

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КУСЯК АНДРІЙ ПЕТРОВИЧ

УДК 544.723

ДИСЕРТАЦІЯ

**АДСОРБЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ПОВЕРХНІ В КОНЦЕПЦІЇ
БАГАТОРІВНЕВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ З ФУНКЦІЯМИ НАНОРОБОТІВ**

01.04.18 – фізика і хімія поверхні

102-хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Кусяк А.П.

Науковий керівник **Горбик Петро Петрович**,
доктор фізико-математичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Кусяк А.П. Адсорбційна активність поверхні в концепції багаторівневих нанокompозитів з функціями нанороботів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 01.04.18 "Фізика і хімія поверхні" (102 – хімія). – Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота розвиває та доповнює концепцію хімічного конструювання багаторівневих наноструктур з ієрархічною наноархітектурою та функціями медико-біологічних нанороботів. У результаті цілеспрямованих досліджень адсорбційних та десорбційних процесів з використанням сучасних експериментальних методів та приладів, біосумісних магніточутливих поліфункціональних нанокompозитів з різною хімічною природою поверхні, сучасних онкологічних препаратів та модельних біологічних середовищ одержано нові наукові та практично важливі результати в галузі хімії та фізики поверхні, створено модельні зразки новітніх тераностичних лікарських засобів, в першу чергу, для потреб онкології, досліджено їх властивості та надано рекомендації щодо їх практичного використання. Встановлено особливості структури поверхні магніточутливих нанокompозитів (МН) складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. Вивчено адсорбційну активність поверхні синтезованих МН (процеси адсорбції/десорбції, залежність адсорбційної активності від рН та часу) щодо комплексів цис-дихлордіаміноплатини, доксорубіцину, іонів Zn(II) , Cd(II) та Pb(II) з водних розчинів. Встановлено параметри процесу адсорбції іонів Zn(II) , Cd(II) та Pb(II) для всіх синтезованих зразків. Експериментально підтверджено здатність функціонування синтезованих МН в біологічному середовищі (в плазмі крові людини). Перевірено та доведено можливість використання стабілізуючих речовин (ДМСО та ПЕГ 2000) з метою запобігання опсонізації МН, доведено здатність МН вилучати іони Pb(II) з плазми крові людини в сублетальних та летальних дозах.

Розроблено перспективну для практичного використання методику адсорбційної іммобілізації цитотоксичного препарату доксорубіцин на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. Експериментально підтверджено, що магніточутливі нанокompозити $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ виявляють цитотоксичну та протипроліферативну активність по відношенню до клітин дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, використовуючи культуру яких відпрацьовано методику доклінічного контролю цитотоксичної активності МН з іммобілізованим ДР. Використовуючи ансамбль носіїв Fe_3O_4 у якості суперпарамагнітного зонда, теорію парамагнетизму Ланжевена, значення густини складових нанокompозитів, за магнітними вимірюваннями оцінено розмірні параметри оболонки МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ в складі магнітної рідини та підтверджено розрахунки незалежними вимірюваннями питомої площі поверхні нанокompозитів та кінетичної стійкості відповідних магнітних рідин.

Отримані результати можуть бути корисними для розробки і оптимізації нових форм магнітокерованих лікарських засобів спрямованої доставки і адсорбентів на основі нанокompозитів типу суперпарамагнітне ядро-оболонка з багаторівневою наноархітектурою та для визначення і контролю розмірних параметрів її компонентів.

Ключові слова: адсорбція, адсорбційна іммобілізація, магнетит, магніточутливі нанокompозити, цис-дихлордіамінплатина, доксорубіцин, магнітні рідини, іони важких металів.

SUMMARY

Kusyak A.P. Adsorption activity of surface in conception of multilevel nanocomposites with the functions of nanorobots. – Manuscript.

Thesis for a candidate degree of sciences in chemical (PhD) by speciality 01.04.18. – "Physics and Chemistry of Surface" (102 – Chemistry). – Chuiko Institute of Surface Chemistry National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

Magnetosensitive nanocomposites of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GA}$ are studied using complex of physical and chemical methods and the peculiarities of their surface structure are found. The adsorption activity of MN

synthesized surface (adsorption/desorption processes, adsorption activity dependence on pH and time) regarding the complexes of *cis*-dichlorodiammineplatinum, doxorubicin, Zn(II), Cd(II) and Pb(II) ions from aqueous solutions is studied. The adsorption process parameters of Zn(II), Cd(II) and Pb(II) for all synthesized samples are established. The capacity of MN synthesized operation in the biological environment (blood plasma) is confirmed experimentally. Ability to use stabilizing agents (DMSO and PEG 2000) to prevent opsonization of MN is tested and proven, MN ability to remove Pb(II) ions from human plasma in sublethal and lethal doses is proven.

A promising for practical use technique of adsorption immobilization of cytotoxic drug doxorubicin on the surface of MN $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GA}$ is developed. Experimentally confirmed that the magnetosensitive nanocomposites $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{DR}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{DR}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2/\text{DR}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GA}/\text{DR}$ exhibit cytotoxic activity against yeast cells *Saccharomyces cerevisiae*, using their culture the technique of preclinical control of cytotoxic activity of MN with immobilized DR is perfected.

Using an ensemble of Fe_3O_4 carriers as super paramagnetic probe, Langevin's theory of paramagnetism, the density of nanocomposite components, dimensional parameters of MN $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GA}/\text{DR}$ shell composed of magnetic fluid are assessed by magnetic measurements and the calculations of the specific surface area of nanostructures and kinetic stability respective magnetic fluids are confirmed by independent measurements.

The results may be useful for the development and optimization of new forms of magnetically directed delivery of drugs and adsorbents based on nanocomposites of super paramagnetic core-shell with multilevel nanoarchitectural and to determine and control the dimensional parameters of its components.

Performed work develops and complements the concept of chemical design of multilevel nanostructures with a hierarchical nanoarchitecture and functions of biomedical nanorobots.

Keywords: adsorption, adsorption immobilization, magnetite, magnetosensitive nanocomposites, *cis*-dichlorodiammineplatinum, doxorubicin, magnetic fluids, ions of heavy metals.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Кусяк А.П.** Новітні магніточутливі поліфункціональні нанокompозити: медико-екологічні аспекти застосування / С.П.Туранська, О.М.Камінський, А.П.Кусяк, П.П.Горбик // Казантип. ЭКО. Инновационные пути решения актуальных проблем базовых отраслей, экологии, энерго- и ресурсосбережения. XXI Междун. науч.-практ.конф. Сб. науч. тр. – 2013. – Т. 2. – С. 287–292.

2. **Кусяк А.П.** Взаимодействие магнитных наночастиц с клетками /С.П. Туранская, А.П. Кусяк, В.В. Туров, П.П. Горбик // Поверхность. – 2013. – Вып. 5(20). – С. 227–246.

3. **Кусяк А.П.** Адсорбція цис-дихлордіамінплатини магніточутливими нанокompозитами $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (TiO_2 , Al_2O_3) / А.П. Кусяк, С.П. Туранська, А.П. Петрановська, П.П. Горбик // Казантип. ЭКО. Инновационные пути решения актуальных проблем базовых отраслей, экологии, энерго- и ресурсосбережения. XXII Междун. науч.-практ.конф. Сб. науч. тр. – 2014. – Т.1. – С. 37–42.

4. **Кусяк А.П.** Адсорбція комплексів цис-дихлордіамінплатини нанокompозитами магнетит – оксид кремнію (титану, алюмінію) / А.П. Кусяк, А.Л. Петрановська, С.П. Туранська, П.П. Горбик // Наносистеми. Наноматеріали. Нанотехнології. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 451–467.

5. **Кусяк А.П.** Магнітні рідини на основі магнетиту і доксорубіцину для спрямованої доставки лікарських засобів /А.Л. Петрановська, М.В. Абрамов, С.П. Туранська, П.П. Горбик, А.П. Кусяк // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 343–353.

6. **Кусяк А.П.** Адсорбція доксорубіцину пірогенним кремнеземом та нанокompозитами магнетит/силоксан / А.Л. Петрановська, А.П. Кусяк, Є.В. Пилипчук, П.П. Горбик // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2015. – Т. 6, № 4. – С. 481–488.

7. **Кусяк А.П.** Адсорбція катіонів Zn^{2+} , Cd^{2+} та Pb^{2+} нанокompозитами на основі Fe_3O_4 / А.П. Кусяк, А.Л. Петрановська, П.П. Горбик // Поверхность. – 2015. – Вып. 7(22). – С. 213–221.

8. **Кусяк А. П.** Адсорбція катіонів Zn^{2+} , Cd^{2+} та Pb^{2+} нанокompозитами на основі однодоменного магнетиту / А.П. Кусяк, С.П. Туранська, А.Л. Петрановська, П.П. Горбик // Доповіді Національної академії наук України. – 2015. – №12. – С. 90–96.

9. **Кусяк А.П.** Цитотоксична активність магнітокерованих нанокompозитів на основі доксорубіцину на прикладі клітин *Saccharomyces cerevisiae* /С.П. Туранська, А.П. Кусяк, А.Л. Петрановська, С.В. Горобець, В.В. Туров, П.П. Горбик // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2016. 7(2). – С. 236–245.

10. **Kusyak A.P.** Synthesis and properties of magnetite/hydroxyapatite/doxorubicin nanocomposites and magnetic liquids based on them / N. V. Abramov, S. P. Turanska, A. P. Kusyak, A. L. Petranovska, P. P. Gorbyk // J. Nanostruct Chem. – 2016 (6). – P. 223–233.

11. **Кусяк А.П.** Адсорбція катіонів Pb^{2+} з плазми крові нанокompозитами на основі магнетиту / А.П. Кусяк, А.Л. Петрановська, П.П. Горбик // Поверхность. – 2016. – Вип. 8(23). – С. 179–186.

12. **Kusyak A.P.** Magnetosensitive Nanocomposites Based on Cisplatin and Doxorubicin for Application in Oncology / M.V. Abramov, A.P. Kusyak, O.M. Kaminskiy, S.P. Turanska, A.L. Petranovska, N.V. Kusyak and P.P. Gorbyk, Horizons in World Physics, Reimer, A. (ed.), – vol. 293, – Nova Science Publisher, New York, 2017, – Chapter 1, – pp. 1–56.

13. **Кусяк А.П.** Магніточутливий сорбент для очищення біологічних рідин від комплексів цитостатиків/П.П.Горбик, А.Л.Петрановська, О.А.Васильєва: пат. 94728 Україна; заявл. 19.06.2014; опубл.25.11.2014, Бюл. № 22.

14. **Кусяк А.П.** Магніточутливий сорбент важких металів з водних середовищ / П.П.Горбик, А.Л.Петрановська, С.П.Туранська, М.В.Абрамов, С.В.Горобець, О.А. Васильєва: пат. 108506 Україна; заявл. 08.12.2015; опубл. 25.07.2016, Бюл. № 14.

15. **Kusiak A.P.** Adsorption of Ag^{+} ions with nanocomposites based on single-domain Fe_3O_4 modified with SiO_2 and TiO_2 / A.P. Kusiak, A.L. Petranovska, S.P. Turanska, P.P. Gorbyk // 34th International conference on vacuum microbalance and

thermoanalytical techniques (ICVMTT 34) International conference "Modern problems of surface chemistry". – Kyiv, Ukraine, 20–21 May. – 2014. – P. 205.

16. **Кусяк А.П.** Адсорбційна активність наноккомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ щодо іонів Zn^{2+} в присутності іонів Cd^{2+} / А.П. Кусяк, А.Л. Петрановська, Є.В. Пилипчук, П.П. Горбик // XV Наукова конференція "Львівські хімічні читання – 2015". – Львів, 24–27 травня. – 2015. – С.214.

17. **Кусяк А.П.** Адсорбція іонів Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} наноккомпозитами $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ / А.П. Кусяк, А.Л. Петрановська, Є.В. Пилипчук, П.П. Горбик // Всеукраїнська конференція з міжнародною участю "Хімія, фізика та технологія поверхні". – Київ, 15–17 травня, 2015. – С.138.

18. **Кусяк А.П.** Адсорбційна активність наноккомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (TiO_2 , Al_2O_3) щодо іонів Zn^{2+} та Cd^{2+} / А.П. Кусяк, О.О. Корнійчук, А.Л. Петрановська, Є.В. Пилипчук, П.П. Горбик // Сьома Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання – 2015". – Харків, 20–22 квітня. – 2015. – С. 152–153.

19. **Kusyak A.P.** Adsorption of Pb^{2+} ions from human plasma by $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ nanocomposites / A.P. Kusyak, V.A. Kusyak, A.L. Petranovska, S.P. Turanska, P.P. Gorbyk // 4th International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials NANO–2016". – Lviv, Ukraine, August 24–27. – 2016. – P. 269.

20. **Kusyak A.P.** Investigation of cytotoxic activity of magnetocarried nanocomposites based on doxorubicin / S.P. Turanska, A.P. Kusyak, A.L. Petranovska, S.V. Gorobez', V.V. Turov, P.P. Gorbyk // Ukrainian conference "Chemistry, physics and technology of surface" and Workshop "Nanostructured biocompatible/bioactive materials". – Kyiv, May 17–18. – 2016. – P. 173.

21. **Kusyak A.P.** Magnetosensitive nanocomposites based on cisplatin and doxorubicin for application in oncology: control of size parameters and dioactivity / M.V. Abramov, A.P. Kusyak, O.M. Kaminskiy, S.P. Turanska, A.L. Petranovska, N.V. Kusyak, P.P. Gorbyk // Ukrainian conference "Chemistry, physics and technology of surface" and Workshop "Nanostructured biocompatible/bioactive materials". – Kyiv, May 24–25. – 2017. – P. 20.

22. **Kusyak A.** Adsorption of Cu^{2+} ions with nanocomposites based on single-domain Fe_3O_4 modified with TiO_2 /A. Kusyak, N. Kusyak, K. Sviriduk, P. Gorbyk //III Ukrainian-Polish scientific conference "Membrane and sorption processes and technologies". – Kyiv, 12–14 december. – 2017. – P. 158.

ЗМІСТ

Анотація	2
Перелік умовних позначень	13
Вступ	14
РОЗДІЛ I. ВЗАЄМОДІЯ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОМАТЕРІАЛІВ І НАНОКОМПОЗИТІВ З КЛІТИНАМИ, ВІРУСАМИ, БІОАКТИВНИМИ МОЛЕКУЛАМИ, ІОНАМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ (огляд літератури)	25
1.1. Взаємодія магніточутливих наноматеріалів і нанокompозитів з клітинами	25
1.2. Адсорбційна інактивація вірусних частинок	41
1.3. Адсорбція біологічно активних молекул і лікарських препаратів на поверхні магніточутливих нанокompозитів	46
1.4. Адсорбція іонів важких та дорогоцінних металів	52
1.5. Кислотно-основні властивості поверхні оксидних структур	59
Висновки до розділу I.	65
РОЗДІЛ II. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОМАТЕРІАЛІВ, НАНОКОМПОЗИТІВ ТА МАГНІТНИХ РІДИН НА ЇХ ОСНОВІ	67
2.1. Експериментальні методики синтезу нанорозмірного магнетиту в одномоментному стані та нанокompозитів на його основі	68
2.2. Експериментальні методики дослідження фізико-хімічних властивостей нанорозмірного магнетиту та нанокompозитів на його основі	70
2.2.1. Термогравіметричні дослідження	70
2.2.2. Дослідження поверхні магнетиту та нанокompозитів на його основі методом ІЧ-спектроскопії	76
2.2.3. Методики дослідження адсорбційних властивостей	80
2.3. Методики дослідження біосумісності та біоактивності	84
2.3.1. Методики дослідження адсорбційної активності щодо білкових речовин плазми крові	84

2.3.2. Методика дослідження адсорбції іонів Pb(II) з плазми крові	86
2.3.3. Цитохімічний метод дослідження біосумісності та біоактивності	86
2.4. Методика визначення кислотно-основних властивостей поверхні	88
2.5. ТЕМ дослідження	89
Висновки до розділу 2.	90
РОЗДІЛ III. ДОСЛІДЖЕННЯ ІММОБІЛІЗАЦІЇ ЦИСПЛАТИНУ ТА ДОКСОРУБІЦИНУ НА ПОВЕРХНІ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТИВ	92
3.1. Адсорбційна іммобілізація комплексів <i>цис</i> -дихлордіамінплатини(II)	92
3.1.1. Дослідження залежності адсорбційної активності від pH	93
3.1.2. Дослідження кінетики адсорбції комплексів <i>цис</i> -дихлордіамінплатини(II)	96
3.1.3. Визначення сорбційної ємності щодо комплексів <i>цис</i> -дихлордіамінплатини(II)	97
3.1.4. Дослідження методом ІЧ-спектроскопії поверхні магніточутливих наноккомпозитів після адсорбції комплексів <i>цис</i> -дихлордіамінплатини(II)	100
3.1.5. Дослідження процесів десорбції комплексів <i>цис</i> -дихлордіамінплатини(II)	102
3.2. Адсорбційна іммобілізація доксорубіцина	104
3.2.1. Адсорбційна іммобілізація на поверхні SiO ₂ , Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ , Fe ₃ O ₄ /TiO ₂ та вивільнення ДР в фізіологічний розчин	106
3.2.2. Адсорбційна іммобілізація ДР на поверхні Fe ₃ O ₄ /ГА та його вивільнення у фізіологічний розчин	110
3.3. Дослідження біоактивності та біосумісності по відношенню до клітин дріжджів <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	113
Висновки до розділу 3.	118
РОЗДІЛ IV. РОЗРОБКА МЕТОДОЛОГІЇ МАГНІТНОЇ ГРАНУЛОМЕТРІЇ СУПЕРПАРАМАГНІТНИХ НАНОКОМПОЗИТИВ З СКЛАДНОЮ ОБОЛОНКОВОЮ БУДОВОЮ	120
4.1. Синтез магнітних рідин	121

4.2. ПЕМ дослідження $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ стабілізованого олеатом натрію	123
4.3. Дослідження магнітних властивостей $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}$ та МР складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.На}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}$	123
4.4. Дослідження магнітних властивостей МР складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$	125
4.5. Визначення розмірів шарів оболонки НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}$	127
4.5.1. Визначення товщини шару комбінованого стабілізатора (ол.На/ПЕГ)	128
4.5.2. Визначення товщини шару ГА	130
4.5.3. Визначення товщини шару ДР	130
4.6. Дослідження седиментаційної стійкості магнітних рідин	131
Висновки до розділу 4.	134
РОЗДІЛ 5. АДСОРБЦІЯ ІОНІВ МЕТАЛІВ НА ПОВЕРХНІ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ	135
5.1. Дослідження адсорбційних властивостей поверхні магніточутливих нанокompозитів щодо іонів металів в залежності від рН	136
5.1.1. Дослідження залежності адсорбційної активності щодо іонів Zn(II) від рН розчину	137
5.1.2. Дослідження залежності адсорбційної активності щодо іонів Cd(II) від рН розчину	138
5.1.3. Дослідження залежності адсорбційної активності щодо іонів Pb(II) від рН розчину	139
5.2. Дослідження кінетики адсорбції іонів металів на поверхні магніточутливих нанокompозитів	140
5.2.1. Дослідження кінетики адсорбції іонів Zn (II)	140
5.2.2. Дослідження кінетики адсорбції іонів Cd(II)	142
5.2.3. Дослідження кінетики адсорбції іонів Pb(II)	144
5.3. Визначення сорбційної ємності магніточутливих нанокompозитів щодо іонів Zn(II) , Cd(II) та Pb(II)	146
5.3.1. Визначення адсорбційної ємності щодо іонів Zn(II)	148

5.3.2. Визначення сорбційної ємності щодо іонів Cd(II)	149
5.3.3. Визначення сорбційної ємності щодо іонів Pb(II)	151
5.4. Дослідження методом ІЧ-спектроскопії поверхні магніточутливих нанокомпозитів після адсорбції іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II)	155
5.5. Дослідження процесів десорбції іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II) з поверхні магніточутливих нанокомпозитів	158
5.5.1. Дослідження процесів десорбції іонів Zn(II)	159
5.5.2. Дослідження процесів десорбції іонів Cd(II)	160
5.5.3. Дослідження процесів десорбції іонів Pb(II)	161
Висновки до розділу 5.	162
РОЗДІЛ VI. АДСОРБЦІЙНА АКТИВНІСТЬ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ В СЕРЕДОВИЩІ ПЛАЗМИ ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ ЛЮДИНИ	164
6.1. Адсорбція альбуміну	164
6.2. Дослідження взаємодії з білковими речовинами плазми крові людини	167
6.3. Адсорбція іонів Pb(II) з плазми крові людини	169
6.4. Визначення концентрації загального білка в плазмі крові після адсорбції іонів Pb(II)	171
6.5. Адсорбція Са	173
Висновки до розділу 6.	174
Висновки	175
Список використаних джерел	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

S_{num}	питома поверхня
ГА	гідроксиапатит
НЧ	наночастинка
МР	магнітна рідина
МН	магніточутливий нанокompозит
C_0, C_p	початкова концентрація, рівноважна концентрація
A	експериментальна адсорбційна ємність
A_∞	адсорбційна ємність моношару
E	коефіцієнт розподілу
K_L, K_F	константа Ленгмюра, константа Фрейндліха
$R, \%$	ступінь вилучення
R^2	коефіцієнт кореляції
ДР, ЦП	Доксوروبіцин, Цисплатин
ол. Na	олеат натрію
ПЕГ, ФР	поліетиленгліколь – 2000, фізіологічний розчин
ДМФА,	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ДТА, ДТГ та ТГ	диференціальний термічний аналіз, диференціальний термогравіметричний аналіз, термогравіметрія

ВСТУП

Концепція хімічного конструювання магніточутливих нанокомпозитів з багаторівневою ієрархічною наноархітектурою та функціями медико-біологічних нанороботів [1 – 12], комплекс яких забезпечує ефективність роботи "наноклінік" [13], розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільової доставки лікарських препаратів до клітин- та органів-мішеней і депонування; комбінованої локальної терапії хіміо-, імуно-, радіологічним нейтронзахоплювальним-, гіпертермічним-, фотодинамічним методами та діагностичної МРТ-візуалізації в режимі реального часу; адсорбційного зв'язування та видалення з організму за допомогою зовнішнього магнітного поля іонів важких металів, рештків клітинного розкладу, вірусів, шкідливих метаболітів та інших токсинів на шляху до практичного впровадження потребує старанного фізико-хімічного, медико-біологічного, доклінічного та клінічного відпрацювання за всіма згаданими функціями.

Вірність і дієвість вказаної концепції доведено на практиці створенням у результаті творчої співпраці науковців Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України та Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології нової вітчизняної форми магніточутливого онкологічного лікарського засобу "Фероплат" [14 – 16], яка не має аналогів у світі і знаходиться на стадії впровадження у виробництво. Діючою речовиною "Фероплату" є один із використовуваних майже у всіх схемах сучасної онкотерапії цитостатичний препарат цисплатин у складі магнітної рідини на основі нанорозмірного однодоменного магнетиту (Fe_3O_4). До унікальних особливостей фероплату, що відрізняють її від інших подібних лікарських засобів, є набута в результаті створення нанокомпозиту значно підвищена вибірковість дії цисплатину, подолання медикаментозної резистентності ракових клітин при кращій толерантності побічного впливу на організм у вигляді токсико-алергічних реакцій (зменшення токсичності щодо життєво важливих органів у порівнянні з традиційним використанням цисплатину).

Створення вітчизняної лікарської форми "Фероплат" є результатом і успішним прикладом впровадження нанотехнологій у найбільш проблемну галузь сучасної медицини – онкологію. Цей приклад яскраво свідчить про правильність концепції і необхідність її подальшого розвитку.

Актуальність теми

Сформульована в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України концепція хімічного конструювання магніточутливих нанокомпозитів з багаторівневою ієрархічною наноархітектурою та функціями медико-біологічних нанороботів, комплекс яких забезпечує розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільову доставку лікарських препаратів до клітин- та органів-мішеней і депонування; комбіновану локальну терапію хіміо-, імуно-, радіологічним нейтронзахоплювальним-, гіпертермічним-, фотодинамічним методами та діагностичну МРТ-візуалізацію в режимі реального часу; адсорбційне зв'язування та видалення з організму за допомогою зовнішнього магнітного поля іонів важких металів, рештків клітинного розкладу, вірусів, шкідливих метаболітів та інших токсинів на шляху до практичного впровадження потребує старанного фізико-хімічного, медико-біологічного, доклінічного та клінічного відпрацювання за всіма згаданими функціями. Вірність і дієвість вказаної концепції доведено на практиці створенням у результаті творчої співпраці з науковцями Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України нового вітчизняного магніточутливого онкологічного лікарського засобу "Фероплат", який являє собою кон'югат наночастинок магнітної рідини з цисплатином – одним із використовуваних майже у всіх схемах сучасної онкотерапії цитостатичним препаратом; є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хіміотерапії та подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень; призначений для доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини, що забезпечує максимальне надходження його у клітини і сприяє підвищенню терапевтичного ефекту; здатний до вибіркового накопичення в пухлині і поліпшує протипухлинний ефект цисплатини за підвищення рівня її

біологічної безпеки. "Фероплат" не має аналогів у світі і знаходиться на стадії впровадження у вітчизняне виробництво.

Етап біофункціоналізації наноконкомпозитів є чи не найважливішим при їх виготовленні, оскільки стосується "завантаження" носія комплексом лікарських засобів різної хімічної природи та різних механізмів дії за умови збереження їх біологічної активності, та "вивантаження" після адресної доставки. Як відомо, сучасні лікарські препарати є досить складними речовинами, чутливими як до зовнішніх фізичних впливів, так і до хімічних взаємодій. Їх іммобілізація на поверхні носія, особливо, ковалентна, часто призводить до складності вивільнення та часткової або повної втрати біоактивності, тому одним із перспективних вбачається спосіб адсорбційної іммобілізації біологічно активних молекул на поверхні магніточутливих носіїв. Оскільки енергія адсорбційних взаємодій є значно меншою ковалентних, то слід чекати, що і умови вивільнення препаратів з поверхні носіїв у біологічних середовищах також будуть більш сприятливими. Крім того, адсорбційні процеси і явища можуть забезпечити зв'язування на поверхні наноконкомпозитів та видалення з організму вірусів, токсинів, комплексів та іонів важких металів тощо.

Тому постановка цілеспрямованих досліджень функції адсорбції поліфункціональних наноконкомпозитів та адсорбційної активності їх поверхонь різної хімічної природи в контексті створення новітніх тераностичних лікарських засобів, в першу чергу, для потреб онкології, можливостей практичного використання отриманих результатів, є важливим і своєчасним завданням як з наукової, так і практичної точок зору.

Актуальність теми цієї роботи полягає в розвитку наведеної наукової концепції багаторівневих магнітокерованих наноконкомпозитів з функціями нанороботів медико-біологічного призначення в частині, що стосується дослідження функції адсорбції, поглибленні фундаментальних і практично важливих знань у міждисциплінарній галузі на межі хімії і фізики поверхні, онкології, нанотехнології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано згідно з планами науково-дослідних робіт Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України за темами:

1. "Створення новітніх біосумісних і біоактивних наноматеріалів для магнітокерованої доставки, моделей нових форм лікарських засобів з заданими функціональними властивостями" (2010 – 2014 р.р.) держ. реєстр. № 0110U003815;

2. "Розробка хімічних основ супрамолекулярних і композиційних наноструктур та консолідованих матеріалів на їх основі, ефективно поглинаючих електромагнітне випромінювання заданого діапазону спектра та нейтронну радіацію" (2015 – 2019 р.р.), держ. реєстр. 0115U001421;

3. "Синтез, атомно-молекулярний дизайн поверхні та фізико-хімічні дослідження наноструктурних матеріалів з новими функціональними властивостями" (2016 – 2020 р.р.), держ. реєстр. № 0116U008612;

4. "Розробка наукових основ магніточутливих нанокомпозитів для локальної хіміо- та імунотерапії гепатоцелюлярної карциноми і внутрішньопечінкової холангіокарциноми" (2017 – 2018 р.р.) держ. реєстр. № 0117U005272.

Метою роботи є дослідження адсорбційної активності поверхонь різної хімічної природи в структурі багаторівневих магнітокерованих нанокомпозитів з функціями нанороботів медико-біологічного призначення по відношенню до онкологічних лікарських препаратів, комплексів та іонів важких металів.

У роботі поставлені наступні задачі:

- синтезувати магніточутливі нанокомпозити $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, Fe_3O_4 /гідроксиапатит (ГА) на основі нанорозмірного магнетиту в однокристалічному стані;

- дослідити процеси адсорбційної іммобілізації *цис*-дихлордіамінплатини та доксорубіцину магніточутливими наноструктурами з різною хімічною природою поверхні;

- дослідити процеси вивільнення *цис*-дихлордіамінплатини та доксорубіцину з поверхні магніточутливих наноструктур у фізіологічну рідину;
- дослідити можливість використання синтезованих магніточутливих наноструктур у якості адсорбентів комплексів та іонів важких металів медико-біологічного, екологічного та технічного призначення;
- розробити перспективну для практичного використання технологічну методику синтезу нових магнітних рідин на основі колоїдних систем модифікованого магнетиту та хіміотерапевтичного препарату доксорубіцин;
- розробити методику визначення розмірних параметрів багаторівневих наноструктур за магнітними вимірюваннями;
- визначити напрями та перспективи практичного використання результатів досліджень.

Об’єкт дослідження: нанохімічні процеси синтезу магніточутливих нанокомпозитів, модифікування їх поверхні, іммобілізації цитотоксичних препаратів, адсорбції і десорбції комплексів і катіонів важких металів.

Предмет дослідження: вплив умов синтезу, модифікування поверхні, процесів функціоналізації, складу та параметрів середовища тощо на фізичні та фізико-хімічні характеристики нанокомпозитів.

При виконанні дисертаційної роботи використано наступні методи дослідження:

- вібраційна магнітометрія (дослідження магнітних властивостей синтезованих нанокомпозитів);
- інфрачервона спектроскопія (дослідження хімічної будови поверхні синтезованих нанокомпозитів);
- просвічуюча електронна мікроскопія (дослідження розмірів ($D_{\text{ПЕМ}}$) і форми частинок);
- диференціальний термічний аналіз та диференціальна термогравіметрія (дослідження хімічної будови поверхні синтезованих нанокомпозитів);

- спектрофотометричний аналіз (дослідження процесів адсорбції/десорбції цис-дихлордіамінплатини, доксорубіцину, білкових речовин, іонів важких металів за участю поверхні нанокompозитів);
- цитохімічний метод із застосуванням методу оптичної мікроскопії (життєздатність дріжджових клітин);
- метод термодесорбції аргону (дослідження питомої поверхні частинок);
- потенціометричні виміри (встановлення рівня pH);
- статистичні методи обробки результатів експерименту (визначення достовірності одержаних експериментальних даних).

Наукова новизна одержаних результатів

При виконанні цілеспрямованих комплексних досліджень з метою експериментальної перевірки функції адсорбції поверхонь різної хімічної природи в структурі багаторівневих магнітокерованих нанокompозитів з функціями нанороботів медико-біологічного призначення отримано такі нові наукові результати:

- досліджено адсорбцію комплексів *цис*-дихлордіамінплатини магніточутливими наноструктурами з різною хімічною природою поверхні: $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$. Встановлено вплив способу модифікування поверхні Fe_3O_4 на процеси адсорбції. Найвищі коефіцієнти вилучення спостерігались у нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, для яких оптимальним способом формування полімерного покриття $\text{Ti} - \text{O} - \text{Ti}$ на поверхні магнетиту є адсорбційне модифікування;

- встановлено умови адсорбційної іммобілізації цитотоксичного препарату доксорубіцин на поверхні наноструктур Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$. Вивчено процеси десорбції доксорубіцину (ДР) з цих поверхонь у середовище фізіологічної рідини та *in vitro* показано збереження його біоактивності згідно механізму дії;

- синтезовано магніточутливі нанокompозити типу "ядро-оболонка" на основі однодоменного магнетиту (Fe_3O_4 , ядро), оболонка яких складається з шарів гідрооксиapatиту (ГА) та цитотоксичного препарату ДР. Вивчено процеси

адсорбції ДР з розчину в фізіологічній рідині. В межах дослідних концентрацій не відбувається адсорбційного насичення поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, форма ізотерми характерна для полімолекулярної адсорбції. Виявлено, що час встановлення адсорбційної рівноваги не залежить від вихідної концентрації ДР, а вивільнення при десорбції ДР у фізіологічний розчин зменшується з ростом його кількості на поверхні МН;

- виготовлено та досліджено магнітні рідини, що містять МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$, стабілізовані олеатом натрію та поліетиленгліколем. Використовуючи ансамбль носіїв Fe_3O_4 у якості суперпарамагнітного зонда, теорію парамагнетизму Ланжевена, значення густини складових нанокompatитів, за магнітними вимірюваннями оцінено розмірні параметри їх оболонки, що підтверджено незалежними вимірюваннями питомої площі поверхні наноструктур та кінетичної стійкості відповідних магнітних рідин;

- вивчено адсорбційну активність МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ щодо іонів важких металів. Експериментально підтверджено можливість функціонування вказаних нанокompatитів в плазмі донорської крові людини та їх адсорбційну здатність щодо вилучення іонів Pb(II) . Вивчено вплив складу дисперсійного середовища, стабілізатора та білкових компонентів середовища плазми крові на адсорбцію іонів Pb(II) .

Практичне значення одержаних результатів

При виконанні роботи отримано ряд практично значимих результатів, зокрема:

- встановлено вплив хімічної природи поверхні наноструктур на їх адсорбційні властивості щодо онкологічних хіміотерапевтичних препаратів ЦП та ДР, комплексів та іонів важких металів, білкових речовин плазми крові. Результати досліджень можуть бути використані при створенні нових лікарських онкологічних магнітокерованих засобів спрямованої доставки та локальної терапії, адсорбентів медико-біологічного, екологічного і технічного призначення;

- науково обгрунтовано, експериментально перевірено та розвинено методологію магнітної гранулометрії щодо визначення розмірних параметрів

оболонкової структури багаторівневих нанокompозитів типу суперпарамагнітне ядро-оболонка. Отримані результати можуть бути використані при розробках нових форм магнітокерованих лікарських засобів спрямованої доставки і адсорбентів на основі нанокompозитів типу суперпарамагнітне ядро-оболонка з багаторівневою архітектурою та для визначення, контролю, оптимізації їх параметрів та стандартизації;

- на основі вивчення цитотоксичної та протипроліферативної активності нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ по відношенню до клітин дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* розроблено ефективну, надійну, безпечну та відносно просту і недорогу методику доклінічного контролю цитотоксичної активності нанокompозитів на основі доксорубіцину.

Особистий внесок дисертанта

Здобувачем проведено підбір та аналіз літературних даних. Експериментальні дослідження, синтез нанокompозитів безпосередньо здійснювались самим автором. Автором здійснено обробку та інтерпретацію результатів ІЧ-спектроскопії, адсорбційних, кінетичних та мікроскопічних досліджень, на основі чого сформульовано висновки роботи. Постановку теми досліджень, завдань роботи, інтерпретацію результатів та їх узагальнення здійснено спільно з науковим керівником д.ф.-м.н. проф. Горбиком П.П.

В наукових працях, виконаних у співавторстві, здобувачу належить реалізація експерименту, обробка та аналіз результатів досліджень.

Дослідження нанокompозитів здійснювались спільно з н.с. Петрановською А.Л. (обговорення результатів), с.н.с. к.ф.-м.н. Абрамовим М.В. (магнітні властивості нанокompозитів), с.н.с. к.х.н. Дзюбенко Л.С. (диференційний термічний аналіз та диференційна термогравіметрія). Дисертант висловлює щире подяку науковому керівнику та співавторам наукових праць за творчу співпрацю.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на наукових семінарах та засіданнях Вченої ради Інституту хімії поверхні НАН України (2012 – 2017 pp.); 34th International conference on vacuum microbalance

and thermoanalytical techniques (ICVMTT 34) International conference "Modern problems of surface chemistry", Kyiv, Ukraine, 2014; XV Науковій конференції "Львівські хімічні читання – 2015", Львів, 2015; Всеукраїнській конференції з міжнародною участю "Хімія, фізика та технологія поверхні", Київ, 2015; Сьомій Всеукраїнській конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання ” 2015" (ХКЧ'15), Харків, 2015; 4th International research and practice conference "Nanotechnology and nanomaterials NANO – 2016", Lviv, 2016; Ukrainian conference with international participation "Chemistry, physics and technology of surface" devoted to the 30th anniversary of the founding of Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine and Workshop "Nanostructured biocompatible/bioactive materials", Kyiv, 2016; Ukrainian conference "Chemistry, physics and technology of surface" and Workshop "Nanostructured biocompatible/bioactive materials", Kyiv, 2017; III Ukrainian-Polish scientific conference "Membrane and sorption processes and technologies", Kyiv, 2017.

Структура та обсяг роботи

Дисертаційна робота складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел. Рукопис має 208 сторінок машинописного тексту, містить 73 рисунка, 40 таблиць. Бібліографічний список включає 257 найменувань.

Публікації

Основні результати дисертації викладено в 11 статтях , з них 9 – у фахових виданнях, одному розділі англomовної книги (міжнародне видання), 2 патентах на корисну модель, 8 тезах доповідей на профільних наукових конференціях та семінарах. Список опублікованих праць додається.

РОЗДІЛ I

ВЗАЄМОДІЯ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОМАТЕРІАЛІВ І НАНОКОМПОЗИТІВ З КЛІТИНАМИ, ВІРУСАМИ, БІОАКТИВНИМИ МОЛЕКУЛАМИ, ІОНАМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

(огляд літератури)

Результати досліджень останніх років свідчать про перспективність використання магнітокерованих наноматеріалів для вирішення низки актуальних медичних і біологічних задач. На їх основі створені унікальні нанокompозити з багаторівневою ієрархічною архітектурою, що володіють функціями медико-біологічних нанороботів: здатністю розпізнавання мікробіологічних об'єктів в біологічних середовищах, спрямованого транспорту і депонування лікарських препаратів в органах-мішенях, діагностики і терапії захворювань на клітинному рівні, адсорбції і видалення продуктів клітинного розпаду під впливом магнітного поля. Метою даного розділу дисертаційного дослідження є огляд і аналіз робіт, що стосуються властивостей, практичного використання та експлуатаційних параметрів магніточутливих наноматеріалів та нанокompозитів, перспективних для створення нових форм комплексних лікарських препаратів з цитотоксичною, імунотерапевтичною і гіпертермічною дією, імуномагнітних сорбентів, засобів для деконтамінації вірусів з плазми і сироватки донорської крові людини та ін., що дає змогу оцінити сучасний рівень проблеми і перспективи досліджень напрямку, пов'язаного з темою дисертації [17].

1.1. Взаємодія магніточутливих наноматеріалів і нанокompозитів з клітинами

Експериментальні фізико-хімічні дані та медико-біологічні дослідження поведінки магніточутливих композитів підтверджують їх перспективність для створення нових форм комплексних лікарських препаратів. Таму надзвичайно важливим є дослідження впливу нанорозмірних магнітних частинок на живі клітини, умов надання їм біосумісності і областей використання, вивчення

механізму цитотоксичності, її залежності від хімічного складу, розмірів, концентрації наночастинок, типу захисного покриття, а також біодеградації наноматеріалів в умовах *in vivo* та *in vitro*.

На сьогодні все більше розширюються області застосування клітин, мічених магнітними наночастинок. Так, вони застосовуються для розділення сумішей клітин [18], виділення моноклональних антитіл з культур клітин, отримання імунодіagnostичних препаратів, виділення фагоцитів людини і тварин, іммобілізації ферментів, визначення життєздатності і активності клітин та інших діаagnostичних тестів, моделювання захворювань, наприклад імунодефіцитного стану, дисемінованого згортання крові, а також для дослідження внутрішньоклітинних процесів (використовуються колоїдні частинки магнетиту, які керуються магнітним полем, легко проникають в малі кровоносні судини та живі клітини (подібні за розмірами з білковими глобулами і товщиною мембрани)). У різних областях біології і медицини використовуються різні типи колоїдних магнітних частинок і способи їх застосування, включаючи поєднання із впливом постійних магнітних полів різної напруги, ВЧ випромінювання, ультразвуку [18]. Магнітне мічення клітин гладкої мускулатури наночастинок магеміту дозволяє детектувати клітини методом магнітно-резонансного отримання зображення (MRI) після їх локальної трансплантації в серці. Магнітне мічення не зменшує життєздатність таких клітин [19]. Мічені магнітними наночастинок стовбурові ендотеліальні клітини, що приводяться в рух магнітним полем, здатні досягати місця пошкодження кровоносних судин і серця і накопичуватися в зоні пошкодження в кількості, в 5 разів більше, ніж контрольні немічені клітини [20].

Здатність мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку впроваджуватися в деякі пухлини і метастази використовувалася для зменшення маси пухлин на моделях гліоми, раку молочної залози, меланоми і колоректальної пухлини мишей, що приводило до продовження часу їх життя. При візуалізації клітин методом магнітнорезонансної томографії показано, що вільні частинки заліза і мічені залізом померлі клітини не створюють перешкоди для MRI, що

пов'язано з виведенням заліза з організму, і тільки живі мічені залізом клітини давали сигнал магнітного резонансу [21].

Дуже малі суперпарамагнітні частки оксиду заліза використовували в якості контрастуючого агента для MRI. Поглинання заліза за допомогою ендоцитозу людськими мезенхімальними стовбуровими клітинами підтверджувалося гістологічними дослідженнями при фарбуванні прусським блакитним і кількісно визначалося методом мас-спектрометрії. У порівнянні з неміченими клітинами мічення дуже малими суперпарамагнітними частинками оксиду заліза не вплинуло ні на життєздатність, ні на здатність до проліферації. Також показано (гістологічно і при дослідженні генної експресії), що включення в людські мезенхімальні стовбурові клітини заліза не завадило нормальному проходженню їх диференціації [22].

Токсична дія нанорозмірних частинок на клітини обумовлена їх високою реакційною здатністю, ефективною дифузією крізь біологічні мембрани і подолання тканинних бар'єрів [23]. Наночастки з сильними окисними (CeO_2 , Mn_3O_4 , Co_3O_4) або відновними (Fe^0 , Ag^0 , Cu^0) властивостями є цитотоксичними і генотоксичними по відношенню до біологічних мішеней в умовах *in vitro*. Один із основних джерел токсичності – електронний і / або іонний транспорт, що відбувається в процесі окиснення-відновлення, розчинення і каталітичних реакцій або всередині кристалічної ґратки наночастинок, або при виході в культуральну рідину [24]. Інші механізми токсичності полягають в розриві цілісності мембрани або порушенні нативних ланцюгів транспорту іонів і електронів після адсорбції наночастинок на основі заліза на клітинній стінці бактерій [25].

В клітинах, що зазнають впливу суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза, слабшають функції мітохондрій, відбуваються запальні процеси, апоптоз, витік біологічно активних молекул крізь клітинну мембрану, генерація реакційно активних форм кисню, збільшення кількості мікроядер (що свідчить про пошкодження хромосом і є показником генотоксичності), а також конденсація хромосом [23]. Реакційно активні форми кисню, такі як супероксид-аніон O_2^{2-} , гідроксил-радикал, синглетний кисень, при взаємодії з компонентами ДНК

призводять до порушення їх структури [26]. Ін'єкція до 5 мг наночастинок Fe_3O_4 всередину мозку щурів не приводила до незворотних порушень його життєво важливих функцій [27].

Як показали дослідження розриву клітин [28] по вимірюванню виходу з них лактатдегідрогенази, сполуки оксиду азоту (V) і індукції апоптозу, наночастинок гематиту більше 90 нм не проявляють видимих ознак токсичності на альвеолярні макрофаги миші і епітеліальні клітини легенів людини. Наночастки гематиту не призводять до пошкодження ДНК в клітинах A549 після витримки протягом 4 год при концентрації наночастинок $20 - 40 \text{ мкг/см}^2$, в той час як інкубація протягом 24 год з наночастинками в концентраціях 10 і 50 мкг/см^2 сприяє виникненню розривів ДНК, про що свідчать результати електрофорезу в гелі фрагментів ДНК. Зменшення розміру частинок може призводити до токсичного впливу на клітини.

Оксиди заліза мають слабку цитотоксичність, виразних відмінностей при впливі на клітини частинок різних розмірів не спостерігається (на відміну від оксиду міді CuO , наночастинок якого були набагато більш цитотоксичними в порівнянні з мікрочастинками) (рис. 1.1). Мікрочастинки Fe_2O_3 і TiO_2 володіють значно меншою токсичністю по відношенню до клітинної ДНК, ніж наночастинки тієї ж концентрації (рис. 1.2). Активність мітохондрій (рис. 1.3) визначали по деполяризації мітохондріальних мембран при фарбуванні катіонним ліпофільним флуоресцентним барвником (етиловим ефіром тетраметилродаміну). Якщо внутрішній мембранний потенціал втрачено, флуоресценція не спостерігається [29].

Вдихання пилу, що містить магнетит, чинить токсичну дію на ДНК епітеліальних клітин легенів людини (A549). Досліджували [30] чотири фракції магнетиту: сипучий матеріал ($0,2 - 10 \text{ мкм}$), фракцію, що вдихали ($2 - 3 \text{ мкм}$), альвеолярну фракцію ($0,5 - 1,0 \text{ мкм}$) і наночастинок ($20 - 60 \text{ нм}$). Вивчали поглинання магнетиту клітинами A549 після витримки протягом 24 год.

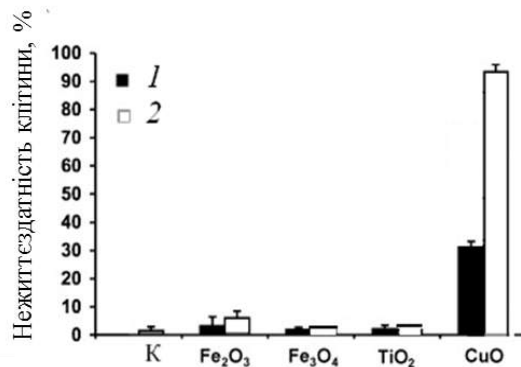


Рис. 1.1 – Життєздатність клітин A549 після впливу мікро (1) і наночастинок (2) в концентрації 40 мкг/см² протягом 18 год (цитотоксичність вимірювали фарбуванням трипановим блакитним); К – контроль

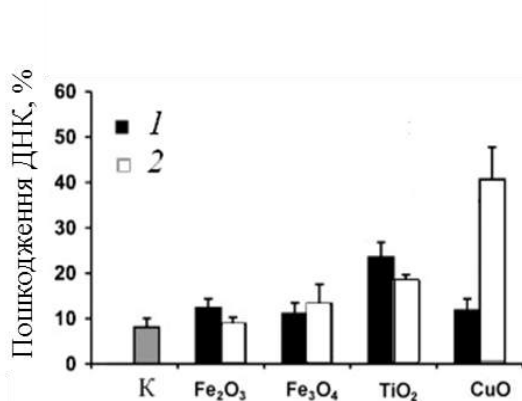


Рис. 1.2 – Пошкодження ДНК в культурі клітин A549 після впливу наночастинок і частинок мікрометрового діапазону в концентрації 40 мкг/см² протягом 4 год (результати отримані при використанні тесту *comet* - методом електрофорезу в гелі); К – контроль

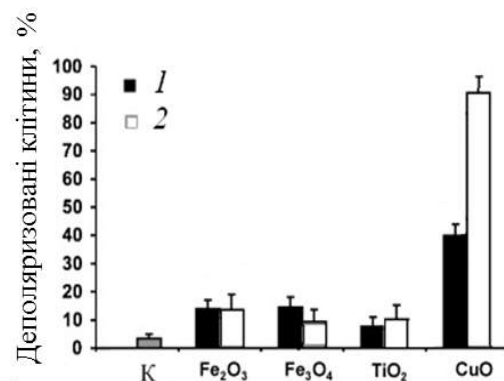


Рис. 1.3 – Пошкодження мітохондрій в клітинах A549 після дії наночастинок та частинок мікрометрового діапазону в концентрації 40 мкг/см² протягом 16 год; К – контроль

Знімки, отримані методом просвічуючої електронної мікроскопії, свідчать про включення частинок магнетиту в клітини A549 за допомогою ендоцитозу. Частинки знаходяться у вигляді агломератів у везикулах, що пов'язані з цитоплазмою, невелика кількість частинок - в цитоплазмі і зовсім не виявляються

в ядрі. Для всіх фракцій, що досліджувались після витримування протягом 24 год, спостерігається збільшення утворення реакційно активних форм кисню, що визначаються із застосуванням 2,7-діхлорфлуоресцеїндиацетату, які можуть призводити до значної руйнівної дії на гени клітин [30].

Обробка макрофагів N-ацетил-L-цистеїном або Trolox™ (два антиоксиданти, що відрізняються за механізмом дії) перешкоджає початку процесів апоптозу та виникненню цитотоксичних ефектів [31].

Для удосконалення біосумісності наночастинок магнетиту та уникнення їх опсонізації (адсорбції білків-опсонінів, які розпізнаються клітинами імунної системи) їх покривають різними полімерами, наприклад декстраном або поліетиленгліколем. Утворення несучільного покриття при цьому може викликати токсичний вплив на тканини [30]. Покриті карбоксидекстраном суперпарамагнітні наночастинки, серцевина яких містила Fe_3O_4 і $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, були токсичними для макрофагів людини, життєздатність клітин перебувала в залежності від часу витримування і концентрації (рис. 1.4). Частинок меншого розміру (20 нм) містили таку ж серцевину, як і більші (60 нм), але оболонка карбоксидекстрану була тоншою [31].

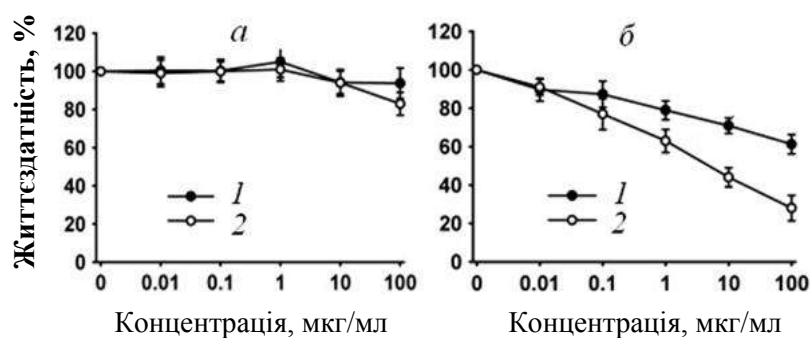


Рис. 1.4 – Залежність життєздатності клітин від часу впливу (*a* – 1 доба, *б* – 5 діб) і концентрації наночастинок оксиду заліза, покритих карбоксидекстраном; середній діаметр частинок: 1 – 60 нм; 2 – 20 нм

Покриті декстраном магнітні наночастинки акумулюються в різних типах клітин через кілька годин інкубації в культуральній рідині. Результати досліджень

[32] показують, що при поглинанні клітинами непокритих і покритих декстраном наночастинок оксиду заліза зміни поведінки і морфології клітин різні, так що відповідь клітин на введення в них таких частинок залежить від властивостей їх покриття. Ймовірно, внаслідок ендоцитозу рідкої фази, поведінка фібробластів змінюється після поглинання покритих декстраном магнітних частинок: можливий апоптоз, порушення морфології та зменшення рухливості клітин. Методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії показано, що в залежності від ступеня окиснення заліза (Fe^{2+} або Fe^{3+}) в покритих декстраном наночастинах оксиду заліза спостерігаються значні відмінності в поглинанні клітинами і пошкодженні ДНК. Покритий декстраном магеміт із співвідношенням $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 0,118 володіє значною генотоксичністю, яка корелює з поглинанням заліза клітинами, в порівнянні з покритим декстраном магнетитом зі співвідношенням $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 0,435, що вказує на більшу здатність іонів Fe^{2+} до пошкодження ДНК [23].

Для уникнення опсонізації в якості біосумісного покриття застосовували декстрин (препарат "Ферумокстран-10") [33 – 35]. А наночастинок магнетиту з покриттям карбоксидекстраном і карбоксиметилдекстраном (препарати "Ферукарботран" і "Ферумокситол") поглинаються макрофагами сильніше, ніж наночастинок, вкриті декстрином. З метою уникнення захоплення наночастинок фагоцитами застосовували поліетиленгліколь [35]. У випадку з наночастинками магнетиту, покритими поліетиленгліколем, їх захоплення залежить від довжини полімерного "хвоста" [36].

Встановлено, що розподіл частинок оксиду заліза в організмі залежить від їх розмірів [33, 37]. Так, після внутрішньовенного введення стандартних суперпарамагнітних НЧ оксиду заліза (small/standart superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SSPIO) з діаметром 60 – 150 нм основна їх частина, зважаючи на великий гідродинамічний розмір, досить швидко акумулюється у печінці й селезінці, а час напіввиведення їх з плазми крові становить хвилини. Надмалі суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза (ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles, USPIO) з діаметром 10 – 50 нм повільніше виводяться нирками та

(або) затримуються в печінці і мають значно довший час напіввиведення з плазми крові, який триває годину чи більше [37]. Це вказує на зменшену опсонізацію та захоплення цих НЧ макрофагами.

