bề mặt của hạt nano MnO được bao bọc bằng polymer poly(vinylpyrrolidone) (PVP) làm lớp vỏ tương thích sinh học. Lớp vỏ này không chỉ ngăn chặn việc giải phóng các ion Mn^{2+} có hại vào cơ thể và điều chỉnh sự tương tác của các phân tử nước với các ion Mn^{2+} trên bề mặt hạt mà còn bảo vệ các hạt nano khỏi sự kết tụ. Hình 1 trình bày ảnh TEM và biểu đồ phân bố kích thước hạt nano MnO không bọc và bọc PVP trong cùng điều kiện tổng hợp. Từ hình 1a, có thể thấy rằng khi không bọc PVP, các hạt nano MnO bị kết tụ tạo thành các cụm có kích thước lớn. Ngược lại, khi có mặt PVP, hình dạng của hạt nano MnO thu được gần như là hình cầu, kích thước hạt nhỏ, đơn phân tán với độ đồng đều cao. Ngoài ra, có thể nhận thấy mỗi hạt nano MnO có một lớp vỏ hữu cơ trên bề mặt và kích thước trung bình của mỗi hạt nano MnO@PVP khoảng $10,87 \pm 1,19$ nm (Hình 1b). Hình ảnh TEM cho thấy vai trò của phân tử PVP làm ổn định các hạt nano và hạn chế sự kết tụ của chúng trong dung môi. Lớp phủ PVP làm giảm hiện tượng kết tụ của các hạt nano và cải thiện tính đơn phân tán của các hạt. Ngoài ra, dạng hình cầu của MnO@PVP có thể có lợi cho một số ứng dụng nhất định, chẳng hạn như chụp

ảnh y sinh, vì nó cải thiện tính ổn định của các hạt nano và cho phép phân bố đồng đều hơn trong các hệ thống sinh học. Nhìn chung, kết quả của nghiên cứu này cho thấy tiềm năng sử dụng PVP làm vật liệu phủ để kiểm soát các đặc tính hình thái của hạt nano MnO (MnO NPs) và cải thiện các ứng dụng tiềm năng của chúng.

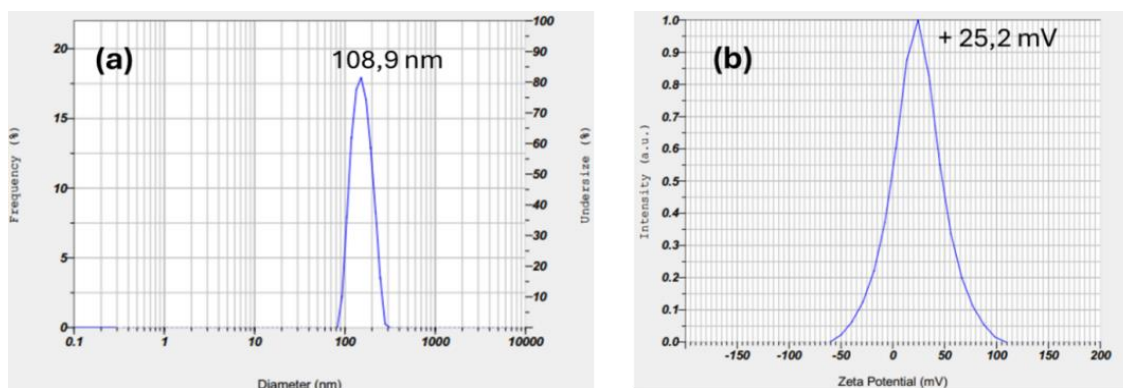
Để đánh giá mức độ tinh thể hóa cũng như cấu trúc pha của các hạt nano MnO chúng tôi đã tiến hành phân tích giản đồ XRD của mẫu chế tạo được (hình 2a). Kết quả cho thấy, mẫu tổng hợp được có các đỉnh nhiễu xạ tại các góc 2θ : $34,83^\circ$; $40,67^\circ$; $58,62^\circ$; $70,39^\circ$ và $73,88^\circ$, ứng với các mặt tinh thể (111), (200), (220), (311) và (222) và các giá trị d_{hkl} đặc trưng cho manganese oxide MnO (JCPDS 07-0230 MnO). Giản đồ XRD có lớp nền nhiễu xạ mạnh có thể do ảnh hưởng của lớp chất hoạt động bề mặt PVP phủ trên bề mặt hạt nano MnO. Trên giản đồ không xuất hiện các đỉnh của các pha khác như: MnO_2 , Mn_3O_4 . Điều này chứng tỏ vật liệu tổng hợp được là đơn pha MnO. Kích thước tinh thể trung bình (D_{XRD}) của mẫu xác định từ phương trình Scherrer là 10,41 nm. Giá trị này phù hợp với kích thước hạt trung bình (D_{TEM}) được xác định từ ảnh hiển vi điện tử truyền qua TEM.