Також шляхом електронної мікроскопії були одержані дані щодо процесингу суперпарамагнітних НЧ оксиду заліза (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) в макрофагах, його подальшого депонування у вигляді феритину [38]. Залізо з НЧ виводиться з організму поступово. Так, наприклад, виведення SPION розмірами 11,7 нм з поліетиленгліколевим покриттям відбувається за 14 діб за участю гепатобіліарної системи [39]. Мінімальна здатність до ультрафільтрації та діалізу, а також мінімальне вивільнення заліза при інкубації в сироватці стабілізованих НЧ магнетиту, надають йому переваги перед звичайними парентеральними препаратами заліза в лікуванні анемії у хворих з нирковою недостатністю та при гемодіалізі (препарат "Ферумокситол") [40, 41].

Розподіл НЧ магнетиту залежить також від здатності їх до таргетингу. Наномagnetиту притаманне пасивне накопичення в ділянці злоякісної пухлини, що зумовлене її циркуляторними та метаболічними особливостями – пасивний таргетинг [42, 43]. А наявність на поверхні НЧ магнетиту специфічних лігандів може створювати передумови для активного таргетингу – частинки будуть накопичуватися переважно в тканинах - мішенях, де є специфічні рецептори [44, 45]. У разі магнітного таргетингу розподіл магнетиту коригується просторовими характеристиками зовнішнього магнітного поля [45]. "Поведінка" НЧ магнетиту залежить не лише від їх розмірів, але і форми, зокрема відрізняється в кубічних та голкоподібних форм наномagnetиту [46]. Для НЧ магнетиту характерний розігрів під впливом зовнішнього магнітного поля та локальне підвищення температури пухлинної тканини, де вони накопичуються [47, 48]. Фармакокінетика НЧ магнетиту характеризується їх широким розподілом в організмі, процесингом у клітинах ретикулоендотеліальної системи.

Встановлено, що суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза з середнім розміром 30 нм, вкриті ПАР Tween 80, не чинять істотного токсичного впливу на

мишачі макрофаги (клітини J774) в концентрації до 100 мкг/мл після витримування протягом 6 годин. Токсичність визначалася індукцією оксидативного стресу і подальшим апоптозом. Проведення тесту життєздатності клітин із застосуванням 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію броміду (тест МТТ) показало, що життєздатність клітин перевищує 95% після витримки до 3 год в концентрації наночастинок 25 – 200 мкг/мл, в той час як великі концентрації (300 – 500 мкг/мл) і час витримки (6 год) призводять до зниження життєздатності до 55 – 65%. Фарбування йодидом пропідію і Hoechst-33342 свідчить про те, що загибель більшості клітин відбувалася шляхом апоптозу. Застосування тесту H2DCFDDA (карбокси-2,7-дихлорфлуоресцеїндиацетат, чутливий до пероксиду флуоресцентний зонд) для підрахунку генерації внутрішньоклітинних реакційноактивних форм кисню (ROS) показує, що витримування в суспензії наночастинок більшої концентрації призводить до збільшення генерації ROS, пошкодження та загибелі клітин. Пошкодження клітинних мембран наночастинок, яке досліджувалось після виходу з клітин лактатдегідрогенази, залежить від концентрації наночастинок і часу витримки. Таким чином, використання суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза в малих концентраціях – важлива умова для уникнення пошкодження, обумовленого оксидативним стресом, і загибелі клітин [49].

Для перенесення синтезованих наночастинок Fe_3O_4 з гексану у водне середовище використовували біполярну ПАР 11-аміоундеканоат тетраметиламонію. Дослідження цитотоксичної дії наночастинок Fe_3O_4 на клітинні лінії гліальних клітин людини, раку молочної залози і нормальних клітин показують вкрай низьку токсичність і високу біосумісність наночастинок в концентраційному діапазоні 0,1 – 10 мкг/мл, в той час як гранично допустиме виявлення цитотоксичності спостерігається при концентрації наночастинок Fe_3O_4 100 мкг/мл. Наночастки, покриті біполярною ПАР 11-аміоундеканоат тетраметиламонію, є біосумісними і можуть використовуватися для спрямованої доставки лікарських препаратів, отримання зображень методом магнітного резонансу і магнітної гіпертермії [50].

Проникнення в клітини і біосумісність наночастинок оксиду заліза, функціоналізованих чотирма вуглеводнями з різним поверхневим зарядом, вивчали при використанні клітинної лінії карциноми HeLa [51]. Нейтральні, позитивно і негативно заряджені наночастинки отримували покриттям декстраном, амінодекстраном, гепарином і димеркаптосукциновою кислотою (ДМСК). Їх колоїдні суспензії були стабільними при рН 7, агрегати частинок мали близькі розміри. При інкубації клітин з нейтральними наночастинок поглинання їх клітинами не спостерігається, в той час як негативно заряджені частинки мають різну поведінку в залежності від природи покриття. Наночастки, покриті ДМСК, слабо поглинаються клітинами за відсутності токсичного впливу, в той час як покриті гепарином частинки поглинаються лише при високих концентраціях наночастинок і призводять до порушення конфігурації веретена поділу в процесі мітозу. Позитивно заряджені магнітні наночастинки володіють задовільними властивостями для їх використання в біомедицині в умовах *in vivo* - виявлення клітин методом MRI і лікування раку за допомогою гіпертермії, оскільки вони: 1) проникають в клітини з високою ефективністю і локалізуються в ендосомах; 2) легко визначаються усередині клітин методами оптичної мікроскопії; 3) утримуються протягом порівняно великого періоду часу; 4) не мають цитотоксичного впливу.

Методами просвічуючої електронної мікроскопії та фарбування пруським блакитним встановлено [52]: наночастинки Fe_3O_4 , покриті ДМСК ефективно проникають в клітини RAW264.7 (мишачі макрофаги) і локалізуються в цитоплазматичних включеннях, що не призводить до істотного зниження життєздатності клітин при концентраціях магнітних наночастинок 20, 30, 50 і 100 мкг/мл і часу інкубації 2, 12, 24, 48, 72 годин і свідчить про високу біосумісність нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{DMSA}$.

Значне зменшення життєздатності клітин (фібробластів шкіри людини) спостерігається [23] після впливу на них магеміту, покритого ДМСК, в концентрації $10^{-6} - 10^{-3}$ мг/мл. Однак при більш високій концентрації (100 мкг/мл) життєздатність клітин не зменшується, але відбувається значне підвищення

метаболічної мітохондріальної активності. Відсутність впливу на життєздатність може пояснюватися збільшенням розміру агрегатів частинок від ~ 30 до 70 нм при більш високих концентраціях, що призводить до зменшення ефективності контактів між наночастинками магеміту, покритими ДМСК, і клітинами. Добре стабілізовані наночастинки магеміту, покриті ДМСК, мали слабкий цитотоксичний вплив на фібробласти шкіри людини за відсутності генотоксичних ефектів [53].

Досліджували біосумісність і розподіл в організмі наночастинок магеміту, стабілізованих ДМСК, через 12 год, 7, 15, 30, 60 і 90 діб після внутрішньовенного введення нелюдиноподібним мавпам [54]. Виявлено, що наночастинки акумулюються переважно в легенях, печінці та нирках. Спостерігалася нормальна активність печінки і нирок, і наночастинки, стабілізовані ДМСК, розглядаються як біосумісний наноматеріал для біомедичного використання.

Досліджували [55] токсичність зразків магнітної рідини, що містить наночастки $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, поверхня яких була покрита ДМСК, лимонною або лауриноювою кислотою, по відношенню до клітин лінії SK-MEL-37 (меланоми людини). Цитотоксичність в умовах *in vitro* визначали із застосуванням броміду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (тест МТТ). Покриті ДМСК наночастинки не чинять видимого токсичного впливу на клітини в концентрації (IC_{50} , інгібування на 50%) більше ніж 2260 мкг заліза/мл, в той час як IC_{50} для наночастинок магеміту, покритих лауриноювою і лимонною кислотою, становить 254 і 433 мкг заліза/мл відповідно. Методом просвічуючої електронної мікроскопії показано, що досліджувані наночастинки поглинаються клітинами за допомогою ендоцитозу з утворенням ендоцитозних везикул. Клітини, які піддаються впливу наночастинок магеміту, покритих лауриноювою кислотою, у високих концентраціях (588 або 840 мкг заліза/мл), виявляють морфологічні ознаки апоптозу.

Покриті лауриноювою кислотою наночастинки магнетиту мають меншу цитосумісність, і їх поглинання клітинами (фібробластами) більш інтенсивне у порівнянні з наночастинками магнетиту, покритими декстраном [56].

Поліакриламідні сорбенти з магнітними властивостями та іммобілізованими антитілами використовували для специфічної адсорбції живих і мертвих клітин та мікробних токсинів [57].

З метою відокремлення мікроорганізмів від культурального середовища із застосуванням енергії магнітного поля, магнітні частинки кон'югували з полімером [58]. З чотирьох методів приготування кон'югатів магнетит-полімер (МП) – при використанні аміносилану, гліцидилсилану, поперечного сполучення і копреципітації - використання частинок МП, що одержані методом копреципітації приводить до найбільшого вилучення клітин і високої диспергованості. Серед різних катіонних, аніонних і неіонних полімерів, що використовували для приготування кон'югатів МП і магнітної сепарації *E. coli*, при використанні магнетиту, кон'югованого з хітозаном (МХ), спостерігається найбільше вилучення клітин. Кількість клітин *E. coli*, що адсорбують МХ, становить близько 1 г сухих клітин на 1 г МХ, вилучення клітин при дії магнітного поля понад 90% досягається в широкому діапазоні рН – від 3,0 до 7,0. З 12 протестованих мікроорганізмів, для 4 вилучення становило понад 90%, кількості адсорбованих мікроорганізмів перевищували 0,5 г сухих клітин на 1 г МХ. Відмінності у величинах адсорбції пояснюються, головним чином, різними ζ -потенціалами протестованих мікроорганізмів.

Взаємодія мікроорганізмів *Streptococcus aureus* з колоїдним магнетитом при концентрації частинок $10^4 - 10^5$ на один мікроорганізм призводить до загибелі *S. aureus* [18]. Враховуючи капілярні і термофлуктаційні ефекти, розраховано пружність мембрани *S. aureus*, оточеного псевдозрідженим магнітним шаром, що призводить до її руйнування. Відзначено, що для *Escherichia coli* та *Ps. aeruginosa* ефект загибелі при взаємодії з колоїдним магнетитом не спостерігається.

Для вивчення взаємодії дріжджових клітин *Saccharomyces cerevisiae* з магнітними наночастинками хлібопекарські дріжджі інкубували з магнітною рідиною на основі магнетиту, яка стабілізована хлорною кислотою і має низький рН, і нагрівали або до інкубації з магнетитом, або після неї. В результаті отримували різні варіанти взаємодії при спостереженні методами скануючої і

просвічуючої електронної мікроскопії [59]. Якщо клітини нагрівали перед інкубацією з магнітною рідиною, частинки Fe_3O_4 поглиналися клітинами в дуже малій кількості, а велика їх кількість виявлялась на поверхні клітин, що зумовлювало їх агломерацію і шорсткість клітинної поверхні. Якщо клітини спочатку інкубували з магнітною рідиною, потім нагрівали, то на мікрофотографіях, отриманих методом скануючої електронної мікроскопії, спостерігали гладку клітинну поверхню, а зображення, отримані методом просвічуючої електронної мікроскопії, вказували на присутність незначної кількості магнітних наночастинок на клітинній поверхні і величезної їх кількості всередині клітин, причому більшість наночастинок було виявлено в периплазматичному просторі (між клітинною стінкою і плазматичною мембраною), і мала кількість наночастинок знаходилась в цитоплазмі. Отримані результати вказують на те, що процес поглинання клітинами магнітних наночастинок активний, а не пасивний. При нагріванні клітин в температурному режимі, оптимальному для їх розмноження, спочатку кількість клітин не збільшується (латентна фаза), потім різко збільшується (експоненціальна фаза зростання), при цьому відбувається прискорення клітинних функцій, включаючи здатність до ендоцитозу. В процесі ендоцитозу магнітні наночастинок здатні проникати у великій кількості через клітинну стінку, але не через плазматичну мембрану, яка має більшу селективність [59].

Подібні результати були отримані авторами [60] при дослідженні поглинання наночастинок оксиду заліза клітинами мозку (астроцитами). Методом електронної мікроскопії показано, що після нагрівання до 37°C наночастинок були присутні всередині клітин, на відміну від варіанту витримування астроцитів і наночастинок при 4°C , в результаті якої поглинання клітинами оксиду заліза не спостерігалось.

Взаємодія наночастинок Fe^0 і оксидів заліза з бактеріальними клітинами *Escherichia coli* вивчали методом просвічуючої електронної мікроскопії [53]. На стінці клітин бактерій спостерігали зовнішню оболонку з високою електронною щільністю, що відповідає шару наночастинок, які адсорбовані на поверхні клітин.

Ознак включення наночастинок в клітини не виявлено. Спостерігалася зміна форми наночастинок Fe^0 після інкубації з бактеріями. Саме тоді, коли початкові наночастинок Fe^0 були псевдосферичними перед контактом з *E. coli*, вони накопичувались в ламелярній структурі після інкубації протягом 1 год. Зміни форми наночастинок магеміту або магнетиту методом просвічуючої електронної мікроскопії виявлено не було. Вивчення структурної еволюції наночастинок на основі заліза, проведене методами рентгенівської дифракції та рентгенівської абсорбції, показало, що наночастинок Fe^0 , найбільш чутливі до окиснення як в абіотичному, так і в біотичному оточенні в аеробних умовах, перетворюються в процесі окиснення в частинки магнетиту і планкоподібні частинки лепідокрокиту ($\gamma\text{Fe}^{\text{III}}\text{OOH}$). Виявлено, що в абіотичній суспензії частинки γFeOOH є головним продуктом окиснення наночастинок Fe^0 , в той час як частки Fe_3O_4 переважають в присутності бактерій [53].

З метою максимального збільшення адгезії клітин при підтримці їх життєздатності, поверхню кантилевера, який було виготовлено з нітриду кремнію, функціоналізували 3-амінопропілтриетоксисиланом (АПТЕС), що призводило до покриття поверхні групами аміносилану [61]. Клітини *Shewanella* добре прикріплюються до таких кантилеверів, а сила взаємодії клітина - кантилевер має величину, достатню для запобігання відкріплення клітин в ході експериментів. Кантилевери, до яких були прикріплені клітини, проявляли зовсім іншу картину взаємодії з поверхнями оксиду заліза, ніж кантилевери, які були функціоналізовані АПТЕС без прикріплених клітин.

Сили взаємодії між клітинами *Shewanella oneidensis* MR-1 і поверхнями магнетиту і гематиту, розраховані на основі класичної теорії Дерягіна-Лівшиця-Вервея-Овербека (DLVO) [62], якісно схожі на профілі, що були виміряні методом атомної силової мікроскопії (рис. 1.5). Величини сил, розраховані на основі теорії DLVO, значно відрізняються від значень, виміряних методом атомної силової мікроскопії, на малих відстанях між об'єктами. Це узгоджується з припущенням, що теорія DLVO не може точно передбачати криві сил взаємодії на дуже малих відстанях.

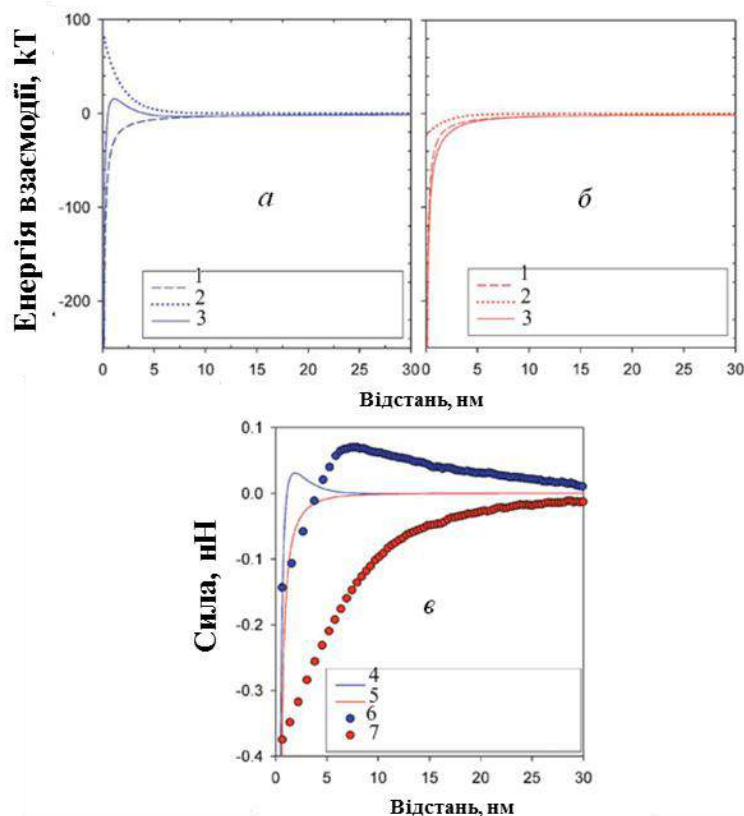


Рис. 1.5 – Енергія взаємодії між клітинами *S. oneidensis* MR-1 і поверхнями магнетиту (а) і гематиту (б) відповідно до теорії DLVO; криві взаємодії (при наближенні) клітин MR-1, іммобілізованих на кантилевері Si_3N_4 , функціоналізованих APTES, з поверхнями магнетиту і гематиту, за даними атомної силової мікроскопії (в): 1 – енергія взаємодії ван-дер-Ваальса; 2 – енергія електростатичної взаємодії; 3 – енергія взаємодії DLVO; 4 – сила взаємодії DLVO з магнетитом; 5 – сила взаємодії DLVO з гематитом; 6 – сила взаємодії з магнетитом (100); 7 – сила взаємодії з гематитом (001)

На рис. 1.6 показана залежність відносної кількості (%) прикріплених до Fe_3O_4 бактерій, від умов навколишнього середовища. Спостерігалися незначні відмінності в інтенсивності прикріплення клітин в аеробних і анаеробних умовах, але в обох випадках кількість прикріплених клітин не перевищувала 15%. Виняток становило прикріплення клітин в діапазоні рН 2 – 4 в анаеробному середовищі і при наявності іонів PO_4^{3-} , адсорбованих на поверхні магнетиту

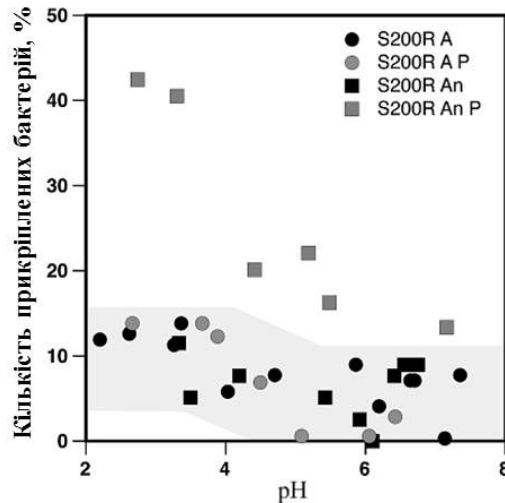


Рис. 1.6 – Відносна кількість клітин мікроорганізмів *Shewanella putrefaciens* 200R, вирощених в аеробних (S200R A) і анаеробних (S200R An) умовах, і прикріплених до поверхні магнетиту або магнетиту з адсорбованими іонами PO_4^{3-} (S200R A P; S200R An P). Виділена область зображує відносну кількість клітин з урахуванням похибки (5%) для S200R A, S200R A P і S200R An

(інтенсивність прикріплення підвищувалася до 45%), що, очевидно, пов'язано з утворенням приповерхневих комплексів FePO_4^{3-} .

Прикріплення було переважно незворотнім, що свідчило про домінування гідрофобних або хімічних взаємодій над електростатичним відштовхуванням [63]. Активовані ендотеліальні клітини – приваблива мішень для специфічної доставки лікарських препаратів з використанням магнітних носіїв, що містять лікарський препарат. Від сили взаємодії таких наноструктур з мішенню залежить біорозподіл носіїв, тривалість їх перебування в кровоносній системі організму і ефективність досягнення ендотеліальних клітин. Було розраховано взаємодію (адгезія/фагоцитоз) в умовах *in vitro* між ендотеліальними клітинами людини і частинками магнетиту після нанесення поверхневих покриттів різного ступеня гідрофільності і величини поверхневого заряду. Адгезія майже не спостерігалася (близько 1% або менше) для трьох з п'яти типів частинок з покриттями декстраном, поліетиленгліколем з заміщеною карбоксильною групою і кремнеземом з октадецильними групами $[\text{Si}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CH}_3]$ [63].

Навпаки, частинки, покриті функціоналізованими карбоксильними групами або декстраном і поліетиленгліколем, піддавалися адгезії або фагоцитозу в значній мірі (58 і 26% відповідно). Ці результати були отримані вимірюванням магнітної чутливості різних фракцій клітинних культур при визначенні концентрації магнітних частинок і підтверджені методами просвічуючої електронної мікроскопії. Для досліджень був розроблений вимірювач магнітної сприйнятливості рідких зразків або частинок в суспензії, що володіє високою чутливістю, простотою використання, а час вимірювання становить кілька секунд. В [64] описується конструкція і особливості роботи цього приладу.

Надзвичайно важливим є питання вивчення механізмів природної деградації наночастинок і видалення з організму, що сприяє впровадженню методу специфічної доставки лікарських препаратів в клінічну практику. Одним із ефективних методів вивчення метаболізму суперпарамагнітних частинок *in vivo* є месбауерівська спектроскопія, який дає інформацію про присутність як екзогенного заліза, що міститься у вигляді частинок, так і ендогенного заліза в білках ферритині або гемоглобіні. Так, одержані дані [65] після ін'єкції магнітних наночастинок у вигляді ферорідини в хвостову вену мишей свідчать, що частинки накопичувалися переважно в печінці і селезінці мишей. Форма месбауерівських спектрів печінки після ін'єкції значно відрізнялася від початкового спектра наночастинок. Зокрема, крім компонента магнітного розщеплення в спектрі печінки, спостерігався додатковий парамагнітний дублет, типовий для немагнітних форм заліза, що вказує на наявність процесів деградації ін'єктованих частинок в організмі мишей. Вимірювання показали, що якісна зміна спектрів відбувається вже протягом декількох годин після ін'єкції. Така швидка трансформація не може пояснюватися лише повільними процесами біодеградації. А порівняння месбауерівських спектрів ферорідини мозку щурів перед ін'єкцією і через три місяці після ін'єкції вказує на те, що суперпарамагнітний компонент спектра, який розщеплюється при низькій температурі, повністю зникає зі спектра. Це свідчить про видалення суперпарамагнітних наночастинок Fe_3O_4 з

мозку протягом трьох місяців [27]. Дані [66] також вказують на утворення в процесі біодеградації залізовмісного білка і поступове його видалення із печінки.

Для вивчення можливості розчинення ультрамалих суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза в клітинному оточенні проводили дослідження генерації іонів Fe(III) в залежності від часу і pH (рис. 1.7) [67].

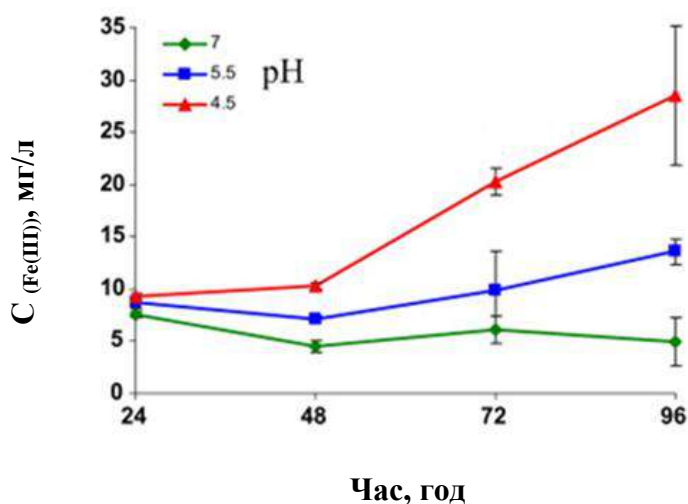


Рис. 1.7 – Вплив pH на генерацію іонів Fe(III) ультрамалих суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза, які покриті декстраном

Коли ультрамалі наночастинок оксиду заліза проникають у клітину шляхом ендоцитозу, вони зазнають впливу pH в діапазоні від 7,4 (в позаклітинному середовищі) до 5,5 в "ранніх" і 4,5 в "пізніх" ендосомах. Іони Fe(III), що генеруються всередині вмісту ендосомальної везикули, потенційно здатні до переходу в цитоплазму, де вони знаходяться у вигляді доступних іонів "лабільного" заліза.

Проводили порівняння оксидативного ушкодження ДНК в залежності від вмісту "лабільного" заліза у клітинах лімфоми миші L5178Y ліній LY-R і LY-S, що розрізняються за чутливістю до H_2O_2 [68]. Клітини LY-R, чутливі до H_2O_2 , мають в 3 рази більшу кількість "лабільного" заліза, ніж стійкі до H_2O_2 клітини LY-S. Чутливість клітин LY-R до H_2O_2 частково пояснюється більш високим вмістом оксидативних пошкоджень ДНК у порівнянні із клітинами LY-S.

1.2. Адсорбційна інактивація вірусних частинок

Огляд літератури в даному підрозділі стосується важливого питання сучасної медицини – створення біомагнітних сорбентів, здатних видаляти вірусні частинки з біологічних рідин, зокрема, плазми та сироватки крові людини [8]. Так, з метою запобігання трансфузійній передачі інфекційних агентів, що призводять до виникнення вірусних захворювань, серед яких особливе місце займають посттрансфузійні гепатити, потрібні високоякісні препарати [1]. Основним компонентом вірусної частинки (віріона) є білковий капсид, в якому розташована нуклеїнова кислота і який побудований з білкових субодиниць, зібраних за відносно простими геометричними принципами [69]. Більшість вірусів, окрім нуклеокапсиду, мають зовнішні оболонки, які складаються з білків, вуглеводів і ліпідів. Їх індивідуальність визначається амінокислотним складом, а також вторинною і третинною білковою структурою. Структурні білки вірусів зазвичай містять нейтральні і дикарбонові амінокислоти, а також двоосновні амінокислоти. У білках вірусів кількість кислотних залишків перевищує число аміногруп. Тому ізoeлектричні точки (pI) вірусів розташовані в кислій зоні [8]. Білки, як і амінокислоти є амфолітами, тому вони зв'язують і катіони, і аніони. При $pH = pI$ число позитивних і негативних зарядів у білку є однаковим, а в ізoeлектричній точці сили електростатичного відштовхування мінімальні. При відхиленні pH в будь-яку сторону від pI білки набувають позитивного або негативного заряду, а їх розчинність збільшується. Приєднання вірусів до клітин, як і до поверхні сорбентів, залежить від іонної сили та pH розчину [69].

Щодо механізму адсорбції білків, то найбільш системною є точка зору, згідно якої існують "жорсткі" і "м'які" типи білків, в залежності від адсорбції на твердій поверхні. В молекулах "жорстких" існують сильні внутрішньомолекулярні зв'язки, тому адсорбція визначається електростатичними і гідрофобними взаємодіями, а також дегідратацією поверхні і білкових молекул. При адсорбції "м'яких" білків (наприклад, альбуміну) виникає додаткова рушійна сила адсорбції, яка пов'язана із структурними змінами молекул білка, яка переважає внесок електростатичного відштовхування, і тому вони можуть

адсорбуватися на гідрофільній поверхні з однойменним зарядом. Незворотність цього процесу можна пояснити тільки багатоцентровим механізмом адсорбції білків [70]. Для деконтамінації білкових домішок використовують неорганічні адсорбенти – оксиди, нерозчинні гідроксиди, фосфати.

Швидко адсорбцію білків, обробляючи великі об'єми матеріалу, можна здійснити шляхом введення сорбенту в розчин [71]. Адсорбенти з білком відділяють шляхом осадження (центрифугування) або фільтрації. Процес відділення можна модифікувати, використовуючи магнітокеровані сорбенти. Тому підбір оптимальних адсорбентів для деконтамінації вірусів і подальшої розробки вірусінактивуючих магнітокерованих адсорбентів (нанокомпозитів) поставлено за мету роботи [8]. В якості модельного, було обрано вірус везикулярного стоматиту (VBS) штам Індіана, а адсорбенти - на основі оксидів заліза, кремнію, титану, алюмінію, магнію, хрому, мангану, цинку. Встановлено, що повна інактивація (адсорбція VBS) спостерігалася після контакту саме з магнетитом і діоксидом титану, що вказує на перспективність використання цих оксидів для створення магнітокерованих нанокомпозитів для деконтамінації оболонкових вірусів. В результаті проведеної роботи [8, 72] одержано зразки імуномагнітних сорбентів на основі силіка-γ-амінопропілсилоксану і лігандів-Ig, специфічних до вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С. Імуноглобуліни ефективно зв'язуються з поверхнею матриці. Імуномагнітний сорбент, специфічний до вірусу гепатиту В, здатний видаляти інфекційний повноцінний вірус з сироватки людини. Проте, незважаючи на високу величину сорбційної ємності, при одержанні імуномагнітного сорбенту, специфічного до вірусу гепатиту С, не вдалося досягти ефекту вірусної нейтралізації в сироватці людини. Також проведено виділення з сироваток реконвалесцентів після гострого вірусного гепатиту В (ВГВ) і гепатиту С (ВГС) специфічних глобулінів, які використовували надалі як молекули-вектори (ліганди) [73]. Хімічне модифікування поверхні магнітокерованих сорбентів з метою створення на їх основі магнітних імуносорбентів для вилучення з біологічних середовищ патогенної мікрофлори і вірусів розглядається також в роботі [74].

Шляхом співосадження [75] синтезовано наночастинки $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, розміром 10 – 15 нм (товщина кремнеземного шару 2 – 5 нм), які застосовувались для ізоляції геномної ДНК двох типів вірусів – гепатиту типу В (ВГВ) і вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ), для подальшої ПЛР на основі виявлення вірусів в зразках сироватки. Отримані дані вказують на те, що наночастинки $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ характеризуються високою чутливістю і високою швидкістю при виявленні ВГВ і ВЕБ, в порівнянні з діоксидом кремнію, який покритий магнітними мікрочастинками. А модифікація вуглецевої поверхні магнетитом та наночастинками золота [76] підвищує адсорбційну іммобілізацію вірусу гепатита В (HBV), що може бути використано для визначення низьких концентрації вірусу ДНК HBV $3,1(\pm 0,1) \times 10^{-13}$ М. Запропонована нова методика відзначалася високою селективністю та відтворюваністю, а також давала можливість визначати ДНК HBV в сечі та плазмі крові.

Досліджено взаємодію між магнетитом і вірусом поліомієліту [77]. Було виявлено, що процес адсорбції посилюється в присутності катіонів, відповідає ізотермам Фрейндліха і істотно не змінюється при зміні рН від 5 до 9. Було також вивчено вплив стоків стічних вод на процеси адсорбції і їх вплив на адсорбцію вірусу поліомієліту на магнетиті. Додаткові процеси окислення (AOPs) [78] вивчались в якості перспективних альтернатив традиційним методам дезінфекції для контролю мікробіологічної якості води, зокрема вплив на віруси MS2. В дослідженні вивчали вилучення вірусів з розчину внаслідок адсорбції частинками оксиду заліза: гематиту ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), ($\alpha\text{-FeOOH}$), магнетиту (Fe_3O_4) і $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Було розглянуто вплив адсорбції і сонячного опромінення на життєздатність вірусів. Всі частинки демонстрували аналогічну адсорбційну ємність щодо вірусу, а швидкість адсорбції відповідала ряду $\text{FeOOH} > \text{Fe}_2\text{O}_3 > \text{Fe}_3\text{O}_4 \approx \text{Fe}(\text{OH})_3$.

Одержано Fe_3O_4 , інкапсульований полідопаміном з адсорбованим в якості інгібітора HSP70 (інгібітор теплового шоку білок 70) [79] для поліпшеної фототермічної інактивації бактерій. Новий тип сорбенту PDA – $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PES}$ виготовлений з використанням 2-фенілетинсульфонаміду (PES). При ближньому інфрачервоному опроміненні світла, підвищеній температурі послаблюються

водневі зв'язки, що призводить до звільнення PES, який пригнічує функцію HSP70, знижуючи бактеріальну стійкість до фототермічної терапії та поліпшує терапевтичний ефект проти інфекційних бактеріальних патогенів, не викликаючи вторинного забруднення. Після обробки, композит може бути відновлений.

Можливість використання кремнеземних та магнітних наночастинок [80], модифікованих імуноглобулінами та барвниками (IgG-Blue-SiNPs та IgG-MNPs) була досліджена для швидкого іміуноаналізу *Salmonella pullorum* та *Salmonella gallinarum*. Розроблено магнітний твердофазний імуноферментний аналіз (MELISA) на основі полі-L-лізину (PLL) та магнітних наночастинок (MNPs) з модифікованою аміногрупами поверхнею, які мають більшу адсорбційну здатність до кишкової палички *Escherichia coli O157:H7* порівняно з іншими попередніми аналогами [81]. Застосування даного аналізу забезпечує швидке (протягом 2 год) та чутливе виявлення *E. Coli* в природних водах. Проведено також дослідження, в ході яких порівняно іммобілізаційну активність нанокompозитів складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{NH}_2$ щодо патогенних бактерій та вірусів: бактеріофаг f_2 , (*Poliovirus-1*), *S. aureus*, *E. coli O157:H7*, *P. aeruginosa*, *Salmonella* та *B. subtilis*. В результаті експериментально доведено перевагу поверхонь, модифікованих NH_2 -групою [82, 83]. Принцип використання магнітних наночастинок, функціоналізованих біосенсорами (BMNPs), що мають високу селективність до певних речовин, застосований також при розробці метода вилучення *E. coli O157:H7* з харчових продуктів [84].

В роботі [85] запропоновано спрощену процедуру визначення антитіл IgG вірусу Гендра в сироватці тварин, використовуючи магнітні наночастинок. Завдяки високим значенням питомої поверхні та селективній іммобілізації антитіл, використання таких наночастинок значно скорочує час аналізу, що важливо під час виникнення епідемій. Використовуючи стратегію утворення структур типу "ядро – оболонка" створено наночастинок на основі Fe_3O_4 , модифіковані допаміном, що використані для адсорбційної іммобілізації бичачого сироваткового альбуміну (BSA) [86]. Результати свідчать про ефективність отримання структур з високим рівнем селективної адсорбційної активності, що є

підтвердженням перспективності імпринтингових технологій. Магнітні частинки, поверхня яких модифікована специфічними речовинами, використані в якості біозондів для виявлення специфічних вірусів [87]. Використовуючи зміну частоти магнітного поля, різну силу взаємодії з гомологічними та гетерологічними біомішенями, була доведена можливість біосепарації. Експериментальні дослідження [88], проведені *in vitro*, доводять можливість використання магнітних наночастинок (MNPS) з іммобілізованим вірусом *Semliki Forest* (SFV) в якості трансдукуючого вектора, що забезпечує короткочасну експресію гетеролітичних білків в клітинах карциноми молочної залози миші на достатньо високому рівні. Використовуючи магнітні властивості наночастинок, розроблено методику осадження та концентрування частинок SFV.

Активність монодисперсних наночастинок Fe_3O_4 , які отримані напівавтоматичним методом, щодо вірусу грипу H1N1 вивчена в роботі [89]. Дане дослідження пояснює вплив розміру, форми і поверхневих властивостей наночастинок магнетиту. Життєздатність клітин в дослідженні з використанням стандартного аналізу МТТ підтверджують нетоксичний характер зразків. Аналіз зворотньої транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) підтверджує, що наночастинок Fe_3O_4 інгібують синтез РНК вірусу грипу. Розробка [90] стосується використання наночастинок золота, модифікованих гліканами (gGNPs), для виявлення та диференціації чотирнадцяти штамів вірусів грипу. Доведено можливість використання принципу при розробці зручних, портативних пристроїв для клінічної діагностики вірусів грипу. Використовуючи магніточутливі наночастинок як основу, створено магнітний імуносенсор [91] для іммобілізації вірусу грипу H3N2 (A/Shanghai/4084T/2012) без його ушкодження. Використання розробки перспективне в клінічній та діагностичній практиці. Але в усіх випадках досліджень та практичного застосування в біомедицині магнітних наночастинок, вони повинні мати певні характеристики і відповідати жорстким вимогам, які висуваються до медичних препаратів [92].

1.3. Адсорбція біологічно активних молекул і лікарських препаратів на поверхні магніточутливих нанокompозитів

Одним із найважливіших етапів створення поліфункціональних нанокompозитів є іммобілізація на їх поверхні біологічно активних молекул, зокрема імуноглобулінів та лікарських препаратів [93]. Функціоналізація поверхні сприятиме доставці лікарського препарату виключно в цільові клітини організму. Отже важливою частиною досліджень є моделювання умов та вивчення механізму іммобілізації антитіл на поверхні магніточутливого носія [9].

Так, інтенсивність взаємодій між білком сироватковим альбуміном і покритими дендримером магнітними наночастинками сильно залежала від складу поверхневих груп і рН середовища [94]. Досліджували гасіння флуоресценції залишків триптофану сироваткового альбуміну після сполучення з наночастинками. Вивчення взаємодії наночастинок магнетиту Fe_3O_4 з сироватковим альбуміном людини (САЛ) показало [95], що молекула білка надає наночастинкам магнетиту стабілізуючу дію, оберігаючи їх від агрегування у водному середовищі. Встановлено, що функціоналізовані олеїною кислотою і ПЕГ наночастинки Fe_3O_4 мають високу спорідненість до альбумінової молекули ($K_{\text{acc}} > 10^5/\text{моль}$).

Збільшення зв'язуючої здатності щодо лізоциму мікросфер $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{PAA}$ в 22 рази в порівнянні з мікросферами $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ при тих же значеннях рН розглядається в роботі [96]. Активні аміногрупи магнітних носіїв нанокompозитів цинк/тетраамінофталоціанін/ Fe_3O_4 (ZnTAPc) діаметром близько 15 нм використовувалися для приєднання лактази через глутаральдегід [97]. Аміногрупи, що знаходяться на поверхні композиту, здатні ковалентно зв'язуватися з глутаральдегідом, кінцева альдегідна група глутаральдегіду може ковалентно зв'язувати лактазу. Оптимальне значення рН для збереження активності іммобілізованої лактази, як і для вільної лактази – 3,0, а оптимальна температура для іммобілізації – 45°C. Ступінь іммобілізації і значення константи Міхаеліса ($K(m)$) лактази склали 25 % і 20,1 мкМ, відповідно. Іммобілізована лактаза мала високу стабільність і може використовуватися як чутливий

біокомпонент для побудови волокнистого оптичного біосенсора на основі ферментного каталізу.

Нанокompозитні частинки типу "ядро – оболонка" $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$, прикріплені до поверхні магнітного скляного вугільного електроду, використали для іммобілізації міоглобіну (Mb) при отриманні біоплівки Mb/ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ [98]. Властивості нанокompозиту були охарактеризовані методами просвічуючої електронної мікроскопії, ультрафіолетової і видимої спектроскопії та циклічної вольтамперметрії. Наночастинки $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ мали магнітні властивості, високу електропровідність і біосумісність (обумовлену шаром Au), що дозволяло підтримувати біологічну активність і полегшувало електрохімічне прикріплення Mb у біоплівці. Запропонований метод вказує на можливість застосування для побудови нових біосенсорів та біоелектронних пристроїв.

Запропоновано новий і порівняно простий метод приготування магнітних нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{хітозан (CS)}$ [99], які використали для іммобілізації ліпази. Вивчали вплив умов, температури проведення реакції і співвідношення $\text{CS}/\text{Fe}(\text{OH})_2$. Методом просвічуючої електронної мікроскопії показано, що діаметр нанокompозитів складав близько 80 нм, а магнітні наночастки Fe_3O_4 діаметром 20 нм були рівномірно розподілені в хітозані. Адсорбційна ємність щодо ліпази складала 129 мг/г. На поверхні наночастинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SnO}_2$ іммобілізували протеїн А. Показано, що отриманий магнітний наносорбент може використовуватися для селективної екстракції імуноглобулінів з біологічних середовищ [100]. Склад повітряно-сухих зразків активованих нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SnO}_2$ знаходився в межах 88 – 92 % Fe_3O_4 і 3 – 5 % SnO_2 (вміст олова перерахований на оксид, хоча станумвмісна оболонка складалася з гідроксидів олова (IV) і олов'яних кислот різної будови). Шляхом іммобілізації протеїну А *Staphylococcus aureus* на активовані магнітні наночастинки формували покриття, селективне до фрагменту імуноглобулінів, що дозволило отримати сорбент, зв'язуючий IgG. Показано можливість виділення імуноглобулінів з біологічних середовищ з використанням виготовленого сорбенту. При заміні протеїну А *Staphylococcus aureus*

рецепторним центром іншого типу запропонований метод може бути використаний для адсорбції інших біологічних і біохімічних об'єктів.

Для екстракції нуклеїнових кислот одержано наноккомпозит магнетит/діоксид кремнію/поліметакрилоксипропілсилоксан/поліакриламід з розвиненою зовнішньою поверхнею. Шар оксиду кремнію запобігає окисленню магнетиту, підвищує його термостійкість, збільшує питому поверхню адсорбенту. Полімер зовнішнього шару забезпечує адсорбцію нуклеїнових кислот, шляхом хімічного зв'язування SiO_2 і поліакриламідів. На прикладі адсорбції ДНК риб показано перспективність розроблених адсорбентів для практичного використання [101]. Максимальна кількість імуноглобуліну при фізичній адсорбції для наноккомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ при вмісті 0,1 – 0,2 SiO_2 складає відповідно 31 – 35 мг на 1 г композиту [72].

Можливість флуоресцентного мічення і магнітокерованої доставки лікарського препарату в пухлинні клітини в умовах *in vitro* при використанні як носій мікрочастинок, що володіють люмінесцентними, магнітними і протипухлинними властивостями [102], які було одержано електрохімічним пороутворенням кремнію в електроліті, що містить флуоридну кислоту. Люмінесцентні частинки пористого кремнію модифікували суперпарамагнітними наночастинами оксиду заліза і протипухлинним препаратом доксорубіцином. За допомогою магнітного поля робили доставку часток, що містять ліки, в пухлинні клітини людини (*HeLa*) *in vitro*. Висока концентрація частинок в магнітному полі призводила до високої концентрації ліків у відповідній області чашки Петрі. Загибель клітин підтверджували використанням тесту життєздатності.

Нову плазмову технологію використали для синтезу вугільно-залізних магнітних наночастинок кластерів заліза/оксиду заліза (CMNP) з бензолу або ацетонітрилу при кімнатній температурі і атмосферному тиску [103]. Методом скануючої електронної мікроскопії показано, що наночастинки мають сферичну форму і діаметр 40 – 50 нм. Вільні молекули доксорубіцину (DOX) потім іммобілізували на активованих поверхнях CMNP для отримання кон'югатів CMNP/DOX. Протипухлинна активність кон'югатів CMNP/DOX

підтверджувалася в дослідженнях їх цитотоксичності по відношенню до пухлинних клітин.

Наночастки Fe_3O_4 попередньо стабілізували полісахаридами (хітозан, О-карбоксиметилхітозан і N-сукциніл-О-карбоксиметилхітозан) і досліджували адсорбцію протипухлинного препарату камптотецину (CPT) на наночастинках [104]. Показано, що розмір нанокompозитів магнетит/полісахарид/CPT, а також ефективність зв'язування і вивільнення протипухлинного препарату, здатність до неспецифічного сполучення з молекулами білку (бичачим сироватковим альбуміном) залежать від структури полісахариду.

Ще одним важливим протипухлинним препаратом в медичній практиці є цисплатин. Так, в дослідженнях [105] карбоксидні групи органічної частини нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, що мають високу дисперсність у воді та середні розміри частинок 85 нм, слугували ефективними якірними групами для іммобілізації препарату цисплатину та його уповільненого вивільнення. Нанокompозити можуть не тільки ефективно транспортувати інкапсульований цисплатин в ракові клітини, але і опосередковують його уповільнене вивільнення в ендосоми або лізосоми, що призводить до підвищення ефективності протипухлинної дії проти обох A549 і MCF-7 клітинних ліній.

Колоїдно стабільні поверхнево-модифіковані полі-(N,N- диметілакриламід-СО-акриловою кислотою) наночастинки на основі оксиду заліза досліджено методами ПЕМ, елементного аналізу, динамічного розсіювання світла (DLS) та виміряно дзета-потенціал [106]. Ефективність суперпарамагнітних наночастинок визначали при окисненні ліпідів в крові та білків в сироватці крові за допомогою 2-тіобарбітурової кислоти і флуорофлору ThioGlo. Проведено порівняльну активність синтезованого композиту та препарату цисплатин щодо карциноми Льюїса на самцях мишей лінії C57BL/6. Вимірювали розмір пухлини і визначали кількість метастаз в легенях. Встановлено перспективність використання одержаних нанокompозитів в якості ефективних протипухлинних препаратів. Огляду сучасної літератури щодо синтезу магніточутливих нанокompозитів медико-біологічного призначення, нанороботів для онкологічної та

нейтронзахватної терапії, іммобілізації цисплатину, а також дослідженню їх дії на ракові клітини різного типу присвячено низку робіт [107 – 114].

Проведено також виміри загального вмісту платини, що входить до цитотоксичних протиракових препаратів (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), в стічних водах онкологічного відділення британської лікарні (Деліфорд, Прімут) [115]. Концентрації платини варіюють від 0,02 – до 140 мкг/л в онкологічному стоці та 0,03 – 100 мкг/л в стічному колодязі протягом трьох тижнів хіміотерапії пацієнтів. Проводились також дослідження адсорбції протипухлинних препаратів на основі платини на необробленому та хімічно модифікованому осаді у річковій воді з низькою солоністю [116].

З метою створення нових форм магнітокерованих лікарських препаратів для онкології, розроблено та синтезовано низку дослідних зразків (таблиця 1.1) нових типів магніточутливих нанокompозитів, а також магнітних рідин на їх основі, для медико-біологічного застосування, вивчено і систематизовано їх фізичні, хімічні і біологічні властивості [2 – 6, 117 – 121].

Проведено теоретичні оцінки умов транспорту і фіксації магніточутливих нанокompозитів за допомогою зовнішнього магнітного поля. Показано, що при оптимальному виборі магнітних систем можна досягнути утримування наноконтейнерів з ліками навіть у великих магістральних кровоносних судинах. Проведені розрахунки вказують на реальну можливість цільової доставки і утримування магнітних носіїв в органах-мішенях [3, 4]. Вивчено цитотоксичний вплив магніточутливих нанокompозитів з адсорбованим цитостатиком, кон'югованих моноклональним антитілом, на життєздатність клітинної лінії карциноми молочної залози людини MCF-7 [4]. Використання магнітних нанокompозитів, до складу яких входить протипухлинний препарат і моноклональне антитіло CD-95, супроводжувалося значним синергічним ефектом цитотоксичної дії. Їх ефективність на 20 – 200 % перевищувала спільну дію відповідних контрольних доз препаратів цисплатину та антитіла.

Синтезовані та досліджені експериментальні зразки

Магніточутливі поліфункціональні нанокompозити	Біофункціоналізовані магніточутливі нанокompозити	Біофункціоналізовані магнітні рідини
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПAA}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПC}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА-Ag}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}(\text{OH})_3$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3$ $\text{Gd}_x\text{Fe}_{3-x}\text{O}_4$	$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПAA/Ig}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПC/Ig}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/Ig}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА-Ag/Ig}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПC/CD-95}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПC/ЦП/CD-95}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПAA/CD-95}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПAA /ЦП/CD-95}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/CD-95}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/ЦП/CD-95}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/ДP}$	$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.Na}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.Na/ЦП}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.Na/ПЕГ}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.Na/ПЕГ/ЦП}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/ДP}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДМСK}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{ол.Na}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Gd}_2\text{O}_3/\text{ол.Na/ПЕГ}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДМСK/КБ}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДМСK/SMCC/Ig}$ $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/ДP}$

ПAA – поліакриламід; γ -АПC – γ -амінопропілсилоксан; ГА – гідроксоапатит; Ig – імуноглобуліни; CD-95 – антитіло; ЦП – цисплатин; ДP – доксорубіцин; ол.Na – олеат натрію; ПЕГ – поліетиленгліколь; ДМСK – димеркаптосукцинова кислота; КБ – карборан, B, Gd-вмісні сполуки; SMCC – спейсерна молекула сульфосукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)-циклогексан-1-карбоксилат (sulfo-SMCC)

Так, виявлено, що ефективність нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПAA/ЦП/CD-95}$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА/ЦП/CD-95}$, до складу яких входили протипухлинний препарат ЦП і моноклональне антитіло CD-95, в 1,5 – 2 рази перевищувала загальну цитотоксичну дію відповідних контрольних доз. Наявність синергічного ефекту впливу біологічно активних компонентів нанокompозитів пояснюється, по-перше, здійсненням адресної доставки магніточутливим носієм комплексу "цитостатик – орієнтоване моноклональне антитіло" до клітин пухлини внаслідок розпізнавання на їх поверхні відповідних рецепторів. При цьому травматична дія нанорозмірного носія на клітинну мембрану істотно підвищує проникнення лікарського препарату через мембранний бар'єр. По-друге, оптимізована система "ліганд – рецептор" відіграє важливу роль в апоптозі злоякісних клітин: зв'язуючись з відповідним рецептором, антитіло запускає імунотерапевтичний механізм, який призводить до апоптозу. Таким чином, використання магніточутливих поліфункціональних нанокompозитів, до складу яких входить протипухлинний препарат і моноклональне антитіло, дозволяє реалізувати

розпізнавання специфічних клітин і досягти цитотоксичного ефекту при більш низьких концентраціях лікарських препаратів, зменшуючи при цьому токсико-алергічний вплив хіміотерапевтичного препарату на організм в цілому [4]. Авторами [122, 123] розглянуто та узагальнено дані, що стосуються будови і функцій наноструктур, особливостей наномеханізмів біологічних процесів, що протікають в них, а також фізико-хімічних і біологічних властивостей та областей застосування наноматеріалів.

1.4. Адсорбція іонів важких та дорогоцінних металів

Магніточутливі композити широко використовуються для адсорбційного вилучення і неорганічних речовин, зокрема, катіонів важких та дорогоцінних металів [124]. Так, одержаний методом співосадження високодисперсний Fe_3O_4 з середнім діаметром частинок 50 нм був використаний для адсорбції Mo(VI) з водних розчинів [125]. Було вивчено вплив температури, рН, концентрації розчину на адсорбцію. Встановлено, що рівновага настає вже за 10 хв і не залежить від початкової концентрації Mo(VI) , адсорбції відповідає $\text{pH} = 4,0 - 6,0$ і становить 33,4 мг/г згідно ізотерм Ленгмюра. Згідно дзета-потенціалів природного магнетиту [126], адсорбція катіонів Zn(II) , Co(II) , Ni(II) , Cd(II) , Pb(II) та Cu(II) і осаження гідроксидів цих катіонів на поверхні магнетиту є домінуючими процесами при створенні заряду поверхні в сильнолужних суспензіях. Обґрунтовано вплив рН розчинів на механізм сорбції.

Залежність сорбційної ємності щодо іонів Cu(II) синтезованого з розчинів солей заліза в присутності різноманітних модифікаторів (натрій сульфід, лугу та тіокарбаміду) активованого фериту від співвідношення Fe(II) та Fe(III) у вихідному розчині та від складу розчину лугу вивчалась в роботі [127]. Ємність сорбенту зростає з підвищенням вмісту Fe(II) . Із підвищенням терміну зберігання магнетиту його сорбційна ємність знижується.

В роботі [128] вивчено адсорбцію поліетиленіміну (PEI) на поверхні кристалічних наночастинок магнетиту (Fe_3O_4) розміром 50 нм, а також можливість використання нанокомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PEI}$ для виявлення ультрамалих

кількостей Cu(II) і їх селективного вилучення при накладанні магнітного поля. Кількість PEI, адсорбованого на поверхні магнітних наночастинок Fe_3O_4 , здійснювали зміною концентрації полімеру впродовж процесу адсорбції, що дозволяло керувати такими важливими властивостями колоїдів, як електрофоретична рухливість і стійкість до агрегації. Результати свідчили, що здатність нанокмполімерів зв'язуватися з іонами істотно залежала від кількості адсорбованого PEI. Завдяки великій кількості аміногруп, вкриті PEI наночастинки Fe_3O_4 селективно адсорбували іони Cu(II) , на відміну від менш токсичних комплексів Cu з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (EDTA), які одночасно знаходились в розчині.

Як ефективний адсорбент для поглинання іонів Hg(II) , Ag(I) , Pb(II) , Cd(II) і Tl(I) використовували суперпарамагнітні наночастинки оксиду заліза Fe_3O_4 після функціоналізації їх поверхні димеркаптосукциновою кислотою (ДМСК) [129]. Такі нанокмполімери Fe_3O_4 /ДМСК містять значну кількість функціональних тіольних груп (1,8 ммоль/г), високостабільні і добре диспергуються, мають велику площу поверхні (114 м²/г).