Hình 1. Ảnh TEM và biểu đồ phân bố kích thước hạt tương ứng của MnO (a) không bọc và (b) bọc PVP



Hình 2. Giản đồ XRD của hạt nano MnO@PVP (a) và (b) phổ FT-IR của PVP, MnO@PVP



Hình 3. Kích thước thủy động DLS (a) và thế zeta (b) của mẫu MnO@PVP

Ngoài ra, để xác định khả năng liên kết của các phân tử PVP với bề mặt hạt nano MnO, chúng tôi đã đo phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) của mẫu MnO@PVP. Kết quả hình 2b cho thấy, phổ FT-IR của vật liệu tổng hợp được xuất hiện các dao động đặc trưng liên quan đến các nhóm chức của PVP. Dải 3427 cm^{-1} của O-H cho thấy bề mặt hấp thụ nước của các hạt nano. Các dải ở 2945 cm^{-1} và 2858 cm^{-1} là dao động bất đối xứng và đối xứng của các liên kết C-H. Hơn nữa, có một dải hấp thụ mạnh ở vị trí cực đại 650 cm^{-1} được gán cho dao động Mn-O của MnO. Kết quả phân tích trên phù hợp với các nghiên cứu trước đây của các tác giả khác về sử dụng chất phủ PVP [19] trên hệ hạt nano. Từ các phân tích trên cho thấy bề mặt hạt nano MnO đã được chức năng hóa thành công bằng lớp phủ PVP.

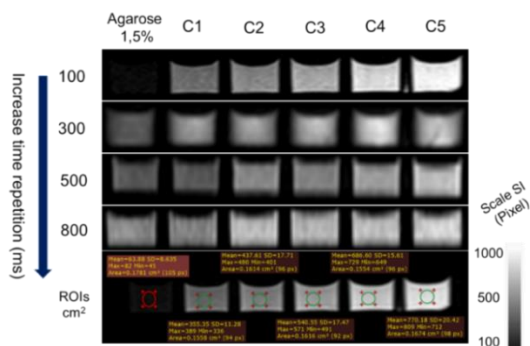
Sự phân bố kích thước hạt nano MnO@PVP trong nước được khảo sát bằng phương pháp phổ tán xạ laser động (DLS) trên máy đo thế SZ-100. Hạt nano MnO@PVP phân tán trong nước có kích thước trung bình 108,9 nm với đỉnh nhọn, phân bố hẹp trong khoảng 100 đến 115 nm (hình 3a). Giá trị thế zeta của mẫu MnO@PVP là +25,2 mV (hình 3b), kết quả này cho thấy độ phân tán và ổn định tốt của các hạt nano trong môi trường nước.

3.2. Đánh giá độ hồi phục dọc r1 của hệ vật liệu nano MnO@PVP

Để khám phá tiềm năng sử dụng vật liệu nano MnO@PVP trong hình ảnh MRI, các đặc tính thư giãn T_1 của các hạt nano MnO@PVP đã được đo. Trong kỹ thuật chụp ảnh MRI, cường độ tín hiệu tăng dần từ 0 đến cực đại trên hình ảnh theo chế độ