Фізико-хімічними методами (РФС і ІЧ-спектроскопія) показано наявність дисульфідних містків та SH-груп на модифікованій поверхні тіольними групами поверхні однодоменного магнетиту та досліджено характеристики нанокколоїдних магнітних суспензій на їх основі Fe_3O_4 /ДМСК [130]. Кількісний вміст -SH груп становив 19 мкмоль/м². Методом динамічного світлорозсіювання визначено дзета-потенціал (-40,3 мВ) та середній розмір (40,5 нм) частинок магнітних суспензій. Нанокмполімери мають високу адсорбційну здатність по відношенню до ртуті 227 мг/г.

Композити Fe_3O_4 /пірен/поліакриламід(Fe_3O_4 /Py/PAM), що мають люмінесцентні і магнітні властивості, синтезовано авторами [131]. Нанокмполімер Fe_3O_4 /Py/PAM можна легко відокремити з розчину за допомогою постійного магнітного поля. Розроблено метод селективного визначення Cr(VI) без сепарації Cr(III) у воді. В оптимальних умовах експерименту межа визначення Cr(VI)

відповідала концентрації 0,01 мг/мл. Цей метод може застосовуватися для селективного визначення Cr(VI) в синтетичних зразках і стічних водах.

В літературі представлена низка робіт стосовно мігнітних композитів складу Fe₃O₄/хітозан. Так, цей композит запропоновано для видалення іонів важких металів [132, 133]. Хітозан піддавали карбоксиметилюванню з використанням карбодііміду, потім ковалентно приєднували до поверхні наночастинок Fe₃O₄ [132]. Нанокompозити виявились дуже ефективними для видалення іонів Cu(II) при pH > 2 (досягнення рівноваги впродовж 1 хв, параметри адсорбції відповідали рівнянню Ленгмюра, максимальна адсорбційна здатність становила 21,5 мг/г, константа адсорбційної рівноваги – 0,0165 л/мг). Адсорбційна здатність значно підвищувалася зі збільшенням pH в діапазоні 2 – 5, процес адсорбції був екзотермічним. Також композити Fe₃O₄/хітозан виготовляли за методикою поперечного приєднання, в якості поперечного лінкера використовували диальдегід крохмалю [133]. Вивчали параметри адсорбції щодо іонів Hg²⁺. Адсорбційна ємність залежала від pH, кількості адсорбату і часу адсорбції (оптимальні: pH = 6, концентрація адсорбату – 140 мг/л, час – 20 хв, адсорбційна ємність становила 25,12 мг/г).

Значна кількість досліджень стосується адсорбційних характеристик магнетиту, поверхню якого модифікували SiO₂. Так, в роботі [134] повідомляється про розробку нових флуоресцентних функціоналізованих амінонафталімідом магнітних нанокompозитів типу "ядро – оболонка" Fe₃O₄/SiO₂. Методом флуорофотометрії встановлено, що нанокompозити мали високу спорідненість і селективність до іонів Hg(II) і CH₃Hg(I). А магнітний наноматеріал зі структурою "ядро – оболонка", який функціоналізований амінопропільними групами (Fe₃O₄/SiO₂/RNH₂, де R – Si(CH₂)₃), був розроблений з метою видалення іонів важких металів із рідких середовищ [135]. Дослідження наночастинок методами ІЧ Фур'є-спектроскопії свідчать про утворення кремнеземної оболонки на поверхні Fe₃O₄ та її аміно-функціоналізації. Кристалічну структуру наночастинок ідентифікували методом порошкової рентгенівської дифракції. Зображення, отримані методом просвічуючої електронної мікроскопії, свідчать про

формування структури частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{RNH}_2$ типу "ядро – оболонка". Вміст органічних функціональних груп в зразках визначали методом термогравіметричного аналізу. Склад поверхні наночастинок Fe_3O_4 , нанокомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{RNH}_2$ вивчали методом рентгенівської фотоелектронної спектроскопії. У зв'язку з тим, що аміногрупи протоновані при низькому рН, адсорбція іонів металів, що відбувається за механізмом комплексування з аміногрупами, зменшується з пониженням рН в діапазоні 3 – 7. Функціоналізований аміногрупами наноадсорбент $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ мав високу адсорбційну спорідненість до іонів Cu(II) , Pb(II) і Cd(II) у водному середовищі, що пояснюється їх комплексуванням з поверхневими аміногрупами [135].

$(\text{Fe}_{3-x}\text{Ti}_x)_{1-\delta}\text{O}_4$ використали в якості відокремлюваного за допомогою магніту адсорбенту для захоплення ртуті з газу димарів потужних виробництв, які працюють на спалюванні вугілля, оскільки поверхня шпінелі $\text{Fe-Ti } (\text{Fe}_{3-x}\text{Ti}_x)_{1-\delta}\text{O}_4$ містить велику кількість катіонних вакансій, які можуть використовуватися як активні центри адсорбції забруднювачів [136]. Сполука $(\text{Fe}_2\text{Ti})_{0,8}\text{O}_4$ має помірну ємність (близько 1,0 мг/г при 250 °C) і може бути легко відокремлена від попелу з димарів методом магнітної сепарації.

Наносорбент складу Fe_3O_4 -ПАА з подальшою аміно-функціоналізацією з використанням диетилентриаміну (DETA) за допомогою активації карбодіімідів синтезовано в роботі [137]. Просвічуюча електронна мікроскопія показала, що одержані магнітні наночастинок мали середній розмір 11 – 14 нм. Процес модифікації не вплинув на фазу Fe_3O_4 . Аміно-функціональний наносорбент $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПАА(ДЕТА)}$ демонструє досить високу здатність до ефективної адсорбції катіонів і аніонів з водних розчинів через механізми обміну та комплексоутворення і застосований для адсорбції Cu(II) та Cr(VI) з водних розчинів. Ізотерми відповідають умовам рівняння Ленгмюра. Максимальна адсорбційна ємність становила для Cu(II) – 12,43 мг/г, а для Cr(VI) – 11,24 мг/г. Константи адсорбції – 0,06 л/мг та 0,0165 л/мг відповідно.

Авторами [138] з використанням методу твердофазного синтезу нанорозмірного магнетиту в порах активованого вугілля різних марок (СКН, СКС,

БАУ) розроблено спосіб отримання магнітокерованих сорбентів. Формування наночастинок Fe_3O_4 зберігало високу питому поверхню вихідного вугілля і оптимальні розміри пор. Досліджено адсорбцію катіонів міді і свинцю. Виготовлений на основі вуглецевих нанотрубок магнітний композит складу $\text{C}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ виконував роль адсорбента катіонів $\text{Ni}(\text{II})$ та $\text{Sr}(\text{II})$ [139].

Актуальним питанням на сьогодні залишається пошук ефективних сорбційних технологій вилучення катіонів дорогоцінних металів з рідких середовищ, що може бути економічно вигідним. Так, авторами [140] було синтезовано нанокомпозит $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{PPT}$, який володіє суперпарамагнетизмом і має високу здатність для селективного вилучення іонів $\text{Ag}(\text{I})$ з розчину суміші іонів металів $\text{Ag}(\text{I})$, $\text{Mg}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Pb}(\text{II})$, $\text{V}(\text{III})$ і $\text{As}(\text{III})$. Одержаний нанокомпозит досліджено методами рентгенівської дифрактометрії, ІЧ-спектроскопії та просвічуючої електронної спектроскопії. Процес адсорбції $\text{Ag}(\text{I})$ з розчину відповідає моделі Ленгмюра, а кінетика адсорбції – псевдодругого порядку. Максимальна ємність адсорбенту для іонів $\text{Ag}(\text{I})$ – 143,3 мг/г. Іони $\text{Mg}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ і $\text{As}(\text{III})$ володіють незначним селективним ефектом відносно іонів $\text{Ag}(\text{I})$, в той час, як присутність $\text{Pb}(\text{II})$ в розчині впливає на селективне розділення $\text{Ag}(\text{I})$ в розчині. Для вилучення $\text{Ag}(\text{I})$ запропоновано також композит [141], що містить наночастинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, на які було іммобілізовано додецилсульфат 2-меркаптобензотіазол натрію з метою одержання сорбенту методом осадження MBT/SDS-ACMNPs для визначення слідів $\text{Ag}(\text{I})$ в розчині. Розроблено оптимальні умови максимального вилучення іонів $\text{Ag}(\text{I})$ з розчинів: рН, об'єм проби, концентрація іонів в розчині, заважаючі іони. Розроблений метод є простим, швидким і чутливим, і підходить для швидкої адсорбції $\text{Ag}(\text{I})$ з великих об'ємів розчину зразка. Встановлено, що MBT/SDS-ACMNPs здатний до регенерації і може бути повторно використаний до чотирьох разів без втрати аналітичної продуктивності.

Стосовно іонів $\text{Au}(\text{III})$ проведено загальний огляд сучасних джерел щодо сорбційних матеріалів на основі магнетиту для вилучення та концентрування даного іону з екологічних та геологічних проб [142]. А в роботі [143] використано

магнітний оксид графену (MGO) $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{GO}$ в якості сорбенту для поділу та концентрування із дисперсійної твердої фази ультра-залишкових кількостей іонів $\text{Au}(\text{III})$ шляхом мікроекстракції. Адсорбент синтезовано одностадійним методом співосадження. Методами рентгенівської дифракції, ІЧ Фур'є-спектроскопії та скануючої електронної мікроскопії було досліджено структуру сорбенту. Іони $\text{Au}(\text{III})$ утримуються сорбентом при використанні 0,5 моль/л тіосечовини в розчині 0,1 моль/л HCl . Цей метод було успішно застосовано також для визначення іонів $\text{Au}(\text{III})$ у стічних водах.

Біогенний синтез композиту Fe_3O_4 /тирса із використанням магнетиту та деревної тирси, а також модифікування 3-амінопропілтриетоксисиланом та синтетичним лігандом 3,5-динітробензоїлізотіоціанатом одержано композити для селективного вилучення іонів $\text{Au}(\text{III})$ з розчинів [144]. Адсорбційна ємність тирси, магнітної тирси та модифікованого композитного матеріалу становить відповідно: 3,2; 16,45 та 188,68 мг/г. Вивчено моделі ізотерм і термодинамічні параметри. В якості адсорбента іонів $\text{Au}(\text{III})$ з розведених розчинів було використано магнітний композит $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, модифікований тіоловими групами [145]. Доведено, що SiO_2 і тіолові групи були успішно іммобілізовані на поверхні нанокompозиту з утворенням $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2\text{-SH}$ адсорбенту, який було легко відокремити від розчину за допомогою магніту. В результаті адсорбції іонів поверхнею адсорбента формується стабільний Au-S зв'язок між тіольною групою та іоном $\text{Au}(\text{III})$, а тому композит може бути застосований для вилучення цих іонів з розчину. Встановлено, що ізотерми адсорбції іонів мають форму Ленгмюра, максимальна адсорбційна ємність становила 84,75 мг/г при $\text{pH} = 5$. Зі збільшенням pH розчину від 3 до 7, адсорбційна здатність дещо знизилась, проте не зникла. Для регенерації зразків було використано 1 – 2 М розчин HCl .

Також було синтезовано магнітний композит $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2(\text{SH})$ (ядро – оболонка) [146], модифікований тіоловими групами з використанням 3-меркаптопропілтриметоксисилану, з метою використання його в якості адсорбента іонів $[\text{AuCl}_4]^-$ з розчинів. Наночастинки Fe_3O_4 мали розмір 10 – 20 нм. Композити було досліджено методами ІЧ-спектроскопії та доведено, що SH-

групи успішно приєднані до поверхні композиту, і саме на них відбувається адсорбція іонів $[\text{AuCl}_4]^-$ з розчинів. Максимальне вилучення іонів настає через 30 – 40 хв, максимальна ємність адсорбенту для іонів $[\text{AuCl}_4]^-$ – 115 мг/г, а вільна енергія Гіббса $\Delta G^\circ = 24,8$ кДж/моль. Для десорбції більшої частини адсорбованого $[\text{AuCl}_4]^-$ використовували розчин тіосечовини. Вилучення Au(III) з мідного анодного шламу за допомогою наночастинок магнетиту (MNPS) здійснено в роботі [147]. Спочатку використали розчин тіосечовини в якості рідини для розчинення мідного анодного шламу з вмістом золота, в результаті було одержано комплекси Au(III) , а потім було проведено адсорбцію комплексів поверхнею наночастинок (NPS) при певному значенні pH. В подальшому золото відновлювали аміаком.

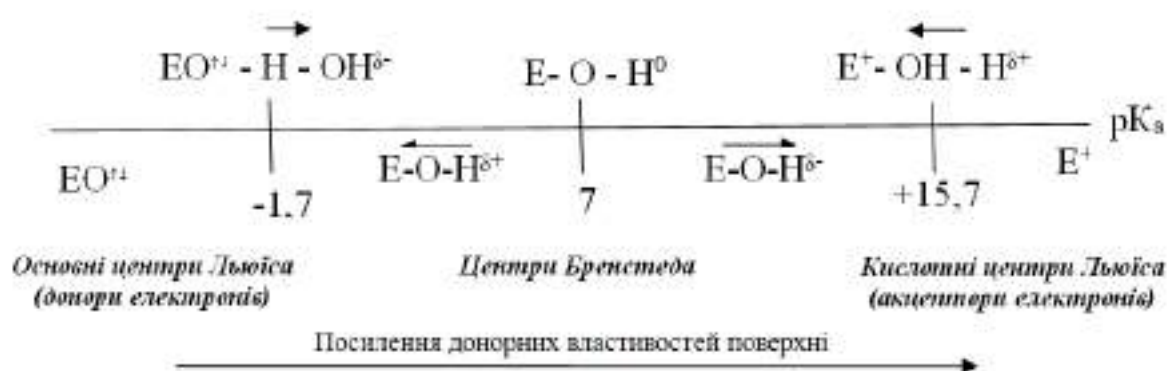
Щодо катіонів Pt(IV) та Pd(II) , то їх адсорбцію з водного розчину здійснено за допомогою магнітних наночастинок хітозану, модифікованого етилендіаміном (EMCN) [148]. Діаметр частинок EMCN становив 15 – 40 нм. Максимальна адсорбційна ємність досягається при $\text{pH} = 2,0$ і для Pt(IV) , і для Pd(II) . Через малий діаметр і високу реакційну здатність поверхні, адсорбційні рівноваги для іонів досягаються дуже швидко. Максимальна адсорбційна ємність становила 171 і 138 мг/г відповідно. 0,4 М розчин HNO_3 та 1,0 М розчин тіосечовини призводять до десорбції Pt(IV) і Pd(II) з EMCN, в той час як 5 М розчин аміаку демонстрував найвищу селективність по відношенню до іонів.

Авторами [149] було здійснено сорбцію комплексу іонів Rh(III) , Pd(II) та Pt(IV) наночастинками Fe_3O_4 з розведених розчинів хлоридної кислоти. Досліджено вплив часу контакту і концентрації іонів дорогоцінних металів та інших розчинених речовин. Рівновага настає через 20 хв від часу контакту розчину з адсорбентом, максимальне вилучення іонів Rh(III) , Pd(II) та Pt(IV) за цих умов поверхнею Fe_3O_4 становить 0,103; 0,149 і 0,068 ммоль/г відповідно. Встановлено, що 0,5 М розчин HNO_3 може елюювати всі іони металів одночасно, тоді як 1 М NaHSO_3 ефективно елює іони Rh(III) , а 0,5 М NaClO_4 – іони Pt(IV) . Було виявлено, що при селективній адсорбції наночастинки магнетиту мають найбільшу спорідненість до іонів Rh(III) , ніж для Pd(II) та Pt(IV) . В роботі [150]

проведено адсорбцію іонів (Pd(IV), Au(III), Pd(II) і Ag(I)) з води магнітними наночастинками третього покоління MNP-G3 і MNP-G3 та додатково модифікованих ЕДТА (MNP-G3-EDTA). Дослідження проведено з використанням реакторів періодичної дії для вивчення кінетики адсорбції, ізотерми адсорбції, конкурентної адсорбції та регенерації. Використано модель псевдодругого порядку, оскільки, на думку авторів, адсорбція благородних металів на поверхні MNP-G3 у воді визначається процесом хемосорбції. Іони Pd(IV) та Au(III), краще адсорбуються на поверхні MNP-G3, ніж Pd(II) та Ag(I). В присутності конкуруючих іонів Zn(II) в розчині ефективність адсорбції всіх попередніх іонів (Pd(IV), Au(III), Pd(II) і Ag(I)) на MNP-G3 значно знизилася, проте, низька селективність даного адсорбенту по відношенню до іонів дорогоцінних металів була покращена за рахунок модифікування його поверхні ЕДТА. Регенерацію зразків та десорбцію вказаних іонів було проведено із використанням 1,0 % розчину HCl.

1.5. Кислотно-основні властивості поверхні оксидних структур

На поверхні оксидних структур виділяють декілька типів апротонних та протонних центрів як кислотного так і основного типу, що можливо подати принциповою схемою [151].



В якості шкали кислотності вибрана pK_a – шкала, що обмежена граничними значеннями констант дисоціації молекул води по кислотному та основному механізму: $-1,76 < pK_a < +15,76$.

Кислотно – основні центри розміщені на шкалі по збільшенню донорних властивостей зліва направо. Виділяють три області [151]:

- *протонні центри* (Бренстеда): представлені OH^- – групами різної кислотної сили, а також молекулами води, в різній мірі протонізованими та координаційно зв'язаними з основними (двуелектронні орбіталі атома оксигену ($\text{E} - \text{O}^{\uparrow\downarrow}$) та кислотними (вакантні орбіталі атома E) апротонними центрами;

- розташовані в двох областях *апротонні центри* (Льюїса): електрондонорні та акцепторні, одноелектронні рівні Me та оксигену як акцепторного так і донорного типу, енергетично не здатні утримувати координаційно зв'язану молекулу води;

- *нейтральні центри*, які відповідають значенням $\text{pK}_a = 7,0$, для яких однаково характерні як кислотні так і основні властивості; зміна донорної здатності таких центрів призводить до перерозподілу електронної густини в OH^- групах, що дає можливість формувати кислотні та основні центри.

Зліва від точки нейтральності розміщуються кислотні центри Бренстеда. Їх кислотні властивості збільшуються зі зменшенням донорних властивостей енергетичних рівнів орбіталей атома E^+ . За рахунок перерозподілу електронної густини з атома гідрогену на орбіталі оксигену підвищується кислотність поверхневої OH -групи ($\text{pK}_a < 7,0$). За умови повного переходу електрона гідрогену на орбіталі оксигену відбувається відрив протона з утворенням основного центра Льюїса ($\text{EO}^{\uparrow\downarrow}$), на якому в межах значень $\text{pK}_a \sim -1,76$ можлива взаємодія за кислотним типом. При подальшому зміцненні зв'язку "елемент – оксиген" відбувається утворення вільної основи Льюїса ($\text{EO}^{\uparrow\downarrow}$). Зправа від точки нейтральності розміщуються основи Бренстеда, основність яких збільшується зі зростанням донорної здатності елемента. В результаті перерозподілу електронної густини з атома елемента на атом оксигену зміцнюється зв'язок в OH^- – групі та збільшується основність центра по Бренстеду (відповідає $\text{pK}_a > 7,0$). За умови повного переходу електрона від атома E^+ на орбіталі оксигену відбувається відрив OH^- – групи з утворенням кислотних центрів Льюїса (E^+), на яких при значеннях $\text{pK}_a \geq +15,76$ можлива адсорбція за координаційним механізмом.

На характер кислотно-основних характеристик – OH груп впливає катіонне оточення. Здатність до протонізації OH⁻ залежить від кількості оточуючих катіонів [151]:



Розміщуючись в оточенні атомів оксидоутворюючого елемента, кисень прагне до утворення зв'язків з декількома атомами, що відповідає нескінченній структурі кристалічної ґратки оксиду. Збільшення катіонного оточення призводить до перерозподілу електронної густини в зв'язку OH, що супроводжується утворенням позитивного заряду на атомі гідрогену (підвищення кислотності центра).

Описана загальна картина поверхні оксидних структур в певній мірі відображена в роботах, які присвячені багатьом оксидам, зокрема оксиду феруму. Так, поверхневі атоми феруму координуються з молекулами, які можуть бути донорами пари спарених електронів [152]. Тому, в водних розчинах, атоми феруму координуються з водою, яка швидко дисоціює та функціоналізує поверхню оксиду заліза гідроксильними групами. Згідно [153] адсорбція на поверхні оксидів феруму здійснюється завдяки групам Fe–OH як результат завершення оболонки поверхневих атомів Fe. Групи – OH на поверхні можуть мати один, два або три сусідніх атома Fe (рис. 1.8) [154]. Ці одно-, дво- та трьохкратно координовані – OH групи володіють різною реакційною здатністю (силою кислоти), серед яких найбільшу активність проявляють однокоординовані – OH групи.

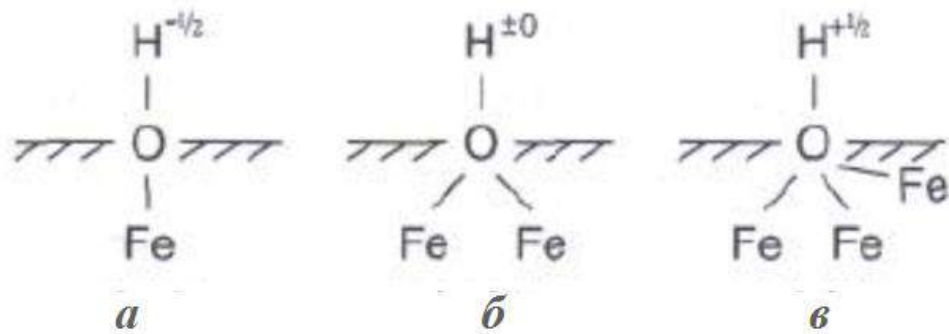


Рис. 1.8 – Координація –OH груп біля одного (а), двох (б) чи трьох (в) атомів Fe

Fe – OH групи можуть мати негативний або позитивний заряд в результаті дисоціації ($\equiv \text{FeOH} \rightarrow \equiv \text{FeO}^- + \text{H}^+$) або асоціації ($\equiv \text{FeOH} + \text{H}^+ \rightarrow \equiv \text{FeOH}_2^+$) протонів в залежності від pH розчину (рис.1.9) [155].

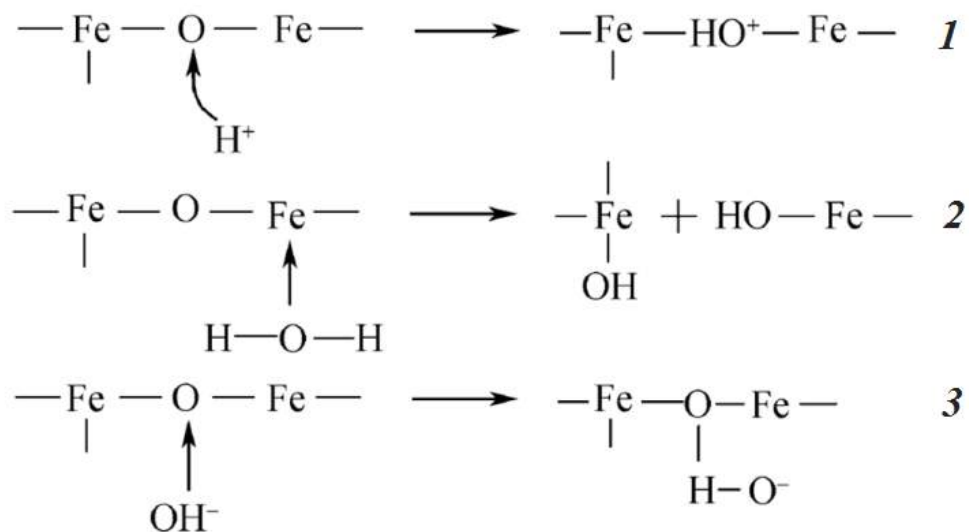


Рис. 1.9 – Схема орієнтовних реакцій, які відбуваються на поверхні оксиду феруму в кислому (1), нейтральному (2) та лужному (3) середовищах

Значення pH, при якому концентрації груп $\equiv \text{FeOH}_2^+$ та $\equiv \text{FeO}^-$ однакові, називається точкою нульового заряду або ізоелектрична точка і для всіх оксидів феруму знаходиться переважно в межах 8 – 9. В цій точці густина заряду поверхні дуже мала, а частинки нестабільні у воді та випадають в осад. Якщо значення pH менше точки нульового заряду, то переважатимуть на поверхні групи $\equiv \text{FeOH}_2^+$

(групи $\equiv\text{FeO}^-$ в меншості), а по мірі зростання рН кількість груп $\equiv\text{FeO}^-$ зростає (рис. 1.10) [156].

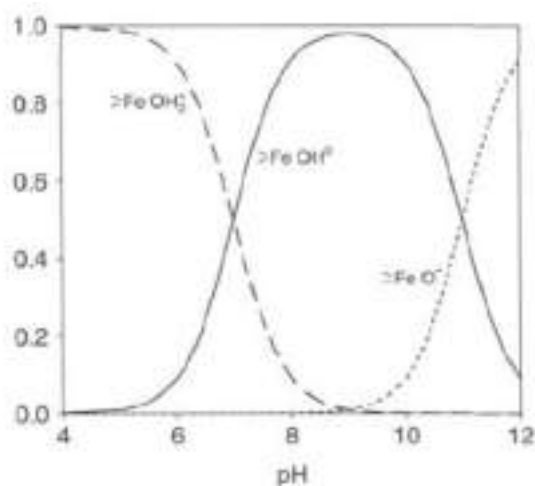


Рис. 1.10 – Схематичне зображення розподілу гідроксильних груп поверхні Fe_3O_4 як функції від рН

Групи Fe-OH утворюють на поверхні комплекси з різними катіонами, особливо з катіонами важких металів (MOH^+), а також оксоаніони. Утворення хімічних зв'язків відбувається завдяки O- або OH- місткам, що відповідає специфічній адсорбції та утворенню внутрішньосферних комплексів.

Для оксидів силіцію ізоелектрична точка знаходиться в інтервалі рН 2,5 - 3,0. Тобто при значеннях рН нижче 2,0 поверхні оксидів заряджені позитивно за рахунок протонування силанольних груп (Si-OH^{2+}), а при більш високих значеннях рН ($>3,0$) – з'являються негативно заряджені адсорбційні центри за рахунок їх часткової дисоціації (Si-O^-) [157]. Зокрема, в роботі [158] встановлено, що адсорбція гумінових кислот на нанорозмірному магнетиті Fe_3O_4 та наночастинках $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ дуже висока в кислих умовах, що призводить до зміни характеристик поверхні адсорбенту та адсорбату. Сили притягання між молекулами кислоти з негативними зарядами та поверхнями адсорбентів з позитивними зарядами призводять до високої ефективності адсорбції при рН = 3. В таких умовах в розчині не існує конкуренції за поверхневі ділянки адсорбентів між молекулами кислот та великою кількістю протонів, що спричинює порівняно високу швидкість адсорбції. В лужному середовищі поверхні адсорбентів мають

негативні заряди, а електростатичне відштовхування між молекулами кислот та адсорбентами може перешкодити молекулам кислот досягати поверхні адсорбентів. За допомогою ІЧ-спектроскопії та ТГА встановлено [159], що зі зменшенням pH зменшується поверхнєве покриття бичачого сироваткового альбуміну (BSA) на поверхні наночастинок SiO_2 (~14 нм) у порівнянні із фізіологічним розчином. В аналогічних умовах покриття на наночастинок TiO_2 (~ 22 нм) у 3 – 10 разів більше у порівнянні із поверхнею SiO_2 . Вторинна структура білка змінюється при адсорбції на поверхні наночастинок як при pH 7,4, так і в кислому середовищі (рис.1.11). Крім того, в кислому середовищі молекула BSA, ймовірно, повністю розгортається на наночастинок TiO_2 , тоді як на SiO_2 вона має нерозгорнуту конформацію.

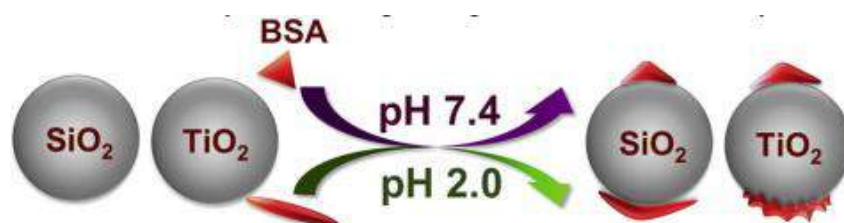


Рис. 1.11 – Схематичне зображення адсорбції BSA на оксидних наночастинок

Досліджено також відмінність в адсорбції BSA на біомолекулярному рівні на аморфному та кристалічному TiO_2 за участю гідроксильних груп [160]. Так, на аморфному TiO_2 утворюється моношар білка, а у випадку анатазу – полішар, оскільки більша кількість – OH груп на поверхні аморфного TiO_2 залучає більшу кількість NH^{3+} -груп на молекули BSA (рис.1.12).

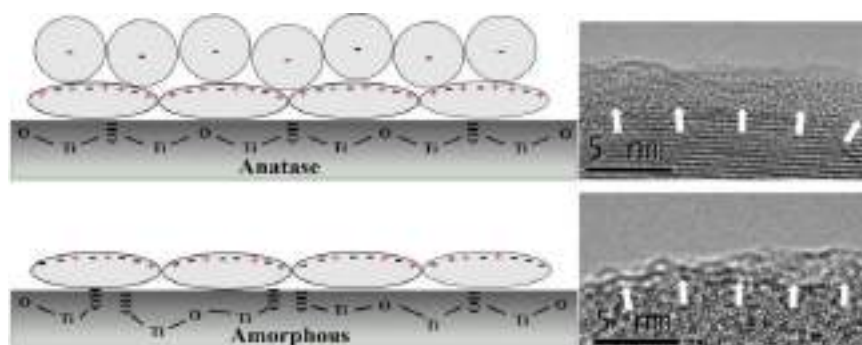
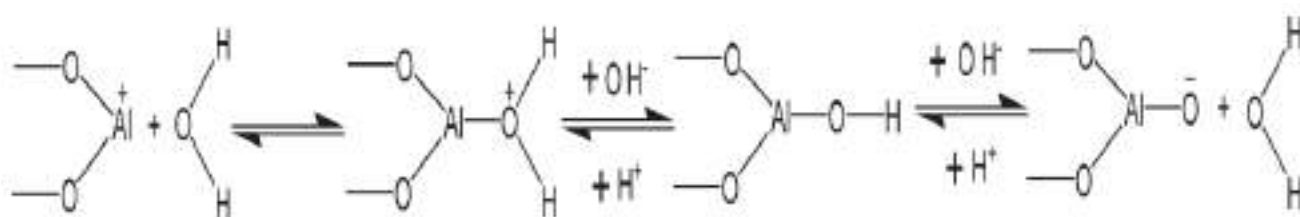


Рис. 1.12 – Схематичне зображення адсорбції BSA на аморфному та кристалічному TiO_2

Конформація поверхневих молекул білка відрізняється від адсорбованих на наночастинках анатазу.

Гідроксильні радикали (-OH) на поверхні TiO_2 проявляють високу рідиннофазну фотокаталітичну активність [161]. Джерелом цих радикалів виступають кислотні та основні гідроксильні групи. Загальна кількість гідроксильних груп становила $9,58 \times 10^{-5}$ моль/м².

Типи і кількість поверхневих функціональних груп та адсорбційно-активних центрів для оксидів алюмінію в ізоелектричних точках з pH 5,0 ($\text{Al}_2\text{O}_3(\text{кисл})$); pH 8,0 – ($\text{Al}_2\text{O}_3(\text{нейтр})$); pH 9,2 – ($\text{Al}_2\text{O}_3(\text{осн})$), визначені в роботі [162]. Так, на поверхні $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{кисл})$ міститься $1,39 \cdot 10^{-4}$ моль/г позитивно заряджених груп —Al—OH^{2+} і —Al^+ ; на $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{нейтр})$ і $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{осн})$ вони відсутні; нейтральні групи —Al—OH в кількості $0,29 \cdot 10^{-4}$ моль/г визначені тільки для $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{нейтр})$; негативно заряджені функціональні групи —Al—O^- в кількості $1,2 \cdot 10^{-4}$ моль/г та $1,0 \cdot 10^{-4}$ моль/г містяться на поверхнях $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{нейтр})$ і $\text{Al}_2\text{O}_3(\text{осн})$ відповідно:



Висновки до розділу 1

Таким, чином використання магніточутливих наночастинок дозволяє вирішити багато біотехнологічних завдань, наприклад поділ клітинних сумішей, виділення антитіл та інші, а мічені магнітними наночастинками клітини можуть використовуватися в медицині у зв'язку з їх здатністю накопичуватися в зоні ушкодження кровоносних судин і серця, пухлині. Оскільки наночастинки володіють високою реакційною активністю і здатністю до дифузії крізь біологічні мембрани, подолання тканинних бар'єрів, вони можуть здійснювати токсичну дію на клітини при послабленні функцій основних компонентів клітинної структури, таких як мітохондрії, ядро і ДНК. Оксиди заліза мають слабку цитотоксичність,

однак при збереженні життєздатності, клітини можуть містити пошкоджені ДНК і мітохондрії. Тому з метою уникнення пошкодження і загибелі клітин, магнітні наночастинки рекомендується покривати шаром модифікуючого біосумісного компонента, який здатний до адсорбційного зв'язування біологічно активних речовин, лікарських препаратів, зокрема протипухлинних. Не менш важливим залишається питання розробки та впровадження сорбційних композитів для вилучення дорогоцінних металів з техногенних, біологічних (з метою детоксикації) та природних середовищ.

Результати вивчення окреслених питань знайшли відображення в дослідженнях та публікаціях вітчизняних і зарубіжних авторів, які були частково представлені в даному огляді. Проте, на момент постановки теми дисертаційної роботи, проблема адсорбційного зв'язування комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II), доксорубіцину поверхнями біосумісних магніточутливих нанокомпозитів, а також вилучення іонів важких металів цими ж композитами як з водних розчинів, так і з біологічних середовищ не отримала докладного систематизованого висвітлення, зокрема, в частині дослідження процесів адсорбційної іммобілізації *цис*-дихлордіамінплатини (II) та доксорубіцину на поверхні магніточутливих нанокомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, вилучення вказаними наноструктурами іонів важких (Pb(II), Cd(II), Zn(II)) металів з водних розчинів та біологічних рідин; встановлення оптимальних умов для вилучення даних груп іонів на синтезованих адсорбентах.

РОЗДІЛ II

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НАНОМАТЕРІАЛІВ, НАНОКОМПОЗИТІВ ТА МАГНІТНИХ РІДИН НА ЇХ ОСНОВІ

Дослідження синтезованих наноматеріалів і наноккомпозитів в цій роботі здійснювали за допомогою таких сучасних методів:

диференційний термічний аналіз та диференціальна термогравіметрія (дериватограф Q-1500D фірми MOM (Будапешт));

вібраційна магнітометрія (магнітометр 7400 Series VSM);

інфрачервона спектроскопія (спектрометр "Perkin Elmer", модель 1720X);

спектрофотометричний аналіз (спектрометр Lambda 35 UV/vis Perkin Elmer Instruments, КФК - 3);

просвічуюча електронна мікроскопія (ПЕМ, Transmission Electron Microscope JEOL 2010).

Питому поверхню зразків визначали методом *термодесорбції аргону* по відношенню до стандарту - силохром з поверхнею 80 м²/г. Адсорбція виміряна по одній точці, співвідношення суміші гелій - аргон 95%/5%. (KELVIN 1042 "COSTECH Insments" (ГОСТ 23401 - 90).

Адсорбцію сполук у статичному режимі проводили за допомогою пристрою для перемішування LS 120. Вимірювання концентрації іонів важких металів здійснювали *атомно-адсорбційним методом* (С-115 М1, паливно-окисна система: ацетилен – повітря).

Життєздатність дріжджових клітин досліджено *цитохімічним методом* із застосуванням методу оптичної мікроскопії (біологічний мікроскоп типу Bresser Erudit MO 20x-1536x).

Оцінки похибок результатів вимірювань виконано із врахуванням значень точності вимірювальних приладів, з використанням статистичних методів обробки результатів експериментів; аналіз похибок експериментів, порівняння

результатів з літературними даними свідчать, що одержані в даній роботі дані є достовірними.

2.1. Експериментальні методики синтезу нанорозмірного магнетиту в однодоменному стані та нанокомпозитів на його основі

Високодисперсний магнетит синтезували за реакцією Елмора [118]. Особливостями “м’якого” синтезу стехіометричного магнетиту $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ є постійне інтенсивне перемішування реакційної суміші солей Fe(II) та Fe(III) при надлишку лугу, що сприяє максимальному виходу продукту реакції. Поступове рівномірне додавання розчину солей заліза до аміачного розчину обумовлює формування монодисперсного нанорозмірного магнетиту.

Для синтезу МН в якості модифікаторів обрано: тетраетоксисилан (ТЕОС) – синтез МН ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$), *n*-бутилортотитанат ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$) – синтез ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$), ізопропілат алюмінію $(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_3\text{Al}$ – синтез ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$) та водні розчини $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ при надлишку аміаку ($\text{pH} = 11$).

Синтез МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ здійснювали методом адсорбційного модифікування [163]. Приготований розчин ТЕОС: 7,5 мл ТЕОС + 5 мл H_2O при безперервному перемішуванні на магнітній мішалці витримували до розшарування (\approx через 20 хв після початку перемішування) та додавали 20 мл етанолу. Подальше перемішування проводили протягом 2 годин. Після закінчення додавалось 9 мл етанолу. До зволоженого водою (5 мл) магнетиту додавали одержаний розчин та ретельно перемішували. Проводилась диспергація в ультразвуковому обладнанні протягом 10хв (2 рази по 5хв). Перелита в чашки Петрі суміш сушилась в сушильній шафі при 80°C протягом 6 год. Приєднання модифікатора відбувається в результаті утворення водневих зв’язків між силанольною групою модифікатора і гідроксильною групою поверхні магнетиту з подальшою молекулярною конденсацією з утворенням силоксанового покриття Si-O-Si за механізмом полімолекулярної конденсації. Вміст шару SiO_2 складав 0,2 г на 1 г магнетиту.

Методика синтезу нанокомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ ґрунтується на реакції гідролізу *n*-бутилортотитанату та наступній конденсації продуктів гідролізу з

утворенням полімерної сітки Ti – O – Ti на поверхні Fe₃O₄ [164]. Одержання покриття на поверхні магнетиту відбувалось за наступною методикою: змішаний Ti(OBu)₄ з бутанолом (BuOH) (до розчинення) приливавсь до зволоженого 1,8 мл-ми води магнетиту. Суміш ретельно перемішувалась, після чого додавали ще 15 мл BuOH. Отриману суміш піддавали диспергації ультразвуком протягом 10 хв, розливали в чашки Петрі і висушували за температури 105°C протягом 6 год в сушильній шафі. Вміст шару TiO₂ складав 0,2 г на 1 г магнетиту.

Хімічне модифікування поверхні наночастинок магнетиту рідиннофазовим способом з використанням ізопропілату алюмінію (C₃H₇O)₃Al в ізопропіловому спирті [165] використано для синтезу МН Fe₃O₄/Al₂O₃. До вискодисперсного порошку магнетиту, попередньо висушеного за 120°C до постійної маси, додавали ізо-пропілового спирту і перемішували 15 хв до утворення стійкої суспензії та змочування. Розрахунок наважки доданого (C₃H₇O)₃Al (трикратний надлишок) проведено за формулою (2.1). Модифікація проведена в киплячій суміші, при перемішуванні протягом 6 годин. В подальшому МН відділяли декантацією на постійному магніті, промивали ізо-пропіловим спиртом до негативної реакції промивної рідини на Al(III) (по 0,1% розчину аліزاریнового червоного) і висушували на повітрі. В результаті реакції поліконденсації поверхня магнетиту набуває амфотерного характеру за рахунок Al – (OH) – груп.

Об'єм модифікатора, необхідний для модифікування магнетиту, розраховували за формулою:

$$V = n * g * A * M / \rho \quad (2.1)$$

де: V – об'єм модифікатора; M – молекулярна маса модифікатора; ρ – густина модифікатора; A – кількість гідроксильних груп на поверхні магнетиту, моль; n – надлишок модифікатора, g – наважка носія (магнетит), г.

Подібність структури та складу біологічного та синтетичного гідроксоapatиту (ГА) визначає інтерес до методів одержання останнього, придатного для медичних цілей. Оскільки магнітокеровані композити мають безпосередній контакт із такою складною біосистемою, як плазма крові, використання гідроксоapatиту для покриття магнітокерованого носія,

нанорозмірного магнетиту, є доцільним та перспективним для аналізу модельних лікарських магнітокерованих систем, перспективних для використання, зокрема, в онкотерапії. Синтез покриття гідроксиапатиту на поверхні високодисперсного магнетиту здійснювали золь-гель методом [166]. Важливою умовою синтезу є дотримання молярного співвідношення Ca:P в межах 1,67:1,75 при надлишку аміаку ($\text{pH} = 11$). Водні розчини 0,1 М $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ і 0,1 М $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ приводили до $\text{pH} = 11$, використовуючи 25% розчин NH_4OH . Розраховану кількість магнетиту заливали відповідною кількістю розчину $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$. При інтенсивному перемішуванні водної суспензії магнетиту у розчині $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, повільно, малими частками додавали розчин $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$. Результатом реакції є утворення об'ємного осаду. Злиті розчини кип'ятили 10 хвилин, давали час охолонути і всадитись. Осад декантували, промивали тричі гарячою дистильованою водою від сторонніх продуктів реакції та диспергували. Після відділення від розчинника осад висушували в сушильній шафі при 100°C .

2.2. Еспериментальні методики дослідження фізико-хімічних властивостей нанорозмірного магнетиту та нанокомпозитів на його основі

Дослідження поверхні нанодисперсних зразків здійснювали методами ІЧ-спектроскопії та термогравіметрії. Питому поверхню зразків визначали методом термодесорбції аргону.

2.2.1. Термогравіметричні дослідження

Проведено термогравіметричний аналіз магнетиту та композитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, який дозволяє отримати дані про побудову поверхневого шару синтезованих композитів. Дослідження було проведено в однакових умовах для всіх зразків. Криві ДТА (диференційна крива зміни теплових ефектів), ТГ (зміни ваги), та ДТГ (диференційна крива зміни ваги), реєстрували в інтервалі температур 10 – 1000°C за швидкості нагрівання 10 град/хв.

Результати термічного аналізу представлено на рис. 2.1 – 2.5. Як видно з рис. 2.1 на кривій ДТА вихідного магнетиту спостерігається ендотермічний мінімум за 105°C, якому відповідає мінімум на кривій ДТГ. Втрату маси на кривій ТГ в інтервалі температур 20 – 180°C слід віднести до термодесорбції фізично зв'язаної води. Наступний ендотермічний максимум за 270°C з відповідним мінімумом на кривій ДТГ слід віднести до видалення води за рахунок конденсації структурних гідроксильних груп. Екзотермічний максимум за 470°C пов'язаний з перетворенням магнетиту Fe_3O_4 в $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

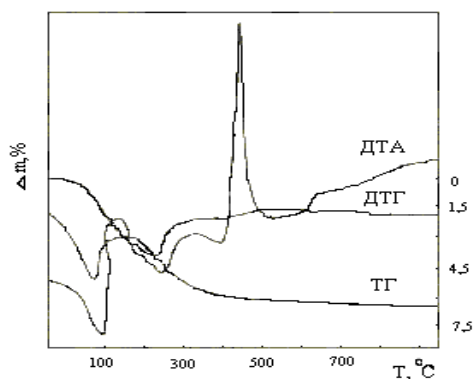


Рис. 2.1 – Криві ДТА та ДТГ для Fe_3O_4

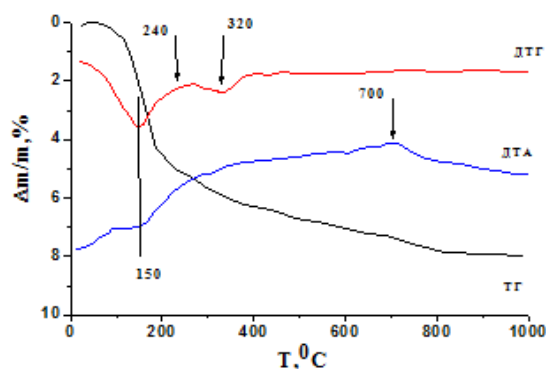
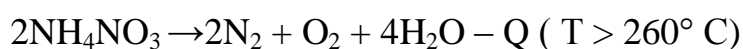
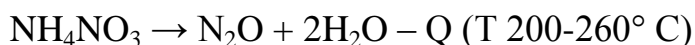


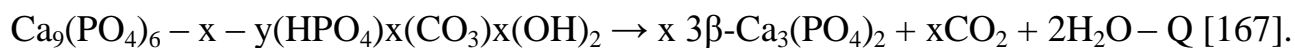
Рис. 2.2 – Криві ДТА та ДТГ для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$

На термограмі $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (рис. 2.2) в температурному діапазоні 80 – 240°C відбувається видалення адсорбованої та кристалогідратної води (відносне значення втрати маси зразка складає 5%). Цим процесам відповідають певні ділянки на кривих ТГ, ДТА та ДТГ. Втрата маси з незначним ендотермічним ефектом, в діапазоні температур 200 – 360° С, можливо, пов'язана з розкладом NH_4NO_3 , який є продуктом реакції утворення гідроксопатиту, згідно хімізму процесу:



Ендотермічний ефект в температурному діапазоні близько 700°C, що супроводжується незначними втратами маси, пов'язаний з процесами розкладу

нестехіометричного гідроксоапатита з виділенням CO_2 , що входить до його складу. В результаті перетворень відбувається утворення $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ за схемою:

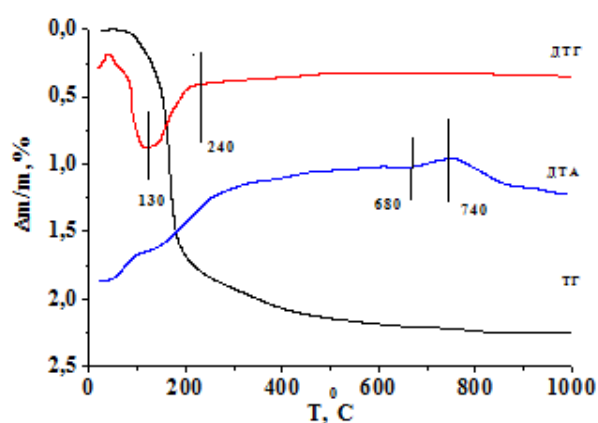
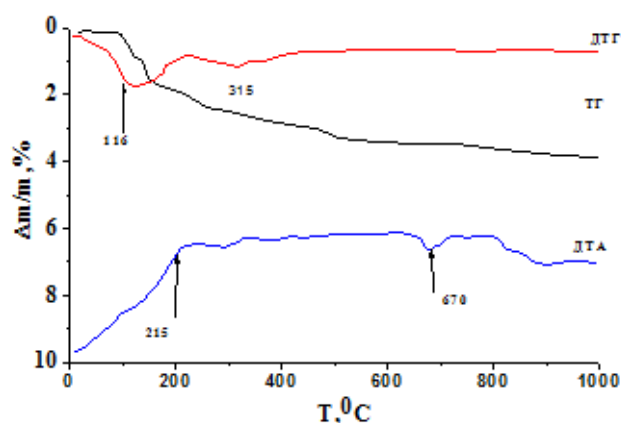


На термограмах композитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (рис. 2.3, а; 2.4, а; 2.5, а) спостерігається органічна фаза (особливо її багато на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$), що пояснюється наявністю алкільних радикалів на поверхнях, як продукту неповного гідролізу тетраетоксисилану, *n*-бутилортотитанату, ізопропілату алюмінію та залишків побічних продуктів реакції модифікування. Наявність алкільних радикалів на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ узгоджується з даними ІЧ-спектроскопії (рис. 2.7).

Для видалення органічної фази, зразки композитів піддали відпалу при $T = 400^\circ\text{C}$. З даних літератури [168, 169] відомо, що деструкція структурних гідроксильних груп починається з 500°C , ефірних груп – при 315°C , фаза магнетиту зберігається до 500°C . Термограми зразків після відпалу наведені на рис. 2.3, б; 2.4, б; 2.5, б.

В області до 215°C (рис. 2.3, а) відбувається видалення фізично адсорбованої води (ендотермічний ефект на кривій ДТА, який супроводжується втратою маси на ДТГ та ТГ). Екзотермічний ефект при 315°C на ДТГ пов'язаний із деструкцією ефірних груп, а максимум при 670°C – перетворенням фази магнетиту. В області температур $670 - 1000^\circ\text{C}$ спостерігаються ендотермічні максимуми без втрати маси зразка, що пов'язано із структурними перетвореннями полімерного покриття $(\text{SiO}_2)_n$. На рис. 2.3, б максимальна швидкість втрати маси з ендотермічним ефектом фіксується в температурному діапазоні до 150°C , що свідчить про наявність фізично адсорбованої води, що характерно для поверхні SiO_2 .

При аналізі даних термогравіметричного аналізу зразка, одержаного у відповідності із методикою модифікування магнетиту модифікуючим агентом БОТ, фіксуються ряд екзотермічних і ендотермічних ефектів (рис. 2.4, а).

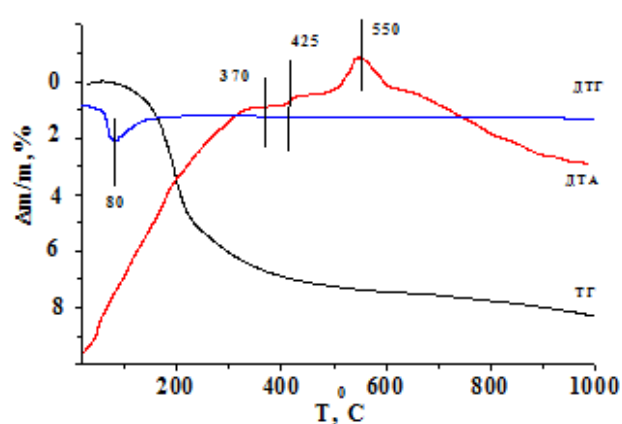
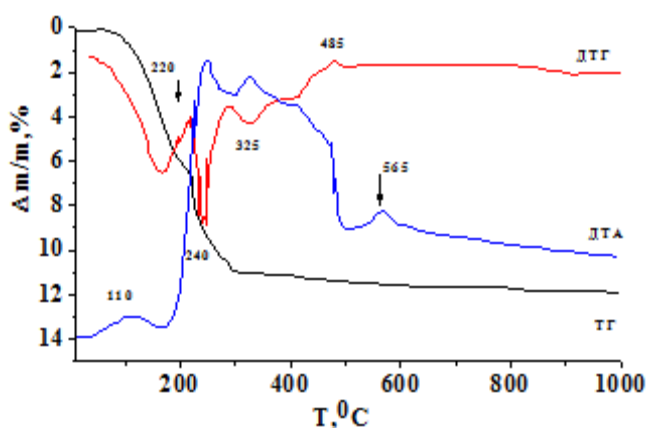


a

б

Рис. 2.3 – Криві ДТА та ДТГ для нативного $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (*a*) та після відпалу при 400°C (*б*)

В області до 220°C (рис. 2.4, *a*) відбувається видалення фізично адсорбованої води (ендотермічний ефект на кривій ДТА, який супроводжується втратою маси на ДТГ та ТГ). При підвищенні температури на кривій ТГ у межах температур $210 - 220^\circ\text{C}$ фіксується плече. В цій області майже не відбувається втрати маси. За умови наступного підвищення температури на кривій ДТА спостерігається екзотермічний ефект з максимумом при 240°C , якому відповідає ділянка на гілці ДТГ.



a

б

Рис. 2.4 – Криві ДТА та ДТГ для нативного $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (*a*) та після відпалу при 400°C (*б*)

Наявність цих процесів, швидше за все, пов'язана з процесами поліконденсації олігомерів та утворенням політитанатів. В результаті цього процесу виділяється вода та продукти неповного гідролізу БОТ, тому на кривій ДТГ спостерігається збільшення швидкості втрати маси. Екзотермічний ефект при 325⁰С на ДТГ пов'язаний з деструкцією ефірних груп, а максимум при 500 – 565⁰С – з перетворенням фази магнетиту та з розривом зв'язків в полімерному ланцюзі політитанатів і утворенням аморфного TiO₂. В області 200 – 1000⁰С відносна втрата маси зразка складає 7 мас. %. При нагріванні зразка від 11 до 1000⁰С відносна втрата маси складає 11,9 %. Аналіз диференційно-термічних залежностей на рис 2.4, б вказує на наявність фізично адсорбованої води, що відділяється до 100⁰С, та хімічно зв'язаної води (дегідроксилювання ~400⁰С) [170].

Аналізуючи данні ДТГА МН Fe₃O₄/Al₂O₃, потрібно відмітити, що процес перетворень відбувається в два етапи. Перший етап, до ендотермічного максимуму при 200⁰ С через дегідратацію гідроксилу води γ- AlOOH, що перетворюється на γ- Al₂O₃. В інтервалі температур до 250⁰ С фіксується максимальне значення втрати маси зразка до 12,4%, що становить 26,7 мг. Відомо, що поверхня Al₂O₃ легко адсорбує воду в якості гідратної, що достатньо стійка до певних температур. Подальша втрата ваги (другий етап), при підвищенні температури, пов'язана з процесами дегідратації залишкових гідроксильних груп γ-Al₂O₃. В температурному діапазоні 250 – 1000 ° С відносна втрата маси становить 5,7%, що відповідно становить 12,3 мг (рис 2.5, а).

Згідно умов синтезу на початковому етапі гідролізу алкоксиду алюмінію Al(OC₃H₇)₃ утворюється рентгеноаморфний гідроксид алюмінію, який при підвищенні температури кристалізується з утворенням кристалогідратних фаз. Даний процес здійснюється у певній послідовності : аморфна фаза → псевдобеміт (AlOOH) → беміт (γ- AlOOH) → баєрит [α-Al(OH)₃] → гібсид [γ-Al(OH)₃]. При нагріванні спочатку при температурі 100 – 150⁰С вилучається надстехіометрична вода, а при температурі вищій за 450⁰С здійснюється повна дегідратація беміту і перехід у γ-Al₂O₃. Подальше нагрівання γ-Al₂O₃ супроводжується утворенням δ-, а потім θ-фази, яка при температурі 1020 – 1050 °С перебудовується у стабільну

модифікацію $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$. Екзотермічний ефект в температурному інтервалі 400 – 1000°C, що реєструється на диференційно-термічній залежностях дослідного зразка композиту, має при температурі 490 °C. Зазначений ефект пов'язаний із зменшенням вільної енергії частинок внаслідок їх структурної перебудови [171, 172]. На рис. 2.5, б видалення фізично та хімічно адсорбованої води фіксується по кривим ДТГ, ДТА та ТГ з максимумом втрати маси зразка при 140°C.

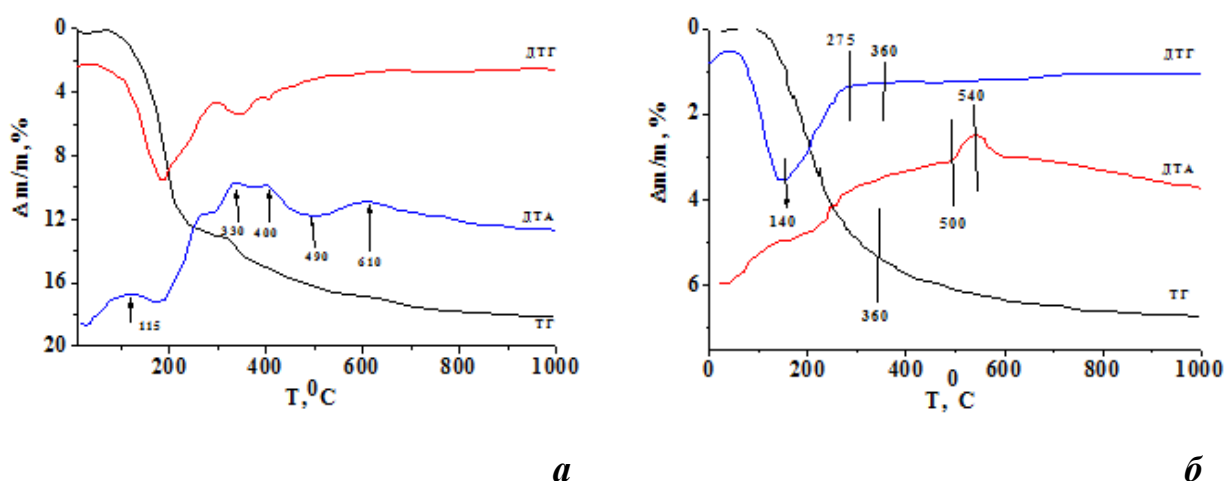


Рис. 2.5 – Криві ДТА та ДТГ для нативного Al_2O_3 (а) та після відпалу при 400°C (б)

Результати визначення питомої поверхні (метод *термодесорбції аргону*) МН наведено в таб. 2.1. Різні значення питомої поверхні зразків, ймовірно, пов'язані із структурними особливостями полімерного шару модифікатора.

Таблиця 2.1

Питома поверхня зразків МН

МН	Питома поверхня, $S_{\text{пит}}, \text{ м}^2/\text{г}$
Fe_3O_4	105
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$	110
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	80
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	184
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	141

2.2.2. Дослідження поверхні магнетиту та нанокompозитів методом ІЧ-спектроскопії

Використовуючи метод ІЧ-спектроскопії проведено ідентифікацію складу продуктів синтезу. ІЧ-спектр магнетиту Fe_3O_4 представлений на рис. 2.6. Максимуми при 580 (550 – 582) та 640 cm^{-1} характеризують коливання зв'язків Fe-O оксидів заліза, що покривають поверхню частинок магнетиту, 895, 976, 1050 cm^{-1} та 1121 cm^{-1} належать деформаційним коливанням Fe – OH груп. Максимуми 1655 cm^{-1} зумовлені деформаційними коливаннями молекул води, адсорбованої на поверхні магнетиту. Дифузні в діапазоні 2800 – 3500 cm^{-1} відповідають коливанням гідроксильних груп поверхні магнетиту та води в рідкій фазі і вказують на наявність водневих зв'язків [173 – 175].

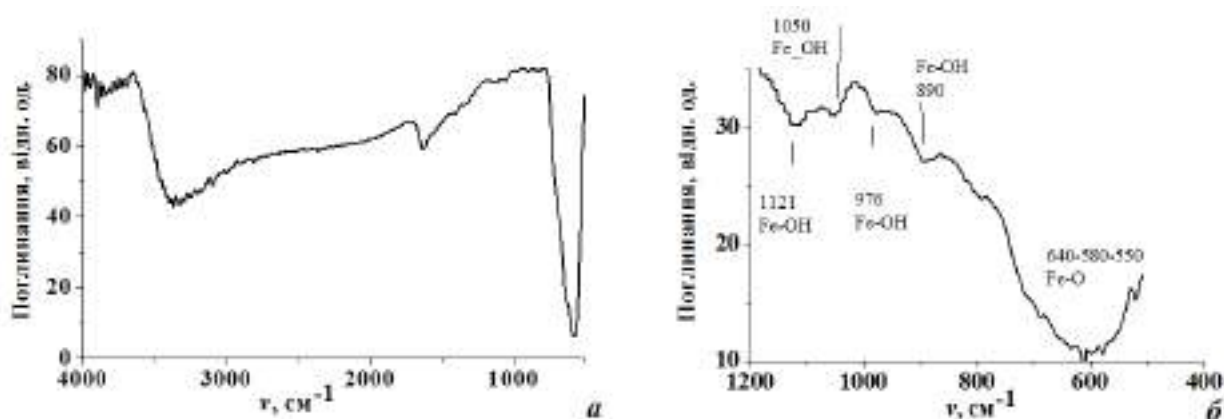


Рис. 2.6 – ІЧ-спектри Fe_3O_4 : діапазон ν 400 – 4000 cm^{-1} (а), діапазон 400 – 1200 cm^{-1} (б)

На рис. 2.7 представлено ІЧ-спектр нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, отриманого шляхом адсорбційного модифікування. На рис. 2.7 максимуми близько 1621 та 3423 cm^{-1} можуть бути визначені як Н – OH розтягнення і вигини режимів вібрації вільної та адсорбованої води відповідно. Максимуми при 1000 cm^{-1} пов'язані з рухом кисню в Si – O – Si, через асиметричне розтягування зв'язків Si – O – Si в SiO_2 , максимум при 793 cm^{-1} відповідає Si – O – Si симетричним розтягненням, при 894 cm^{-1} інтерпретується, як симетричні коливання групи Si – O.

Максимуми при 570 см^{-1} та при 954 см^{-1} є показником наявності $\text{Si} - \text{O} - \text{Fe}$, при $450\text{--}465\text{ см}^{-1}$ відповідають $\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$ коливанням кремнезему. Широкі максимуми при $2800\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ нанокompозиту вказують на наявність водневих зв'язків груп OH та H_2O . Інтенсивний дуплет при 1000 см^{-1} обумовлений утворенням полімерної структури з високим ступенем полімеризації [173 – 175], тобто на поверхні магнетиту відбувається гідролітична поліконденсація молекул модифікатора з утворенням полімерної структури шару модифікатора.

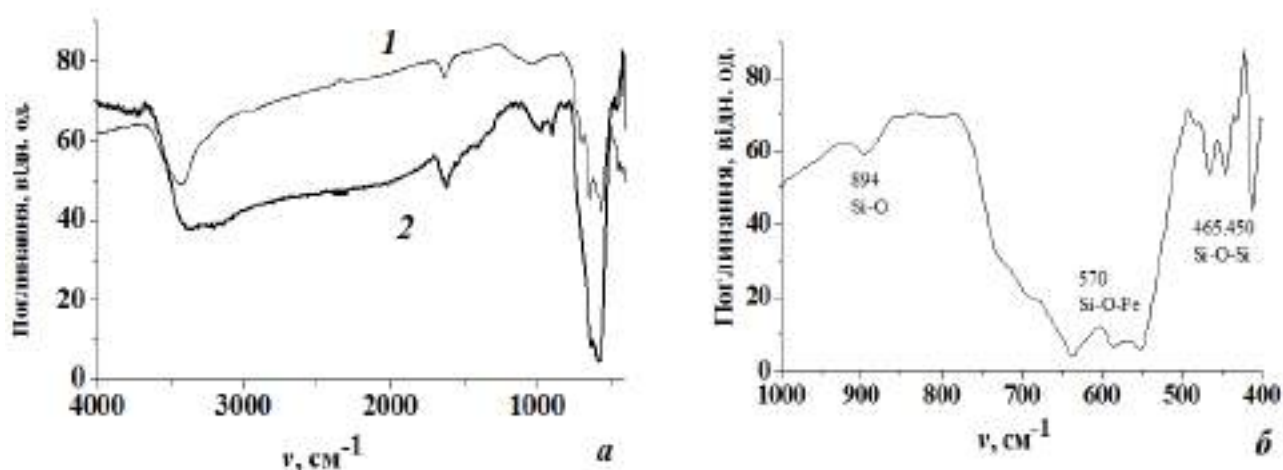


Рис. 2.7 – ІЧ-спектри нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, отриманого шляхом адсорбційного модифікування до (1) та після відпалу при 400°C (2):

діапазон $\nu\ 400 - 4000\text{ см}^{-1}$ (а), діапазон $400 - 1000\text{ см}^{-1}$ (б)

Зникнення та послаблення певних максимумів інтерпретується як наслідок утворення на поверхні магнетиту полімерної структури шару – $\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$, що утворений в результаті гідролітичної поліконденсації молекул модифікатора.

Наявність суцільного покриття TiO_2 на поверхні магнетиту не призводить до суттєвих змін в спектрах відбиття нанокompозитів. Так, спостерігаються вузькі максимуми в області 410 , чіткі при 468 см^{-1} , а також широкі $500, 560, 680\text{ см}^{-1}$, що відповідають вібраціям зв'язків Ti-O-Ti . При $3300 - 3400\text{ см}^{-1}$ належать до валентних коливань гідроксильних груп адсорбованої води в рідкій фазі. Можна припустити, що максимуми від 1000 до 1150 см^{-1} можуть належати поверхневим групам $\text{Ti} - \text{O} - \text{R}$ (R алкільний радикал) на поверхні магнетиту. Максимуми при

1635, 1400 cm^{-1} ідентифікуються як характерні для деформаційних коливань молекул води, адсорбованої на поверхні (рис. 2.8,а).

Для порівняння сполук в поверхневому шарі нанокомпозитів було проведено порівняння з ІЧ-спектром анатазу [164]. Цей спектр має слабкі максимуми при 3689 cm^{-1} , широкі 3300 – 3400 cm^{-1} , інтенсивні при 1635 cm^{-1} , при 1132, 1045 cm^{-1} , та дифузні при 600 – 800 cm^{-1} . Максимуми при 600 – 800 cm^{-1} , що спостерігається в обох спектрах, пов'язані з валентними коливаннями зв'язку $\text{Ti} - \text{O}$. Дифузні при 3300 – 3400 cm^{-1} належать до валентних коливань гідроксильних груп адсорбованої води. Для анатазу характерні максимуми при 3715 cm^{-1} та 3680 cm^{-1} , що належать до валентних коливань вільних гідроксильних груп на поверхні TiO_2 .

Більшість основних максимумів нанокомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ і анатазу мають близькі значення, що свідчить про ідентифікацію фази TiO_2 на поверхні магнетиту [164, 173 – 175]. Наявність продуктів гідролізу БОТ ідентифікується за наявністю максимумів при 1042, 1053 cm^{-1} , що відповідають асиметричним коливанням $\text{C} - \text{O}$, при 2872 cm^{-1} характерні для коливань $-\text{CH}_2$ та 2960 cm^{-1} для валентних коливань $-\text{CH}_3$ груп. В спектрі нанокомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, отриманого після відпалу при 400 $^{\circ}\text{C}$, фіксується відсутність максимумів, що ідентифікують продукти неповного гідролізу БОТ.

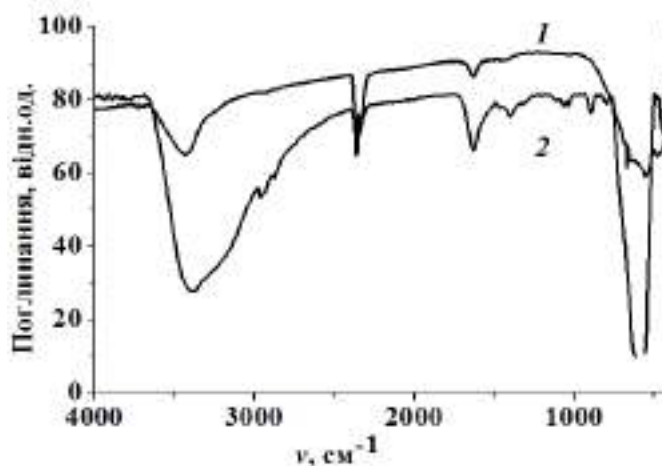


Рис. 2.8 – ІЧ-спектри нанокомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, отриманого шляхом адсорбційного модифікування (1); та після відпалу при 400 $^{\circ}\text{C}$ (2)

Для ідентифікації наявності на поверхні магнетиту шару оксиду алюмінію були зняті спектри нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ до та після відпалу при 400°C . Отримані результати представлені на рис. 2.9. Видно, що в ІЧ-спектрах отриманих зразках спостерігаються максимуми, які відповідають за деформаційні коливання груп $\text{Al} - \text{O}$ в діапазоні $600 - 700 \text{ cm}^{-1}$, а також валентні коливання $\text{Al} - \text{OH}$ груп в діапазоні $1400 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ [173 – 175]. Наявність продуктів гідролізу ізопропілату алюмінію ідентифікується за наявністю максимумів при $1042, 1053 \text{ cm}^{-1}$, що відповідають асиметричним коливанням $-\text{C}-\text{O}$, при 2872 cm^{-1} характерні для коливань $-\text{CH}_2$ та 2960 cm^{-1} для валентних коливань $-\text{CH}_3$ груп.

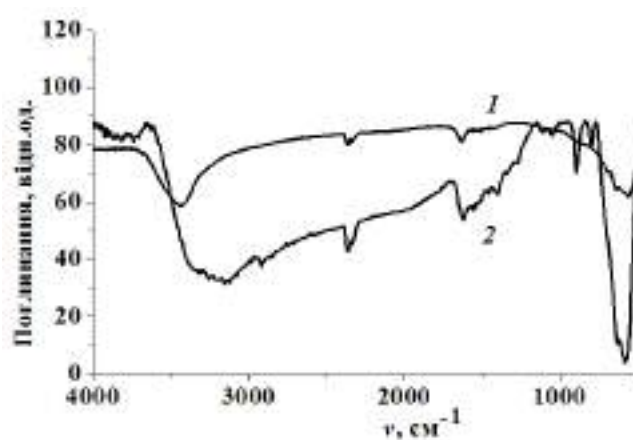


Рис. 2.9 – ІЧ-спектри нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, отриманого шляхом хімічного модифікування (1) та після відпалу при 400°C (2)

ІЧ-спектри гідроксиапатиту та нанокompозиту на основі магнетиту, модифікованого гідроксиапатитом (рис. 2.10).

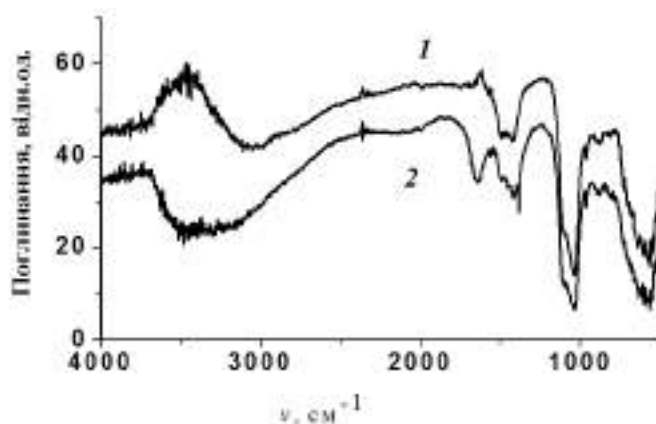


Рис. 2.10 – ІЧ-спектри вихідного гідроксиапатиту (1) та НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (2)

З порівняння одержаних ІЧ-спектрів можна зробити висновки, що максимум в області 3569 см^{-1} , $3700 - 2800\text{ см}^{-1}$ належить валентним коливанням ОН-груп, максимум при 1645 см^{-1} характеризує деформаційні коливання молекул води на поверхні гідроксоапатиту. Про наявність валентних коливань груп CO_3^{2-} в структурі гідроксоапатиту свідчить максимум 1455 см^{-1} . Максимум в області 1095 см^{-1} належить до коливань груп PO_4^{3-} і HPO_4^{2-} структури гідроксоапатиту. Максимуми в області $800 - 400\text{ см}^{-1}$ зумовлені деформаційними коливаннями тетраедрів PO_4^{3-} . Широка смуга в області 1380 см^{-1} , яка відсутня у спектрі магнетиту, відповідає валентним коливанням зв'язків Р - О. Смуга в області $1095 - 1100\text{ см}^{-1}$ належить до коливань груп PO_4^{3-} і HPO_4^{2-} структури гідроксоапатиту. Максимуми в області $800 - 500\text{ см}^{-1}$ відповідають деформаційним коливанням Fe - ОН груп магнетиту [173 – 175].

2.2.3. Методики дослідження адсорбційних властивостей

В роботі досліджено адсорбційні властивості синтезованих МН щодо комплексів цис-дихлордіамінплатини(II); доксорубіцину (ДР); іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II) з водних розчинів; білкових речовин плазми крові людини та іонів Pb(II) з плазми крові людини. Досліджено залежність адсорбційної активності від рН, кінетику та процеси адсорбції десорбції. Експериментальні дані використані для розрахунку величин: ємності адсорбенту A (мг/г), коефіцієнта розподілу E мл/г; ступені вилучення R , %. Значення A , E , R – розраховані за формулами:

- ємність адсорбенту A (мг/г) за формулою: $A = (C_0 - C_p) \cdot V/g$ (2.2);
- коефіцієнти розподілу E мл/г $= A/C_p$ (2.3);
- ступінь вилучення R , % $= [(C_0 - C_p)/C_0] \cdot 100$ (2.4),

де A – величина адсорбції, мг/г; C_0 – концентрація вихідного розчину, мг/л; C_p – рівноважна концентрація розчину після адсорбції, мг/л; V – об'єм розчину, мл; g – наважка адсорбенту, г.

Для виготовлення магніточутливих поліфункціональних МН значний інтерес дослідників викликають наноструктури типу "ядро-оболонка", які характеризуються унікальним комплексом фізичних, хімічних та біологічних

властивостей, можливістю створення на їх основі магнітних рідин (МР), що містять онкологічні лікарські засоби різного функціонального призначення [176 – 183]. У цьому зв'язку актуальними завданнями є дослідження особливостей процесів адсорбційної іммобілізації цитостатичних препаратів на поверхні МН та їх вивільнення у фізіологічний розчин, який застосовується для створення МР медичного призначення, при збереженні біологічної активності цитотоксичного препарату.

Дослідження адсорбційних властивостей щодо комплексів цис-дихлордіамінплатини

Дослідження процесів адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) проведено на основі медичного препарату "ЦИСПЛАТИН – ТЕВА" виробництва Фармахеми Б.В., Нідерланди (серія 14C04KA), діючою речовиною якого є *цис*-дихлордіамінплатина(II) (допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій). Адсорбційну ємність (A), коефіцієнт розподілу (E), ступінь вилучення (R) на поверхні вихідного та модифікованого магнетиту щодо комплексів *цис*-дихлордіамінплатини визначали в перерахунку на концентрацію іонів Pt(II) в розчинах до і після адсорбції із застосуванням атомно-абсорбційного методу (довжина хвилі $\lambda = 265,7$ нм). Наважки сорбентів (0,03 г) заливали стандартним розчином цисплатину відповідної концентрації ($V = 5$ мл) і струшували протягом 3 годин на шейкері. МН відділяли декантацією з використанням постійного магніту. Кількість адсорбованої речовини на поверхні нанокомпозитів визначали вимірюванням концентрації Pt(II) іонів контактних розчинів до і після адсорбції. Концентрацію розчинів *цис*-дихлордіамінплатини для досліджень вибирали близькою до значень, які можуть бути характерними для медичних використань вказаного препарату.

Дослідження залежності адсорбційних властивостей МН від рН здійснювались у статичному режимі за кімнатної температури. Наважки адсорбентів (0,03 г) заливали розчином цисплатину ($C_{\text{Pt(II)}} = 42,0$ мг/л), $V = 5$ мл у діапазоні рН = 4,6 – 10. В якості буферного розчину використовували ацетатно-

аміачний буфер. Кінетику адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини досліджували за такою схемою: наважки сорбенту (0,03 г) заливали розчином цис-платину ($C_{Pt(II)} = 41,68$), $V = 5$ мл при рН – 7,0 і через певний час вимірювали оптичну густину на атомно-адсорбційному спектрофотометрі з фіксацією $C_{рівн.}$ за калібрувальним графіком. Дослідження десорбції з поверхні синтезованих зразків здійснювали в інтервалі 15 – 180 хв за такою схемою: зразки МН, одержані при побудові ізотерм, заливали 40 мл дистильованої води та через певні проміжки часу відбирали 5 мл розчину, в яких вимірювали $C_{Pt(II)}$.

Методика дослідження адсорбційних властивостей щодо доксорубіцину

Для досліджень використано медичний препарат "ДОКСОРУБІЦИН – ТЕВА" виробництва Фармахемі Б.В., Нідерланди (серія 15Н10LA), діючою речовиною якого є доксорубіцину гідрохлорид (допоміжні речовини: натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій). Концентрацію ДР вимірювали спектрофотометрично при $\lambda = 480$ нм з використанням калібрувального графіка. Для визначення довжини хвилі був знятий спектр поглинання ДР, виміряний у середовищі фізрозчину (рис. 2.11).

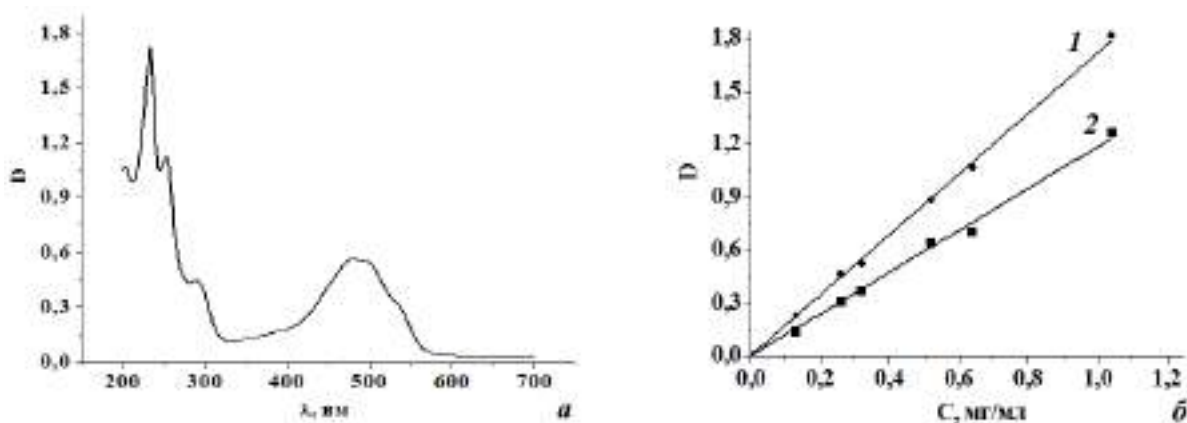


Рис. 2.11 – Спектр поглинання доксорубіцину (а) та калібрувальний графік (б) (1 – $\lambda = 480$ нм; 2 – $\lambda = 290$ нм) у середовищі фізіологічного розчину

Спектр має декілька ів: 204, 233, 254, 290, 480 nm^{-1} . Тому, для оптимального вибору кута нахилу калібрувальної лінії, калібрувальний графік будували при двох значеннях довжини хвилі ($\lambda = 480, 290$ нм). Кут нахилу лінії калібрувального

графіку для доксорубіцину в середовищі ФР оптимальний при довжини хвилі $\lambda = 480$ нм (рис. 2.11, б, (I)), по якому і здійснювали кількісні вимірювання концентрації доксорубіцину.

Адсорбційна іммобілізація ДР та вивільнення у фізіологічний розчин досліджувалась для аеросилу SiO_2 ("Силікс" ПрАТ "Біофарма", м. Київ, Україна) та МН ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$).

Умови дослідження адсорбційної іммобілізації в фізіологічному розчині для наноструктур $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та аеросилу SiO_2 : $g = 0,03$ г, $V = 5$ мл, діапазон $C_0 = 0,01$ мг/мл – $1,05$ мг/мл, для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ діапазон концентрацій $C_0 = 0,1$ – $1,04$ мг/л., адсорбцію ДР здійснювали у статичному режимі з використанням шейкера при кімнатній температурі. Кількість адсорбованої речовини на поверхні нанокompозитів визначали вимірюванням концентрації ДР контактних розчинів до і після адсорбції. При проведенні кінетичних досліджень кількість іммобілізованої речовини на поверхні нанокompозитів визначали вимірюванням через певний фіксований час (від 30 хв до доби) концентрації ДР у контактних розчинах. Кінетику десорбції ДР у модельне середовище (фізіологічний розчин) досліджували на зразках нанокompозитів з адсорбованим ДР. Зразки з певною кількістю іммобілізованого ДР заливали фізіологічним розчином (5 мл) і через певний час вимірювали оптичну густину спектрофотометричним методом.

Дослідження адсорбційних властивостей щодо іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II)

Водні розчини Zn(II) , Cd(II) та Pb(II) відповідних концентрацій готували з солей ZnCl_2 , $\text{Cd(NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{Pb(NO}_3)_2$.

Дослідження адсорбційних властивостей сорбентів від рН здійснювались у статичному режимі (струшуючи на шейкері) за кімнатної температури в ацетатно-аміачній суміші протягом 2 годин. Наважки сорбентів (0,03 г) (для Zn(II) – 0,1 г) заливали розчинами солей ZnCl_2 , або CdCl_2 , або $\text{Pb(NO}_3)_2$ об'ємом $V = 5$ мл (для Zn(II) – 15 мл) в діапазоні рН 4,5 – 9,0 для Zn(II) та Cd(II) та рН 2,7 – 7,7 для Pb(II) . Використовували розчини з концентраціями солей $C_{\text{Zn(II)}} = 94,2$ мг/л (1,44 ммоль/л), $C_{\text{Cd(II)}} = 80,0$ мг/л (0,71 ммоль/л) та $C_{\text{Pb(II)}} = 50$ мг/л (0,24 ммоль/л).

Розчини від НК відокремлювали за допомогою постійного магніта. Ступінь адсорбції іонів металів визначали за різницею концентрацій іонів у розчині до і після адсорбції. Кінетику адсорбції іонів досліджували на синтезованих зразках сорбентів за схемою: наважки адсорбенту (0,03 г) заливали розчином $C_{\text{Zn(II)}} = 91,0$ мг/л (1,39 ммоль/л), $C_{\text{Cd(II)}} = 70$ мг/л (0,62 ммоль/л), $C_{\text{Pb(II)}} = 49$ мг/л (0,23 ммоль/л), $V = 5$ мл і через певний час вимірювали оптичну густину на атомно-адсорбційному спектрофотометрі та відповідно фіксували $C_{\text{рівн.}}$ за калібрувальним графіком. З метою встановлення адсорбційної ємності і побудови ізотерм готували розчини з концентраціями $\text{Zn(II)} = 10 - 200$ мг/л (0,15 – 3,05 ммоль/л), $\text{Cd(II)} = 2 - 250$ мг/л (0,017 – 2,22 ммоль/л) та $\text{Pb(II)} = 5 - 250$ мг/л (0,024 – 1,2 ммоль/л). Наважки композитів (0,03 г) заливали розчином відповідної концентрації ($V = 5$ мл) і струшували 2 години на шейкері за кімнатної температури (рН 7,1). Вимірювання концентрації іонів здійснювали на атомно-адсорбційному спектрофотометрі С – 115 М1 у полум'яній суміші ацетилен-повітря при відповідних довжинах хвиль ламп ($\lambda_{\text{Pb}} = 283,3$ нм, $\lambda_{\text{Zn}} = 213,9$ нм $\lambda_{\text{Cd}} = 228,8$ нм). Розчини для калібрування приладу виготовили з стандартних розчинів. Розчин від МН, після адсорбції, відділяли декантацією на постійному магніті. Дослідження десорбції з поверхні синтезованих зразків здійснювали в інтервалі 15 – 180 хв за такою схемою: зразки МН одержані при побудові ізотерм, заливали 40 мл дистильованої води та через певні проміжки часу відбирали 5 мл розчину в яких вимірювали концентрацію певного іона.

2.3. Методики дослідження біосумісності та біоактивності

2.3.1. Методики дослідження адсорбційної активності щодо білкових речовин плазми крові

При введенні наноструктур в біологічне середовище відразу ж відбувається їх зв'язування білками плазми крові. Адсорбція білкових речовин є першим бар'єром захисту від інородних патогенів, якими являються наноструктури, і є саме тим лімітуючим чинником терміну вільного існування МН в біосередовищі. Крім того, адсорбція білкових речовин може призвести до фізичних та хімічних

змін МН. Також лімітують термін вільного перебування МН в плазмі крові розмір, форма, характер – властивості поверхні та тип адсорбованих білків, що впливає на процеси агрегації, біорозподілу, фагоцитарного ендоцитозу. Саме тому дослідження активності поверхні МН щодо білкових речовин є необхідною умовою для розуміння процесів взаємодії МН з біосередовищем.

Загальну концентрацію білкових речовин в плазмі крові людини (медичний препарат) визначали за загальноприйнятою методикою кількісного визначення білкових речовин [184 – 186] на КФК 3: 0,5 мл плазми крові (розморожений мед. препарат) внесли в колбу на 50 мл і довели до мітки 0,9% розчином натрій хлориду. З отриманого розчину відібрали 1,25 мл та додали 3,75 мл 3% розчину сульфосаліцилової кислоти (СК). При додаванні 3% сульфосаліцилової кислоти до розчину, що містить білкові речовини, відбувається згортання білка і утворюється каламуть, інтенсивність якої пропорційна кількості білків. Отриманий розчин витримували 5 хвилин та фотометрували проти розчину порівняння при довжині хвилі 650 нм в кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм. Для визначення особливостей іммобілізації альбуміну (мед. препарат "Альбумін людини", розчин для інфузії 10%, допоміжні речовини: натрію хлорид, натрій каприловокислий, вода для ін'єкцій; виробництва ЗАО "БІОЛІК" м. Харків, реєстр № 653/07 – 300200000) на МН готували розчин з С (альбуміну) (мг/л), що відповідає середньому значенню 60% від загальної концентрації білкових речовин плазми крові. Введення розчинника та стабілізатора проводили безпосередньо до МН відповідно до розрахунків. В якості розчинника для МН використовували фізрозчин, 5% розчин диметилформаміда (ДМФА) в фізрозчині (МН+ДМФА), 5% розчин диметилсульфоксида (ДМСО) в фізрозчині (МН+ДМСО), та в якості стабілізатора – 15% розчин поліетиленгліколя ПЕГ 2000 (ПЕГ), який вводили до розчинів ДМФА та ДМСО (МН+ДМФА+ПЕГ) та (МН+ДМСО+ПЕГ). Для визначення впливу розчинника та стабілізатора на адсорбцію білкових речовин були побудовані калібрувальні графіки з внесенням відповідних складових.

2.3.2. Методика дослідження адсорбції іонів Pb(II) з плазми крові

Дослідження адсорбційних властивостей сорбентів щодо іонів Pb(II) з плазми крові людини здійснювались у статичному режимі за кімнатної температури. Водний розчин іонів Pb(II) готували з солі Pb(NO₃)₂. З даного розчину готували розчини плазми з концентраціями іонів Pb(II) в межах 5 – 7 мг/л. Значення рН одержаних розчинів плазми знаходилося в межах 7,1 – 7,6, що відповідало значенням рН плазми. Наважки сорбентів (0,03 г) заливали розчином плазми з вмістом іонів Pb(II) відповідної концентрації ($V = 5$ мл). Час контакту становив 20 хвилин.

Адсорбційну ємність (A) на поверхні МН визначали вимірюванням концентрацій іонів Pb(II) у розчинах до і після адсорбції із застосуванням атомно-абсорбційного методу (спектрофотометр С - 115 М1, полум'яна суміш ацетилен-повітря при довжині хвилі лампи $\lambda = 283,3$ нм).

Вимірювання концентрації іонів Pb(II) проводились без попереднього осадження білків 10% р-ном трихлороцтової к-ти (за методом Лоурі) з метою запобігання втрат по іонам Pb(II), що залишаються зв'язаними з білковими речовинами. Досліджувана концентрація іонів Pb(II) в плазмі крові становила 5 – 7 мг/л, що відповідає летальній концентрації (вміст Pb(II) в крові не повинен перевищувати 0,2 мг/л, при 0,7 – 0,8 мг/л з'являються симптоми тяжкого отруєння).

2.3.3. Цитохімічний метод дослідження біосумісності та біоактивності

Біоактивність нанокompозитів з іммобілізованим ДР, оцінювали за їх цитотоксичним впливом на клітини *Saccharomyces cerevisiae* [187, 188] та зниженням темпу проліферації клітин [189].

Іммобілізацію ДР на поверхнях магнетиту Fe₃O₄ та МН здійснювали адсорбційним методом із середовища фізіологічного розчину [190].

Біоактивність та біосумісність нанокompозитів визначали за життєздатністю дріжджових клітин цитохімічним методом із застосуванням методу оптичної мікроскопії та барвника метиленового синього [191, 192] шляхом реєстрації зміни

їх концентрації у суспензіях, що містили вказані нанокompозити, клітини дріжджів, мінімальне синтетичне живильне середовище (МСЖС) [191, 192] та фізіологічний розчин. Чисельно життєздатність (L) оцінювали за формулою: $L = M_1/(M_1 + M_2) \cdot 100\%$, де M_1 – кількість живих клітин, M_2 – кількість загиблих клітин. Отримані дані порівнювали з результатами досліджень контрольних зразків зразків (серії 1, 2).

Загалом досліджено зразки таких серій:

1 – суспензія дріжджових клітин (початкова концентрація ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) у фізіологічному розчині з МСЖС;

2 – суспензія фізіологічного розчину та вихідного нанорозмірного однокристалічного магнетиту (170 мкг/мл), що містила клітини дріжджів ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) та МСЖС;

3 – суспензія дріжджових клітин ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) у фізіологічному розчині, що містила МСЖС та нанокompозити Fe₃O₄/ДР (маса іммобілізованого доксорубіцину в зразку ($M_{\text{ДР}}$) становила 0,7 мг) ;

4 – суспензія фізіологічного розчину та нанокompозитів Fe₃O₄/ГА/ДР ($M_{\text{ДР}} = 0,6$ мг) з клітинами дріжджів ($n_0 \approx 3,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) та МСЖС;

5 – суспензія фізіологічного розчину та нанокompозитів Fe₃O₄/SiO₂/ДР ($M_{\text{ДР}} = 0,7$ мг) з клітинами дріжджів ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) та МСЖС;

6 – суспензія фізіологічного розчину та нанокompозитів Fe₃O₄/TiO₂/ДР ($M_{\text{ДР}} = 0,8$ мг) з клітинами дріжджів ($n_0 \approx 3 \cdot 10^7$ мл⁻¹) та МСЖС.

Всі досліджені зразки містили 1,3 мл фізіологічного розчину (0,9 % NaCl) та 1 мл мінімального синтетичного середовища в якості живильної речовини. Маса клітин дріжджів становила 0,5 мг (аналітичні ваги ВЛА-200). Наночастинки магнетиту, нанокompозити та клітини дріжджів у суспензіях відповідних серій зразків приводили в контакт струшуванням.

Кількість клітин для кожного із зразків відповідних серій підраховували методом світлової мікроскопії із застосуванням камери Горяєва після початку досліду, через 16 годин та через 3,5 доби. Досліджували по три зразки кожної серії, для отримання статистично достовірних результатів підрахунок кількості

клітин проводили у 5 – 7 великих квадратах камери, результати усереднювали. Концентрацію клітин (n , мл^{-1}) підраховували за формулою:

$$n = N \cdot 2,5 \cdot 10^5,$$

де N – кількість клітин над великим квадратом камери Горяєва. Дослідження проводили при $t \sim 22^\circ\text{C}$.

2.4. Методика визначення кислотно – основних властивостей поверхні

Використано наступну експрес методику: водну суспензію МН дослідили в часі на рН-метрі до встановлення адсорбційно – електрохімічної рівноваги, що характеризується значенням pH_{IT} (pH ізоіонної точки – рівновага адсорбції позитивно та негативно заряджених іонів). Зміна pH за перші 10 – 20 с контакту МН з водою інформує про повітряно – сухий стан поверхні, при якому дисоціюють поверхневі групи. Стабілізація pH пов'язана з змінами поверхневих груп та гідратної оболонки. Після встановлення адсорбційно/десорбційної рівноваги pH суспензії відповідає величині pH_{IT} .

В потенціометричну комірку внесено 10 мл бідистильованої води ($\text{pH} = 7$). Після стабілізації показників рН-метра, одночасно вносили МН (наважка зразка 0,1 г) та вмикали таймер. Фіксуються показники pH за перші 20 с та 2 години (значенням pH_{IT}) контакту (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Зміна значень кислотності розчинів до (pH_0) та після ($\text{pH}_{20 \text{ с}}$, $\text{pH}_{2 \text{ год}}$) гідролітичної адсорбції

МН	pH_0	$\text{pH}_{20 \text{ с}}$	$\text{pH}_{2 \text{ год}}$
Fe_3O_4	7,0	6,36	6,81
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	7,0	6,66	4,63
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	7,0	4,71	4,02
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	7,0	5,82	5,9
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$	7,0	6,72	6,9

2.5. ТЕМ дослідження

ТЕМ зображення частинок синтезованого Fe_3O_4 та нанокompозитів наведено на рис. 2.12 – 2.15. Головною метою досліджень було доведення формування структури нанокompозитів за типом "ядро-оболонка". Крім цього важливим є встановлення розмірів частинок та їх розподілів за розмірами.

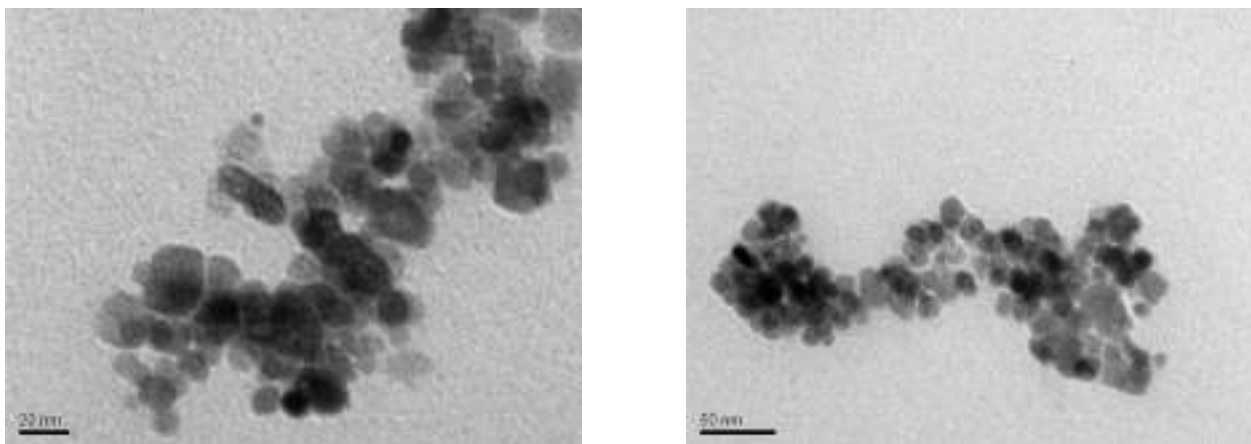


Рис. 2.12 – ТЕМ зображення нанорозмірного Fe_3O_4

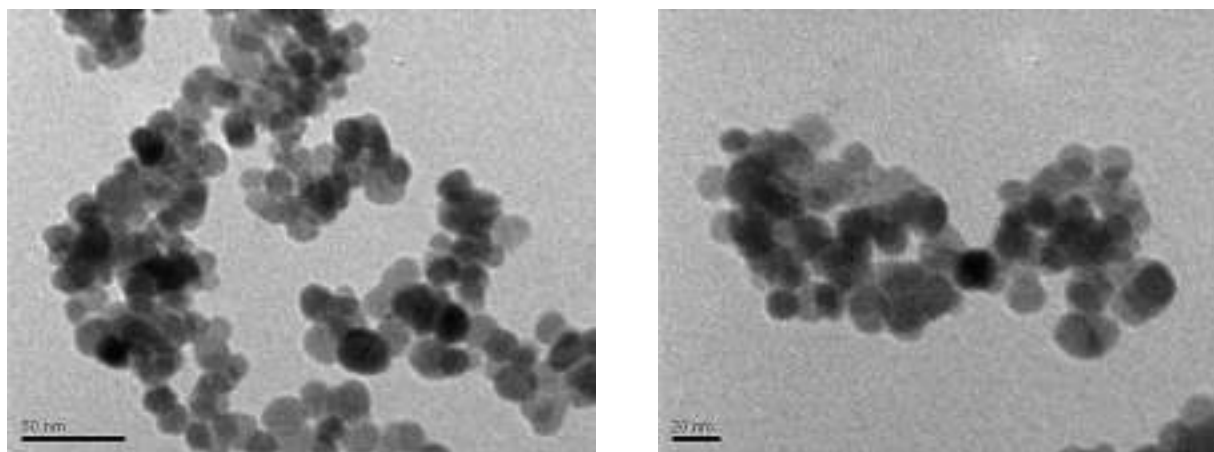
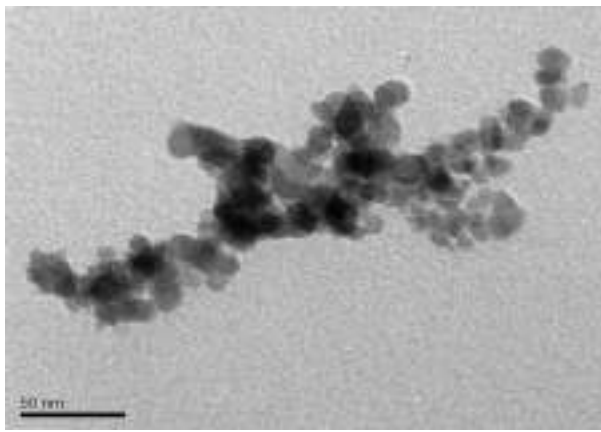
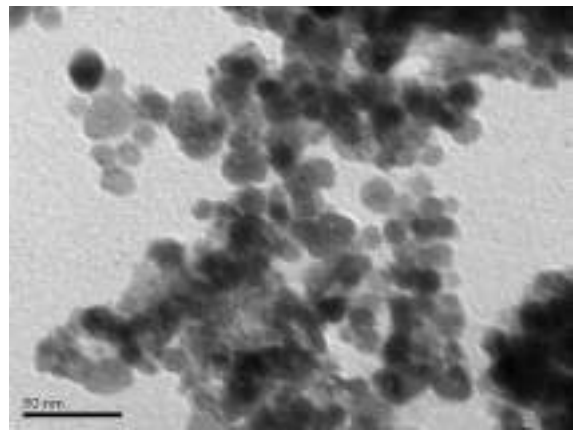


Рис. 2.13 – ТЕМ зображення МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$



a



б

Рис. 2.14 – ТЕМ зображення МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (*a*), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (*б*)

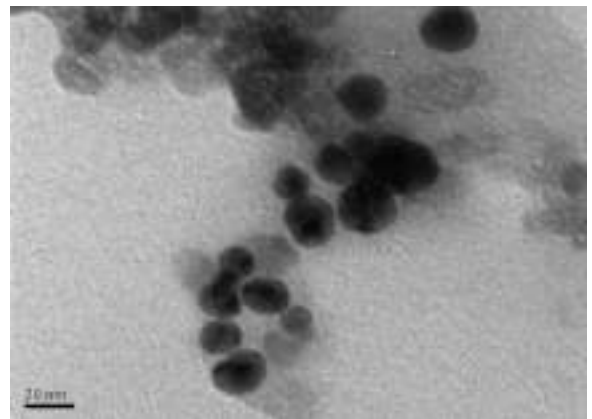
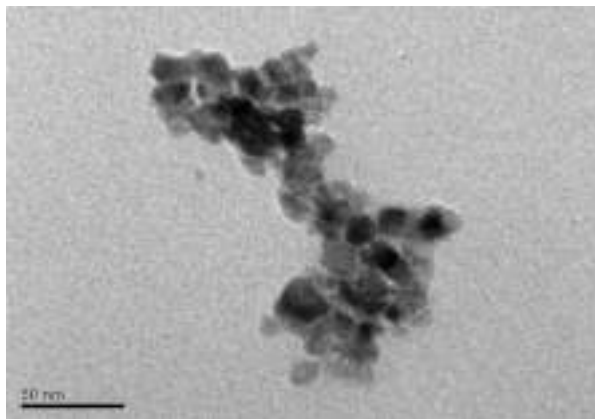


Рис. 2.15 – ТЕМ зображення МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$

Аналіз зображень ансамблів синтезованих МН: $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (рис. 2.13), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (2.14, *a*), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (2.14, *б*), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (2.15), досліджених методами ПЕМ, виявив характерний самоподібний характер формування композитних частинок, що підтверджує наявність структур типу "ядро-оболонка".

Висновки до розділу 2

Синтезовано зразки МН: $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ для виконання запланованих досліджень. Обрані модифікатори та використані методики синтезу дозволяють отримати нанокompозити з різними фізико-

хімічними характеристиками поверхні. Використовуючи комплекс фізико-хімічних методів встановлено властивості синтезованих нанокompозитів та поверхні НЧ. Так, методами термогравіметричного аналізу встановлено особливості поверхневого шару синтезованих МН, методом ІЧ-спектроскопії ідентифіковано наявність продуктів синтезу на поверхні МН. Згідно результатів визначення питомої поверхні частинок методом термодесорбції аргону синтезовані МН відрізняються за величиною питомої поверхні ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2 > \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3 > \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА} > \text{Fe}_3\text{O}_4 > \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$). Встановлено кислотно-основні характеристики поверхні. Наявність структур типу "ядро-оболонка" для ансамблів синтезованих МН, підтверджено методами ПЕМ.

Проведено комплекс досліджень МН: адсорбційних властивостей (залежність від рН, кінетики та процесу адсорбції/десорбції) щодо цис-дихлордіаміноплатини(II) та доксорубіцину (ДР); адсорбційних властивостей щодо білкових речовин та модельних іонів з плазми крові людини; встановлення параметрів процесу адсорбції іонів Zn(II) , Cd(II) та Pb(II) з водних розчинів.

РОЗДІЛ III

ДОСЛІДЖЕННЯ ІММОБІЛІЗАЦІЇ ЦИСПЛАТИНУ ТА ДОКСОРУБІЦИНУ НА ПОВЕРХНІ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ

У розділі наведено нові експериментальні дані стосовно процесів іммобілізації комплексів *цис*-дихлордіамінплатини та доксорубіцину на поверхні магніточутливих наноструктур з різною хімічною природою та їх вивільнення у фізіологічний розчин.

3.1. Адсорбційна іммобілізація комплексів *цис*-дихлордіамінплатини

Цитотоксична дія *цис*-дихлордіамінплатини пов'язана зі здатністю алкілювання ланцюгів ДНК, в результаті чого пригнічується біосинтез нуклеїнових кислот що призводить до апоптоза клітин. Маючи низьку проникність через гематоенцефалічний бар'єр, препарат швидко перетворюється без участі ферментів в неактивні метаболіти, що, зв'язуючись (до 90%) з білками, накопичуються в організмі. Період напіввиведення лікарського препарату з крові ($T_{1/2}$) складає 20 – 49 хв, в подальшому виводиться нирками (при нормальній видільній функції нирок 58 – 73 год, при анурії – 240 год, в перші 5 діб фіксується виведення 27 – 43%). Депонізація, у вигляді метаболітів, обумовлює тривале знаходження в організмі (до 4 місяців), що призводить до виникнення низки тяжких токсико-алергічних реакцій. Дослідження молекулярних механізмів дії цисплатину, можливість поєднання з іншими препаратами для досягнення максимального ефекта; можливості його модифікування; розробка маркерів, що дозволять виявляти токсичні прояви дії цисплатину при резистентності ракових клітин; розвиток синергічних стратегій традиційної хіміотерапії з індукованою протипухлинною іммуномодуляцією при дії цисплатину [193 – 197], пов'язані зі зменшенням загального токсичного впливу на організм. Тому не тільки розробка методик цільової доставки та депонування, а й пошук шляхів адсорбційного

вилучення з організму іонів Pt(II) з метою детоксикації організму є надзвичайно актуальними та важливим.

Це дослідження присвячене розвитку цілеспрямованих наукових досліджень у напрямку розробки новітніх магніточутливих адсорбентів, перспективних для ефективного вилучення біоактивних комплексів Pt(II) з біологічних та технічних середовищ, і є актуальним як з наукової, так і прикладної точок зору. Оскільки в медичних застосуваннях *цис*-дихлордіамінплатина використовується у невеликих концентраціях, особливий інтерес сьогодні виявляється до розробок біосумісних адсорбентів, здатних до ефективного вилучення саме при малих концентраціях вказаного препарату. Метою роботи є вивчення адсорбційних властивостей магніточутливих наноструктур $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ щодо комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (II).

3.1.1. Дослідження залежності адсорбційної активності від pH

Результати досліджень залежності адсорбційних властивостей МН від pH представлені на рис. 3.1.

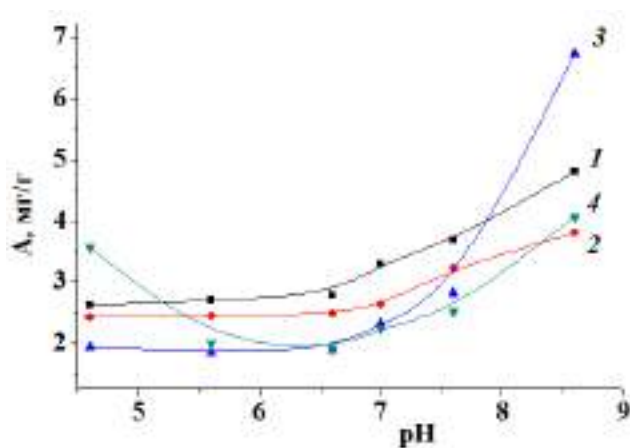


Рис. 3.1 – Залежність адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (II) від pH розчину: Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Потрібно відмітити високу адсорбційну активність нативного Fe_3O_4 , який проявляє адсорбційну активність, в діапазоні pH 5,5 – 7,5, вищу за синтезовані МН. Для поверхонь МН підвищення ступеня адсорбції спостерігається при значенні pH більше – 7,0 (таблиці 3.1 – 3.4).