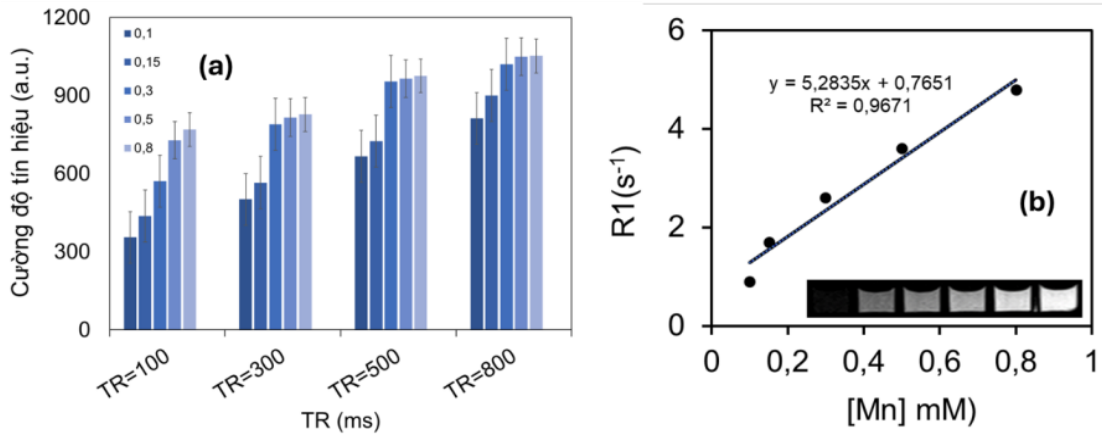
chụp T1 (T1-weighted, T1W) và giảm dần từ cực đại trở về 0 trên hình ảnh theo chế độ chụp T2 (T2-weighted, T2W). Để có sự tương phản tốt nhất về hình ảnh của các mô, cần phải chọn thời điểm T1 và T2 phù hợp để thu nhận các tín hiệu bức xạ cung cấp cho quá trình tạo ảnh. Hình ảnh tương phản MRI ở các mô theo chế độ chụp T1, T2 phụ thuộc vào các giá trị xung TR, TE. Trong đó, để tạo ảnh trọng T1 (T1W), cần chọn một giá trị TR tương ứng với thời gian tại đó tương phản T1 lớn nhất giữa hai loại mô. Tương phản T1 cực đại thu được bằng cách dùng xung TE, TR ngắn (TE < 50 ms; TR < 1500 ms). Trong nghiên cứu này, vai trò của các hạt nano MnO@PVP trong kỹ thuật chụp ảnh MRI là giảm thời gian thư giãn theo chiều dọc, do đó làm tăng độ hồi phục dọc r_1 .

Hình 4 cho thấy sự gia tăng nồng độ Mn, tương ứng với tăng cường độ tín hiệu MRI (độ tương phản dương T1). Để đánh giá được đặc trưng tương phản ảnh trọng số T₁ (T1W), thí nghiệm được thực hiện ở các giá trị khác nhau của xung TR (Time Repetition). Hình 4 cho thấy cường độ tín hiệu hình ảnh MRI có trọng số T₁ cho các nồng độ khác nhau của các hạt nano MnO@PVP ứng với các giá trị khác nhau của TR. Chúng ta có thể dễ dàng nhận thấy độ tương phản đáng kể ngay cả khi sự khác biệt về nồng độ tương đối nhỏ.



Hình 4. Ảnh MRI của mẫu MnO@PVP tại các nồng độ, xung TR khác nhau theo chế độ trọng T1W tại TE = 11

Từ hình 4 ta thấy, mẫu đối chứng agarose 1,5% có ảnh tối màu là mẫu có nồng độ C = 0 $\mu\text{g/mL}$. Năm ảnh thứ tự từ đen đến trắng đặt trong các giếng thứ nhất theo chiều từ trái sang phải là của các mẫu có nồng độ tương ứng: 0,1 mM (C1), 0,15 mM (C2), 0,3 mM (C3), 0,5 mM (C4) và 0,8 mM (C5). Sự tương phản dương (cường độ tín hiệu dương) tăng lên khi thay đổi một lượng nhỏ nồng độ của mẫu MnO@PVP như thể hiện trên hình 5a. Nhận thấy, cường độ tín hiệu pixel tăng từ 63,88 lên 389,35 tương ứng tăng 6,1 lần khi có 0,1 mM chất tương phản MnO@PVP. Khi nồng độ tăng từ 0,3 lên 0,5 mM thì cường độ tín hiệu dương tăng từ 540 lên 686 pixel, tương ứng tăng 1,27 lần. Hình 5b cho thấy, tốc độ hồi phục dọc của các hạt nano MnO@PVP là hàm của nồng độ Mn. Từ dữ liệu thu được cho thấy, mối liên hệ tuyến tính giữa nồng độ Mn và $1/T_1$. Độ hồi phục dọc r_1 được xác định bằng phương trình tuyến tính $1/T_1$ theo nồng độ Mn, với hệ số góc tương ứng là độ hồi phục dọc (r_1) $5,28 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$. Điều này cho thấy khi có sự đóng góp của hạt nano MnO@PVP, spin của các proton phân tử nước bắt đầu chuyển động không đồng nhất dưới tác dụng bổ sung của trường lưỡng cực cục bộ (B_1), gây ra bởi các hạt nano. Giá trị độ hồi phục dọc r_1 thu được cho vật liệu nano MnO@PVP của chúng tôi là cao gấp khoảng 4 lần so với chất tương phản thương mại trên nền Gadolinium (Gd) như Magnevist (Gd-DTPA , $r_1 = 3,1 - 3,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), Dotarem ($3,9 - 4,3 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$), Omniscan ($3,6 - 4,4 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) và tương đương với Gadovist $5,1$ (trong khoảng $4,8 - 5,4 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) [21]. Kết quả thu được trong nghiên cứu này cũng lớn hơn nhiều chất tương phản được báo cáo trước đây dựa trên nền Gd và Mn [19, 22-24]. Các kết quả thu được cho thấy, vật liệu nano MnO@PVP chế tạo được bằng phương pháp polyol có thể sử dụng làm chất tương phản dương T1 trong kỹ thuật chụp ảnh cộng hưởng từ MRI.