Таблиця 3.1

Залежність адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (II) на поверхні Fe_3O_4 від pH

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>Co</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %	pH
0,03	5	41,6	25,9	2,6	101	37,71	4,6
0,03	5	41,6	25,4	2,7	106	38,86	5,6
0,03	5	41,6	24,9	2,7	112	40,16	6,6
0,03	5	41,6	21,9	3,2	150	47,40	7,0
0,03	5	41,6	19,5	3,6	189	53,09	7,6
0,03	5	41,6	12,8	4,8	376	69,28	8,6

Таблиця 3.2

Залежність адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (II) на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ від pH

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>Co</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %	pH
0,03	5	41,6	27,1	2,4	89	34,86	4,6
0,03	5	41,6	27,0	2,4	91	35,21	5,6
0,03	5	41,6	26,8	2,4	92	35,55	6,6
0,03	5	41,6	25,9	2,6	101	37,76	7,0
0,03	5	41,6	22,3	3,2	144	46,42	7,6
0,03	5	41,6	18,8	3,8	202	54,82	8,6

Таблиця 3.3

Залежність адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (II) на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ від pH

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>Co</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %	pH
0,03	5	41,6	30,1	1,9	64	27,85	4,6
0,03	5	41,6	30,6	1,8	60	26,55	5,6
0,03	5	41,6	30,3	1,8	62	27,25	6,6
0,03	5	41,6	27,7	2,3	83	33,37	7,0
0,03	5	41,6	24,7	2,8	114	40,59	7,6
0,03	5	41,6	1,2	6,7	5527	97,07	8,6

Таблиця 3.4

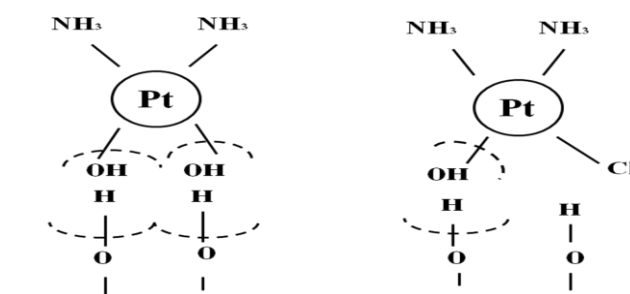
Залежність адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (II) на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ від рН

g , г	V , мл	C_0 , мг/л	C_p , мг/л	A , мг/г	E , мл/г	R , %	рН
0,03	5	41,6	20,3	3,5	175	51,27	4,6
0,03	5	41,6	29,6	2,0	67	28,81	5,6
0,03	5	41,6	30,3	1,8	62	27,23	6,6
0,03	5	41,6	28,2	2,2	80	32,31	7,0
0,03	5	41,6	26,5	2,5	95	36,25	7,6
0,03	5	41,6	17,2	4,1	237	58,71	8,6

Виключення становить поверхня $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, для якої спостерігається певний екстремум при рН < 6,0 (що, ймовірно, пов'язано з активністю кислотних адсорбційно-активних центрів), а також $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, для якої спостерігається плавне зростання показника ємності зі зростанням показника рН до 8,6 при якому цей МН проявляє найкращі адсорбційні властивості.

Підвищення адсорбційної здатності МН по відношенню до комплексів *цис*-платини (II) можливо пояснити враховуючи: по-перше – при зміщенні рівня рН в лужне середовище зростає частка гідролізованих форм $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{ClOH}]$ та $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_2]$; по-друге – для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ зростає здатність до депротонування гідроксильних груп (значення рН_{ПТ} 4,0 – 5,9), а для нативного Fe_3O_4 підвищується активність нейтральних гідроксильних груп, що здатні проявляти кислотні властивості.

Враховуючи такі особливості, можливо зробити припущення про процеси утворення моно- та бідентатних внутрішньосферних комплексів на поверхні МН, структура яких відповідає схемі:



3.1.2. Дослідження кінетики адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II)

В результаті кінетичних досліджень адсорбційної активності поверхні МН (рис. 3.2) встановлена значна перевага МН складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ для яких настання рівноваги (адсорбування основної частини *цис*-дихлордіамінплатини(II)) відбувається за перші 10 – 30 хвилин, в той час, як для нативного Fe_3O_4 та МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ характерне настання рівноваги в межах 160 – 180 хв (рис. 3.2).

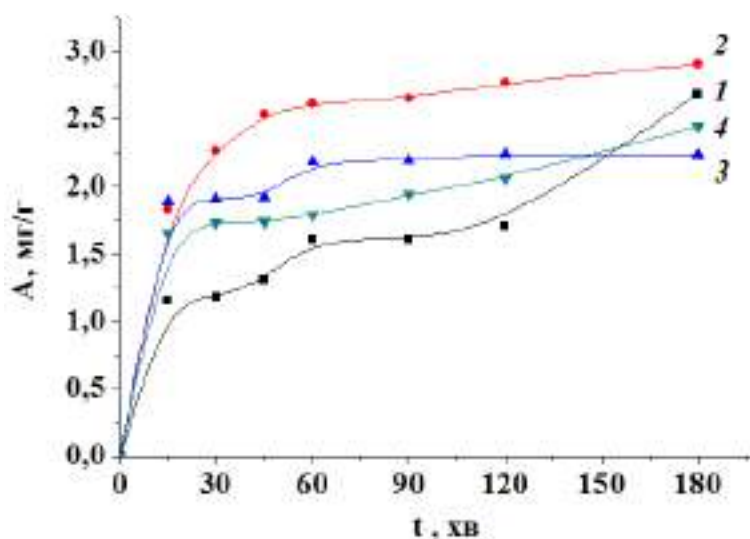


Рис. 3.2 – Залежність адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) на поверхні МН від часу Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4) (рН = 7)

Таблиця 3.5

Залежність показника ($R, \%$) комплексів *цис*-дихлордіамінплатини на поверхні МН в залежності від часу адсорбції

МН	C_0 , мг/л	$R, \%$						
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
Fe_3O_4	41,6	16,5	16,9	20,0	23,0	23,2	23,5	38,6
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	41,6	26,4	32,6	36,4	37,7	38,2	40,0	41,8
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	41,6	27,2	27,5	27,6	31,5	31,6	32,3	32,4
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	41,6	23,7	24,9	25,1	25,7	27,9	29,6	35,1

3.1.3. Визначення сорбційної ємності щодо комплексів *цис*-дихлордіамінплатини

Результати, отримані при побудові ізотерм, наведено на рис. 3.3. Ізотерми адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) для всіх МН, крім $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, вказують, що зростання рівноважної концентрації комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) призводить до адсорбційного насичення поверхні адсорбентів (відносяться до L – типу). Така форма ізотерм може бути описана рівнянням Ленгмюра, яке справедливе для адсорбентів з енергетично еквівалентними адсорбційними центрами (рис. 3.3) та є типовою для мономолекулярної адсорбції.

Ізотерму адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) наноконкомпозитом $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ можна віднести до класу Н [198], який відрізняється високою спорідненістю адсорбату до поверхні адсорбенту. Подібні ізотерми спостерігаються при значній енергії адсорбції та в області низьких концентрацій можуть перетинатися з віссю ординат. У випадку наноконкомпозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ висока спорідненість між адсорбатом і адсорбентом може бути пов'язана з структурними особливостями поверхні TiO_2 . Дані розрахованих показників A , E , R наведені в таблицях 3.6 – 3.9.

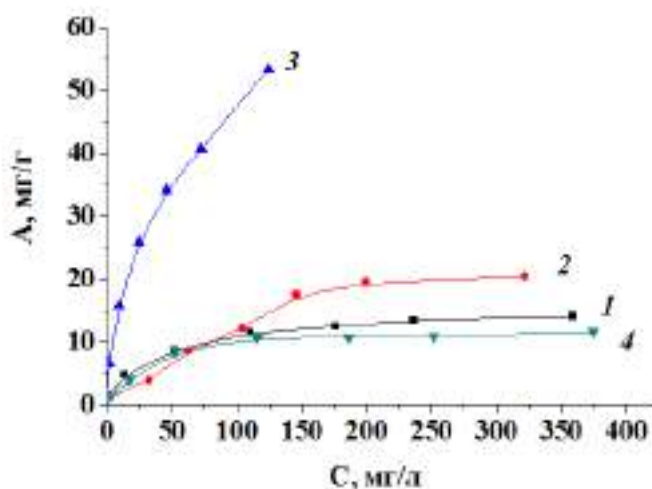


Рис. 3.3 – Ізотерми адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) наноконкомпозитами ($T = 298$ К, $g = 0,03$ г, $V = 5$ мл, $\text{pH} = 8,6$, $C_0 = 7,75 - 444,0$ мг/л): Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Таблиця 3.6

Адсорбція комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) на поверхні Fe₃O₄

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>C₀</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %
0,03	5	7,7	0,17	1,26	7214	97,74
0,03	5	41,6	12,8	4,81	376	69,28
0,03	5	103,9	58,4	7,58	130	43,78
0,03	5	179,5	110,1	11,58	105	38,69
0,03	5	250,8	175,8	12,48	71	29,87
0,03	5	316,9	235,8	13,48	57	25,54
0,03	5	443,9	358,9	14,15	39	19,13

Таблиця 3.7

Адсорбція комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) на поверхні Fe₃O₄/SiO₂

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>C₀</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %
0,03	5	7,7	0,47	1,21	2582	93,93
0,03	5	41,6	32,1	3,90	122	42,18
0,03	5	103,9	62,7	8,57	137	45,06
0,03	5	179,5	103,9	12,16	117	41,26
0,03	5	250,8	145,8	17,49	120	41,85
0,03	5	316,9	199,6	19,52	98	36,97
0,03	5	443,9	321,6	20,38	63	27,54

Таблиця 3.8

Адсорбція комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) на поверхні Fe₃O₄/TiO₂

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>C₀</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %
0,03	5	7,7	0,07	1,28	18286	99,09
0,03	5	41,6	1,22	6,74	5516	97,06
0,03	5	103,9	8,9	15,83	1767	91,37
0,03	5	179,5	24,3	25,87	1063	86,44
0,03	5	250,8	45,9	34,14	743	81,68
0,03	5	316,9	75,3	40,23	534	76,2
0,03	5	443,9	123,8	53,3	431	72,1

Адсорбція комплексів *цис*-дихлордіамініплатини(II) на поверхні Fe₃O₄/Al₂O₃

<i>g</i> , г	<i>V</i> , мл	<i>C₀</i> , мг/л	<i>C_p</i> , мг/л	<i>A</i> , мг/г	<i>E</i> , мл/г	<i>R</i> , %
0,03	5	7,7	1,2	1,1	875	84
0,03	5	41,6	17,21	4,1	236	58,6
0,03	5	103,9	69,0	5,8	84	33,5
0,03	5	179,5	115,2	10,7	93	35,8
0,03	5	250,8	186,1	10,7	58	25,7
0,03	5	316,9	251,3	10,9	43	20,6
0,03	5	443,9	378,7	10,8	29	14,6

Поверхні Fe₃O₄, Fe₃O₄/SiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃ характеризуються досить близькими значеннями адсорбційних параметрів. Це може бути пов'язано з подібним характером адсорбційних центрів. Отримані експериментальні дані були проаналізовані з позиції відповідності рівнянням моделей ізотерм Ленгмюра та Фрейндліха.

Рівняння Ленгмюра, що описує процеси адсорбції, при якій формується мономолекулярний шар адсорбату на поверхні адсорбенту, в лінійній формі має вигляд [198 – 200]:

$$C_p / A_p = C_p / A_p + (1/ K_L) A_\infty \quad (3.1)$$

де C_p – рівноважна концентрація йонів після адсорбції (мг/л); A_p – експериментальна кількість адсорбованих йонів (мг/г); A_∞ та K_L – константи Ленгмюра, що відносяться до адсорбційної ємності адсорбента (мг/г) та константи рівноваги процесу адсорбції (л/мг) відповідно.

Рівняння Фрейндліха, яке використовується для обробки експериментальних даних при мономолекулярній адсорбції, в логарифмічній формі має вигляд [198 – 200]:

$$\ln A_p = \ln K_\phi + (1/n) \ln C_p \quad (3.2)$$

де K_ϕ та $1/n$ – константи Фрейндліха, що показують сорбційну ємність та інтенсивність сорбції відповідно.

Обидва рівняння нами було використано для обрахунків відповідних констант як за Ленгмюром, так і за Фрейндліхом (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Дані обрахунків констант за Ленгмюром та за Фрейндліхом при адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (в перерахунку на іони Pt(II)) з водних розчинів на поверхні МН

НК	C, мг/л		A, мг/г	Модель Ленгмюра			Модель Фрейндліха		
	C ₀	C _p		A _∞ , мг/г	K _L , л/мг	R ²	K _ф	1/n	R ²
Fe ₃ O ₄	443,9	358,9	14,15	15,05	0,033	0,975	2,226	3,06	0,991
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	443,9	321,6	20,38	26,23	0,01	0,878	1,44	2,21	0,953
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	443,9	123,8	53,35	55,43	0,056	0,926	5,232	2,04	0,994
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	443,9	378,7	10,91	11,93	0,032	0,972	1,082	2,35	0,955

Як видно з таблиці 3.10 високі значення коефіцієнту кореляції (R^2) показують, що спорідненість адсорбату до поверхні адсорбенту в кожному випадку є достатньо великою, а тому модель Ленгмюра краще описує ізотерму адсорбції на поверхні Fe₃O₄/Al₂O₃, а модель Фрейндліха краще підходить для описання ізотерм адсорбції для МН Fe₃O₄, Fe₃O₄/SiO₂, Fe₃O₄/TiO₂.

Значення адсорбційної ємності насичення моношару A_{∞} (мг/г) адсорбентів щодо комплексів *цис*-дихлордіамінплатини дозволяють розташувати нанокompозити в таку експериментальну залежність:

$$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3 < \text{Fe}_3\text{O}_4 < \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2 < \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$$

3.1.4. Дослідження методом ІЧ-спектроскопії поверхні магніточутливих нанокompозитів після адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II)

Адсорбційну іммобілізацію комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II) на поверхні синтезованих наноструктур підтверджено експериментально спектральними методами (рис. 3.4). Високої інтенсивності максимум при

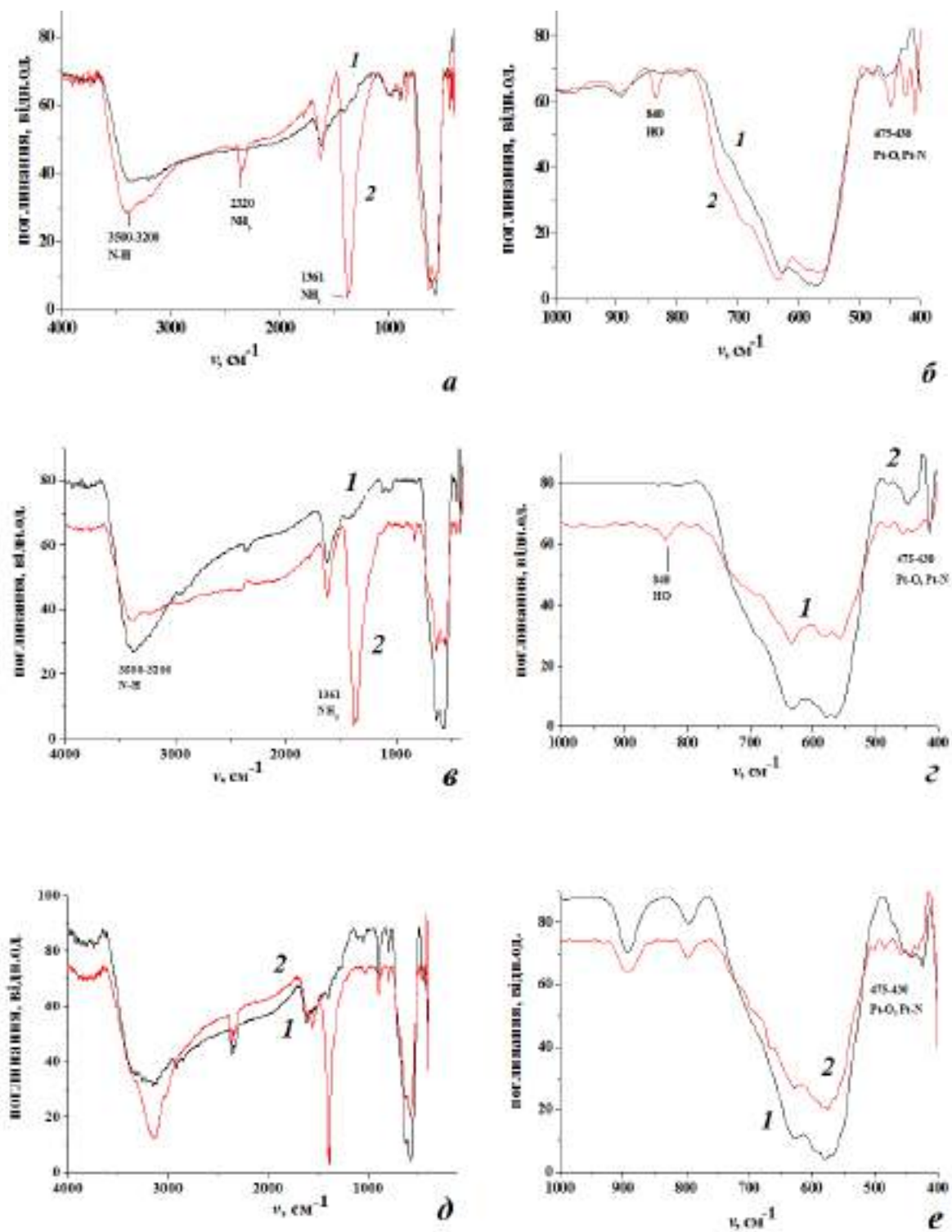


Рис. 3.4 – ІЧ-спектри МН Fe₃O₄/SiO₂ (*а,б*); Fe₃O₄/TiO₂ (*в,г*); Fe₃O₄/Al₂O₃ (*д,е*) до (1) та після (2) адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини(II)

1361 cm^{-1} є характерним показником наявності – NH_3 груп. Широкий максимум 2800 – 3500 cm^{-1} нанокompозиту до адсорбції вказує на наявність водневих зв'язків груп OH та H_2O , в той час, як після адсорбції комплексу *цис*-дихлордіаміноплатини(II) на поверхні нанокompозиту з'являється виражений максимум при 3200 – 3500 cm^{-1} , що є характерним для валентних коливань $\text{N} - \text{H}$ зв'язку аміногруп. Після адсорбції комплексів *цис*-дихлордіаміноплатини(II) на поверхні нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ відбувається зміна спектру в діапазоні 430 – 475 cm^{-1} .

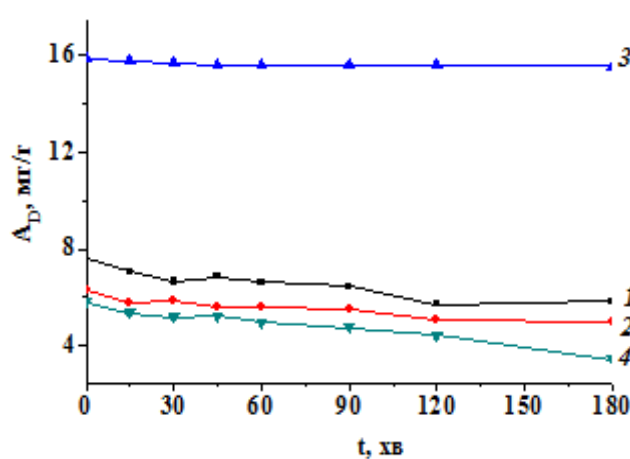
Максимуми при 437 та 475 cm^{-1} характерні для коливань $\text{Pt} - \text{O}$, при 440,455 – 480 cm^{-1} для $\text{Pt} - \text{N}$ зв'язків в *цис*-дихлордіаміноплатини(II). Поява максимуму при 840 cm^{-1} , що є характерним для групи – OH в складі молекули води у формі ліганда, є наслідком процесів гідроліза комплексу *цис*-дихлордіаміноплатини(II). Максимум при 2320 cm^{-1} є характерним для коливань в NH_4^+ групах [176, 201 – 203]. Зміни спектрів в діапазоні 430 – 470 можливо інтерпретувати як підтвердження пересольватації в структурі комплексу *цис*-дихлордіаміноплатини [204].

Поєднання біосумісності та високої адсорбційної активності поверхні МН з достатньою стійкістю комплексів *цис*-дихлордіаміноплатини дає можливість адсорбційної іммобілізації без зміни структури (за механізмом комплексоутворення), що відкриває перспективи для використання синтезованих МН в якості сорбентів медико-біологічного призначення.

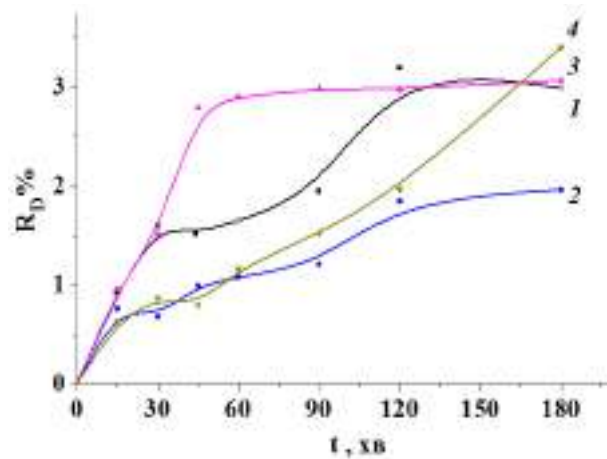
3.1.5. Дослідження процесів десорбції комплексів *цис*-дихлордіаміноплатини(II)

Кінетику десорбції комплексів *цис*-дихлордіаміноплатини у модельне середовище (фізіологічний розчин) досліджували на зразках МН, котрі були отримані при побудові кривих ізотерм.

Результати дослідження залежності десорбції (A_D , мг/г) від часу та відсоток десорбованої речовини (R_D , %) надані на рис. 3.11 а, б та в таблиці 3.11.



a



б

Рис. 3.11 – Залежність десорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини: A_D , мг/г (*a*) та R_D , % (*б*) з поверхні МН у ФР від часу: Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Таблиця 3.11

Залежність десорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини (R_D , %) з поверхні МН у ФР від часу

НК	$R, \%$	$R_D, \%$						
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
Fe_3O_4	43,7	0,91	1,59	1,61	1,64	1,94	3,19	3,2
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	36,2	0,76	0,78	0,99	1,08	1,2	1,84	1,96
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	91,3	0,95	1,51	2,79	2,9	2,98	2,99	3,1
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	33,5	0,62	0,86	0,88	1,16	1,52	1,96	3,4

Дослідження десорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини у модельне середовище (ФР) показало (рис. 3.10, *б*.), що десорбція з поверхні Fe_3O_4 (до 3%) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (до 2%) відбувається в інтервалах 15 – 45 та 90 – 180 хв. в рівних частинах. Характерно, що вивільнення *цис*-дихлордіамінплатини з поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (до 3%) в перші 45 хв. відбувається найактивніше. Десорбція з поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (до 3,4%) характеризується плавним збільшенням % десорбованих комплексів *цис*-дихлордіамінплатини в дослідженому часовому інтервалі. Найменша кількість десорбованої речовини характерна для МН

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$. Характер процесу десорбції залежить від хімічної природи поверхні та міцності утворених зв'язків.

3.2. Адсорбційна іммобілізація доксорубіцину

Доксорубіцин (ДР) (Doxorubicinum, брутто-формула $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{11}$) - протипухлинний антибіотик антрациклінового ряду, цитостатичний препарат, відомий з кінця 1960-х років, який в наш час застосовується майже в усіх схемах хіміотерапії онкологічних захворювань [205]. Молекула ДР складається з тетрациклічного антрахіноїдного аглікону доксорубіцінона, сполученого глікозидним зв'язком з аміноцукром даунозаміном. Розчинний у водних розчинах кислот, ацетоні, бутанолі, хлороформі. Комерційно доступний у вигляді доксорубіцину гідрохлориду. рН водного розчину 4,0 – 5,5 (при концентрації 5 мг/мл).

ДР виявляє високу протипухлинну, протилейкозну та імуносупресивну активність, має здатність інтеркалювати ДНК клітин, пригнічувати кровотворення. Характеризується вираженою антипроліферативною дією.

Механізм дії полягає у взаємодії з ДНК, утворенні вільних радикалів і прямій дії на мембрани клітин з пригніченням синтезу нуклеїнових кислот. Експерименти на тваринах і клінічні дослідження довели антинеопластичну активність ДР, проте механізм його дії (як і інших антрациклінів) остаточно не з'ясований, хоча відомо, що принцип дії базується на інтеркаляції ДНК, зв'язуванні з мембранами та метаболічній активації.

Через гематоенцефалічний бар'єр препарат не проходить. Метаболізується в печінці (протягом 1 год) з утворенням активного метаболіту – доксорубіцинолу. Ферментативне відновлення ДР під дією оксидаз, редуктаз і дегідрогеназ призводить до утворення вільних радикалів, що може сприяти прояву кардіотоксичної дії. Після внутрішньовенного введення швидко зникає з крові, концентруючись у печінці, нирках, міокарді, селезінці, легенях. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) для ДР становить 20 – 48 годин. Виведення: 40% в

незміненому вигляді з жовчю протягом 5 днів, 5 – 12 % (у тому числі з метаболітами), з сечею протягом 5 днів.

Дослідження властивостей ДР в складі магніточутливих поліфункціональних наноконструкцій є актуальними з наукової та прикладної точок зору, оскільки відносяться до галузі розробок новітніх медичних засобів керованої доставки, зокрема, для онкології [183 – 184, 188 – 189, 205 – 206]. Структурна формула молекули ДР з хімічно-активними функціональними групами зображена на рис. 3.12. В положенні 1 та 2 в результаті перерозподілу електронної густини на атомах оксигену, накопичується частковий негативний заряд (надлишкова електронна густина). Тому при наявності акцепторних груп атоми оксигену можуть виступати як донори електронних пар. Також можливе утворення внутрішньомолекулярних та міжмолекулярних водневих зв'язків з оксигеном в положенні 1 та гідроксильною групою в положенні 3. Кето -група (4) проявляє нуклеофільні властивості за рахунок надлишкової електронної густини, що дає можливість для створення дативних зв'язків з електрон-акцепторними групами.

За рахунок вільної пари електронів атома N групи – NH_2 можливе утворення зв'язків за донорно-акцепторним механізмом. Чим більш кислотні властивості проявляє поверхня, тим ймовірність утворення та міцність зв'язків зростає. Але при підкисненні (введення додаткового H^+) ці зв'язки розриваються внаслідок введення більш сильної кислоти (рис. 3.13, б.)

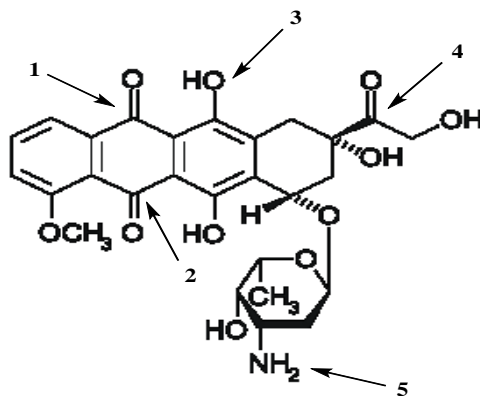


Рис. 3.12 – Структурна формула молекули доксорубіцину

3.2.1. Адсорбційна іммобілізація на поверхні SiO_2 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та вивільнення ДР в фізіологічний розчин.

Задачі роботи включали порівняльні дослідження адсорбційних властивостей нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, а також для аеросилу SiO_2 ("Силікс" ПрАТ "Біофарма", м. Київ, Україна) по відношенню до ДР. Вибір кремнезему зумовлено його неорганічною природою, унікальними фізико-хімічними властивостями, прийнятною біосумісністю, накопиченим досвідом у галузі модифікування поверхні, застосуванням у різних галузях медицини, можливістю налагодження промислового впровадження адсорбентів на основі нанорозмірного SiO_2 .

Питома поверхня високодисперсного кремнезему складала $S \sim 280 \text{ м}^2/\text{г}$. Морфологічні дані показали відсутність пористості первинних частинок та їх схильність до агрегації і агломерації [168, 207]. Дослідження ізотерми адсорбційної іммобілізації ДР на поверхні НК та кремнезему SiO_2 проводили у фізіологічному розчині (ФР). Результати надані на рис. 3.12. З наявності типового «плато» на адсорбційній кривій (в межах рівноважних концентрацій ДР 0,6 – 0,8 мг/мл), видно, що відбувається насичення поверхневого адсорбційного шару кремнезему молекулами ДР (рис. 3.12). Така форма ізотерм може бути описана рівнянням Ленгмюра, яке справедливе для адсорбентів з енергетично еквівалентними адсорбційними центрами.

В той же час, для композитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (рис. 3.12) ізотерма лише прямує до насичення (в межах дослідних концентрацій). Така форма ізотерм відноситься до II типу за класифікацією Брунауера. Данний тип ізотерм пов'язаний з полімолекулярною адсорбцією за умови більшої енергії взаємодії адсорбент – адсорбат ніж адсорбат – адсорбат. Плато з значеннями рівноважних концентрацій до 0,3 мг/л відповідає насиченню поверхневого адсорбційного шару молекулами ДР.

Розраховані коефіцієнти розподілу E , мл/г та ступінь вилучення R , % показали, що для сорбентів найвищі показники характерні для рівноважних концентрацій 0 – 0,2 мг/мл при $C_0 = 0,01 – 0,4$ мг/мл. Для кремнезему $E = 238–158$ мл/г, $R = 58,8 – 46,8$ % (таблиця 3.12), а для композиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2 – E = 474 – 158$ мл/г, $R = 74 – 48$ % (таблиця 3.13), для нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ коефіцієнт розподілу E (мл/г) ДР між поверхнею нанокompозиту та розчином характеризується достатньо високими показниками $E = 3379 – 112$ мл/г та значеннями R до 95 % (таблиця 3.14).

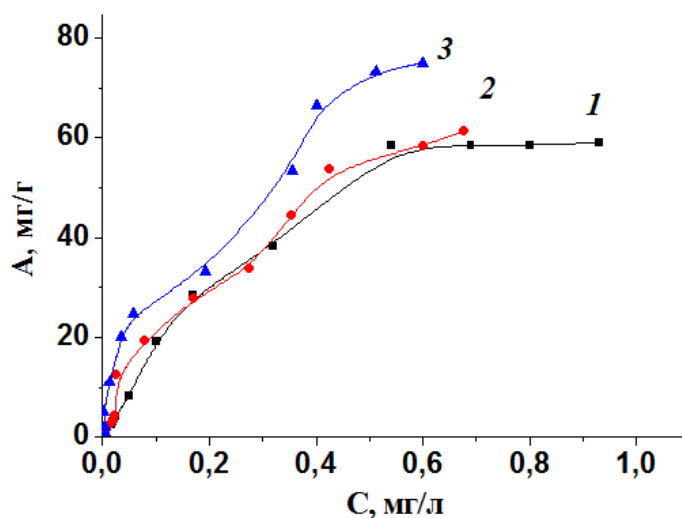


Рис. 3.12 – Ізотерма адсорбції доксорубіцину з розчину на поверхні SiO_2 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3)

Таблиця 3.12

Адсорбційна іммобілізація доксорубіцину у середовищі фізіологічного розчину на поверхні SiO_2

C_0 , мг/л	0,010	0,017	0,032	0,039	0,05	0,10	0,195	0,32	0,4	0,5	1,05
$C_{\text{рівн.}}$, мг/л	0,004	0,008	0,016	0,020	0,025	0,050	0,100	0,170	0,320	0,380	0,690
A , мг/г	0,95	1,50	2,60	3,17	4,17	8,33	19,17	28,33	38,33	58,33	58,33
E , мл/г	238	188	159	158	167	167	192	167	120	154	85
R , %	58,76	52,94	48,75	48,72	50	50	48,72	46,88	20	24	34,29

Таблиця 3.13

Адсорбційна іммобілізація доксорубіцину у середовищі фізіологічного розчину на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$

$C_0, \text{мг/л}$	0,010	0,017	0,032	0,039	0,05	0,10	0,195	0,32	0,4	0,5	1,05
$C_{\text{рівн.}}, \text{мг/л}$	0,004	0,008	0,016	0,020	0,024	0,026	0,08	0,150	0,18	0,30	0,70
$A, \text{мг/г}$	0,95	1,50	2,60	3,17	4,33	12,33	19,17	28,33	36,67	33,33	58,33
$E, \text{мл/г}$	238	188	159	158	181	474	240	189	204	111	83
$R, \%$	58,76	52,94	48,75	48,72	52	74	58,97	53,13	55	40	33,33

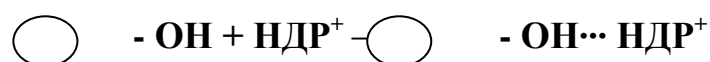
Таблиця 3.14

Адсорбційна іммобілізація доксорубіцину у середовищі фізіологічного розчину на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$

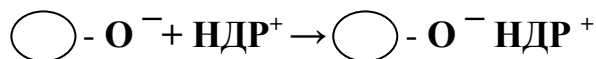
$C_0, \text{мг/л}$	0,010	0,017	0,032	0,039	0,05	0,10	0,195	0,32	0,4	0,5	1,05
$C_{\text{рівн.}}, \text{мг/л}$	0,006	0,004	0,002	0,012	0,003	0,005	0,028	0,037	0,125	0,22	0,60
$A, \text{мг/г}$	0,65	2,13	5	5,5	7,85	15,88	27,83	47,17	47,83	46,67	75
$E, \text{мл/г}$	112	508	2500	375	2707	3379	994	1275	367	212	125
$R, \%$	40,21	75,29	93,75	69,23	94,2	95,3	85,64	88,44	68,75	56	42,86

($T = 298 \text{ K}$, $g = 0,03 \text{ г}$, $V = 5 \text{ мл}$, $\text{pH} = 5$, $C_0 = 0,01 - 1,05 \text{ мг/л}$)

Згідно даних [208] до значень pH 6 – 7 доксорубіцин перебуває виключно в катіонній формі та враховуючи кислотно-основні характеристики поверхні МН можливо зробити припущення про механізми адсорбційної взаємодії. Взаємодія з нейтральними адсорбційними центрами відбувається з утворенням водневих зв'язків згідно схеми



При взаємодії з депротонізованими адсорбційними центрами (поверхні SiO_2 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$) механізм адсорбції, можливо, за рахунок утворення іонних пар в результаті електростатичних взаємодій за схемою :



Кінетичні залежності десорбції ДР

Кінетику десорбції ДР у модельне середовище (фізіологічний розчин) досліджували на зразках нанокмполімерів з адсорбованим ДР. Зразки з певною кількістю іммобілізованого ДР заливали фізіологічним розчином (5 мл) і через певний час вимірювали оптичну густину спектрофотометричним методом. Протягом 12 годин десорбція практично не відбувається (рис 3.13, а) Але при підкисленні середовища до $\text{pH} = 5,5 - 6,0$ (рис. 3.13, б) близько 30% ДР переходить у розчин.

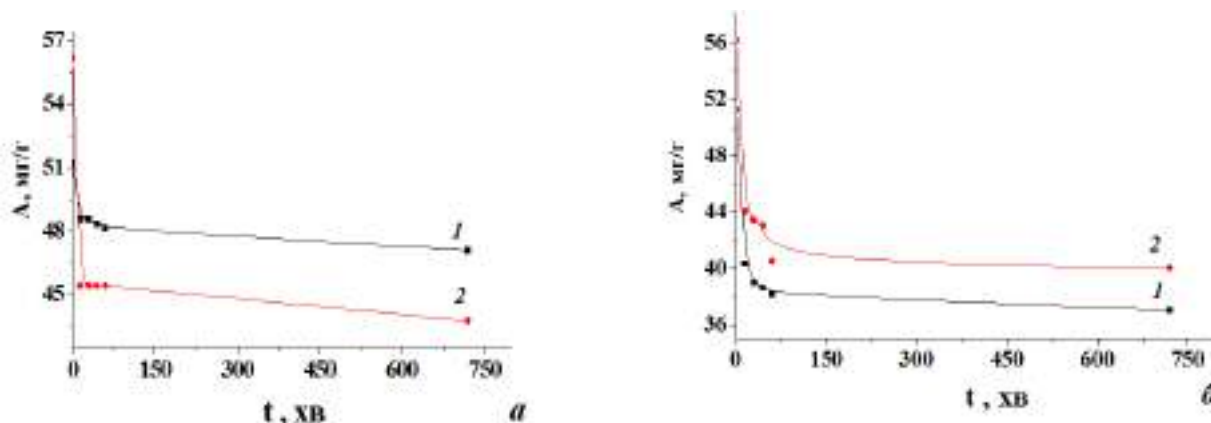


Рис. 3.13 - Залежність десорбції ДР з поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (1) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (2) в середовищі фізіологічного розчину (а) та при зниженні рівня рН до 5,5 – 6,0 (б) від часу

Відсутність десорбції в середовищі фізіологічного розчину, при значенні рН близько 7, можна пояснити можливістю утворення міжмолекулярних зв'язків та міцністю адсорбційних комплексів, утворених за рахунок електростатичної взаємодії (адсорбційна іммобілізація ДР відбувається за участю депротонованих гідроксильних груп поверхні, донорно-акцепторних центрів ($\text{NH}_2 -$, $\text{C} = \text{O}$, $-\text{OH}$ груп) та електростатичних сил). Зниження рівня рН передбачає десорбцію за

іонообмінним механізмом, в результаті більша кількість ДР переходить в розчин (за рахунок розриву саме цих груп зв'язків).

3.2.2. Адсорбційна іммобілізація ДР на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ та його вивільнення у фізіологічний розчин.

Визначення сорбційної ємності $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ щодо ДР

Дослідження ізотерми адсорбції ДР на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (рис. 3.14.) свідчать, що зростання рівноважної концентрації ДР не призводить до адсорбційного насичення поверхні адсорбента $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. За даними досліджень розраховували адсорбційну ємність A (мг/г), коефіцієнт розподілу E (мл/г) ДР між поверхнею НК та розчином, ступінь вилучення R , % (таблиці 3.15).

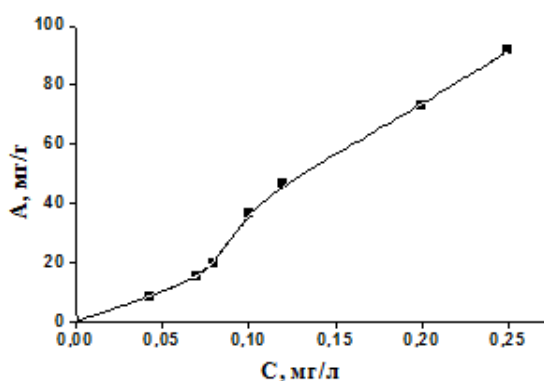


Рис. 3.14 – Ізотерма адсорбції розчину ДР на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$

Таблиця 3.15

Показники A , E , R при адсорбції ДР поверхнею нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$

C_0 , мг/ мл	$C_{\text{рівн.}}$, мг/мл	A , мг/г	E , мл/г	R , %
0,13	0,035	15,833	452,38	73,08
0,26	0,080	30,000	375,00	69,23
0,32	0,110	35,000	318,18	65,63
0,54	0,220	50,000	227,27	57,69
0,64	0,230	68,333	297,10	64,06
0,8	0,250	91,667	366,67	68,75
1,04	0,419	103,500	247,02	59,71

Увігнутість (S-подібність) початкової ділянки ізотерми відносно осі концентрацій та відсутність насичення в дослідженому інтервалі рівноважних концентрацій можуть бути пов'язані з полімолекулярним характером адсорбції [208] і незначною пористістю поверхні нанокompозиту. Крім того, S-подібність ізотерми може бути викликана, певною мірою, сумісною адсорбцією хлориду натрію, оскільки адсорбція ДР здійснювалась з фізіологічного розчину.

Дослідження кінетики адсорбції ДР на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$
Дослідженнями залежності адсорбції ДР на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ від часу (рис. 3.15) встановлено, що протягом перших двох годин адсорбується 60 – 70 % речовини, а протягом доби адсорбція проходить майже повністю (93 – 97 %). Причому це відноситься до всього діапазону досліджених концентрацій ДР. Залежність показника (R , %) доксорубіцину від концентрації розчинів та часу адсорбції надано у таблиці 3.16.

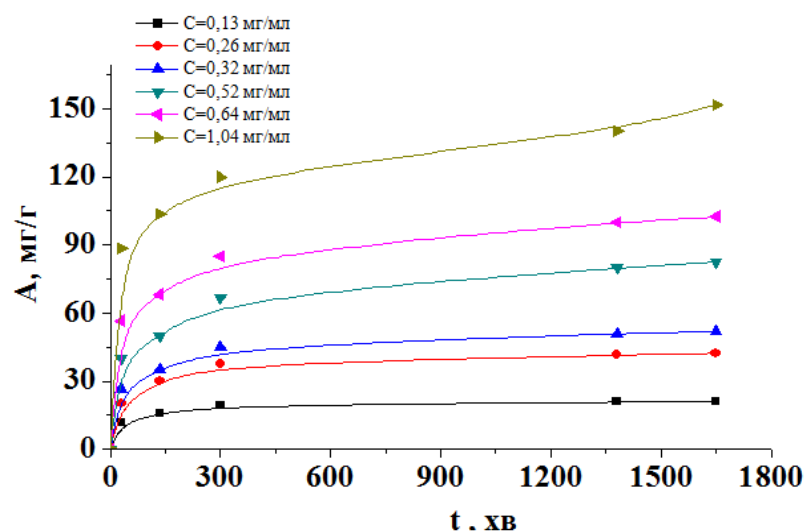


Рис. 3.15 – Залежність адсорбції ДР на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ від часу у ФР. На вставці вказано вихідні концентрації розчинів ДР

Показник (R , %) ДР на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ в залежності від концентрації розчинів та часу адсорбції

C_0 , мг/мл	R , %				
	30 хв	135 хв	300 хв	1380 хв	1620 хв
0,13	53,8	73,1	88,5	97,0	97,0
0,26	46,2	69,2	86,5	95,8	97,7
0,32	50,0	65,6	84,4	95,6	97,2
0,52	46,2	57,7	77,0	92,3	95,2
0,64	53,1	64,0	79,7	93,8	96,1
1,04	49,0	59,7	69,2	80,8	87,5

Дослідження кінетики десорбції ДР з поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$

Кінетику десорбції ДР у модельне середовище (ФР) досліджували на зразках $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, які були отримані при побудові кінетичних кривих. Результати дослідження залежності десорбції (A_D , мг/г) від часу та відсоток десорбованої речовини (R_D , %) надані на рис. 3.16 та в таблиці 3.17. Експериментальні залежності десорбції від часу вказують на те, що вивільнення доксорубіцину зменшується з збільшенням його кількості на поверхні НК. При кількості адсорбованого ДР 20 – 50 мг/г, десорбується 80 – 60 % ДР, відповідно, тоді як при великих кількостях адсорбованого ДР (100 – 150 мг/г), вивільнення майже не відбувається. Подібна ситуація може бути пояснена особливостями взаємодії та виникненням досить міцних зв'язків між певними функціональними групами поверхні ГА та молекул доксорубіцину: гідроксильні та фосфатні групи поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ можуть утворювати міцний водневий зв'язок з гідроксильними та аміногрупами ДР; при десорбції, у зразках з меншою концентрацією ДР, лікарський препарат десорбується швидше через часткову дисоціацію водневих зв'язків. Основна кількість ДР десорбується протягом перших 20 хвилин для всіх досліджених концентрацій.

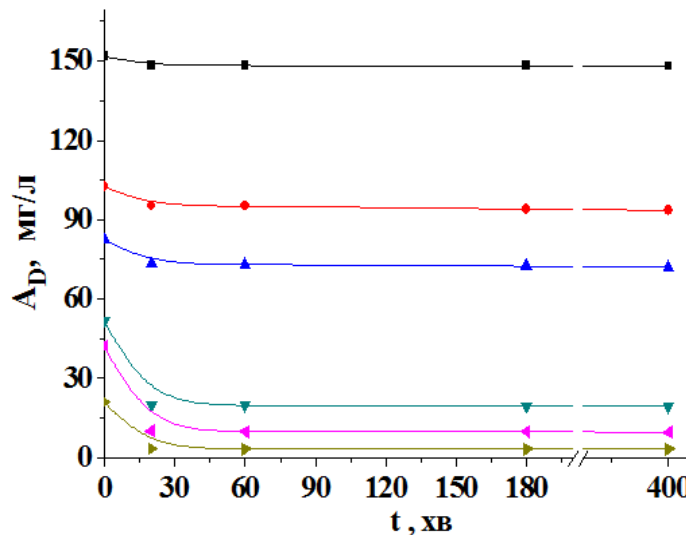


Рис. 3.16 – Залежність десорбції ДР (A_D) з поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ у ФР при різних початкових кількостях адсорбційно іммобілізованого ДР від часу

Таблиця 3.17

Залежність десорбції ДР (R_D , %) з поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ у ФР від часу при різних початкових кількостях (A) адсорбційно іммобілізованого ДР

A , мг/г	R_D , %			
	20 хв	60 хв	180 хв	400 хв
21,0	83,8	84,3	84,3	84,8
42,3	76,4	76,6	76,8	77,0
51,9	61,5	62,1	62,4	62,6
82,5	11,6	11,5	12,1	12,7
102,5	7,0	6,1	8,3	8,7
151,7	2,2	2,3	2,3	2,4

3.3. Дослідження біоактивності та біосумісності по відношенню до клітин дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*

Дослідження властивостей доксорубіцину в складі магніточутливих поліфункціональних наноконструкцій є актуальними з наукової та прикладної точок зору, оскільки відносяться до галузі розробок новітніх медичних засобів керованої доставки, зокрема, для онкології. Важливим завданням досліджень залишається

вибір ефективної та надійної методології контролю цитотоксичної активності нанокompозитів та моделей нових форм лікарських засобів на їх основі. Такий контроль навіть на доклінічному етапі досліджень сьогодні є досить вартісним процесом, потребує наявності модельних онкологічних клітинних ліній, спеціального обладнання тощо. В роботах [188 – 189, 206] досліджено взаємодію доксорубіцину з клітинами хлібопекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Встановлено, зокрема, наявність цитотоксичного впливу антибіотика на клітини [188, 206] та зниження швидкості їх проліферації [189]. Вказані ефекти є характерними для доксорубіцину та обумовлені, зокрема, його участю в редокс-циклічних реакціях та відповідним збільшенням кількості вільнорадикальних молекул, індукуванням оксидативного стресу, затримками клітинного циклу в G₁- та S-фазах. Однак, не вдалося відшукати в наукових джерелах даних стосовно впливу магніточутливих нанокompозитів, що містили доксорубіцин, на клітини хлібопекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*.

Основною метою цієї роботи було дослідження цитотоксичного впливу нових магнітокерованих поліфункціональних нанокompозитів на основі однодоменного магнетиту (Fe₃O₄) та доксорубіцину на клітини *Saccharomyces cerevisiae*. Постановка мети досліджень є новою та актуальною, оскільки забезпечує експериментальне відпрацювання на вибраних об'єктах ефективної, надійної, безпечної та відносно недорогої методики доклінічного контролю цитотоксичної активності нанокompозитів, що містять доксорубіцин, та моделей нових форм лікарських засобів на їх основі.

Для підтвердження збереження біоактивності МН з іммобілізованим ДР, проведено дослідження оцінки їх цитотоксичного впливу на клітини *Saccharomyces cerevisiae* (зниження темпу проліферації клітин). Результати досліджень зміни концентрації клітин дріжджів у зразках наведено на рис. 3.17 – 3.22. Спочатку в суспензіях спостерігалось явище аглютинації нанокompозитів на поверхні клітин та утворення агрегатів із нанокompозитних частинок (рис. 3.17 – 3.22, а).

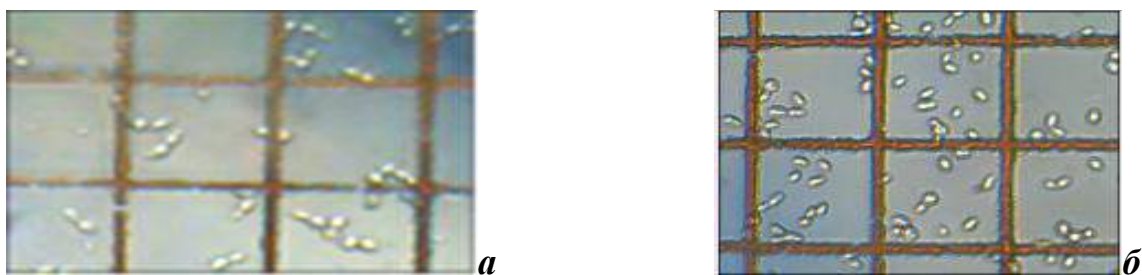


Рис. 3.17 – Зміна кількості клітин дріжджів у контролях серії 1: на початку (а) досліджень, через 16 годин (б)

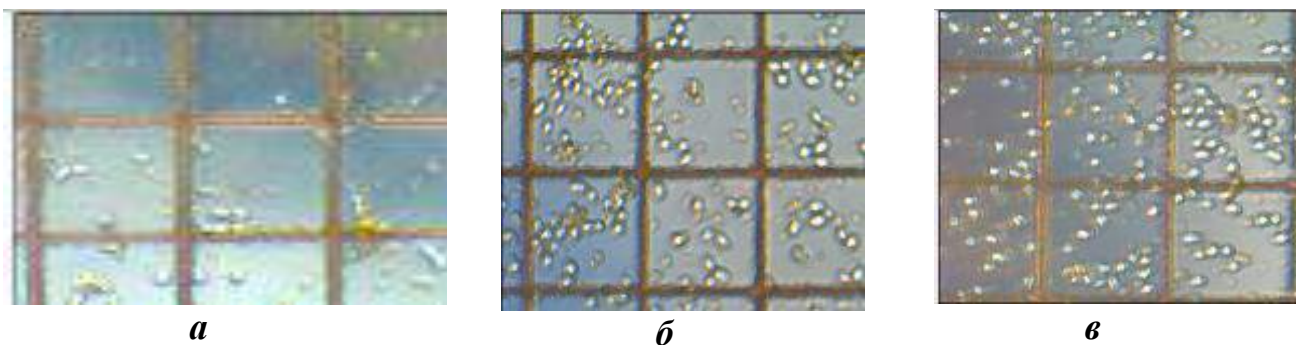


Рис. 3.18 – Зміна кількості клітин дріжджів у контролях серії 2 (фізрозчин, клітини дріжджів, МСЖС, магнетит): на початку (а), через 16 годин (б), через 3,5 доби (в)

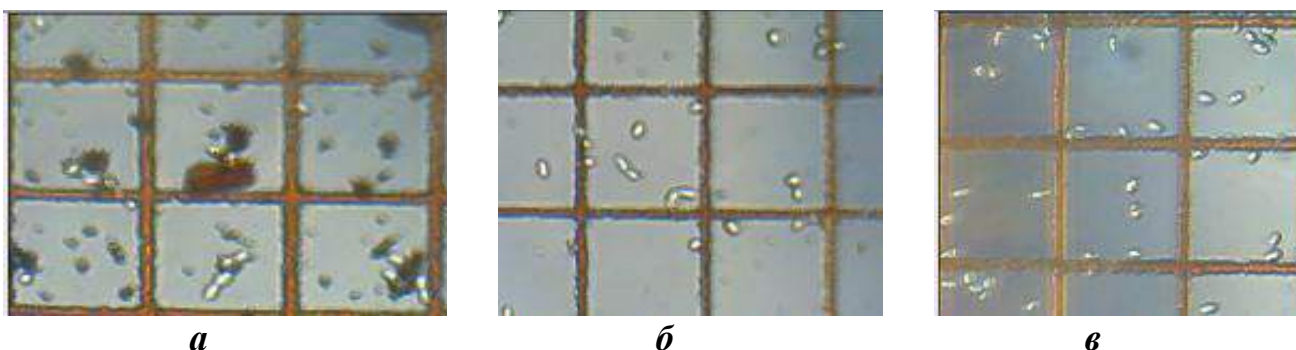


Рис. 3.19 – Взаємодія нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДР}$ з клітинами дріжджів (серія3): на початку (а), через 16 годин (б), через 3,5 доби (в)

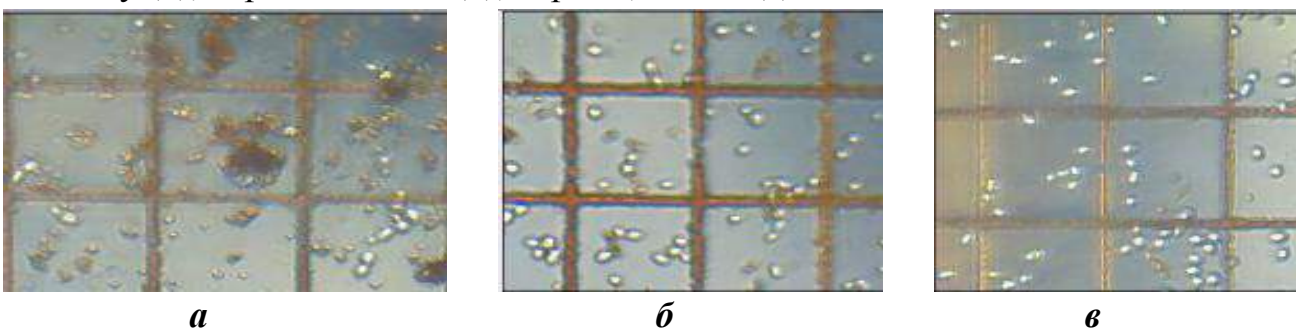


Рис. 3.20 – Взаємодія нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ з клітинами дріжджів (серія 4): на початку (а), через 16 годин (б), через 3,5 доби (в)

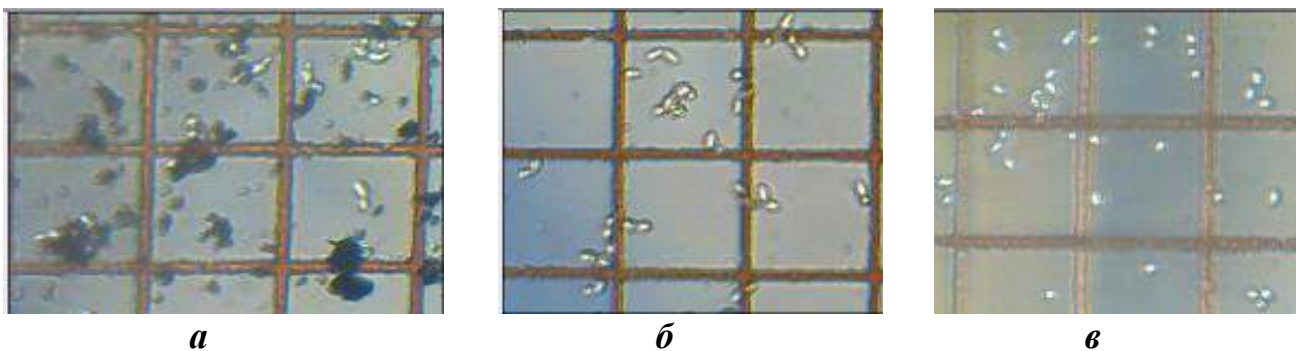


Рис. 3.21 – Взаємодія нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{ДР}$ з клітинами дріжджів (серія 5): на початку (а), через 16 годин (б), 3,5 доби (в)

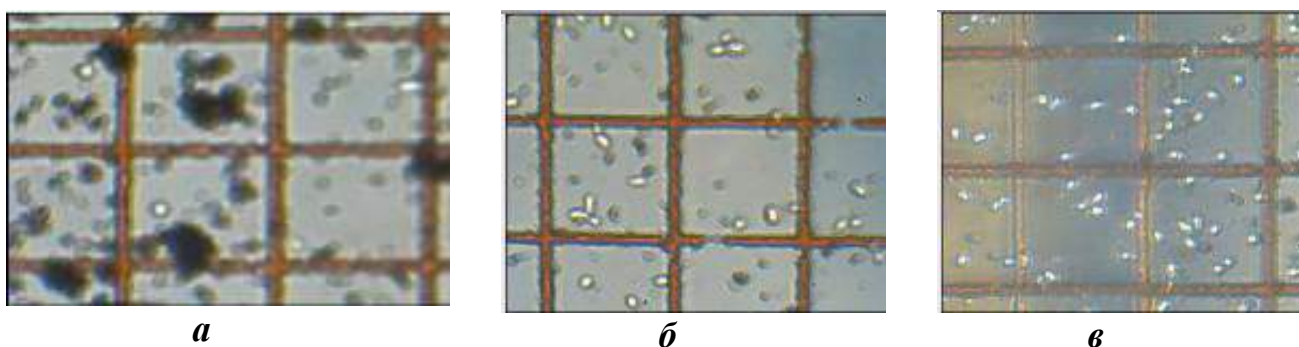


Рис. 3.22 – Взаємодія нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2/\text{ДР}$ з клітинами дріжджів (серія 6): на початку (а), через 16 годин (б), 3,5 доби (в)

Після достатньо тривалого обережного струшування суспензії ставали однорідними. Встановлено, що при температурі $\sim 22^\circ\text{C}$ за умов проведення дослідів у контролях відбувається відносно повільне зростання кількості клітин, що сприяло їх підрахунку.

При дослідженні біоактивності доксорубіцину було експериментально встановлено, що його розчин у фізіологічній рідині призводить до майже повної загибелі клітин дріжджів (95%) в концентрації 0,5 мг/мл за 3,5 доби. В методиці на визначення цитотоксичності прийнято користуватись дозою IC_{50} , за якої спостерігається загибель 50% клітин. Тому для тестування біоактивності кількість нанокompозитного матеріалу з іммобілізованим доксорубіцином, який використовувався для утворення суспензії, вибиралась з розрахунку, щоб концентрація вивільненого ДР у дослідних суспензіях становила $\sim 0,25$ мг/мл.

Аналіз даних досліджень (рис. 3.17) свідчить, що в суспензіях клітин дріжджів ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) у фізіологічному розчині з поживною речовиною (контролі типу 1) спостерігається виражене збільшення їх кількості, яке призводило до зростання їх концентрації удвічі через 16 годин ($5 \cdot 10^7$ мл⁻¹). В подальшому швидкість їх поділу сповільнювалась (можливо, через зменшення поживної речовини), однак, через 3,5 доби їх концентрація сягала $\sim 10^8$ мл⁻¹. Життєздатність дріжджових клітин в експериментах серії 1 суттєво не змінювалась і становила $\sim 98 - 99\%$. Аналіз даних досліджень, наведених на рис. 3.18, свідчить, що в суспензії фізіологічного розчину та вихідного нанорозмірного однодоменного магнетиту (170 мкг/мл), яка містила клітини дріжджів ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) та поживну речовину (контролі типу 2), також спостерігається досить активний поділ, внаслідок якого концентрація клітин через 16 годин становила $\sim 6,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹, а через 3,5 доби перевершувала 10^8 мл⁻¹. Життєздатність клітин дріжджів, як і в попередньому випадку, на всіх стадіях досліджень зразків серії 2 становила $\sim 98 - 99\%$. Наведені дані свідчать про біосумісність нанорозмірного однодоменного магнетиту по відношенню до клітин дріжджів в умовах експерименту. Деяке перевищення швидкості клітинної проліферації в зразках серії 2 порівняно з попереднім випадком може бути пояснено ефектом малих доз [207], який полягає в стимулюванні життєдіяльності клітин унаслідок адсорбції продуктів метаболізму поверхнею магнетиту. Зазначимо, що форма клітин у дослідах зі зразками серій 1 та 2 була округлою, поділ відбувався без особливостей.

Результати досліджень свідчать (рис. 3.19), що наявність нанокompatитів Fe₃O₄/ДР (кількість іммобілізованого ДР в зразку 0,7 мг) у суспензіях дріжджових клітин ($n_0 \approx 2,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹) у фізіологічному розчині з поживною речовиною (серія 3) призводить до істотного пригнічення клітинної проліферації. Так, через 16 годин концентрація клітин дріжджів практично не змінилася, лише через 3,5 доби їх кількість дещо зросла і становила $\sim 3 \cdot 10^7$ мл⁻¹. Дослідженнями взаємодії суспензії фізіологічного розчину зразків серії 4, нанокompatитів Fe₃O₄/ГА/ДР (вміст ДР 0,6 мг), з клітинами дріжджів (рис. 3.20) також встановлено істотне

пригнічення клітинної проліферації. Концентрація клітин дріжджів на початку експерименту становила $\sim 3,5 \cdot 10^7$ мл⁻¹ і практично не змінилася за 16 годин, лише через 3,5 доби їх кількість зросла до $\sim 4 \cdot 10^7$ мл⁻¹. Подібне пригнічення проліферації клітин дріжджів спостерігалось також при їх взаємодії з нанокompозитами Fe₃O₄/SiO₂/ДР (вміст ДР 0,7 мг) та Fe₃O₄/TiO₂/ДР (вміст ДР 0,8 мг) у дослідах із зразками серій 5 та 6, відповідно (рис. 3.21 – 3.22). Зазначимо лише, що у випадку нанокompозитів Fe₃O₄/SiO₂/ДР зростання кількості клітин дріжджів не спостерігалось навіть через 3,5 доби. Цей факт звертає на себе увагу, оскільки в роботі [70] повідомлялось про можливість синергічного впливу на метаболізм клітин антибіотика в присутності висодисперсного кремнезему. Вказаний синергізм може бути обумовлений утворенням на поверхні нанорозмірного SiO₂ кластерів молекул H₂O, які розпізнаються клітинами, внаслідок чого нанокompозити Fe₃O₄/SiO₂/ДР можуть мати кращу біодоступність і, відповідно, вищу біоактивність [209 – 211]. Характерним для дослідів із зразками серій 3, 4, 5 та 6 було також те, що життєздатність дріжджових клітин з часом зменшувалась і складала ~ 85 та 75% , відповідно, через 16 годин та 3,5 доби. Слід також зазначити, що при цьому спостерігалось зростання кількості значно збільшених клітин (аж до подвоєння розміру) видовженої форми, що не змогли поділитися, що свідчить про значні порушення клітинного циклу. Вказані ефекти обумовлені, зокрема, участю доксорубіцину в редокс-циклічних реакціях та відповідним збільшенням кількості вільнорадикальних молекул, індукуванням оксидативного стресу, затримками клітинного циклу в G₁- та S-фазах [188 – 189, 206].

Висновки до розділу 3

Експериментально доведено високу адсорбційну активність МН щодо комплексів *цис*-дихлордіамінплатини. Вивчено процеси адсорбції/десорбції, залежність адсорбційної активності від рН та кінетику адсорбції комплексів *цис*-дихлордіамінплатини. Встановлено, що зростання рівноважної концентрації не

призводить до адсорбційного насичення поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, для якої оптимальним способом формування полімерного покриття $\text{Ti} - \text{O} - \text{Ti}$ є адсорбційне модифікування. Відповідність моделі Фрейндліха підтверджує мономолекулярний механізм адсорбції на енергетично неоднорідних активних центрах. Особливості адсорбційної взаємодії можуть бути пояснені з позиції комплексоутворення на поверхні МН.

Розроблено перспективну для практичного використання методику адсорбційної іммобілізації цитотоксичного препарату доксорубіцин на поверхні наночастинок магнетиту з біосумісним покриттям. При дослідженні адсорбції встановлено, що зростання рівноважної концентрації ДР не призводить до адсорбційного насичення поверхні адсорбентів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. На поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ зафіксовано найвищу адсорбційну ємність при іммобілізації ДР. Досліджено кінетику десорбції ДР для всіх синтезованих зразків. Виявлено, що десорбція в середовище ФР залежить від кількості адсорбованого ДР та зменшується з ростом його кількості на поверхні НК, підкислення розчину до 5,0 – 5,5 збільшує кількість десорбованого ДР до 30%.

Експериментально підтверджено, що магніточутливі нанокompозити $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ виявляють цитотоксичну та протипроліферативну активність характерну для антибіотика антрациклінового ряду доксорубіцин. На модельних клітинах (*Saccharomyces cerevisiae*) відпрацьовано досить ефективну, надійну, безпечну та відносно недорогу методику доклінічного контролю цитотоксичної активності МН. Отримані результати можуть бути корисними для використання в розробках нових форм лікарських засобів спрямованої доставки та ефективних адсорбентів іонів Pt(II) з біологічних середовищ.

РОЗДІЛ IV

РОЗРОБКА МЕТОДОЛОГІЇ МАГНІТНОЇ ГРАНУЛОМЕТРІЇ СУПЕРПАРАМАГНІТНИХ НАНОКОМПОЗИТІВ З СКЛАДНОЮ ОБОЛОНКОВОЮ БУДОВОЮ

Для виготовлення магніточутливих поліфункціональних нанокompatитів значний інтерес дослідників викликають наноструктури магнетит (Fe_3O_4)/гідроксиапатит (ГА) типу "ядро-оболонка", які характеризуються унікальним комплексом фізичних, хімічних та біологічних властивостей, можливістю створення на їх основі магнітних рідин (МР), що містять онкологічні лікарські засоби різного функціонального призначення, зокрема, цитотоксичний препарат атрацикліновий антибіотик доксорубіцин (ДР) [177, 179 – 184, 212 – 216]. Актуальними завданнями є дослідження особливостей процесів адсорбційної іммобілізації ДР на поверхні нанокompatитів Fe_3O_4 /ГА та його вивільнення у фізіологічний розчин, який застосовується для створення МР медичного призначення, при збереженні біологічної активності цитотоксичного препарату.

У роботі [216] показано, що для полідисперсної колоїдної МР на основі магнетиту узгодження експериментальної і теоретичної кривих намагнічування можливе при припущенні наявності у частинок Fe_3O_4 складної магнітної структури, а саме слабкомагнітного приповерхневого шару товщиною $h_1 \sim 0.83$ нм (стала ґратки магнетиту при 300 К складає 0.824 нм). Виникнення вказаного шару пов'язується [217] із хімічною взаємодією частинки з стабілізуючою поверхнево-активною речовиною. У [206, 212] встановлено, що розрахунки кривої намагнічування МР на основі однодоменного Fe_3O_4 в рамках теорії парамагнетизму Ланжевена задовільно узгоджуються з експериментальними результатами при припущенні, що намагніченість насичення частинок магнетиту залежить від їх розмірів, а по експериментально виміряних розподілах наночастинок в ансамблі можна розрахувати криву намагнічування МР на їх основі.

Важливим питанням залишається знаходження розподілу за розмірами ансамблю суперпарамагнітних наночастинок складної оболонкової будови за експериментальними вимірюваннями кривої намагнічування. Його успішне вирішення може відкрити шлях до встановлення розмірних параметрів елементів наноархітектури, що складають багатокомпонентну оболонкову структуру нанокомпозиту, побудовану на суперпарамагнітних нанорозмірних носіях, в тому числі, у складі магнітних рідин.

Тому, виходячи з викладеного, можна стверджувати, що актуальними є дослідження можливості застосування підходів, використаних в [206, 212], які ґрунтуються на теорії парамагнетизму Ланжевена, до опису нанокомпозитів з суперпарамагнітними ядрами і складними оболонковими структурами різної хімічної природи та магнітних рідин на їх основі.

Метою цієї роботи є синтез магнітних рідин на основі біоактивних нанокомпозитів магнетит/гідроксиапатит/доксорубіцин типу "ядро-оболонка" і дослідження магнітних властивостей нанокомпозитів і рідин, аналіз результатів з використанням теорії парамагнетизму Ланжевена та визначення розмірних параметрів багатокомпонентної оболонкової структури нанокомпозитів.

4.1. Синтез магнітних рідин

Магнітні наночастинок широко використовуються при створенні новітніх багатофункціональних терапевтичних та діагностичних засобів для різних галузей медицини [218 – 220]. Проте, внаслідок високого співвідношення площі поверхні до об'єму та наявної магнітної диполь-дипольної взаємодії, магнітні частинки зазнають агрегації, що може обмежувати корисні властивості магнітних наночастинок [221]. У зв'язку з вище викладеним, проблематика стабілізації та попередження агрегації, надання низької здатності до адсорбційних взаємодій магнітних частинок з білковими речовинами плазми крові є вкрай актуальною. Дані про властивості МН у складі магнітних рідин можуть бути актуальними для аналізу модельних лікарських магнітокерованих систем, перспективних для використання в онкотерапії. Використання ансамблю суперпарамагнітних носіїв у

якості зонда для визначення параметрів та контролю наноструктур складної будови, зокрема, у складі магнітних рідин обґрунтована в [206, 222 – 223]. Феро(фері)магнітна серцевина, що складається з оксиду металу, інкапсулюється в неорганічне або полімерне покриття, яке забезпечує стабільність, біосумісність частинок, а також дозволяє прикріплювати до їх поверхні необхідні біомолекули. Показано, що чим більші хімічна інертність і гідрофільність поверхні наночастинок, тим довший час напівжиття частинки в плазмі крові. Гідрофільність частинки може бути забезпечена поверхневою оболонкою з гідрофільних макромолекул, які створюють просторові перешкоди і знижують адсорбцію опсонінів (цитофільних антитіл), що сприяють підготовці та посиленню фагоцитарної активності макрофагів. В якості гідрофільних макромолекул використано поліетиленгліколь з молекулярною масою 2000 г/моль [224]. В попередніх роботах [225] вивчено вплив олеату натрію та ПЕГ на магнітні властивості водних колоїдних систем.

Для проведення даних досліджень було синтезовано зразки трьох типів магнітних рідин на основі фізіологічного розчину (MP_{1-3}) складу: MP_1 – Fe_3O_4 /ол. Na/ПЕГ+ФР, MP_2 – Fe_3O_4 /ГА/ол. Na/ПЕГ+ФР. Для біологічного використання синтезовано магнітну рідину складу – Fe_3O_4 /ГА/ДР/ол. Na/ ПЕГ+ФР – MP_3 . Наночастинки Fe_3O_4 , Fe_3O_4 /ГА, Fe_3O_4 /ГА/ДР стабілізували олеатом натрію за температури 80°C у динамічному режимі впродовж 1 години [4, 226]. Одержану магнітну рідину (Fe_3O_4 /ГА/ол. Na) доводили до робочої концентрації $C = 3$ мг/мл і додатково модифікували поліетиленгліколем (ПЕГ). Наважки олеату натрію (m) для стабілізації поверхні МН у складі МР розраховували з врахуванням концентрації гідроксильних груп на поверхні магнетиту і гідроксиapatиту. Розрахунок проводили за формулою: $m = B \cdot M \cdot g$, де B – концентрація гідроксильних груп (2,2 ммоль/г на поверхні вихідного нанорозмірного магнетиту та 1,8 ммоль/г на поверхні нанокомпозиту Fe_3O_4 /ГА, визначено за даними термогравіметричного аналізу за допомогою деріватографа Q-1500), M – молекулярна маса олеату натрію (304 г/моль), g – наважка Fe_3O_4 або МН. Додаткове модифікування ПЕГ-2000 здійснювали в динамічному режимі з

використанням шейкера, кількість полімеру складала 10 – 15 % від маси наважки МН.

4.2. ПЕМ дослідження $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, стабілізованої олеатом натрію

Розміри ($D_{\text{ПЕМ}}$) і форму частинок у зразках вивчали методом електронної просвічуючої мікроскопії (ПЕМ) (JEOL 2010). В якості підкладки для зразків використовувалися вуглецеві плівки з круглими отворами на мідних сіточках.

Зображення синтезованих при температурі ~ 293 К наночастинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, стабілізованих олеатом натрію (рис. 4.1), отримані методами електронної просвічуючої мікроскопії (ПЕМ) та статистично опрацьовані.



Рис. 4.1 – ПЕМ зображення синтезованих при температурі ~ 293 К наночастинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, стабілізованих олеатом натрію

Одержані розподіли частинок за розмірами і об'ємами дозволяють охарактеризувати синтезовану магнітну рідину, як полідисперсію, що складається з частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ з поверхневим шаром олеату натрію. Частинки НК мають розміри від 4 до 23 нм при максимальному вмісті (22 %) частинок розміру (6,8 – 8,5) нм. Кількість частинок розміру 13,2 – 15,7 нм складає ~ 9 %, проте вони займають найбільший (~ 35 %) об'єм дисперсії. Частинки розміру 17 – 19 нм складають 18 % об'єму матеріалу, а частинки розміру 20 – 23 нм – 10 %.

4.3. Дослідження магнітних властивостей $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}$ та МР складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.На}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}$.

В попередніх роботах [225] вже проведено дослідження впливу олеату натрію та ПЕГ на магнітні властивості водних колоїдних систем. У дослідженій

області розмірів (3 – 23 нм) частинки однодоменого магнетиту за кімнатної температури у МР знаходяться в суперпарамагнітному стані. Магнітний момент НЧ Fe_3O_4 спонтанно переорієнтовується уздовж легких осей намагнічування під впливом теплової енергії, а процес встановлення теплової рівноваги характеризується часом неєлівської релаксації магнітного момента частинки і часом броунівської обертальної дифузії колоїдної частинки. Ансамбль частинок, що знаходяться в суперпарамагнітному стані, характеризується безгістерезисним характером кривої перемагнічування і, отже, нульові значення коерцитивної сили (H_c) і залишкової намагніченості (M_r). При дослідженні магнітних властивостей вихідного магнетиту та магнетиту, модифікованого гідроксиапатитом і стабілізованого олеатом натрію (рис. 4.2, *а*) з'ясовано, що вони характеризуються $H_c = (70 - 80) \text{ Е}$. Розраховані усереднені часи неєлівської релаксації частинок магнетиту діаметром 4 – 22 нм складають $\tau_N \sim 10^{-9} - 10^{-6} \text{ с}$, час вимірювання складав $\sim 100 \text{ с}$. Коерцитивна сила, ймовірно, обумовлена або невеликою кількістю досить великих частинок діаметром (25 – 40) нм або/та агрегатами частинок, об'єднаних диполь-дипольною взаємодією (рис. 4.2, *а*).

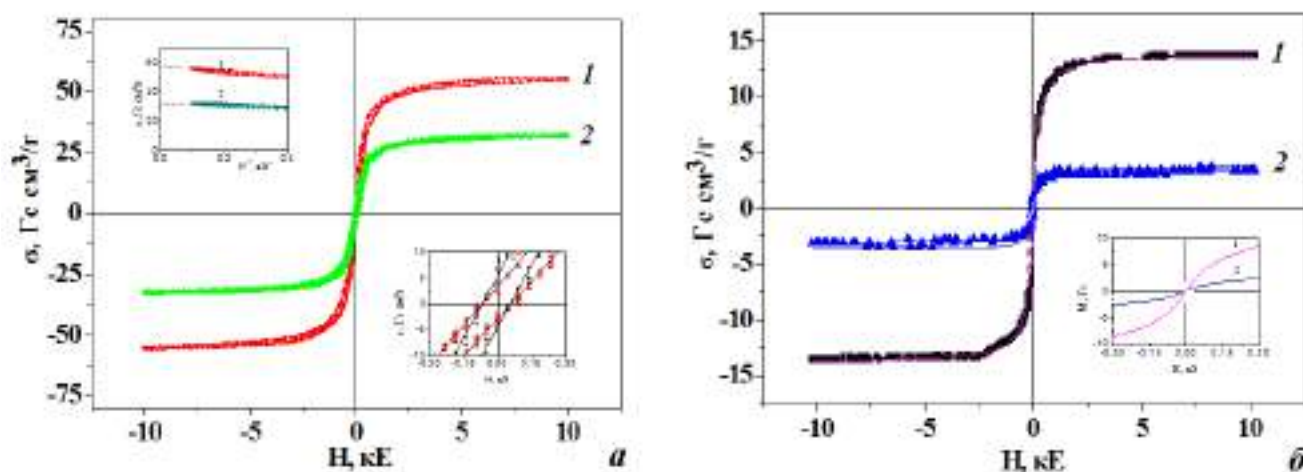


Рис. 4.2 – Петлі гістерезису зразків магнетиту: *а* – вихідного (1), модифікованого гідроксиапатитом та стабілізованого олеатом натрію (2); *б* – водної магнітної рідини з носієм складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол. Na}$ (1) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол. Na}$ (2)

4.4. Дослідження магнітних властивостей МР складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$

Досліджено магнітні властивості зразків МР на основі нанокмполімерів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$ (MP_3) (рис. 4.3, а). Питома намагніченість насичення σ_s типових ансамблів НЧ Fe_3O_4 , синтезованих для досліджень у цій роботі, становила $62.6 \pm 2,5 \text{ \% Гс} \cdot \text{см}^3/\text{Г}$ (рис. 4.3, б). При дослідженні статичних магнітних характеристик (час вимірювання складав $\sim 100 \text{ с}$) НЧ Fe_3O_4 або сухі залишки (СЗ) магнітних рідин розподіляли в матриці з парафіну (для запобігання міжчастинкової взаємодії) за умови $m_{\text{СЗ}}/m_{\text{п}} \sim 0,1$ ($m_{\text{СЗ}}$ – маса СЗ, $m_{\text{п}}$ – маса парафіну). Розрахункові часи неслівської релаксації магнітного моменту НЧ Fe_3O_4 діаметрів 3 – 22 нм становлять ($10^{-9} - 10^2$) с відповідно. Коерцитивна сила (рис. 4.3, а) (H_c) MP_3 дорівнює $(2 \pm 0,5) \text{ Е}$.

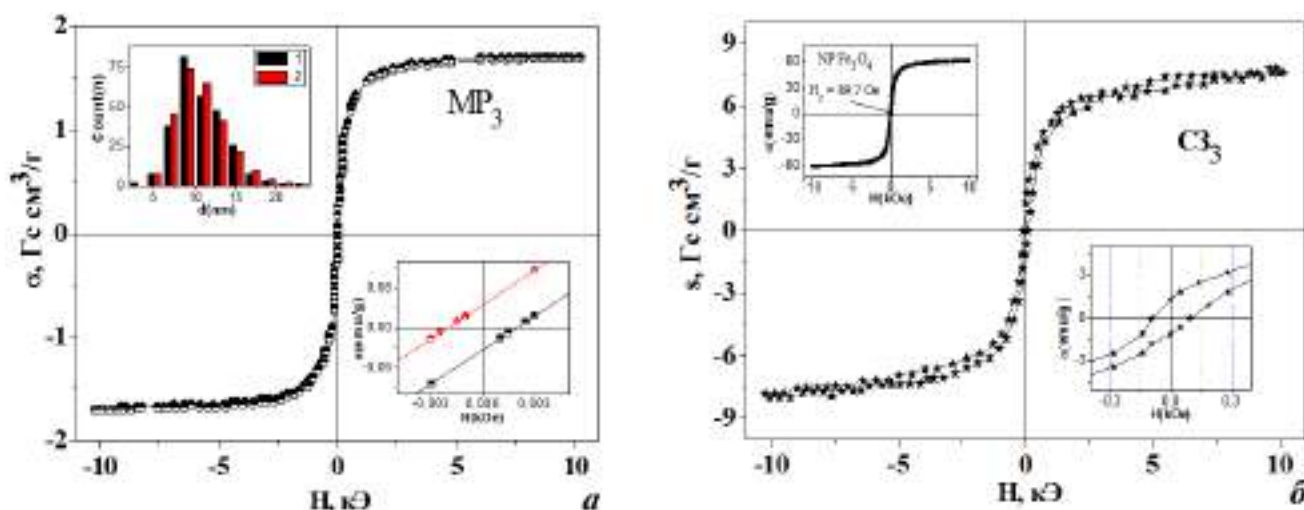


Рис. 4.3 – Петлі гістерезису: а – MP_3 (на вставках: верхній – 1, 2 – гістограми експериментального і логнормального (2,33, 0,298) розподілу НЧ Fe_3O_4 за діаметрами, відповідно; нижній – початкова ділянка петлі гістерезису MP_3); б – CЗ_3 у матриці парафіну (на вставках: верхній – петля гістерезису НЧ Fe_3O_4 ; нижній – початкова ділянка петлі CЗ_3)

Зразки НЧ Fe_3O_4 і CЗ_3 рідини MP_3 розподілені в парафіні, характеризуються H_c 89,7 Е і 90,0 Е, відповідно (рис. 4.3, б). Наявність коерцитивної сили в досліджених зразках у стані рідини, ймовірно, обумовлена наявністю незначного

числа агрегатів, об'єднаних диполь-дипольною взаємодією, а у матрицях парафіну – незначною кількістю НЧ Fe_3O_4 з діаметром > 22 нм.

Особливості намагнічування частинок, що знаходяться в суперпарамагнітному стані (безгістерезисна крива перемагнічування, нульові значення коерцитивної сили (H_c) і залишкової намагніченості (M_r)) спостерігаються для зразків МР на основі нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$ (MP_3).

На верхній вставці (рис. 4.3, а) наведено розподіл за діаметрами НЧ Fe_3O_4 , отриманий експериментально статистичною обробкою (програма Get Data Graph Digitizer 2.24) ПЕМ-зображень вихідного магнетиту (1), та логнормальний розподіл за діаметрами (2), розрахований для цього ж ансамбля за допомогою функції густини ймовірності, аналогічно [212]. Середнє значення діаметра $d_0 = (\sum n_i d_i)/N$ і стандартного відхилення (s) діаметра НЧ Fe_3O_4 для вибірки об'ємом $N = 274$ складало $10,77\text{ нм}$ ($s = 3,083$ нм), логарифма діаметра – $2,33$ ($s_{\ln d} = 0,298$), логарифма об'єма – $6,37$ ($s_{\ln V} = 0,894$). Для математичного очікування діаметра частинки Fe_3O_4 $M(d)$ і логарифма діаметра $M(\ln d)$ справедливе співвідношення: $M(d) = \exp[M(\ln d)] + (\sigma_{\ln d})^2/2$ [227]. Розраховане за формулою (4.1) [228, 229] значення товщини "розмагніченого" приповерхневого шару h_1 НЧ Fe_3O_4 становило ~ 0.83 нм.

$$\frac{M(H)}{\varphi_p M_s} = \frac{\sum_{i=1}^k n_i (d_i - 2h_1)^3 L\left(\frac{M_s H}{k_B T} \frac{\pi}{6} (d_i - 2h_1)^3\right)}{\sum_{i=1}^k n_i d_i^3}, \quad (4.1)$$

де $M(H)$ – намагніченість МР у магнітному полі напруженністю H ; M_s – намагніченість насичення об'ємного магнетиту; φ_p – об'ємна концентрація твердої фази в МР, визначена за густиною МР; d_i , n_i – середній діаметр і кількість НЧ Fe_3O_4 в i -тому інтервалі варіаційного ряду діаметрів; k – кількість інтервалів; h_1 – товщина "розмагніченого" шару магнетиту; $L(\xi) = \text{cth}\xi - 1/\xi$ – функція Ланжевена; k_B – постійна Больцмана; T – температура.

4.5. Визначення розмірів шарів оболонки Fe₃O₄/ГА/ДР/ол.На/ПЕГ

На рис. 4.4. наведено модель частинки МН Fe₃O₄/ГА/ДР/ол.На/ПЕГ з багатошаровою оболонкою. Використовуючи дану модель, результати експериментальних вимірювань та розрахунків параметрів ансамблю наночастинок магнетиту і сухих залишків магнітної рідини відповідного складу, визначали розміри шарів оболонки наноструктури Fe₃O₄/ГА/ДР/ол.На/ПЕГ.

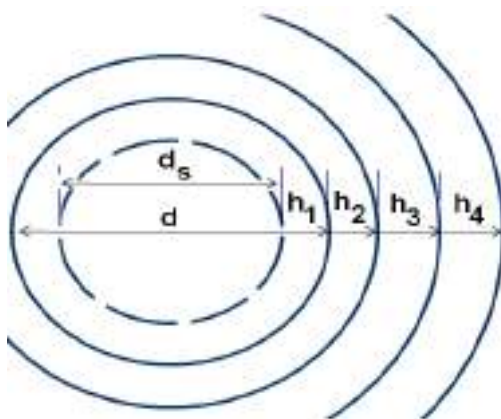


Рис. 4.4 – Модель частинки НК з багатошаровою оболонкою: $d = d_s + 2h_1$ – діаметр сферичної НЧ Fe₃O₄, d_s – діаметр області НЧ Fe₃O₄ з σ_s , характерною для об'ємного магнетиту; h_1 – товщина приповерхневого "розмагніченого" шару НЧ Fe₃O₄; h_2, h_3, h_4 – товщина шару модифікатора (ГА), лікарського препарату (ДР) і комплексного стабілізатора (ол.На/ПЕГ) в структурі НК, відповідно

В роботі [212] було показано, що для ансамблів наночастинок типу "ядро – оболонка", за умови знаходження ядер в суперпарамагнітному стані, формула (4.1) практично однозначно зв'язує розподіл за розмірами НЧ Fe₃O₄ в ансамблі з формою гістерезисної кривої. Враховуючи, що в умовах магнітного насичення функція Ланжевена $L(\xi) \rightarrow 1$ і в СЗ об'ємна концентрація твердої фази ~ 1 , формулу (4.1) можна представити у вигляді

$$\frac{M_s^{NCPM}}{M_s^{NPM}} = \frac{\langle \rho_{NCPM} \rangle \sigma_s^{NCPM} \int_0^\infty V_{NCPM} f(V_{NCPM}) dV}{\langle \rho_{NPM} \rangle \sigma_s^{NPM} \int_0^\infty V_{NPM} f(V_{NPM}) dV}, \quad (4.2)$$

де M_s^{NCPM} , M_s^{NPM} – намагніченість насичення ансамблів частинок МН (NCPM) і Fe₃O₄, відповідно; $\langle \rho_{NCPM} \rangle$, $\langle \rho_{NPM} \rangle$ – середня густина ансамблів

частинок МН і Fe_3O_4 , відповідно; σ_s^{NCPM} , σ_s^{NPM} – питома намагніченість насичення ансамблів частинок МН і Fe_3O_4 , відповідно; $f(V_{NCPM})$, $f(V_{NPM})$ – функції густини імовірності для об'ємів ансамблів частинок нанокompозиту і магнетиту, відповідно; V_{NCPM} , V_{NPM} – об'єм частинки МН і Fe_3O_4 , відповідно.

4.5.1. Визначення товщини шару комбінованого стабілізатора (ол.На/ПЕГ)

Синтезовані зразки вихідного Fe_3O_4 і MP_1 складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$ висушували при кімнатній температурі. Масову частку магнетиту в сухому залишку MP_1 (CЗ_1) експериментально визначали як $\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{\text{exp}} = \sigma_s^{\text{CЗ}_1}/\sigma_s^{\text{HЧМ}} \pm 5\%$, та розраховували за формулою

$$\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{\text{calc}} = \frac{v_{\text{Fe}_3\text{O}_4} \rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4}}{\langle \rho_{NCPM} \rangle} \quad (4.3)$$

де $v_{\text{Fe}_3\text{O}_4} = \sum n_i d_i^3 / \sum n_i (d_i + 2\delta)^3$ – об'ємна частка магнетиту в зразку; $\delta = h_2 + h_3 + h_4$ – товщина оболонки; $\rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4}$ – густина магнетиту, $\langle \rho_{NCPM} \rangle$ – середня густина ансамбля частинок МН, яку знаходили за формулою

$$\langle \rho_{NCPM} \rangle = \frac{\sum_{i=1}^k n_i \rho_{NCPM_i} (d_i + 2\delta)^3}{\sum_{i=1}^k n_i (d_i + 2\delta)^3} \quad (4.4)$$

Густину нанокompозитних частинок i -того інтервалу ρ_{NCPM_i} у складі CЗ_{1-3} визначали за формулами (4.5.1 – 4.5.3):

$$\rho_i^{12} = \alpha_2 \rho_1 + (1 - \alpha_2) \rho_2, \quad \text{де} \quad \alpha_2 = \left(\frac{d_i}{d_i + 2h_2} \right)^3 \quad (4.5.1)$$

$$\rho_i^{123} = \alpha_3 \rho_i^{12} + (1 - \alpha_3) \rho_3, \quad \text{де} \quad \alpha_3 = \left(\frac{d_i + 2h_2}{d_i + 2h_2 + 2h_3} \right)^3 \quad (4.5.2)$$

$$\rho_i^{1234} = \alpha_4 \rho_i^{123} + (1 - \alpha_4) \rho_4, \quad \text{де} \quad \alpha_4 = \left(\frac{d_i + 2h_2 + 2h_3}{d_i + 2h_2 + 2h_3 + 2h_4} \right)^3 \quad (4.5.3)$$

В (4.5.1) – (4.5.3): $\rho_1, \rho_2, \rho_3, \rho_4$ – густина магнетиту, ГА, ДР і ол.На/ПЕГ, відповідно; $\rho_i^{12}, \rho_i^{123}, \rho_i^{1234}$ – густина частинки і-того інтервалу МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}$, відповідно. Для розрахунків використовували значення $\rho_1 \approx 5,19 \text{ г/см}^3$ [29], $\rho_2 \approx 2,71 \text{ г/см}^3$ [30], $\rho_3 \approx 1,00 \text{ г/см}^3$, $\rho_4 \approx 1,13 \text{ г/см}^3$ [19]. Вважали, що розподіл за розмірами НЧ Fe_3O_4 вихідного ансамблю і в його сухих залишках був ідентичним.

Питому площу поверхні ансамблю частинок МН визначали за формулою

$$S_{sp}^{calc} = 6 \frac{\sum_{i=1}^k n_i (d_i + 2\delta)^2}{\sum_{i=1}^k \rho_{NCPM_i} (d_i + 2\delta)^3} . \quad (4.6)$$

Згідно моделі (рис. 4.3) в частинці CЗ_1 заповнена тільки оболонка h_4 ($h_2, h_3 = 0$). Результати експериментальних вимірювань та розрахунків параметрів ансамблю НЧ Fe_3O_4 і CЗ_1 наведено в таблиці 4.1. Як видно, товщина оболонки комбінованого стабілізатора ол.На /ПЕГ у складі сухого залишку магнітної рідини $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$ становить $(3,4 \pm 0,1) \text{ нм}$.

Таблиця 4.1

Результати експериментальних вимірювань та розрахунків параметрів ансамблю НЧ Fe_3O_4 і CЗ_1

Експериментальні значення				
Зразок	$d_0, \text{ нм}$	$\sigma_s, \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$	$\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{exp}$	$S_{sp}^{exp}, \text{ м}^2/\text{г}$
Fe_3O_4	10,8	$62,6 \pm 2,5\%$	$1,00 \pm 5\%$	$107,0 \pm 5\%$
CЗ_1	10,8	$36,6 \pm 2,5\%$	$0,58 \pm 5\%$	$161,0 \pm 5\%$
Розраховані значення				
Зразок	$h_4, \text{ нм}$	$\langle \rho_{NCPM} \rangle, \text{ г/см}^3$	$\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{calc}$	$S_{sp}^{calc}, \text{ м}^2/\text{г}$
Fe_3O_4	0	$5,19 \pm 1\%$	1,00	107,0
CЗ_1	$3,4 \pm 3\%$	$2,07 \pm 1\%$	0,58	161,0

Примітка: Значення $\langle \rho_{NCPM} \rangle$ розраховували за формулами (4.1) – (4.5.1 – 4.5.3), $\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{calc}$ – за формулою (4.3). Знаходили значення h_4 , при якому $\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{calc} = \alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{exp}$. За отриманим h_4 і формулами (4.5.1 – 4.5.3) – (4.6) визначали S_{sp}^{calc} .

4.5.2. Визначення товщини шару ГА

Для визначення товщини шару ГА досліджували ансамбль НЧ Fe_3O_4 і MP_2 складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}+\text{ФР}$, отриману на його основі, зразки висушували при кімнатній температурі, отримували сухий залишок CЗ_2 та досліджували їх параметри за описаною вище методикою. Отримані результати наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.

Результати експериментальних вимірювань та розрахунків параметрів ансамблю НЧ Fe_3O_4 і CЗ_2

Експериментальні значення					
Зразок	$d_0, \text{нм}$	$\sigma_s, \text{Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$	$\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{exp}$	$S_{sp}^{exp}, \text{м}^2/\text{г}$	
Fe ₃ O ₄	10,8	62,6±2,5 %	1,00±5%	107,0±5%	
CЗ ₂	10,8	13,2±2,5 %	0,21±5%	114,0±5%	
Розраховані значення					
Зразок	$h_2, \text{нм}$	$h_4, \text{нм}$	$\langle\rho_{NCPM}\rangle, \text{г}/\text{см}^3$	$\alpha_{\text{Fe}_3\text{O}_4}^{calc}$	$S_{sp}^{calc}, \text{м}^2/\text{г}$
Fe ₃ O ₄	0	0	5,19±1%	1,00	107,0
CЗ ₂	3,5±3%	3,4±3 %	2,07±1%	0,20	114,6

Як видно з таблиці 4.2, знайдене значення товщини шару гідроксиапатиту h_2 в структурі $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}$ становить 3,5±0,1 нм, що, на наш погляд задовільно узгоджується з величиною ~ 4 нм, визначеною незалежною методикою при дослідженнях нанокомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ методом фотоелектронної спектроскопії. Отримані дані можуть свідчити про достовірність результатів визначення параметрів оболонок в складній наноархітектурі поліфункціональних магніточутливих нанокомпозитів.

4.5.3. Визначення товщини шару ДР

Ансамбль наночастинок магнетиту і магнітну рідину MP_3 складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ} + \text{ФР}$, отриману на їх основі, висушували при кімнатній температурі. Висушені зразки Fe_3O_4 і сухий залишок CЗ_3 досліджували, як і в

попередніх випадках. Результати досліджень наведено в таблиці 4.3. Як свідчать дані таблиці 4.3, значення товщини шару медичного препарату доксорубіцин h_3 в структурі $Fe_3O_4/ГА/ДР/ ол.На /ПЕГ$ становить $2,0 \pm 0,1$ нм.

Таблиця 4.3

Результати експериментальних вимірювань та розрахунків параметрів ансамблю наночастинок магнетиту і сухих залишків магнітної рідини MP_3

Експериментальні значення					
Зразок	d_0 , нм	σ_s , Гс·см ³ /г	α_{Fe3O4}^{exp}	S_{sp}^{exp} , м ² /г	
Fe_3O_4	10,8	62,6±2,5%	1,00±5%	107±3%	
$C3_3$	10,8	9,9±2,5%	0,16±5%	120±3%	
Розраховані значення					
Зразок	h_2 , нм	h_3 , нм	h_4 , нм	$\langle \rho_{NCPM} \rangle$, г/см ³	α_{Fe3O4}^{calc}
Fe_3O_4	0	0	0	5,19±1%	1,00
$C3_3$	3,5±3%	2,0±3%	3,4±3%	1,74±1%	0,15

4.6. Дослідження седиментаційної стійкості магнітних рідин

Досліджені MP є наногетерогенними системами, в яких дифузійні потоки частинок переважають над седиментаційними. За тривалого періоду часу (роки) в монодисперсних золях потоки стають рівними і встановлюється стан дифузійно-седиментаційної рівноваги (ДСР), при якому розподіл частинок по висоті посудини підкоряється гіпсометричному закону (4.7):

$$\frac{v_h}{v_0} = \exp \left[- \frac{V_{cp} (\rho_{cp} - \rho_{lc}) gh}{k_B T} \right] \quad (4.7)$$

де v_h , v_0 – концентрація частинок на висоті h і на рівні дна посудини, відповідно; V_{cp} , ρ_{cp} – об'єм і густина колоїдних частинок, відповідно, ρ_{lc} – густина рідкої основи, g - прискорення земного тяжіння.

Висота, на якій концентрація частинок змінюється у e раз, характеризує термодинамічну седиментаційну стійкість (ТДС) колоїдної системи [230] (гіпсометрична висота L). З рівняння (4.7) випливає, що

$$L = \frac{k_B T}{V_{cp} (\rho_{cp} - \rho_{lc}) g} = \frac{6 k_B T}{\pi (d + 2\delta)^3 (\langle \rho_{NCPM} \rangle - \rho_{lc}) g} \quad (4.8)$$

де $\langle \rho_{NCPM} \rangle$ – середня густина нанокompозитної частинки з діаметром ядра d та товщиною оболонки δ , розрахована за формулами (4.5.1 – 4.5.3).

У полідисперсних системах ДСР встановлюється для кожної фракції частинок. Час встановлення ДСР (t_b) в МР розраховували за методикою, наведеною в [230]: використовували формулу $t_b = L_0^2 / \langle D \rangle$ [14], де $\langle D \rangle = (1/N) \sum k_B T / [3\pi\eta(d_i + 2\delta)]$ – середній коефіцієнт дифузії; $L_0 = k_B T / [\langle V_{NCPM} \rangle (\langle \rho_{NCPM} \rangle - \rho_{lc}) g]$ – середня гіпсометрична висота, η – динамічна в'язкість, яку для концентрованих МР визначали за допомогою лабораторного віскозиметра (час витікання рідини через скляний капіляр діаметром 0,2 мм складав ≈ 300 с); значення η розбавлених МР, згідно з експериментальними даними [216] розраховували за формулою Ейнштейна: $\eta/\eta_0 = 1 + 5\phi/2$, де η_0 – динамічна в'язкість несучої рідини (η_0 ФР $\approx 0,890$ мПа·с при температурі 25°C). Оціночні значення t_b в МР₁₋₃ становлять дев'ять років і більше. Експериментальне значення L для МР₃ складає $L^{exp} = 2,4 \pm 8\%$ см.

Використовуючи знайдені параметри наноструктури Fe₃O₄/ГА/ДР/ол.На/ПЕГ у складі магнітної рідини, побудовано (рис. 4.5) залежності гіпсометричної висоти та питомої поверхні СЗ від товщини h_3 шару ДР для модельної магнітної рідини типу МР₃, у якої МН Fe₃O₄/ГА/ДР/ол.На/ПЕГ характеризується фіксованим розміром ядра та шарів гідроксіапатиту і комбінованого стабілізатора ($d_{НЧ\ Fe_3O_4} = 10,8$ нм, $h_2 = 3,5$ нм, $h_4 = 3,4$ нм). Розрахункову залежність $L(h_3)$ побудовано за формулою (4.8), $S_{sp}(h_3)$ – (4.9):

$$S_{sp} = \frac{6}{\rho_{NCPM} (d + 2\delta)} \quad (4.9)$$

Значення $\langle \rho_{NCPM} \rangle$ отримували за формулами (4.5.1 – 4.5.3).

Наведена на рис. 4.5 залежність $L(h_3)$ є характерною для колоїдних систем [217]. Експериментальне значення L для МР₃ ($L^{exp} = 2,4 \pm 8\%$ см) відповідає $h_3 = 2,2 \pm 8\%$ нм.

Наведена на рис. 4.5 залежність $S_{sp}(h_3)$ має максимум, викликаний тим, що S_{sp} є складною функцією ρ_{NCPM} і $(d + 2\delta)$. Його положення (h_{3cr}) можна знайти аналітично, прирівнюючи до нуля вираз $dS_{sp}/d\delta$ (критерій для знаходження

товщини оболонки, що відповідає максимальній питомій поверхні структури "ядро-оболонка" S_{sp}). Ордината, яка відповідає експериментальному значенню $S_{sp}^{exp} = 120 \pm 3\%$ для C_3 (табл. 2.3), двічі перетинає розрахункову залежність S_{sp} з абсцисами $h_3 = 1,94$ нм і $h_3 = 5,0$ нм. Значення $h_3 = 5,0$ нм протирічить даним магнітних вимірювань (таблиці 2.3) та значенню, отриманому за L^{exp} (рис. 4.5).

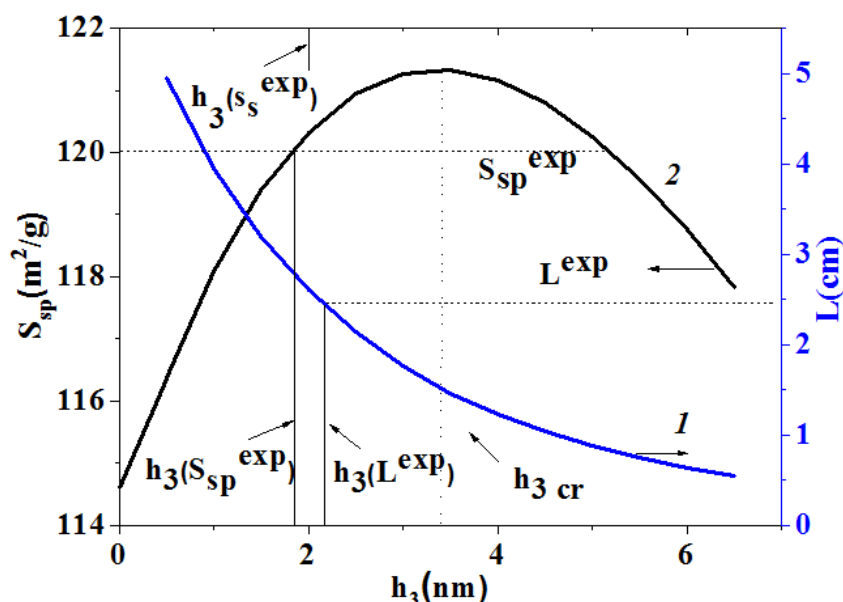


Рис. 4.5 – Розрахункові залежності: гіпсометричної висоти L (крива 1) та питомої поверхні S_{sp} C_3 (крива 2) від товщини h_3 шару ДР для модельної магнітної рідини типу MP_3 , у якої НК $Fe_3O_4/ГА/ДР/ол. Na/ПЕГ$ характеризується фіксованим розміром ядра та шарів гідроксиапатиту і комбінованого стабілізатора ($d_{НЧ Fe_3O_4} = 10,8$ нм, $h_2 = 3,5$ нм, $h_4 = 3,4$ нм)

Таким чином, використовуючи три незалежні експериментальні методи вимірювання величин σ_s , L , S_{sp} , отримано три значення товщини шару доксорубіцину h_3 в структурі нанокompозиту $Fe_3O_4/ГА/ДР$: 2,0 нм (таблиця 4.3), 2,2 нм (рис. 4.5, крива 1), 1,94 нм (рис. 4.5, крива 2), відповідно. Знайдені значення h_3 є досить близькими, що може свідчити про їх достовірність. Слід зазначити, що аналіз розмірів суперпарамагнітних наночастинок оксидів заліза, вкритих шаром карбоксидекстрану, що застосовуються в якості контрастних агентів у магнітно-резонансній томографії (комерційний продукт Resovist і SH

U555C) з використанням кривої намагнічування та зображень ансамблів частинок, отриманих методом просвічуючої електронної мікроскопії, виконано в [207, 231].

Висновки до розділу 4

Виготовлено та досліджено магнітні рідини, що містять МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$, стабілізовані олеатом натрію та поліетиленгліколем. Показано, що, використовуючи ансамбль носіїв Fe_3O_4 у якості суперпар амагнітного зонда, теорію парамагнетизму Ланжевена, значення густини складових нанокompозитів можна оцінити розмірні параметри ядра та оболонки поліфункціональних МН, що підтверджено незалежними вимірюваннями питомої площі поверхні наноструктур та кінетичної стійкості відповідних магнітних рідин. Отримані результати можуть бути корисними для розробки і оптимізації нових форм магнітокерованих лікарських засобів спрямованої доставки і адсорбентів на основі нанокompозитів типу суперпарамагнітне ядро-оболонка з багаторівневою наноархітектурою та для визначення і контролю розмірних параметрів її компонентів.

РОЗДІЛ V

АДСОРБЦІЯ ІОНІВ МЕТАЛІВ НА ПОВЕРХНІ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ

Нанохімічні процеси синтезу поліфункціональних нанокompatитів, модифікування поверхні наночастинок, вивчення адсорбційних властивостей магніточутливих матеріалів та використання магнітокерованих адсорбентів є одним із актуальних напрямків сучасної нанотехнології [232 – 234].

Іони важких металів залишаються одними з найнебезпечніших забруднювачів, а проблема їх вилучення не втрачає актуальності і потребує подальших досліджень. Сучасні літературні дані свідчать про перспективність застосування магнетиту та композитів на його основі як магніточутливих адсорбентів катіонів важких металів [235 – 239]. Такі композити, проявляючи високу сорбційну ємність, можуть керуватись магнітним полем, а стадія відокремлення відпрацьованого сорбенту може бути виконана методом магнітної сепарації [4, 10, 124].

Метою досліджень було вивчення адсорбційних властивостей щодо іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II) нанорозмірного магнетиту (Fe_3O_4), МН на його основі та встановлення перспективності використання досліджених наноструктур для технічних та екологічних застосувань.

Актуальність досліджень обумовлена зростаючою потребою в ефективних, поліфункціональних та економічних сорбційних матеріалах для вилучення забруднень навколишнього середовища, очистки води, утилізації відходів, створення новітніх матеріалів екотехнології.

Одержані результати мають певне теоретичне та практичне значення, оскільки можуть бути використані при розробці сорбційних матеріалів для ліквідації забруднень навколишнього середовища, створення новітніх засобів екотехнології.

5.1. Дослідження адсорбційних властивостей поверхні магніточутливих нанокмполітів щодо іонів металів в залежності від рН

Експериментальне дослідження направлене на оптимізацію умов адсбційного процесу. Дослідження залежності адсорбції від рН проводили у статичному режимі за кімнатної температури. Для створення відповідного рН середовища використовувались ацетатний та аміачний буфер, приготавлені згідно стандартних методик [241]. Використання ацетатно-аміачної суміші перешкоджає утворенню малорозчинних сполук іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II). Згідно з [242], за низьких концентрацій ($C_{Zn(II)} = 0,1$ моль/л) у розчинах до рН 7,5 Zn (II) перебуває лише в негідролізованій формі – Zn^{2+} . У випадку вищих значень рН зменшується частка Zn^{2+} , утворюються частково катіони $ZnOH^{+}$, і стрімко зростає частка нейтральної розчинної форми $Zn(OH)_2$. Зокрема, при рН 8,5 у розчині міститься 15% $ZnOH^{+}$, 40% $Zn(OH)_2$ і 45% Zn^{2+} . При рН 10 у розчині взагалі відсутні катіонні форми Zn(II), а існують лише нейтральна форма $Zn(OH)_2$ (95%) і 5% $Zn(OH)^{3-}$. Враховуючи використання при проведенні досліджень ацетатно-аміачного середовища, припускається перебування в розчині наступних форм іонів [243]: $[Zn(CH_3COO)_2(H_2O)_2]$, $[Zn(H_2O)_4]^{2+}$ при значенні рН = 2,5 в середовищі CH_3COOH , $[Zn(CH_3COO)_2(H_2O)_2]$ та $[Zn(H_2O)_4]^{2+}$ при рН = 5 в середовищі ацетатного буфера ($CH_3COONa + CH_3COOH$), в розчині солі $ZnCl_2$ без використання буфера – $[Zn(H_2O)_4]^{2+}$ та $[Zn(CH_3COO)_2(H_2O)_2]$, $[Zn(NH_3)_4]^{2+}$, $[Zn(NH_3)_2(CH_3COO)_2]$ при значеннях рН = 8 ($CH_3COOH + NH_4OH + NH_4Cl$), та $[Zn(NH_3)_4]^{2+}$ в середовищі аміачного буфера рН = 10.