Hình 5. Đồ thị cường độ tín hiệu T1 tương ứng tại xung TR và nồng độ Mn khác nhau (a) và độ hồi phục dọc r_1 của MnO@PVP (ở từ trường 1,5 T) (b)

4. KẾT LUẬN

Vật liệu nano MnO bọc PVP được chế tạo bằng phương pháp polyol có cấu trúc đơn pha, dạng hình cầu, kích thước trung bình 10,78 nm, độ phân tán tốt và độ bền cao. Kết quả khảo sát tín hiệu tương phản ảnh MRI cho thấy, hệ vật liệu nano MnO@PVP cho độ hồi phục dọc r_1 cao (tương đương và cao hơn các sản phẩm thương mại trên nền Gadolinium), giảm thời gian hồi phục và do đó tăng cường độ tương phản ảnh MRI. Vật liệu nano MnO@PVP có thể được nghiên cứu các bước tiếp theo về độc tính cũng như khả năng tương phản ảnh trong thí nghiệm *in-vivo* để ứng dụng làm chất tương phản trong chẩn đoán hình ảnh MRI.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được thực hiện với sự hỗ trợ về kinh phí của đề tài mã số: B2024-TDV-08.

CAM KẾT: Tôi xin cam đoan đây là công trình của Nguyễn Thị Ngọc Linh, Thái Văn Bình, Đậu Đăng Thiện, Phan Thị Hồng Tuyết, Lưu Tiến Hưng, Nguyễn Hoa Du, Lê Thế Tâm chưa gửi đăng nội dung này ở bất kỳ tạp chí nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Cabal C, Darias D, González E, Musacchio A, (2013). Theranostics and

Molecular Imaging: New concepts and technologies for drug development. *Biotechnol. Appl.*, **30(3)**, 172-177.

[2] Caravan P, Ellison JJ, McMurry TJ, Lauffer RB, (1999). Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem. Rev.*, **99(9)**, 2293-352.

[3] Hermann P, Kotek J, Kubiček V, Lukeš I, (2008). Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: Ligand design and properties of the complexes. *Dalt. Trans.*, **9226(23)**, 3027-3047.

[4] Estelrich J, Sánchez-Martín M J, Busquets MA, (2015). Nanoparticles in magnetic resonance imaging: From simple to dual contrast agents. *Int. J. Nanomedicine* **10**, 1727-1741.

[5] Li F, Zhi D, Luo Y, Zhang J, Nan X, Zhang Y, Zhou W, Qiu B, Wen L, Liang G, (2016). Core/shell Fe₃O₄/Gd₂O₃ nanocubes as T₁ - T₂ dual modal MRI contrast agents. *Nanoscale*, **8(25)**, 12826-12833.

[6] Li Z, Yi PW, Sun Q, Lei H, Zhao HL, Zhu ZH, Smith SC, Lan MB, Lu GQ, (2012). Ultrasmall water-soluble and biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles as positive and negative dual contrast agents. *Adv. Funct. Mater.*, **22(11)**, 2387-2393.

[7] Wang G, Zhang X, Skallberg A, Liu Y, Hu Z, Mei X, Uvdal K, (2014). One-step synthesis of water-dispersible ultra-small Fe₃O₄ nanoparticles as contrast agents for T1 and T2 magnetic resonance imaging. *Nanoscale*, **6(5)**, 2953-2963.