Розподіл форм існування Cd(II) в залежності від рН середовища досліджено в [242]. За даними авторів аквакомплекси складу $[Cd(H_2O)_4]^{2+}$ зберігаються до величини рН = 8. Подальше підвищення рівня рН призводить до появи іонів $CdOH^{+}$, максимальний вміст при рН = 10 до 30 %, та зростанню частки $Cd(OH)_2$ до 70% (рН > 10), $Cd(OH)_3^{-}$ до 30% при рН > 11. Використання ацетатного та ацетатно-аміачного розчинів призводить до утворення ряду аніонних та катіонних форм іонів Cd(II): $[Cd(CH_3COO)_4]^{2-}$, $[Cd(H_2O)_4]^{2+}$ при значенні рН = 2,5 в середовищі CH_3COOH . $[Cd(CH_3COO)_4]^{2-}$, $[Cd(H_2O)_4]^{2+}$ при рН = 5 в середовищі

ацетатного буфера ($\text{CH}_3\text{COONa} + \text{CH}_3\text{COOH}$), $[\text{Cd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, $[\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_4]^{2-}$, $[\text{Cd}(\text{NH}_3)(\text{CH}_3\text{COO})_3] - \text{pH} = 8$ $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{NH}_4\text{OH} + \text{NH}_4\text{Cl}$, та $[\text{Cd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ в середовищі аміачного буфера – $\text{pH} = 10$ [243].

Особливістю процесів гідролізу солей $\text{Pb}(\text{II})$ є залежність складу продуктів та їх співвідношень від загальної концентрації солі [244]. При концентрації $\text{Pb}(\text{II})$ 10^{-9} М гідроліз відбувається з утворенням стійкої до значення $\text{pH} = 9$ форми PbOH^+ . Подальше підвищення рівня pH призводить до накопичення $\text{Pb}(\text{OH})_2$ та $\text{Pb}(\text{OH})_3^-$. Тригідроксокомплекс залишається єдиною формою знаходження $\text{Pb}(\text{II})$ при значенні $\text{pH} > 12$. При підвищенні загальної концентрації $\text{Pb}(\text{II})$ проявляється здатність до утворення багатоядерних гідроксокомплексів складу 3:3, 3:4, 3:5, 4:4, 6:8 (кількість атомів Pb : кількість гідроксильних груп). Так, при $C_{\text{Pb}(\text{II})} = 0,1$ моль/л значеннях $\text{pH} > 8$ до 90% складу припадає на комплекси $\text{Pb}_6(\text{OH})_8^{4+}$, загальна частка сполук $\text{Pb}_3(\text{OH})_4^{2+}$, $\text{Pb}_4(\text{OH})_4^{4+}$, $\text{Pb}(\text{OH})_2$, $\text{Pb}(\text{OH})_3^-$, $\text{Pb}(\text{OH})^+$ достатньо незначна. При подальшому підвищенні pH внаслідок амфотерності переважаючою формою залишається $\text{Pb}(\text{OH})_3^-$ [243]. В середовищі ацетатно-аміачної суміші припускається існування наступних комплексів $\text{Pb}(\text{II})$: $[\text{Pb}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, $[\text{Pb}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{COO})]$ при значенні $\text{pH}=2,5$ в середовищі CH_3COOH ; $[\text{Pb}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, $[\text{Pb}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{COO})]$ в середовищі ацетатного буфера при $\text{pH}=5$, $[\text{Pb}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $[\text{Pb}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CH}_3\text{COO})]$ при pH до 8 – в середовищі ацетатно-аміачної суміші $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{NH}_4\text{OH}$ [243].

5.1.1. Дослідження залежності адсорбційної активності щодо іонів $\text{Zn}(\text{II})$ від pH розчину

Аналіз результатів вказує, що для всіх поверхонь максимальні значення ємностей спостерігаються при значенні $\text{pH} > 7,0$. Для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ помітний зсув в область лужного середовища, а для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ діапазон pH розширений (7,0 – 9,0) (рис. 5.1).

5.1.2. Дослідження залежності адсорбційної активності щодо іонів Cd(II) від рН розчину

Для всіх поверхонь максимальні значення ємностей спостерігається при значенні $\text{pH} = 7,5$, а для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ при $\text{pH} = 7,1$. При зміщенні значення рН до кислого або лужного середовища спостерігається зменшення адсорбційної ємності (рис. 5.2).

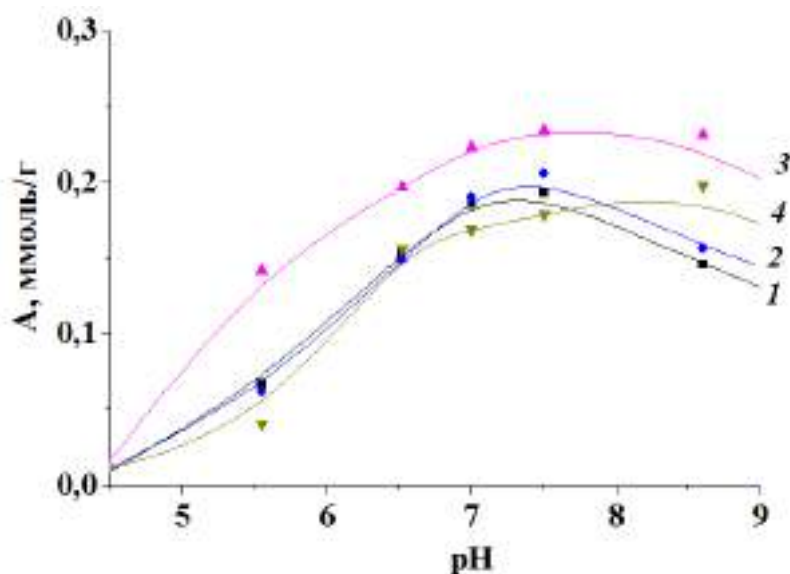


Рис. 5.1 – Залежність адсорбції іонів Zn(II) , на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4) від рН середовища

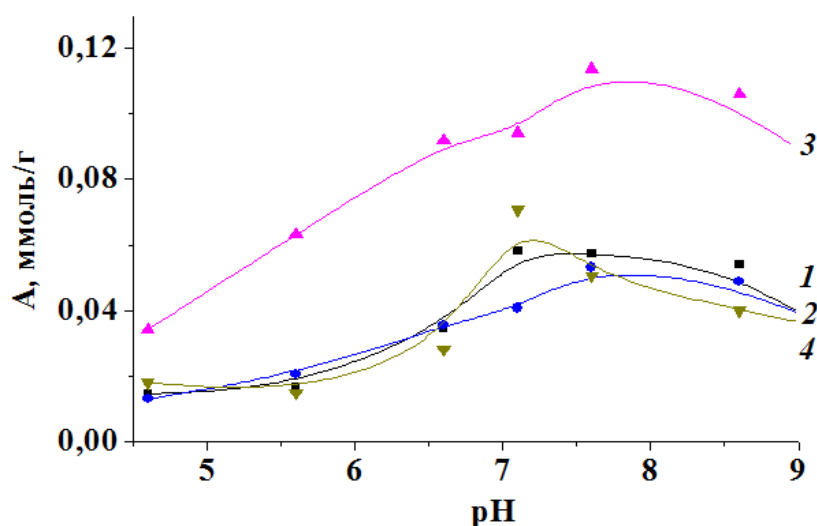


Рис. 5.2 – Залежність адсорбції іонів Cd(II) , на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4) від рН середовища

5.1.3. Дослідження залежності адсорбційної активності щодо іонів Pb(II) від рН розчину

Аналізуючи дані (рис. 5.3), можна прийти до висновку, що для поверхонь Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4) підвищення ступеня адсорбції та адсорбційної ємності спостерігається при значенні $\text{pH} = 7,1$, тоді як для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ спостерігається висока адсорбційна активність в широкому діапазоні значень pH .

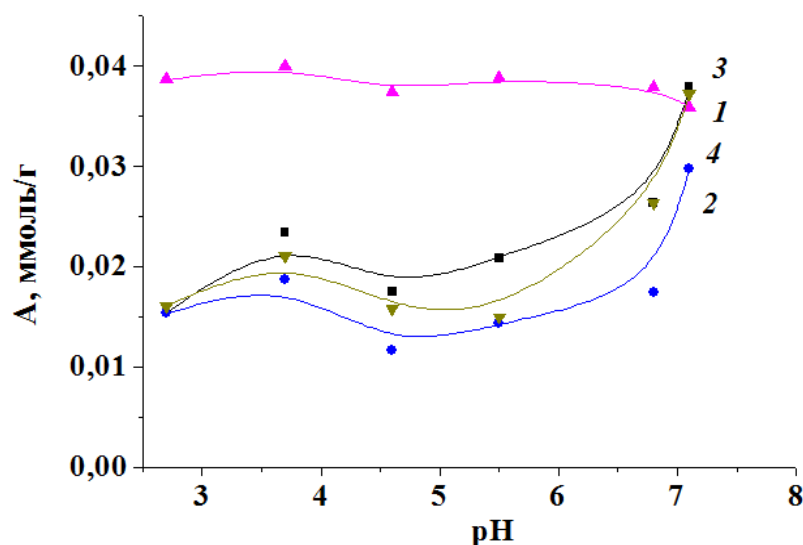


Рис. 5.3 – Залежність адсорбції іонів Pb(II), на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4) від pH середовища

Характер зміни адсорбційної активності МН в залежності від pH середовища можливо пояснити враховуючи кислотно-основні характеристики поверхні МН (значення $\text{pH}_{\text{ТНЗ}}$, наявність та активність різних кислотно-основних центрів), враховуючи можливі іонні форми металів, що перебувають в розчині за умов проведення дослідження. Так прояв максимальної адсорбційної активності МН при значеннях $\text{pH} 7,0 - 7,5$ щодо іонів Zn(II) , Cd(II) та Pb(II) відповідає не тільки уявленню про активні кислотно-основні центри поверхні, значення $\text{pH}_{\text{ТНЗ}}$ 6,8 для Fe_3O_4 , 4,2 для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, 4,02 для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, 5,9 для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (при значенні $\text{pH} > \text{pH}_{\text{ТНЗ}}$ поверхня набуває від'ємного заряду), а й корелює з наявністю катіонних та нейтральних комплексних іонів даних металів.

5.2. Дослідження кінетики адсорбції іонів металів на поверхні магніточутливих нанокompозитів

Експериментальні кінетичні криві адсорбції проаналізовано за допомогою кінетичних рівнянь та моделей, що враховують внесок хімічної реакції в адсорбційний процес [245]. Використано рівняння псевдопершого порядку (Лагенгрена)

$$\ln(A_p - A_t) = \ln A_p - k_1 t \quad (5.1)$$

та рівняння псевдодругого порядку

$$t/A_t = 1/k_2 A_p^2 + (1/A_p) t \quad (5.2)$$

де A_p – рівноважна адсорбція; A_t – адсорбція в момент часу t ; k_1 – константа швидкості адсорбції псевдопершого порядку; k_2 – константа швидкості адсорбції псевдодругого порядку; V_0 – початкова швидкість адсорбції. Початкову швидкість адсорбції V_0 (мг/ (г·хв)) для моделі псевдодругого порядку розраховували за формулою:

$$V_0 = k_2 A_p^2 \quad (5.3)$$

Параметри кінетичної моделі псевдопершого порядку отримані з лінійної графічної залежності, побудованої у координатах $\ln(A_p - A_t)$ від t . Для отримання параметрів кінетичної моделі псевдодругого порядку, побудована графічна залежність у координатах t/A від t . Вибір оптимальної моделі здійснено за допомогою програми Origin 8.0.

5.2.1. Дослідження кінетики адсорбції іонів Zn (II)

Проаналізувавши одержані результати (рис. 5.4), приходимо до висновку, що на поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ стан адсорбційної рівноваги з іонами Zn (II) досягається вже на перших хвилинах контакту поверхні. Для поверхні Fe_3O_4 та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ час контакту в межах 90 – 120 хвилин є оптимальним для максимального вилучення іонів Zn (II) з водних розчинів за даних умов. Суттєве збільшення показника A для поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ в інтервалі 30 – 150 хвилин без виходу на насичення свідчить про повільність процесів адсорбції на поверхні даного МН (рис. 5.4.).

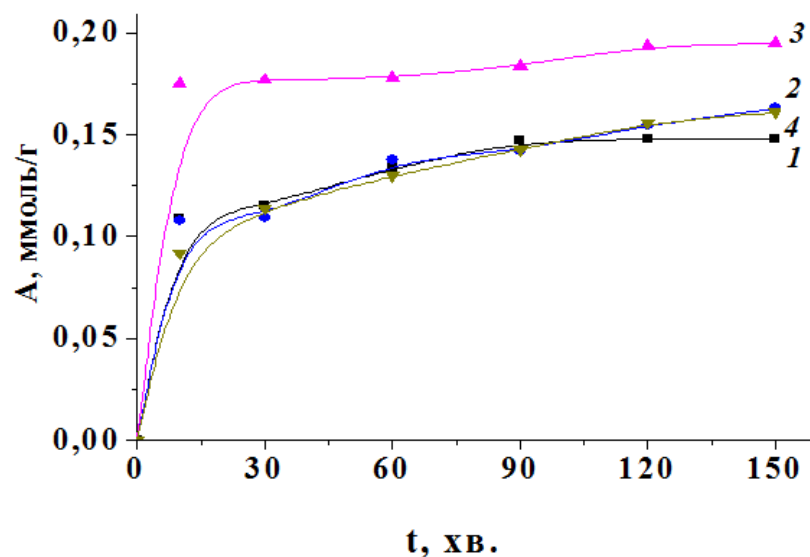


Рис. 5.4 – Кінетика адсорбції іонів Zn(II) на поверхнях Fe₃O₄ (1), Fe₃O₄/SiO₂ (2), Fe₃O₄/TiO₂ (3) та Fe₃O₄/Al₂O₃ (4)

Залежність ступеня вилучення (R , %) іонів Zn(II) від часу адсорбції наведено у табл. 5.1. Для описання кінетичних кривих побудовані та математично опрацьовані графічні залежності для розрахунків параметрів кінетичних моделей псевдопершого та псевдодругого порядку при адсорбції іонів Zn(II) на поверхні Fe₃O₄ та МН.

Таблиця 5.1

Ступінь вилучення іонів Zn(II) (R , %) на поверхні МН в залежності від часу адсорбції

МН	C ₀ , ммоль/л	R, %					
		10 хв	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв	150 хв
Fe ₃ O ₄	1,393	47,1	49,5	57,6	63,5	63,7	63,8
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	1,393	44,6	45,5	45,6	45,6	45,6	45,6
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	1,393	75,4	76,3	76,5	79,2	83,7	83,9
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	1,393	39,7	48,8	56,0	61,5	67,1	69,2

Розраховані параметри кінетичної моделі псевдодругого порядку наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Кінетичні характеристики адсорбції іонів Zn(II) на поверхні Fe₃O₄, МН Fe₃O₄/SiO₂, Fe₃O₄/TiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃

МН	Кінетична модель псевдодругого порядку					
	C ₀ , мг/л	A _{експ} , мг/г	k ₂ , г/(мг·хв)	A _{розра} , мг/г	V ₀ (мг/(г·хв))	R ²
Fe ₃ O ₄	91,07	9,68	0,021	9,96	2,02	0,9966
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	91,07	10,63	0,011	10,75	1,33	0,989
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	91,07	12,73	0,032	12,77	5,28	0,9981
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	91,07	10,51	0,01	10,76	1,169	0,9895

Прийнято, що модель коректно описує експериментальні дані, якщо величина коефіцієнту кореляції $R^2 \geq 0,95$. Ця умова виконується для кінетичної моделі псевдодругого порядку, що підтверджується теоретичними розрахунками адсорбційної ємності за рівнянням псевдодругого порядку, які співпадають з експериментально отриманими та існуванням в розчині двох іонних форм Zn(II).

5.2.2. Дослідження кінетики адсорбції іонів Cd(II)

Аналізуючи одержані результати щодо швидкості адсорбції іонів Cd(II) на поверхні досліджуваних зразків, зроблено наступні висновки: для нативного Fe₃O₄ та МН Fe₃O₄/TiO₂, Fe₃O₄/Al₂O₃ час контакту в межах 180 хвилин недостатній для встановлення адсорбційної рівноваги (рис. 5.5).

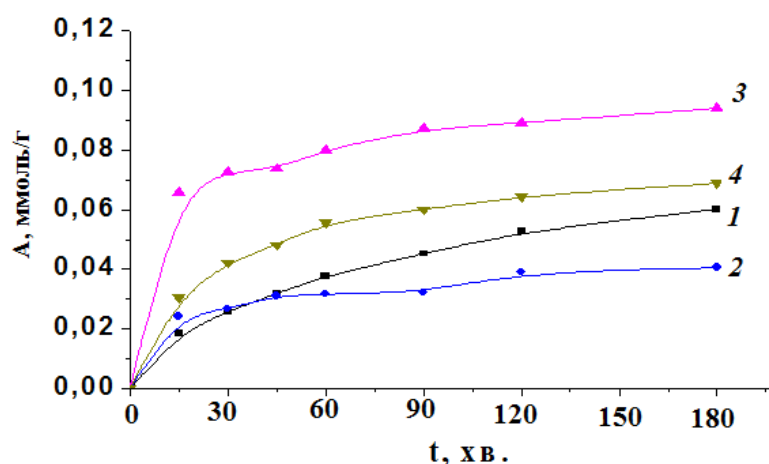


Рис. 5.5 – Кінетика адсорбції іонів Cd(II) на поверхнях Fe₃O₄ (1), Fe₃O₄/SiO₂ (2), Fe₃O₄/TiO₂ (3) та Fe₃O₄/Al₂O₃ (4)

Адсорбційне насичення поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ відбувається в інтервалі 90 – 120 хвилин. Така особливість, можливо, пов'язана не тільки з особливостями структури поверхні, а й з будовою та лабільністю комплексних іонів $\text{Cd}(\text{II})$.

Залежність ступеня вилучення (R , %) іонів $\text{Cd}(\text{II})$ від часу адсорбції надано у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Ступінь вилучення іонів $\text{Cd}(\text{II})$ (R , %) на поверхні МН в залежності від часу

МН	C_0 , ммоль/л	R , %						
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
Fe_3O_4	0,627	17,5	24,8	30,5	36,1	43,2	50,3	57,4
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	0,627	23,1	25,5	29,8	30,4	30,7	37,2	38,9
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	0,627	63,1	69,5	70,5	73,1	80,1	87,2	90,1
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	0,627	29,3	40,4	46,1	53,2	57,4	61,7	65,9

Розраховані параметри кінетичних моделей псевдопершого та псевдодругого порядку наведено в таблиці. 5.4.

Таблиця 5.4

Кінетичні характеристики адсорбції іонів $\text{Cd}(\text{II})$ на поверхні Fe_3O_4 та МН

МН	Кінетична модель псевдопершого порядку					
	C_0 , мг/л	$A_{\text{експ}}$, мг/г	k , г/(мг·хв)	$A_{\text{розрах}}$, мг/г	V_0 (мг/(г·хв))	R^2
Fe_3O_4	70,51	6,75	0,0164	6,40		0,9894
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	70,51	7,75	0,021	6,26		0,9826
Кінетична модель псевдодругого порядку						
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	70,51	4,57	0,016	4,71	0,3386	0,9799
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	70,51	10,58	0,01	10,84	1,158	0,9921
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	70,51	7,75	0,007	8,24	0,4379	0,9838

Опрацьовані графічні залежності для розрахунків параметрів кінетичних моделей псевдопершого та псевдодругого порядку при адсорбції іонів $\text{Cd}(\text{II})$ на поверхні Fe_3O_4 та МН дають можливість коректно описати експериментальні дані,

використовуючи модель псевдопершого порядку, для адсорбції іонів Cd(II) на поверхні Fe_3O_4 та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (величина коефіцієнту кореляції $R^2 > 0,95$). Кінетична модель псевдодругого порядку краще описує кінетику сорбції та підтверджується теоретичними розрахунками адсорбційної ємності для поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$. Для МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ можуть бути застосовані обидві кінетичні моделі.

5.2.3. Дослідження кінетики адсорбції іонів Pb(II)

Експериментальні данні свідчать, що модифікування поверхні магнетиту ТЕОС призводить до суттєвих змін в швидкості настання рівноваги (рис. 5.6).

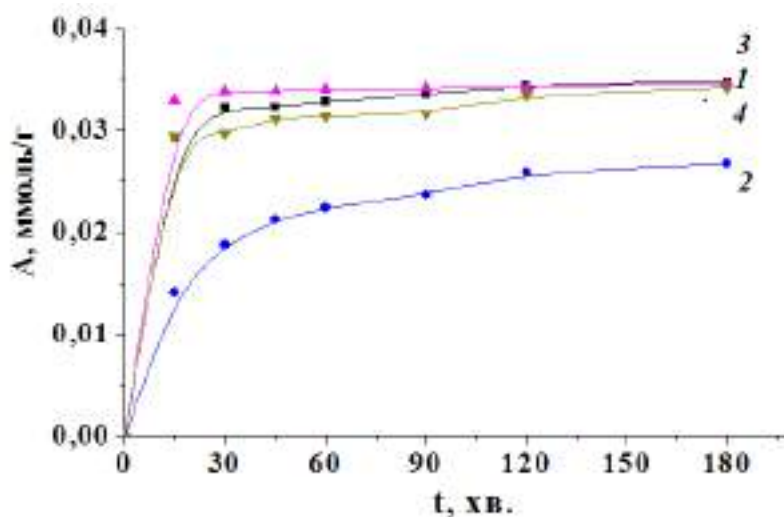


Рис. 5.6 – Кінетика адсорбції іонів Pb(II) на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Залежність ступеня вилучення (R , %) іонів Pb(II) від часу адсорбції надано у таблиці 5.5. Для немодифікованого Fe_3O_4 та МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ час настання рівноваги (адсорбування основної частини іонів Pb(II)) становить 40 – 80 хв. Для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ настання рівноваги відбувається за перші 10 – 30 хвилин, в той час, як для композиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ – в межах 60 – 120 хв.

Таблиця. 5.5

Ступінь вилучення іонів Pb(II) (R , %) на поверхні МН в залежності від часу адсорбції

МН	C_0 , ммоль/л	R , %						
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв	180 хв
Fe_3O_4	0,213	82,7	90,8	90,9	92,5	94,5	97,2	98,1
Fe_3O_4/SiO_2	0,213	39,8	53,0	59,9	63,1	66,8	72,9	75,3
Fe_3O_4/TiO_2	0,213	93,0	95,3	95,5	95,9	96,2	96,4	97,5
Fe_3O_4/Al_2O_3	0,213	82,9	83,7	87,8	88,5	89,2	94,3	96,2

При аналізі графічних залежностей для розрахунків параметрів кінетичних моделей псевдопершого та псевдодругого порядку при адсорбції іонів Pb(II) на поверхні Fe_3O_4 та МН Fe_3O_4/SiO_2 , Fe_3O_4/TiO_2 , Fe_3O_4/Al_2O_3 зроблено висновок: коректність використання кінетичної моделі псевдодругого порядку для описання кінетики адсорбції підтверджується математичною обробкою лінійних залежностей та подібністю експериментально отриманих та розрахованих величин A .

Розраховані параметри кінетичної моделі псевдодругого порядку наведено в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Кінетичні характеристики адсорбції іонів Pb(II) на поверхні Fe_3O_4 та МН

МН	Кінетична модель псевдодругого порядку					
	C_0 , мг/л	$A_{\text{експ}}$, мг/г	k_2 , г/(мг·хв)	$A_{\text{розн}}$, мг/г	V_0 (мг/(г·хв))	R^2
Fe_3O_4	41,11	7,21	0,051	7,26	2,67	0,99
Fe_3O_4/SiO_2	41,11	5,54	0,015	5,78	0,46	0,99
Fe_3O_4/TiO_2	41,11	7,16	0,195	7,16	10,06	0,99
Fe_3O_4/Al_2O_3	41,11	7,07	0,038	7,11	1,92	0,99

Згідно моделі псевдодругого порядку, лімітуючим чинником адсорбції є хімічна взаємодія між сорбентом та функціональними центрами сорбента в співвідношенні 1:1 [245, 246].

В результаті кінетичних досліджень процесів вилучення визначено час, необхідний для досягнення адсорбційної рівноваги "адсорбент – адсорбат". З точки зору реалізації процесу адсорбційного очищення, ефективний час досягнення максимально можливого ступеня адсорбції іонів Zn(II) для МН Fe₃O₄/SiO₂ та Fe₃O₄/TiO₂ не перевищує 30 хвилин, для нативного Fe₃O₄ – до 120, а для МН Fe₃O₄/Al₂O₃ – не менше 180 хвилин. Розраховані величини початкової швидкості адсорбції корелюють з експериментальними результатами. Адсорбція іонів Cd(II) найшвидше відбувається на поверхні МН Fe₃O₄/TiO₂ (підтверджено розрахованими значеннями V_0), для МН Fe₃O₄/SiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃ значення V_0 в 2,5 – 3 рази менше. Рівновага системи "адсорбент – адсорбат" при адсорбції іонів Pb(II), для досліджуваних МН, встановлюється за перших 15 – 30 хвилин для Fe₃O₄, Fe₃O₄/TiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃ та найповільніше для Fe₃O₄/SiO₂ (120 – 150 хвилин). Початкова швидкість, розрахована для Fe₃O₄/TiO₂, є найвищою для досліджених МН та іонів (таблиці 5.2, 5.4, 5.6).

Розраховані кінетичні характеристики відповідних моделей ($A_{розр}$, мг/г, V_0 (мг/(г·хв), R^2) узгоджуються з уявленням про наявність декількох іонних форм та хімічну взаємодію в системі "адсорбент – адсорбат".

5.3. Визначення сорбційної ємності магніточутливих нанокomпозитів щодо іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II)

За умови, що всі центри зв'язування є енергетично однорідними, відсутні латеральні взаємодії й утворюється лише мономолекулярний шар, то ізотерму адсорбції можна описати рівнянням ізотерми Ленгмюра:

$$A_p = QK_L C_p / (1 + K_L C_p) \quad (5.4)$$

або

$$A_p = C_p / (C_p / A_p + 1 / K_L A_\infty) \quad (5.5)$$

де Q – питома концентрація функціональних груп (мг/г), C_p – рівноважна концентрація йонів після адсорбції (мг/л); A_p – експериментальна кількість адсорбованих йонів (мг/г); A_∞ та K_L – константи Ленгмюра, що відносяться до адсорбційної ємності адсорбента (мг/г) та константи рівноваги процесу адсорбції (л/мг) відповідно.

Для встановлення відповідності експериментальних даних моделі використовують лінеаризоване рівняння Ленгмюра. Лінеаризацію можна провести декількома способами [199 - 200]. Для обрахунків використана лінійна форма:

$$1/C_p = 1/A_\infty K_L C_p + 1/A_\infty \quad (5.6)$$

Де C_p – рівноважна концентрація мг/л, A_∞ - максимальна ємність моношару, K_L – константа Ленгмюра.

Модель Ленгмюра вважається придатною до використання за умови лінійності залежності ($1/E$) від C_p в усьому інтервалі рівноважних концентрацій сорбату. У випадку нелінійної залежності ($1/E$) від C_p роблять припущення про наявність ефектів сумісної адсорбції (кооперативності) або енергетичної неоднорідності адсорбційних центрів, що зумовлює відхилення від моделі Ленгмюра. Зменшення спорідненості сорбату до сорбційних центрів проявляється в увігнутості вгору залежності ($1/E$) від C_p , а у випадку високої спорідненості сорбату до сорбційних центрів залежність ($1/E$) від C_p є увігнутою вниз. Відхилення характеру адсорбції від схеми Ленгмюра може бути зумовлене наявністю декількох типів центрів зв'язування, що характеризуються різними значеннями констант рівноваги (енергетична неоднорідність) та/або ефектів сумісної адсорбції. У випадку непридатності моделі Ленгмюра використано модель Фрейндліха, що описує ізотерму адсорбції на гетерогенній поверхні [200]:

$$A_p = K_\Phi C_p^{1/n} \quad (5.7),$$

та в лінійній формі

$$\ln A_p = \ln K_\Phi + 1/n \ln C_p \quad (5.8).$$

5.3.1. Визначення адсорбційної ємності щодо іонів Zn(II)

Ізотерми сорбції іонів Zn(II) на поверхні усіх композитів вказують, що зростання рівноважної концентрації іонів Zn(II) призводить до адсорбційного насичення поверхні адсорбентів.

Можна відзначити значну адсорбційну активність нанорозмірного немодифікованого магнетиту. Так, для Fe_3O_4 при 298 К $A_{\max} = 11,95$ мг/г (0,16 ммоль/г). Модифікування поверхні збільшує адсорбційну ємність (рис. 5.7). У нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ спостерігається $A_{\max} = 16,3$ мг/г (0,24 ммоль/г) без виходу на насичення в межах дослідних концентрацій. Високі показники, відносно Fe_3O_4 , виявляють поверхні НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (A_{\max} складає 13,01 мг/г, (0,198 ммоль/г)) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ ($A_{\max} = 12,62$ мг/г) (0,193 ммоль/г)) з виходом на насичення (рис. 5.7).

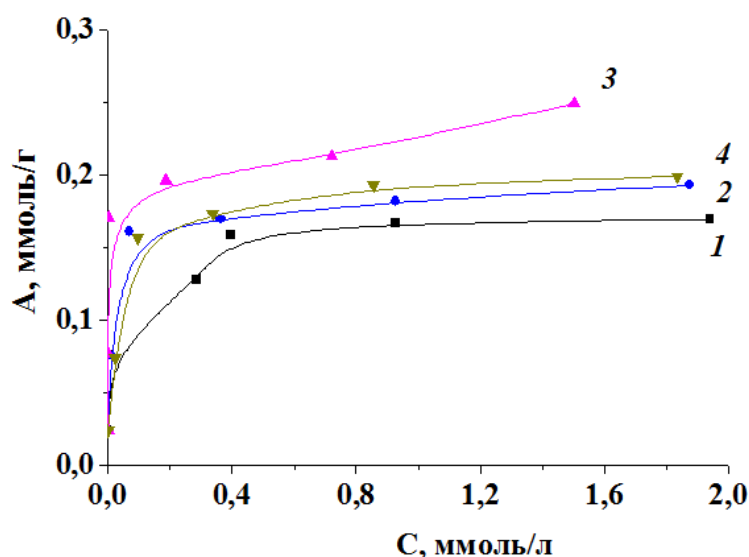


Рис. 5.7 – Ізотерми адсорбції іонів Zn(II) на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Така форма ізотерм може бути описана рівнянням Ленгмюра, яке справедливе для адсорбентів з енергетично еквівалентними адсорбційними центрами (рис. 5.7). Подібні ізотерми спостерігаються при значній енергії адсорбції, що характеризується високою спорідненістю адсорбату до поверхні адсорбенту, та в області низьких концентрацій можуть перетинатися з віссю ординат [199]. Для визначення придатності моделі Ленгмюра, при описанні

ізотерм адсорбції, були побудовані та математично опрацьовані лінійні залежності в координатах $(1/E)$ від C_p . Високі значення показника $R^2 > 0,95$ вказують на придатність даної моделі для коректного описання ізотерм адсорбції.

Отримані експериментальні дані сорбції іонів Zn(II) на поверхнях Fe₃O₄ та МН були проаналізовані з позиції відповідності рівнянням моделей ізотерм Ленгмюра та Фрейндліха (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Дані обрахунків констант за Ленгмюром та Фрейндліхом при адсорбції іонів Zn(II) з водних розчинів на поверхні МН

НК	C, ммоль/л		A, ммоль/г	Модель Ленгмюра			Модель Фрейндліха		
	C _o	C _p		A _∞ , ммоль/г	K _л , л/мг	R ²	K _ф	1/n	R ²
Fe ₃ O ₄	3,16	1,88	0,191	0,195	19,496	0,992	5,19	4,97	0,975
Fe ₃ O ₄ / SiO ₂	3,16	1,87	0,193	0,193	35,174	0,998	5,53	5,32	0,967
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	3,16	1,5	0,249	0,245	43,804	0,992	7,05	9,41	0,855
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	3,16	1,99	0,175	0,176	49,492	0,999	5,49	5,59	0,937

Обраховані параметри величин A_∞, констант та R² моделі Ленгмюра підтверджують мономолекулярний характер адсорбції іонів Zn(II) на енергетично еквівалентних сорбційних центрах поверхні НК.

Кількісною мірою спорідненості адсорбованого іона до поверхні МН є K_ф. На основі розрахованих значень K_ф сорбенти можна розмістити в наступний ряд по зменшенню спорідненості поверхні МН до іонів Zn(II) – Fe₃O₄/TiO₂ > Fe₃O₄/SiO₂ > Fe₃O₄/Al₂O₃ > Fe₃O₄. Параметр 1/n вказує на інтенсивність взаємодії адсорбент – адсорбат.

5.3.2. Визначення сорбційної ємності щодо іонів Cd(II)

На ізотермах адсорбції іонів Cd (II) спостерігається аналогічна тенденція з сорбцією іонів Zn(II). Модифікування поверхні збільшує адсорбційну ємність для МН Fe₃O₄/TiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃. Найвищі показники адсорбційної ємності

відзначаються на поверхні композиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, A_{max} дорівнює 26.5 мг/г (0,023 ммоль/г) без виходу на насичення в межах дослідних концентрацій (рис. 5.8).

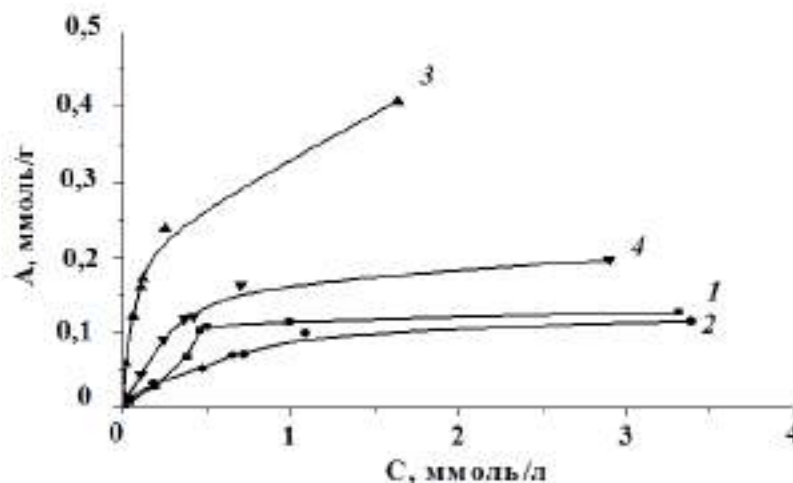


Рис. 5.8 – Ізотерми адсорбції іонів $\text{Cd}(\text{II})$ на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Високі показники виявила поверхня композиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, A_{max} складає 12,89 мг/г (0,11 ммоль/г) з виходом на насичення. Після модифікування магнетиту ТЕОС, адсорбційна ємність МН знижується (для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ $A_{\text{max}} = 7,55$ мг/г) (0,067 ммоль/г) (рис.5.8).

Для визначення придатності моделі Ленгмюра, при описанні ізотерм адсорбції, були побудовані та математично опрацьовані лінійні залежності в координатах $(1/E)$ від C_p . Високі значення показника $R^2 > 0,95$ для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ вказують на придатність даної моделі для коректного описання ізотерм сорбції. Для Fe_3O_4 на початковій ділянці спостерігаються позитивні та негативні ефекти, пов'язані з процесами сумісної адсорбції іонів розчину, наслідком яких є зниження значення R^2 до 0,939.

Отримані експериментальні дані були проаналізовані з позиції відповідності рівнянням моделей ізотерм Ленгмюра та Фрейндліха (таблиця 5.9)

На основі розрахованих значень K_ϕ адсорбенти можна розмістити в наступний ряд по зменшенню спорідненості поверхні МН до іонів $\text{Cd}(\text{II})$ – $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2 > \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3 > \text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2 > \text{Fe}_3\text{O}_4$.

Обраховані параметри величин A_{∞} , констант та R^2 моделі Ленгмюра підтверджують мономолекулярний характер адсорбції іонів Cd(II) на енергетично еквівалентних сорбційних центрах поверхні нативного Fe₃O₄, МН Fe₃O₄/TiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃. Для поверхні Fe₃O₄/SiO₂ процеси адсорбції краще описуються рівнянням Фрейндліха. На основі розрахованих значень K_f адсорбенти можна розмістити в наступний ряд по зменшенню спорідненості поверхні МН до іонів Cd(II) – Fe₃O₄/TiO₂ > Fe₃O₄/Al₂O₃ > Fe₃O₄/SiO₂ > Fe₃O₄.

Таблиця 5.9

Дані обрахунків констант за Ленгмюром та Фрейндліхом при адсорбції іонів Cd(II) з водних розчинів на поверхні МН

МН	C, ммоль/л		A, ммоль/г	Модель Ленгмюра			Модель Фрейндліха		
				A_{∞} , ммоль/г	K_L , л/мг	R^2	K_{ϕ}	$1/n$	R^2
	C_o	C_p							
Fe ₃ O ₄	2,38	1,93	0,074	0,085	4,12	0,950	0,495	1,599	0,880
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	2,38	1,97	0,067	0,074	3,82	0,970	0,551	1,870	0,983
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	2,38	0,95	0,237	0,261	9,66	0,994	2,25	1,50	0,895
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	2,38	1,69	0,115	0,126	5,62	0,982	1,06	1,82	0,935

5.3.3. Визначення сорбційної ємності щодо іонів Pb(II)

Аналіз ізотерм адсорбції іонів Pb(II) вказує на найвищу адсорбційну активність НК щодо цих іонів, порівнюючи з іонами Cd (II) та Zn(II).

В умовах дослідних концентрацій проявляють високі адсорбційні властивості немодифікований магнетит та поверхня Fe₃O₄/TiO₂ (рис. 5.9). Ізотерми адсорбції іонів Pb(II) на поверхні МН Fe₃O₄/TiO₂, вказують, що зростання рівноважної концентрації іонів не призводить до адсорбційного насичення поверхні ($A_{max} = 41,107$ мг/г) (0,198 ммоль/г).

Можна відзначити значну адсорбційну активність нанорозмірного немодифікованого магнетиту. Так, для Fe₃O₄ при 298 К $A_{max} = 31,47$ мг/г (0,152 ммоль/г). Модифікування поверхні призводить до зменшення адсорбційної ємності МН для Fe₃O₄/SiO₂ ($A_{max} = 19,83$ мг/г) (0,095 ммоль/г) та Fe₃O₄/Al₂O₃ (A_{max}

= 30,25 мг/г) (0,146 ммоль/г) (рис. 5.9). За даних умов проведення експерименту вихід на насичення спостерігається лише для МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$. Використання моделі Ленгмюра дає можливість визначити максимальну ємність при адсорбції за даних умов. Для визначення придатності моделі Ленгмюра, при описанні ізотерм адсорбції, були побудовані та математично опрацьовані лінійні залежності в координатах $(1/E)$ від C_p .

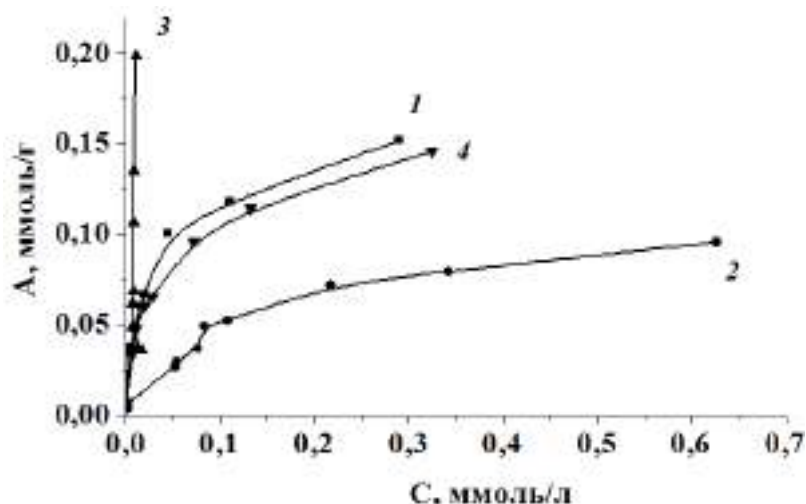


Рис. 5.9 – Ізотерми адсорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$ на поверхнях Fe_3O_4 (1), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4)

Значення показника $R^2 > 0,95$ для Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ вказують на придатність даної моделі для коректного описання ізотерм адсорбції.

Крива ізотерми адсорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$ на поверхні НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ не має лінійного вигляду в координатах $(1/E)$ від C_p .

Ізотерма адсорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$ (рис. 5.10, а) є кривою, що відповідає V типу за Браунером, та описує процес полімолекулярної адсорбції. Але лінеаризація кривої в координатах $C_{\text{рівн}} / A_{\text{рівн}} * (C_{\text{макс}} - C_{\text{рівн}})$ від $C_{\text{рівн}} / C_{\text{макс}}$ не дає лінійної залежності (рис. 5.10, б).

Враховуючи здатність до утворення багатоядерних гідроксокомплексів, ізотерму адсорбції $\text{Pb}(\text{II})$ на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ проаналізовано з позиції адсорбції низькомолекулярних полімерних сполук [247]. Побудовано залежності в координатах $1/A_p$ від $1/C_0$ та $A_p/A_{\text{макс}}$ від $1/C_0$ (рис. 5.11, а, б), які показали

можливість застосування моделі Ленгмюра для опису адсорбції низькомолекулярних іонних форм Pb(II) на поверхні Fe₃O₄/TiO₂.

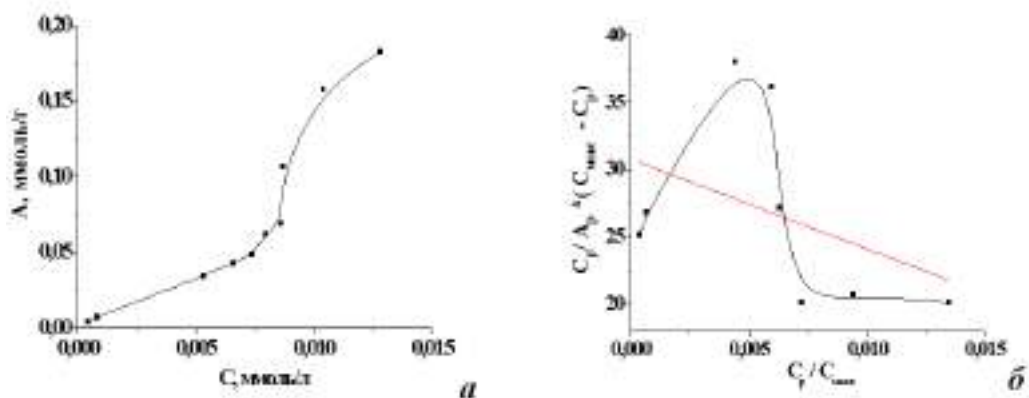


Рис. 5.10 – Ізотерми адсорбції іонів Pb(II) на поверхні Fe₃O₄/TiO₂ (а) та в лінійних координатах полімолекулярної адсорбції (б)

Розташування точок біля осі ординат в координатах A_p/A_{max} від $1/C_0$ пояснюється високою концентрацією іонів Pb(II) (рис. 5.11, б). Достатньо задовільне віднесення експериментальних даних з моделлю Фрейндліха пояснюється існуванням в розчині поліядерних утворень, які виступають як самостійні кінетичні та структурні одиниці (рис. 5.11, в).

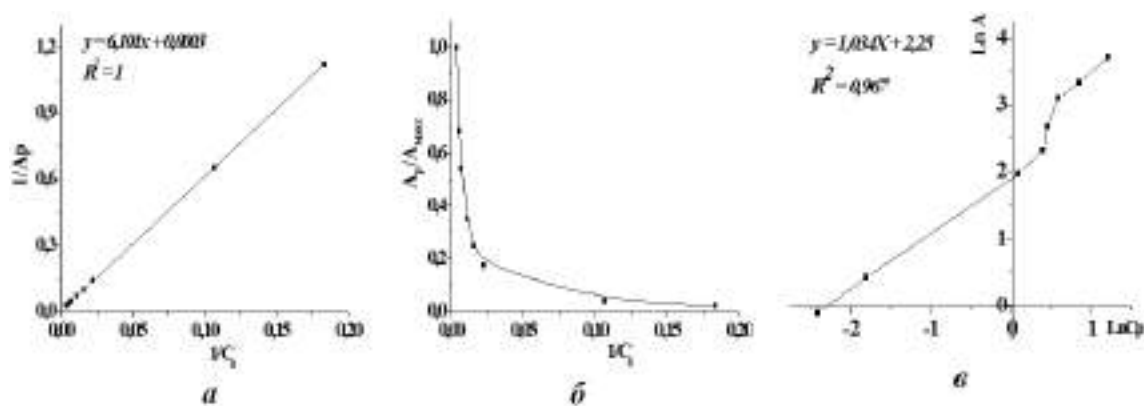


Рис. 5.11 – Ізотерма адсорбції іонів Pb(II) на поверхні Fe₃O₄/TiO₂ в лінійних координатах моделі Ленгмюра для полімерних сполук (а, б) та Фрейндліха (в)

Таким чином, можливо зробити припущення про утворення в розчині або біля поверхні МН (адсорбційний та дифузні шари – за теорією ПЕШ) поліядерних

комплексів Pb(II), що може пояснити високі показники адсорбційної ємності МН Fe₃O₄/TiO₂.

Отримані експериментальні дані були проаналізовані з позиції відповідності рівнянням моделей ізотерм Ленгмюра та Фрейндліха (таблиця 5.11). Обраховані параметри величин A_{max} , констант та R^2 моделі Ленгмюра підтверджують мономолекулярний характер адсорбції іонів Pb(II) на енергетично еквівалентних сорбційних центрах поверхні нативного Fe₃O₄ та Fe₃O₄/Al₂O₃. Для поверхні Fe₃O₄/SiO₂ процеси адсорбції краще описуються рівнянням Фрейндліха. Кількісною мірою спорідненості адсорбованого іона до поверхні є K_f . На основі розрахованих значень K_f сорбенти можна розмістити в наступний ряд по зменшенню спорідненості поверхні МН до іонів Pb(II) – Fe₃O₄/TiO₂ > Fe₃O₄ > Fe₃O₄/Al₂O₃ > Fe₃O₄/SiO₂. Значення K_L , що характеризує енергію адсорбційного процесу надає можливість зробити висновок, зокрема, про стійкість комплексів, що утворені за рахунок координації електронодонорних функціональних груп поверхні та вільних орбіталей іона металу. За розрахованими значеннями K_L стійкість комплексів МН – іони Pb(II) зменшується в ряду Fe₃O₄ > Fe₃O₄/Al₂O₃ > Fe₃O₄/SiO₂.

Таблиця 5.11

Дані обрахунків констант за Ленгмюром та Фрейндліхом при адсорбції іонів Pb(II) з водних розчинів на поверхні МН

НК	C, ммоль/л		A, ммоль/г	Модель Ленгмюра			Модель Фрейндліха		
				A_{∞} , ммоль/г	K_L , л/мг	R^2	K_{ϕ}	$1/n$	R^2
	C_o	C_p							
Fe ₃ O ₄	1,2	0,29	0,15	0,158	45,58	0,990	5,19	1,84	0,918
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	1,2	0,62	0,095	0,107	9,94	0,953	1,73	1,870	0,977
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	1,2	0,016	0,198				9,53	0,96	0,968
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	1,2	0,32	0,145	0,152	38,53	0,981	4,90	2,0	0,963

З кривих ізотерм були обчислені значення A , мг/г (за іонами Zn (II), Cd(II), Pb(II)), коефіцієнти розподілу (E , мл/г) та ступінь вилучення (R , %) наноструктур з різною хімічною природою поверхні.

У таблиці 5.13 надані максимальні значення A в межах дослідних концентрацій, та відповідні їй значення E та R . Умови проведення досліджень: ($C_{0 \text{ Zn(II)}} = 206$ мг/л (3,15 ммоль/г); $C_{0 \text{ Cd(II)}} = 267$ мг/л (2,37 ммоль/л); $C_{0 \text{ Pb(II)}} = 249$ мг/л, $g = 30$ мг, $V = 5$ мл).

Таблиця 5.13

Адсорбційні характеристики синтезованих МН з різною хімічною природою поверхні щодо іонів Zn(II), Cd(II), Pb(II)

МН	A , ммоль/г			E , мл/г			$R\%$		
	Zn(II)	Cd(II)	Pb(II)	Zn(II)	Cd(II)	Pb(II)	Zn(II)	Cd(II)	Pb(II)
Fe₃O₄	0,191	0,074	0,151	101,7	38,5	523,8	40,40	18,77	75,86
Fe₃O₄/SiO₂	0,193	0,066	0,095	102,9	34,1	152,7	40,70	16,96	47,82
Fe₃O₄/TiO₂	0,249	0,236	0,198	165,9	67,9	18108	52,5	59,90	99,09
Fe₃O₄/Al₂O₃	0,175	0,114	0,145	88,46	67,9	448,6	37,09	28,95	72,91

5.4. Дослідження методом ІЧ-спектроскопії поверхні магніточутливих нанокompозитів після адсорбції іонів Zn(II), Cd(II) та Pb(II)

На рис. 5.12 (а – г) зображено ІЧ-спектри вихідних МН (1) та МН після сорбції іонів Zn(II) (2). За даними [248] ІЧ-досліджень для аміаката цинку притаманні максимуми, що відповідають при 3350 - валентним асиметричним, при 1600 – виродженим деформаційним, при 1300 симетричним деформаційним та при 790, 683 см^{-1} – маятниковим коливанням координованої NH_3 групи та відповідно Н – N – Н зв'язкам в ній.

Результати досліджень [249] ІЧ-спектрів ацетатних форм Zn(II) інтерпретують максимуми при 1561 см^{-1} як асиметричні, а при 1469 та 1424 см^{-1} як симетричні валентні коливання групи С – О. Валентним коливанням зв'язків С – С відповідає максимум при 962 см^{-1} , а максимум при 2874, 2944, 2963 см^{-1} відповідає асиметричним валентним коливанням С – Н. Деформаційні коливання метильної групи проявляються при 1110, 1055, 1026, 962 см^{-1} . При аналізі ІЧ-

спектрів МН після адсорбції іонів Zn(II) з'являються максимуми, що обумовлені асиметричними при 1390 см^{-1} та симетричними при 1531 см^{-1} коливаннями іонізованих карбоксильних груп COO^- .

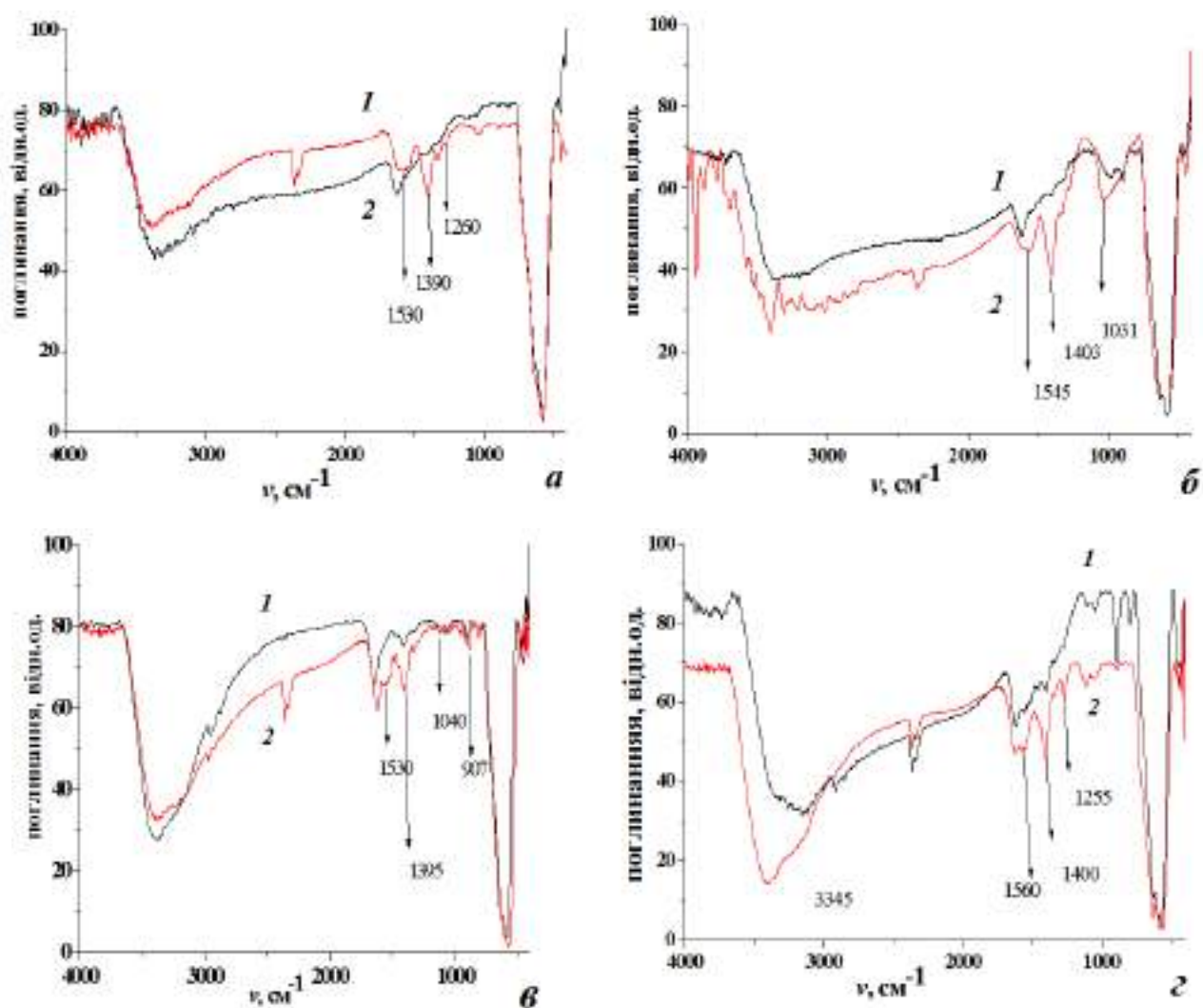


Рис. 5.12 – ІЧ-спектри Fe_3O_4 (а), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (б), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (в) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (г) до (1) та після (2) адсорбції іонів Zn(II)

Наявність цих максимумів свідчить про наявність у фазі сорбента комплексів з різним ступенем іонності зв'язку $\text{Zn} - \text{O}$. Максимуми при $2872 - 2960\text{ см}^{-1}$, що присутні в спектрі МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ після адсорбції іонів Zn(II) , характерні для валентних коливань зв'язків $\text{C} - \text{H}$ в $-\text{CH}_3$ групі, що також підтверджує наявність ацетат-іона в складі адсорбованої сполуки.