- [8] Singh N, Jenkins GJS, Asadi R, Doak SH, (2010). Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION). *Nano Rev.*, **1(1)**, 5358-5372.
- [9] Thakor AS, Jokerst JV, Ghanouni P, Campbell JL, Mittra E, Gambhir SS, (2016). Clinically Approved Nanoparticle Imaging Agents. *J. Nucl. Med.*, **57(12)**, 1833-1837.
- [10] Kostura L, Kraitchman DL, Mackay AM, Pittenger MF, Bulte JMW, (2004). Feridex labeling of mesenchymal stem cells inhibits chondrogenesis but not adipogenesis or osteogenesis. *NMR Biomed.*, **17(7)**, 513-517.
- [11] Gao L, Zhou J, Yu J, Li Q, Liu X, Sun L, Peng T, *et al.*, (2017). A novel Gd-DTPA-conjugated poly(L-Y 3-glutamyl-glutamine)-paclitaxel polymeric delivery system for tumor theranostics. *Sci. Rep.*, **7(1)**, 1-13.
- [12] Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK, (2016). MRI contrast agents: Classification and application (Review). *Int. J. Mol. Med.*, **38(5)**, 1319-1326.
- [13] Hsu BYW, Kirby G, Tan A, Seifalian AM, Li X, Wang J, (2016). Relaxivity and toxicological properties of manganese oxide nanoparticles for MRI applications. *RSC Adv.*, **6(51)**, 45462-45474.
- [14] García-Hevia L, Bañobre-López M, Gallo J, (2019). Recent Progress on Manganese-Based Nanostructures as Responsive MRI Contrast Agents. *Chem. - A Eur. J.*, **25(2)**, 431-441.
- [15] Le The Tam, Nguyen Hoa Du, Nguyen Thi Ngoc Linh, Nguyen Thien Vuong, Phan Thi Hong Tuyet, Tran Dai Lam, *et al.* (2020). Biological durability, cytotoxicity and MRI image contrast effects of chitosan modified magnetic nanoparticles. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **20(9)**, 5338-5348.
- [16] Nguyen Thi Ngoc Linh, Ngo Thanh Dung, Le Thị Thanh Tam, Le The Tam, Nguyen Phu Hung, Nguyen Dinh Vinh, Le Trong Lu, *et al.*, (2023). Synthesis and properties of hollow Fe₃O₄@Au hybrid nanostructures for T1-T2 MR imaging and a combination of magnetic and photo-induced heating. *New J. Chem.*, **47(8)**, 4052-4067.
- [17] Fortin MA, Petoral RM, Söderlind F, Klasson A, Engström M, Veres T, Käll PO, Uvdal K, (2007). Polyethylene glycol-covered ultra-small Gd₂O₃ nanoparticles for positive contrast at 1.5 T magnetic resonance clinical scanning. *Nanotechnology*, **18(39)**, 395501.
- [18] Goikolea E, Daffos B, Taberna PL, Simon P, (2013). Synthesis of nanosized MnO₂ prepared by the polyol method and its application in high power supercapacitors. *Mater. Renew. Sustain. Energy*, **2(16)**, 3-4.
- [19] Hu X, Ji Y, Wang M, Miao F, Ma H, Shen H, Jia N, (2013). Water-soluble and biocompatible MnO@PVP nanoparticles for MR imaging in vitro and in vivo. *J. Biomed. Nanotechnol.*, **9(6)**, 976-984.
- [20] Alzoubi FY, Noqta OA, Zoubi TA, Al-Khateeb HM, Alqadi MK, Abuelsamen A, Makhadmeh GN, (2023). A novel one-pot synthesis of PVP-coated iron oxide nanoparticles as biocompatible contrast agents for enhanced T2-weighted MRI. *J. Compos. Sci.*, **7(3)**, 131-142.
- [21] Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ, (2005). Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. *Invest. Radiol.*, **40(11)**, 715-724.
- [22] Chevallier P, Walter A, Garofalo A, Veksler I, Lagueux J, Bégin-Colin S, Felder-Flesch D, Fortin MA, (2014). Tailored biological retention and efficient clearance of pegylated ultra-small MnO nanoparticles as positive MRI contrast agents for molecular imaging. *J. Mater. Chem. B*, **2(13)**, 1779-1790.
- [23] Gallo J, Alam IS, Lavdas I, Wylezinska-Arridge M, Aboagye EO, Long NJ, (2014). RGD-targeted MnO nanoparticles as T1 contrast agents for cancer imaging-the effect of PEG length in vivo. *J. Mater. Chem. B*, **2(7)**, 868-876.
- [24] Li J, Hu Y, Sun W, Luo Y, Shi X, Shen M, (2016). Facile preparation of hyaluronic acid-modified Fe₃O₄@Mn₃O₄ nanocomposites for targeted: T1/T2 dual-mode MR imaging of cancer cells. *RSC Adv.*, **6(42)**, 35295-35304.