За даними [249], максимуми при 907 та 1040 см^{-1} належать валентним коливанням групи $\text{C} - \text{O}$ ацетат-іона, координованого при атомі Zn . Відсутність

максимумів, що відповідають коливанням зв'язків Н – N – Н, свідчить про відсутність на поверхні МН аміачних або змішаних комплексів Zn(II) на поверхні Fe₃O₄ та МН Fe₃O₄/SiO₂, Fe₃O₄/TiO₂. Максимуми, що відповідають коливанням зв'язків в координованих молекулах аміака, фіксуються на поверхні НК Fe₃O₄/Al₂O₃ в діапазоні 1255 (Н – N – Н) та асиметричні для NH₃ при 3345 см⁻¹. Наявність на поверхні МН аміногруп, можливо, пов'язана з взаємодією поверхні Al₂O₃ з складовими ацетатно-аміачної буферної системи.

Результати дослідження ІЧ спектрів поверхні МН після адсорбції іонів Cd(II) представлені на рис. 5.13(*a – z*) (спектри вихідних МН (1) та МН після адсорбції іонів Cd(II) (2)).

За даними [248], для аміаката кадмію притаманні максимуми, що відповідають при 3390 см⁻¹ - валентним асиметричним, валентним симетричним – 3143 см⁻¹, при 1570 см⁻¹ - виродженим деформаційним, при 1277 см⁻¹ симетричним деформаційним, при 1115 та 760 см⁻¹ – коливанням координованої NH₃ групи та відповідно Н–N– Н зв'язкам в ній. Результати досліджень ацетатних форм Cd(II) інтерпретують максимуми при 1588 см⁻¹ як асиметричні, а при 1445 см⁻¹ – як симетричні валентні коливання групи С – О. Валентним коливанням зв'язків С – С відповідає максимум при 930, 1020, 1052 см⁻¹, а максимум при 2952, 3020 см⁻¹, відповідає асиметричним валентним коливанням С – Н. Деформаційні коливання метильної групи проявляються при 1126, 1155, 1188, 1305 см⁻¹. На ІЧ-спектрах МН після адсорбції іонів Cd(II) з'являються максимуми, які можуть бути інтерпретовані наступним чином: при 1030 см⁻¹ коливання зв'язків С – С, при 1540 - 1600 см⁻¹ як асиметричні, при 1390 - 1400 см⁻¹ як симетричні валентні коливання групи С – О, та 1260 см⁻¹ як симетричні деформаційні коливання координованої NH₃ групи. В спектрі Fe₃O₄/TiO₂ з'являється максимум при 3150 см⁻¹, який може бути віднесено до валентних симетричних коливань в координованій NH₃ групі.

Результати дослідження ІЧ-спектрів поверхні МН після адсорбції іонів Pb(II) представлені на рис. 5.14(*a – z*) (спектри вихідних МН (1) та МН після адсорбції іонів іонів Pb(II) (2)). Наявність в ІЧ спектрах основних максимумів, що відповідають координованим ацетат – іонам, підтверджує перебування іонів Pb(II)

за умов експерименту саме у вигляді ацетатних форм та їх адсорбцію на поверхні МН.

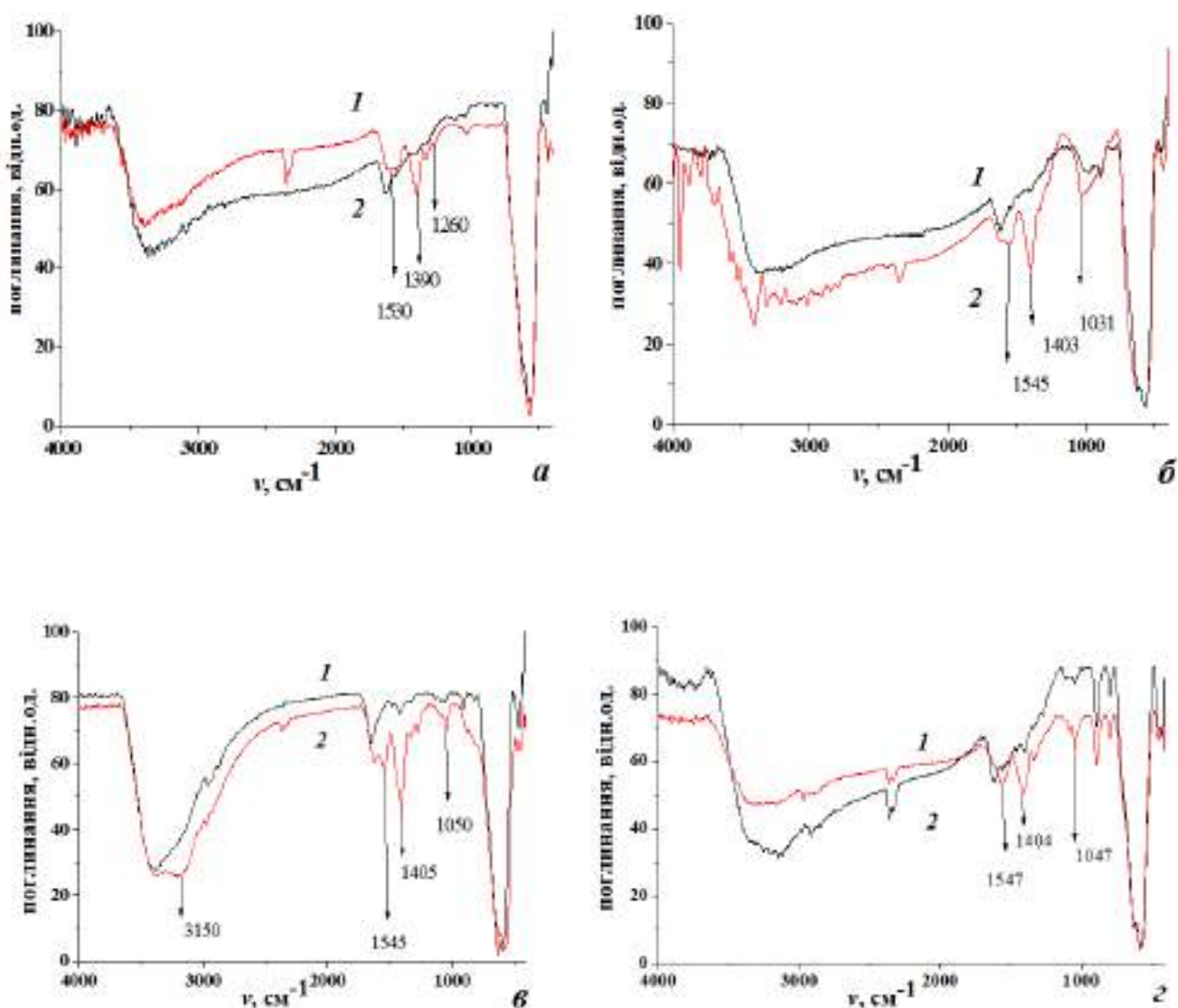


Рис. 5.13 – ІЧ-спектри Fe_3O_4 (а), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (б), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (в) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (г) до (1) та після (2) адсорбції іонів $\text{Cd}(\text{II})$

Результати дослідження ІЧ-спектрів поверхні МН після адсорбції іонів $\text{Me}(\text{II})$ свідчать про адсорбцію ацетатних форм іонів на поверхні МН.

5.5. Дослідження процесів десорбції іонів $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$ та $\text{Pb}(\text{II})$ з поверхні магніточутливих нанокмполімерів

Кінетику десорбції іонів $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$ та $\text{Pb}(\text{II})$ з поверхні МН досліджували на зразках, котрі були отримані при побудові ізотерм.

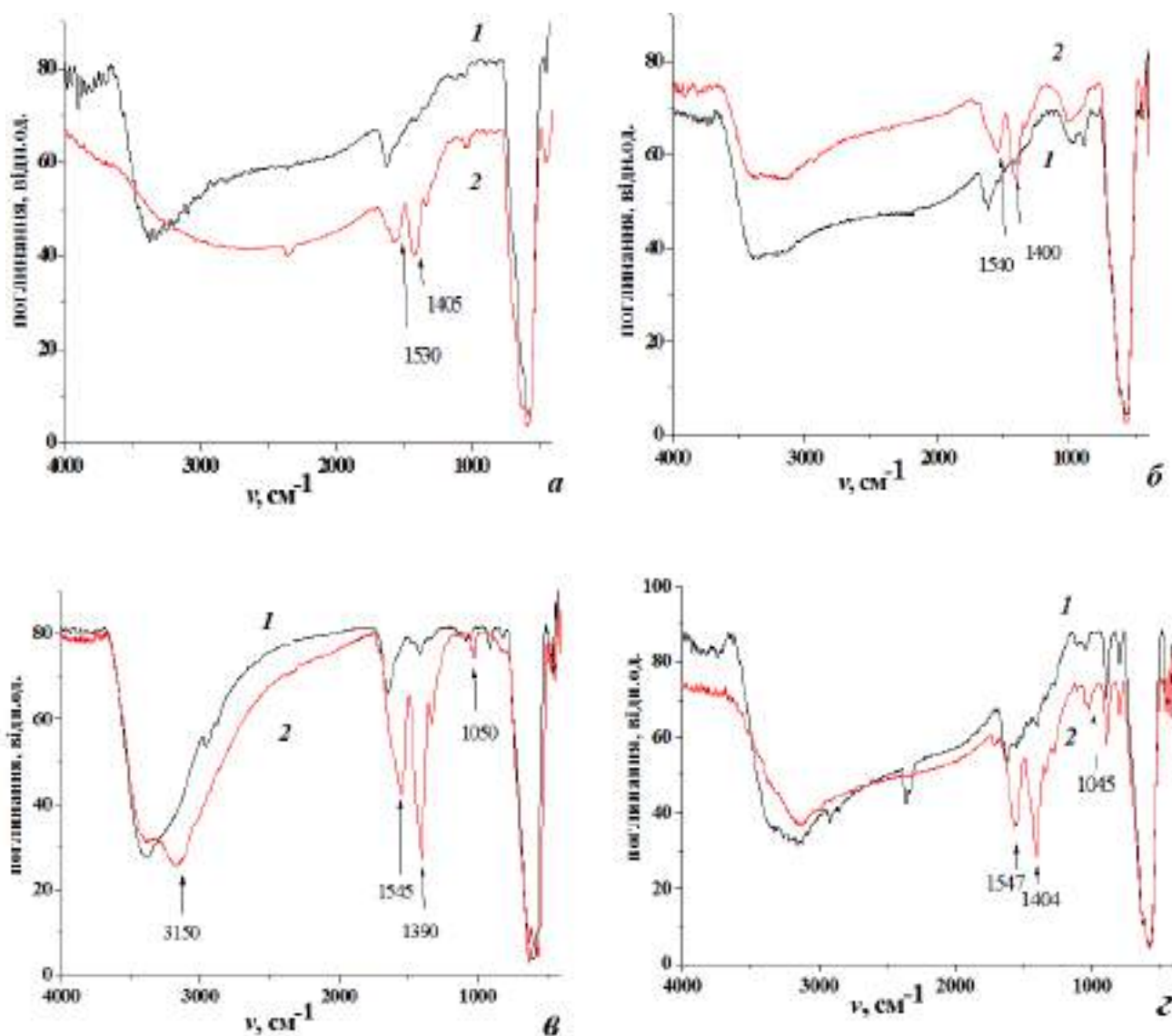


Рис. 5.14 – ІЧ-спектри Fe_3O_4 (а), МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (б), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (в) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (г) до (1) та після (2) адсорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$

5.5.1. Дослідження процесів десорбції іонів $\text{Zn}(\text{II})$

Результати дослідження залежності десорбції іонів $\text{Zn}(\text{II})$ ($R_D\%$, мг/г) від часу та відсоток десорбованої речовини (R_D , %) надані на рис. 5.15 та в таблиці 5.14. Експериментальні залежності десорбції від часу вказують на те, що вивільнення іонів $\text{Zn}(\text{II})$ з поверхні МН відбувається плавно протягом всього часового інтервалу. Така особливість, можливо, пов'язана з низькою стійкістю сорбованої ацететної форми $\text{Zn}(\text{II})$, при пересольватації якої відбувається руйнування зв'язків поверхні МН та іонів $\text{Zn}(\text{II})$.

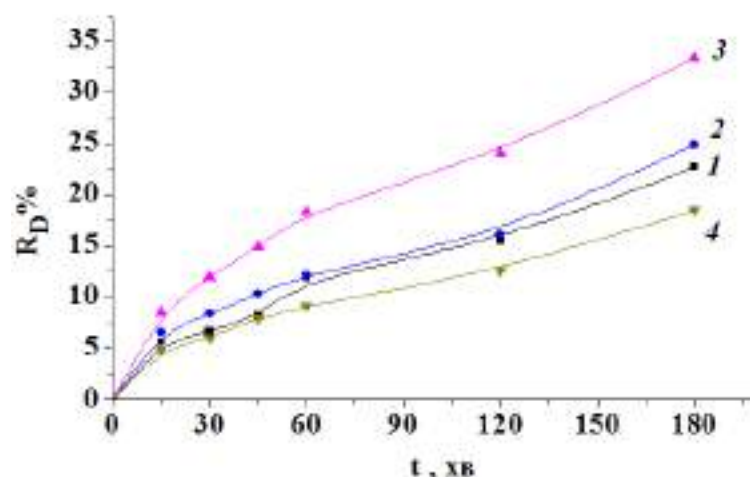


Рис. 5.15 – Залежність $R_D\%$ (десорбції) іонів $Zn(II)$ з поверхні НК Fe_3O_4 (1), МН Fe_3O_4/SiO_2 (2), Fe_3O_4/TiO_2 (3) та Fe_3O_4/Al_2O_3 (4) від часу

Таблиця 5.14

Залежність десорбції іонів $Zn(II)$ ($R_D\%$) з поверхонь МН від часу

МН	$R, \%$	$R_D, \%$					
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	120 хв	180 хв
Fe_3O_4	73,46	5,59	6,61	8,13	11,88	15,43	22,65
Fe_3O_4/SiO_2	75,63	6,53	8,35	10,28	12,23	16,06	24,85
Fe_3O_4/TiO_2	87,42	8,53	11,98	14,90	18,33	24,02	33,27
Fe_3O_4/Al_2O_3	67,53	4,85	6,02	7,91	9,15	12,59	18,48

5.5.2. Дослідження процесів десорбції іонів $Cd(II)$

Експериментальні залежності десорбції іонів $Cd(II)$ з поверхні МН представлені на рис. 5.16 та в таблиці 5.15. За перші 60 хвилин контакту з поверхні МН десорбція практично не відбувається ($R_D\%$ - в межах 0,5%). Так, мінімальна кількість іонів $Cd(II)$ до 0,11%, згідно експериментальних залежностей, десорбується з поверхні Fe_3O_4/TiO_2 в інтервалі 30 хвилин. За максимальний досліджений час контакту 150 хвилин, з поверхні МН десорбується від 1,39% іонів $Cd(II)$ для Fe_3O_4/SiO_2 ; 1,82% з поверхні Fe_3O_4/Al_2O_3 і до 2,44% для Fe_3O_4/TiO_2 . Тенденція до збільшення десорбованого $Cd(II)$ з часом характерна і для Fe_3O_4 , з поверхні якого десорбується до 2,11% іонів $Cd(II)$.

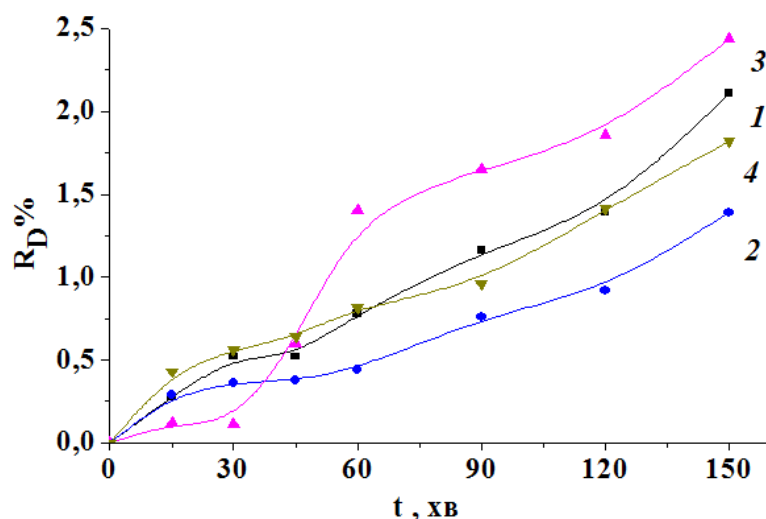


Рис. 5.16 – Залежність $R_D\%$ (десорбції) іонів Cd(II) з поверхні НК Fe₃O₄ (1), НК Fe₃O₄/SiO₂ (2), Fe₃O₄/TiO₂ (3) та Fe₃O₄/Al₂O₃ (4) від часу

Таблиця 5.15

Залежність десорбції іонів Cd(II) (R_D %) з поверхонь МН від часу

НК	$R, \%$	$R_D, \%$						
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	90 хв	120 хв	150 хв
Fe ₃ O ₄	24,69	0,28	0,52	0,58	0,78	1,16	1,19	2,11
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	20,34	0,29	0,36	0,38	0,44	0,76	0,92	1,39
Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	62,51	0,10	0,11	0,61	1,41	1,65	1,86	2,44
Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃	31,25	0,43	0,56	0,64	0,82	0,96	1,41	1,82

Особливості процесу десорбції, можливо, пов'язані з достатньо високою стійкістю утворених комплексів Cd(II) та міцністю зв'язків з поверхнею МН.

5.5.3. Дослідження процесів десорбції іонів Pb(II)

Криві десорбції та процент десорбованих іонів Pb(II) представлені на рис. 5.17. та в таблиці 5.16. Особливістю процесів десорбції є низький % десорбованих іонів Pb(II), зважаючи на високі показники R. З поверхні Fe₃O₄ десорбовано максимальну кількість іонів Pb(II) вже на 30 хвилині. Десорбція з поверхні НК Fe₃O₄/SiO₂ практично починається лише через 45 хвилин контакту та характеризується мінімальним процентом (0,1%) десорбованих іонів. Для

поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ кількість десорбованої речовини поступово збільшується з часом.

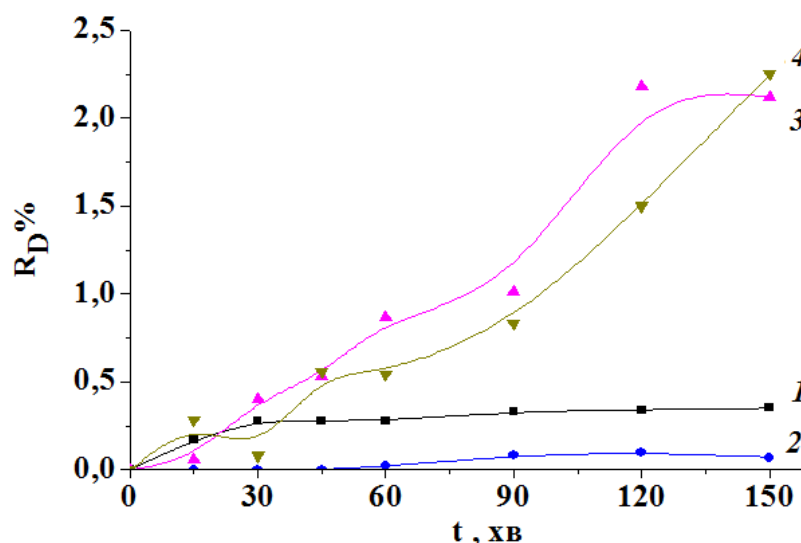


Рис. 5.17 – Залежність $R_D\%$ (десорбції) іонів $\text{Pb}(\text{II})$ з поверхні Fe_3O_4 (1), МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ (2), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ (3) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ (4) від часу

Таблиця 5.16

Залежність десорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$ (R_D %) з поверхонь МН від часу

НК	$R, \%$	$R_D, \%$					
		15 хв	30 хв	45 хв	60 хв	120 хв	180 хв
Fe_3O_4	95,5	0,17	0,28	0,28	0,33	0,34	0,35
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$	77,9	0	0	0,02	0,08	0,09	0,1
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$	97,9	0,06	0,4	0,53	0,87	1,01	2,12
$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$	94,9	0,08	0,1	0,54	0,83	1,5	2,25

Висновки до розділу 5

Досліджено залежності адсорбційної активності поверхні Fe_3O_4 та МН складу $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ щодо іонів $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$ та $\text{Pb}(\text{II})$ від рН середовища. Вважаючи ймовірним наявність нейтральних та катіонних комплексів при оптимальних значеннях рН (7 – 8) та кислотний характер поверхні, можна вважати, що виникнення хімічних зв'язків на поверхні МН відбувається за механізмом комплексоутворення. Досліджено кінетику процесу адсорбції іонів $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Cd}(\text{II})$ та $\text{Pb}(\text{II})$ для всіх синтезованих зразків. Розраховано початкову швидкість адсорбції на поверхні Fe_3O_4 та МН. Адекватно описує

кінетику адсорбції на поверхні МН кінетична модель псевдодругого порядку, що узгоджується з одночасним існуванням в розчинах декількох іонних форм та відповідними розрахунками.

Досліджено процеси адсорбції іонів $Zn(II)$, $Cd(II)$ та $Pb(II)$ магніточутливими НК. Обраховані параметри величин A_{∞} , констант та R^2 підтверджують мономолекулярний характер сорбції. Характер процесів десорбції вказує на значну частку ковалентної взаємодії між поверхнею МН та іонами Me.

За результататами дослідження десорбції іони $Me(II)$, в залежності від міцності утворених зв'язків та стійкості утворених на поверхні комплексів, можуть бути розміщені в порядку $Zn(II) < Cd(II) < Pb(II)$. Аналіз ІЧ спектрів МН після адсорбції іонів $Me(II)$ підтверджує адсорбцію ацетатних комплексів.

РОЗДІЛ VI

АДСОРБЦІЙНА АКТИВНІСТЬ МАГНІТОЧУТЛИВИХ НАНОКОМПОЗИТІВ В СЕРЕДОВИЩІ ПЛАЗМИ КРОВІ ЛЮДИНИ

Поверхнева модифікація НЧ, що перешкоджає адсорбції білкових речовин, є загальним принципом функціоналізації для забезпечення цільового ефекту МН [249 - 251].

Актуальність дослідження обумовлена необхідністю одержання нанокompatитних матеріалів біологічного призначення, дослідження їх функціонування в біологічних рідинах, а також зростаючою потребою в ефективних, поліфункціональних сорбційних матеріалах для розділення біологічних речовин, вилучення іонів важких металів, серед яких іони Pb(II), залишаються одними з найбільш небезпечних, оскільки є високотоксичними навіть за низьких концентрацій.

Тому об'єктом досліджень стали нанокompatити на основі магнетиту, їх адсорбційна активність щодо білкових речовин та іонів Pb(II), в середовищі плазми крові. Імітація *in vivo* умов проведеного дослідження є важливою складовою з'ясування загальної картини взаємодії МН з компонентами біологічних рідин. Вибір ДМФА та ДМСО в якості розчинників обумовлений використанням даних речовин в біо-медичній практиці: здатності ними змінювати проникність мембран клітин, стабілізувати білки та уповільнювати процес згортання крові. Стабілізатор ПЕГ утворює на поверхні МН оболонку, що запобігає агрегації частинок та адсорбції білкових речовин крові [4].

6.1. Адсорбція альбуміну

Вибір альбуміну в якості об'єкта обумовлений, по-перше, тим що його вміст в білковій фракції крові становить 55 – 65%, по-друге – його здатністю до зв'язування катіонів важких металів та важливою участю в проходженні процесів життєдіяльності організму людини.

На основі одержаних даних вивчення залежності адсорбції альбуміну поверхнею МН від складу стабілізуючої суміші та типу поверхні були розраховані показники: R , A , E (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1

Адсорбційна активність поверхонь синтезованих МН щодо альбуміну

Дисперсійне середовище	Fe_3O_4			$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$			$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$			$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$		
	A	E	R	A	E	R	A	E	R	A	E	R
МН+ФР	0,04	0,2	0,12	0	0	0	19,2	166	49,9	10,2	60,5	26,6
МН+ДМФА	7	37,1	18,2	8,9	50,6	23,3	21,1	203	55	6,3	33,2	16,6
МН +ДМФА +ПЕГ	7	37	18,2	7,6	41,6	19,9	19,2	166	49,9	7	37,3	18,3
МН+ДМСО	6,4	36,2	17,8	0,6	3	1,78	8,9	55,5	25	2,5	12,8	7,14
МН +ДМСО +ПЕГ	1,2	6,1	3,57	2,5	12,8	7,14	15,3	124	42,8	2,5	12,8	7,14

Як свідчать одержані результати щодо іммобілізаційної активності поверхні МН по відношенню до альбуміну, відмічається різна активність поверхні МН. При використанні фізрозчину для розчинення Fe_3O_4 спостерігається мінімальна іммобілізація альбуміну на поверхні МН. Використання ДМФА та ДМСО призводить до зростання активності поверхні Fe_3O_4 : ступінь вилучення 18% для МН+ДМФА+ПЕГ, а у випадку використання ДМСО (МН+ДМСО+ПЕГ) спостерігається зменшення іммобілізаційної активності ($R=3,57\%$).

Поверхня $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ характеризується значно більшою здатністю до іммобілізації при використанні ДМФА та стабілізуючої суміші ДМФА+ПЕГ (R до 23,33%). Стабілізуюча суміш ДМСО+ПЕГ також не перешкоджає іммобілізації імальбуміну на поверхні МН. Поверхня $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ у фізіологічному розчині не іммобілізує альбумін, а використання як розчинника ДМСО призводить лише до незначного зв'язування альбуміну на поверхні МН.

На відмінну від інших, поверхня $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ характеризується високим показником ступеня вилучення альбуміну до 55% при використанні як розчинника ДМФА та 25% при використанні ДМСО. Стабілізуючі суміші перешкоджають зв'язуванню альбуміну лише в незначній мірі. Достатньо стабільні результати отримано для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ при використанні як розчинника ДМСО та стабілізуючої суміші ДМСО+ПЕГ – $R = 7.1\%$. Поверхня $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ як у фізрозчині ($R = 26,64\%$), так і в розчині ДМФА та стабілізуючої суміші ДМФА+ПЕГ іммобілізує значні кількості альбуміну ($R = 18\%$).

Проаналізувавши ступінь іммобілізації альбуміну на поверхні МН, приходимо до висновку: використання фізрозчину як розчинника сприяє найменшій іммобілізації альбуміну на поверхні Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$. Використання розчину ДМФА та стабілізуючої суміші ДМФА+ПЕГ призводить до зростання іммобілізації альбумінів на всіх МН. Найбільше дана тенденція проявляється для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$. Дещо нижчі результати спостерігаються при використанні в якості розчинника ДМСО (особливо, для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$), а стабілізація поверхні ПЕГ зменшує іммобілізацію альбуміну на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ до 7%.

Особливістю структури альбуміну є переважаюча кількість кислих амінокислот в структурі ($\text{pH}_{\text{ІЕТ}}$ альбуміну 4,7). Відповідно до такої структурної особливості при фізіологічному значенні рН молекула набуває негативного заряду за рахунок депротонізації карбоксильних груп. Враховуючи близькі значення $\text{pH}_{\text{ІІТ}}$ поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та альбуміну можливо пояснити відсутність іон – іонної адсорбційної взаємодії в середовищі фізіологічного розчину, а гідрофільний характер поверхні заперечує гідрофобні взаємодії з зміною структури білкової молекули. Для МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ характерний більш сильний прояв кислотних властивостей ($\text{pH}_{\text{ІІТ}} = 4,0$), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ характеризується більш основною природою ($\text{pH}_{\text{ІІТ}} = 5,9$), що і обумовлює можливості іон – іонних взаємодій, а гідрофобний характер поверхні та використання ПЕГ в якості стабілізатора

створює передумови взаємодії з зміною структури альбуміну. При використанні в якості апротонних розчинників ДМСО та ДМФА, які є комплексоутворюючими агентами, зміни адсорбційних характеристик, ймовірніше за все, можуть бути пояснені з врахуванням процесів комплексоутворення та констант стійкості всіх утворених комплексних сполук.

6.2. Дослідження взаємодії з білковими речовинами плазми крові людини

Плазму крові людини отримують, відокремлюючи від крові за допомогою центрифугування суспендовані клітинні елементи. Вона являє собою прозору в'язку світло-жовту рідину. На частку розчинних речовин плазми припадає близько 10% (маса / об'єм), з них ~7% білки, ~0,9% неорганічні солі; іншу частину складають різні небілкові органічні сполуки.

Білки плазми крові характеризуються різними специфічними функціями і властивостями, їх поділяють на три основні групи [252]: альбуміни, глобуліни та фібриноген. Альбуміни складають більше половини всіх білків плазми, синтезуються в печінці. Вони обумовлюють колоїдно-осмотичний тиск крові, виконують роль транспортних білків для багатьох речовин, включаючи гормони, жирні кислоти, а також токсини і ліки. Глобуліни – неоднорідна група білків, у якій виділяють α -, β -, γ - фракції. До останнього відносяться імуноглобуліни, чи антитіла – елементи імунної системи. Фібриноген – розчинна форма фібрину – фібрилярного білка плазми крові, який утворює волокна при підвищенні згортання крові (наприклад, при утворенні тромбу). Синтезується фібриноген у печінці. Згортання крові захищає організм від крововтрати в разі випадкового пошкодження судин [253]. Альбумінова фракція складає до 65% білкової фракції крові. Інша частина приходить на глобулінову фракцію. Тому дослідження адсорбції білкових речовин з плазми крові поверхнею МН дає більш повну картину взаємодії поверхні МН різних типів за даних умов експерименту (таблиця 6.2). Так, для Fe_3O_4 у випадку використання фізіологічного розчину, в якості

розчинника, адсорбція білкових речовин збільшується до 8,7%. Використання розчинника ДМФА та стабілізація ПЕГ призводить до збільшення R до 26,13%. При використанні ДМСО та стабілізуючої суміші ДМСО+ПЕГ, навпаки, відбувається суттєве зменшення зв'язування МН з білковим компонентом плазми для МН складу Fe_3O_4 та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$. Дана тенденція спостерігається для ДМСО та стабілізуючої суміші з ПЕГ для всіх МН. Дещо нижчі показники ступеня вилучення білкових речовин з плазми крові спостерігаються для поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$: зниження R до 11,11% для ДМСО та 23,5 – 28,26% для інших систем. Використання фізрозчину та стабілізуючої суміші характеризується незначними змінами адсорбції білкових речовин на $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$. В середовищі фізіологічного розчину, найменша адсорбційна активність до білкових речовин спостерігається для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$. Використання стабілізуючої суміші ДМСО+ПЕГ та ДМСО в якості розчинника для МН складу Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ зменшує показник адсорбції білкових речовин плазми крові. Поверхня $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ характеризується високими адсорбційними показниками щодо білкових речовин.

Таблиця 6.2

Адсорбційна активність поверхонь синтезованих МН щодо білкових речовин плазми крові людини

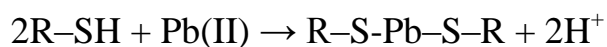
Дисперсійне середовище	Fe_3O_4			$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$			$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$			$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$		
	A	E	R	A	E	R	A	E	R	A	E	R
МН+ФР	5,12	15,8	8,7	15,3	58,8	26,1	14	52,3	23,9	12,8	46,3	21,7
МН +ДМФА+ ПЕГ	15,4	58,9	26,1	16,6	65,6	28,2	16	65,6	28,2	14,1	52,3	23,9
МН +ДМСО	1,28	4,76	2,78	1,47	5,55	3,15	5,1	20,8	11,1	9,15	41,2	19,5
МН+ДМСО+ ПЕГ	0,0	0,0	0,0	0,6	2,29	1,23	10	51,2	23,5	7,09	32,4	16,7

Збільшення показника R білкових речовин для всіх МН, при використанні в якості розчинника фізіологічного розчину, може бути пояснено з врахуванням кислотно – основних характеристик білкових речовин плазми крові та МН (утворення іон – іонних пар, гідрофобних взаємодій), а зміни адсорбційної активності при використанні ДМСО, ДМФА та ПЕГ, можливо процесами конкуруючої, сумісної адсорбції та здатності до гідрофобних взаємодій.

6.3. Адсорбція іонів Pb(II) з плазми крові людини

Сполуки важких металів залишаються одними з найнебезпечніших забруднювачів, а проблема їх вилучення не втрачає актуальності і потребує подальших досліджень. Сучасні літературні дані свідчать про перспективність застосування магнетиту та композитів на його основі як магніточутливих адсорбентів катіонів важких металів [4, 10, 124, 234 – 237, 239, 240].

Такі композити, проявляючи високу адсорбційну ємність, можуть керуватись магнітним полем, а стадія відокремлення відпрацьованого адсорбенту може бути виконана методом магнітної сепарації [4, 10, 124]. Вважається, що іони Pb(II), які надійшли до організму, через кров розподіляються між внутрішніми органами і тканинами в залежності від інтенсивності кровообігу в них та тропності до металу [254]. В організмі свинець перебуває у токсикологічно нерівноцінних фракціях — обмінній (в крові) та стабільній (в скелеті). В крові свинець циркулює у вигляді високодисперсного колоїду фосфатів та альбумінатів свинцю, які утворюються в результаті його взаємодії з неорганічними фосфатами та сульфуровмісними білками плазми та еритроцитів крові (гемоглобін зв'язує до 99% свинцю) [255]. Взаємодіючи з білковими речовинами, іони Pb(II) проявляють себе як тіолова отрута, зв'язуючись з тіольними групами за схемою:



Свинець депонується переважно в кістках, у печінці та нирках, в кістковому депо може зберігатися багато років. Механізм його токсичної дії пов'язаний з

блокуванням тілових ферментів, взаємодією з карбоксильними і фосфатними групами біополімерів, нуклеотидами. Свинець гальмує вихід кальцію з клітин, токсично діє на нирки, пригнічує активність імунної системи. Аналіз можливих механізмів транспорту іонів Pb(II) через мембрану до гепатоцитів свідчить, що вони проникають до цих клітин шляхом ендоцитозу та дифузії. Час напіввиведення Pb з крові та з тканин внутрішніх органів становить 20 – 40 днів [255].

Науково обгрунтовані підходи до вторинної медико-біологічної профілактики інкорпорації свинцю в організмі та процесу детоксикації організму від свинцю повинні включати заходи, які спрямовані на ефективну нейтралізацію іонів цього металу у біологічних середовищах для попередження їхнього зв'язування з відповідними органічними лігандами та інтенсифікацію виведення з організму. Надзвичайно важливим є забезпечення, після зв'язування іонів Pb(II), інтенсивного їхнього виведення з організму фізіологічними шляхами і недопущення переносу в інші органи [256, 257].

Враховуючи високу токсичність іонів Pb(II) на організм людини та здатність альбуміну зв'язувати катіони токсичних металів, досліджено вилучення даних іонів з плазми крові людини з метою з'ясування можливості екстракорпоральної очистки плазми крові та препаратів крові від іонів Pb(II) (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

Адсорбційна активність (R, %) поверхонь МН щодо іонів Pb(II)

Дисперсійне середовище	Fe ₃ O ₄	Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃
МН+ФР	99,82	94,07	52,91	95,02
МН+ДМФА	89,97	95,82	98,77	92,64
МН+ДМФА+ПЕГ	88,73	99,84	97,22	71,41
МН+ДМСО	81,82	94,32	84,47	63,83
МН+ДМСО+ПЕГ	97,48	93,37	77,08	60,61

Порівнюючи отримані результати адсорбційної активності МН складу Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ щодо іонів $\text{Pb}(\text{II})$ з плазми крові, можна відмітити, що для поверхні Fe_3O_4 оптимальними умовами адсорбції є використання фізрозчину – $R = 99,8\%$. Використання ДМФА, ДМФА+ПЕГ та ДМСО– дають дещо гірші результати R в межах 81 – 89,9%. Для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ високі показники R (в межах 93,3 – 99,84%) спостерігаються незалежно від складу розчинника та наявності стабілізатора. Для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ використання фізрозчину та розчину ДМСО як розчинників та стабілізуючої суміші ДМСО+ПЕГ значно погіршує адсорбцію $\text{Pb}(\text{II})$ з плазми крові. Адсорбційне вилучення з показником R 97,2 – 98,7% спостерігається лише при використанні ДМФА та стабілізуючої суміші ДМФА+ПЕГ.

Використання фізрозчину та ДМФА не перешкоджає адсорбції $\text{Pb}(\text{II})$ на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ ($R = 92,6 – 95,02\%$). Утворення оболонки з ПЕГ на поверхні МН перешкоджає адсорбції білкових речовин (мінімальні показники R), але й перешкоджає адсорбції зв'язаних з білковими речовинами іонів $\text{Pb}(\text{II})$ ($R = 60,6 – 71,4\%$), або утворені комплекси з білковими речовинами значно стійкіші за комплекси з поверхнею $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$.

6.4. Визначення концентрації загального білка в плазмі крові після адсорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$

Визначивши зміну концентрації білкових речовин плазми крові до та після адсорбції іонів $\text{Pb}(\text{II})$, можна зробити припущення про міцність утворених комплексів даних іонів з білковими речовинами плазми крові людини та активними центрами на поверхні МН, що дає можливість прогнозувати вилучення іонів без змін білкового складу крові, що є надзвичайно важливим для підтримання гомеостазу та подальшого перебування МН у фізіологічному середовищі (Табл. 6.4). Порівнюючи ступінь вилучення білкових речовин поверхнею МН з плазми крові та ступінь вилучення іонів $\text{Pb}(\text{II})$, можна зробити

припущення про залежність стійкості комплексів Pb(II) з білковими речовинами та комплексів Pb(II), утворених на поверхні МН у випадку Fe₃O₄/TiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃.

Таблиця 6.4

Вилучення білкових речовин плазми крові (R, %) при адсорбції іонів Pb(II) на поверхнях МН

Дисперсійне середовище	Fe ₃ O ₄	Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	Fe ₃ O ₄ /TiO ₂	Fe ₃ O ₄ /Al ₂ O ₃
МН	19,57	17,39	17,39	26,09
МН+ДМФА+ПЕГ	23,91	17,39	26,09	28,26
МН+ДМСО	2,78	0	11,11	0
МН+ДМСО+ПЕГ	0	0	23,53	0

Найкращі показники вилучення іонів Pb(II) з плазми крові, незалежно від розчинника та стабілізуючої суміші, належать МН складу Fe₃O₄/SiO₂ (R = 93,3 – 99,8%) та Fe₃O₄ (R = 80 – 99%). Вилучення іонів Pb(II) поверхнями Fe₃O₄/TiO₂ та Fe₃O₄/Al₂O₃ залежить від типу розчинника та наявності стабілізатора ПЕГ. Досліджено зміни концентрації білкових речовин плазми крові після адсорбції іонів Pb(II). Для Fe₃O₄ при використанні фізрозчину як розчинника показник R загального білка з плазми крові становить 19,57%, що значно вище за попередньо отримані результати. Можливим припущенням для пояснення такої зміни є адсорбція хелатних комплексів білкових речовин з іонами Pb(II), що утворюються. При використанні стабілізуючої суміші ДМСО+ПЕГ адсорбція білкових речовин поверхнею Fe₃O₄ не відбувається, при використанні ДМСО спостерігається адсорбція білкових речовин з показником R = 2,78%. При адсорбції іонів Pb(II) з плазми крові на поверхні Fe₃O₄/SiO₂ при використанні фізрозчину та стабілізуючої суміші ДМФА+ПЕГ, спостерігається адсорбція білкових речовин плазми крові в межах 17,39%. Застосування ДМСО та суміші ДМСО+ПЕГ перешкоджає адсорбції білкових речовин на поверхні даного типу МН. Дана тенденція характерна і для поверхні Fe₃O₄/Al₂O₃. Для поверхні

$\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ характерні стійкі показники R білкових речовин незалежно від розчинників та стабілізатора в межах 11,1 – 26,09%. Найнижчі показники R білкових речовин на поверхні МН спостерігається при використанні ДМСО як розчинника та стабілізуючої суміші ДМСО+ПЕГ, що повністю збігається з попередніми результатами досліджень індивідуальної адсорбції білкових речовин з плазми крові та альбуміна.

6.5. Адсорбція Са

В плазмі крові Са перебуває в трьох формах: в комплексах з органічними та неорганічними кислотами (близько 6 %), зв'язаний з білками (в основному з альбумінами) та в іонізованій формі. На комплекси з білками та іонізовану форму припадає практично по 40 – 47%, що відповідає концентрації Са 40 – 60 мг/л. Загальна концентрація Са в плазмі крові становить в середньому 2 – 3 ммоль/л (80 – 120 мг/л). Для оцінки здатності МН адсорбувати Са з водних розчинів та плазми крові проведено дослідження залежності адсорбції на поверхні композитів від розчинників та стабілізатора (рис 6.1).

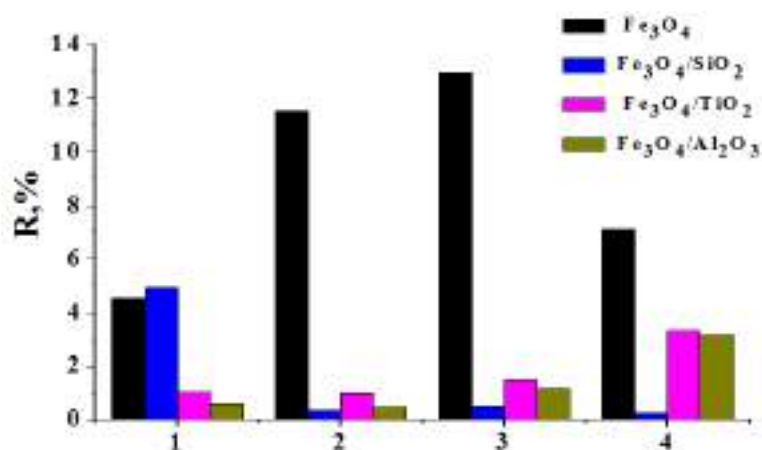


Рис.6.1. Залежність адсорбції Са на поверхні МН від розчинників та стабілізатора: водний розчин Са(II) (1), МН+ФР (2), МН+ДМСО (3) та МН+ДМСО+ПЕГ (4)

Одержані результати свідчать про низьку адсорбційну активність МН щодо Са. Найвищі показники ступеня вилучення притаманні Fe_3O_4 до 13%. Слід зауважити, що Fe_3O_4 має низькі показники у водному середовищі та при стабілізації його поверхні ПЕГ. Стабілізація та використання ДМСО дозволяє знизити показник R для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$. Для $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ не відбувається суттєвих змін в порівнянні з водним розчином. Можна припустити, що адсорбція Са не чинить конкуруючого впливу на адсорбцію іонів Pb(II) з плазми крові людини.

Висновки до розділу 6

Експериментально доведено: синтезовані МН здатні до селективного видалення іонів важких Ме з складних біологічних середовищ (наприклад, з плазми крові людини). Доведено можливість запобігання опсонізації МН, використанні стабілізуючих речовини (ДМСО та ПЕГ 2000). Встановлено здатність МН до вилучення іонів Pb(II) з плазми крові людини в дозах, що викликають не тільки ознаки гострого та хронічного отруєння, а й сублетальні та летальні дози за достатньо короткий термін – 20 хвилин. Стабілізація МН ПЕГ не перешкоджає, а застосування в якості розчинника ДМСО сприяє вилученню іонів Pb(II) з плазми крові людини. Найменшою адсорбційною активністю щодо білкових речовин плазми крові характеризуються Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$. Враховуючи низьку адсорбційну активність МН щодо різних форм Са, можна зробити припущення про відсутність конкуруючого впливу на адсорбцію іонів Pb(II) , що має важливе значення в процесах збереження гомеостазу.

Синтезовані композити Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ можуть бути використані для видалення іонів Me(II) з біологічних рідин, а їх магнітні властивості дозволяють застосувати принципи магнітної сепарації, що спрощує технологію розділення та видалення речовини, що може мати важливе значення при розробці методів екстракорпоральної детоксикації організму.

ВИСНОВКИ

1. Вперше на обґрунтування концепції багаторівневих нанокompозитів з функціями нанороботів досліджено адсорбцію лікарських препаратів *цис*-дихлордіамінплатини та доксорубіцину магніточутливими наноструктурами з різною хімічною природою поверхні: Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$. Найвища адсорбційна ємність щодо *цис*-дихлордіамінплатини ($A = 53$ мг/г) спостерігається у МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ ($R = 72\%$). Найвищі адсорбційні параметри щодо доксорубіцину спостерігаються у МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ ($A = 103$ мг/г, $R = 59\%$).

2. Синтезовано магніточутливі нанокompозити типу "ядро-оболонка" на основі однодоменного магнетиту (Fe_3O_4 , ядро), оболонка яких складається з шарів гідроксиapatиту (ГА) та цитотоксичного препарату ДР. Вивчено процеси адсорбції ДР з фізіологічного розчину. В межах дослідних концентрацій ($C_0 = 0,01 - 1,05$ мг/мл) адсорбційне насичення поверхні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ не досягалось, форма ізотерми характерна для полімолекулярної адсорбції. Виявлено, що час встановлення адсорбційної рівноваги не залежить від вихідної концентрації ДР. Вивчено процеси десорбції ДР у середовище фізіологічної рідини та *in vitro* показано збереження його біоактивності згідно механізму дії. Встановлено, що вивільнення при десорбції ДР у фізіологічний розчин зменшується з збільшенням його кількості на поверхні МН.

3. Виготовлено та досліджено магнітні рідини, що містять поліфункціональні МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$, стабілізовані олеатом натрію та поліетиленгліколем. Вперше використовуючи ансамбль носіїв Fe_3O_4 у якості суперпарамагнітного зонда, теорію парамагнетизму Ланжевена, значення густини складових нанокompозитів, за магнітними вимірюваннями визначено розмірні параметри оболонок в структурі $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ол.На}/\text{ПЕГ}$ (товщини шару: ГА – $3,5 \pm 0,1$ нм, ол.На /ПЕГ – $3,4 \pm 0,1$ нм.), що підтверджено незалежними вимірюваннями питомої площі поверхні наноструктур та кінетичної стійкості відповідних магнітних рідин.

4. Досліджено адсорбційну активність МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ і $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$ щодо іонів важких металів Zn(II) , Cd(II) , Pb(II) . Найвища адсорбційна активність спостерігається у МН $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$ ($\text{Zn(II)} < \text{Cd(II)} < \text{Pb(II)}$ для Pb(II) $R = 99\%$). Вперше експериментально підтверджено можливість функціонування вказаних наноструктур в плазмі донорської крові людини та їх адсорбційну здатність щодо вилучення іонів Pb(II) ($C_0 = 5 - 7$ мг/мл, $R = 99\%$). Вивчено вплив складу дисперсійного середовища, стабілізатора та білкових компонентів середовища плазми крові на адсорбцію іонів Pb(II) .

5. Обґрунтовано, експериментально перевірено та розвинено методологію магнітної гранулометрії щодо визначення розмірних параметрів оболонкової структури багаторівневих нанокompозитів типу суперпарамагнітне ядро-оболонка. Отримані результати можуть бути використані при розробках нових форм магнітокерованих лікарських засобів спрямованої доставки і адсорбентів на основі нанокompозитів типу суперпарамагнітне ядро-оболонка з багаторівневою архітектурою та для визначення, контролю, оптимізації їх параметрів та стандартизації.

6. На основі вивчення цитотоксичної та протипроліферативної активності нанокompозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2/\text{ДР}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{ДР}$ по відношенню до клітин дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* розроблено ефективну, надійну, безпечну та відносно просту і недорогу методику доклінічного контролю цитотоксичної активності нанокompозитів на основі доксорубіцину. Результати досліджень адсорбційної активності поверхонь різної хімічної природи в структурі багаторівневих магнітокерованих нанокompозитів можуть бути використані при створенні нових лікарських онкологічних магнітокерованих засобів спрямованої доставки та локальної терапії, адсорбентів медико-біологічного, екологічного і технічного призначення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур / Под ред. А.П. Шпака П.П. Горбика. – К.: Наукова думка, 2007. – Т. 1. – 428 с.
2. Нанокапсула з функціями наноробота: пат. 86322 Україна; заявл. 25.12.2007; опубл. 10.04.2009, Бюл. № 7.
3. Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics Chemistry, and Applications. A.P. Shpak, P.P. Gorbyk (eds.) – Springer. – 2009. – 425 p.
4. Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии / Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна // Сост. П.П. Горбик, В.В. Туров. – К.: Наукова думка, 2011. — 444 с.
5. Горбик П.П. Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокompозитів: навч. посіб. / П.П. Горбик, С.В. Горобець, М.П.Турелик, В. Ф.Чехун, А. П.Шпак – К.: Наукова думка, 2011. – 294 с.
6. Нанокапсула з функціями наноробота: пат. 99211 Україна; заявл. 13.04.2011; опубл. 25.07.2012, Бюл. № 14.
7. Турелик М.П. Хімічне конструювання наноструктур із функціями медико–біологічних нанороботів / Турелик М.П.: Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук: 01.04.18//ІХП – Київ.– 2012 . – 24 с.
8. Горбик П.П. Нанокompозити з функціями медико–біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування / П.П. Горбик // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2013. – Т. 11, №2 – С. 323 – 436.
9. Уварова І.В. Наноматеріали медичного призначення / І.В.Уварова, П.П.Горбик, С.В.Горобець, О.А.Іващенко, Н.В.Ульянченко – К.: Наукова думка, 2014. – 415 с.
10. Gorbyk P.P. Magnetosensitive nanocomposites with functions of medico–biological nanorobots: synthesis and properties advances in semiconductor research:

physics of nanosystems, spintronics and technological applications / P.P.Gorbyk, L.B Lerman., A.L.Petranovska, S.P. Turanska // Advances in semiconductor research: physics of nanosystems, spintronics and technological applications. – New York: Nova Science Publishers, 2014.— Chapter 9. — P. 161—198.

11. Gorbyk P.P. Magnetosensitive nanocomposites with hierarchical nanoarchitecture as biomedical nanorobots: synthesis, properties, and application. fabrication and self-assembly of nanobiomaterials, applications of nanobiomaterials. Edited by Alexandra Grumezescu / P.P.Gorbyk, L.B.Lerman, A.L.Petranovska, S.P.Turanska, Ie.V.Pylypchuk. — Amsterdam: Elsevier, 2016. — Chapter 10. — P. 289—334.

12. Протипухлинний феромагнітний нанокмпозит: пат. 104786 Україна; заявл. 28.04.2015; опубл. 25.02.2016, Бюл. № 4.

13. Levy L. Synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications / L. Levy, Y. Sahoo, K.–S. Kim, J. E. Bergey // Chem. Mater. – 2002. – V. 14. – P. 3715 – 3721.

14. URL: <http://www.nas.gov.ua/text/pdfDocumentsMeetingPresidiumNASU/150429.pdf>.

15. URL: <http://health-ua.com/stati/onkologiya-i-gematologiya/novitni-dosyagnennya-ukrayinskoyi-onkologichnoyi-nauki.html>.

16. URL: <http://reporter.vesti-ukr.com/tolkovo/33188—my-razrabotali-lekarstvo-protiv-raka-analogov-kotoromu-net-.html>.

17. Туранська С.П.Взаємодія магнітних наночастинок з клітинами /С.П.Туранська, А.П. Кусяк, В.В. Туров, П.П. Горбик //Поверхность. – 2013. – Вып.5(20) – С.227 – 246.

18. Вольтер Е.Р. Биофизико–химические аспекты получения и применения коллоидов магнетита: автореф. Дис. канд. биол. наук: 03.00.02. /Вольтер Ефим Романович. – Сухум, 2005. – 119 с.

19. Rivière C. Iron oxide nanoparticle-labeled rat smooth muscle cells: cardiac MR imaging for cell graft monitoring and quantitation / C.Rivière, F.P Boudghène., F. Gazeau, J.Roger, J.N.Pons, J.P.Laissy, E.Allaire, J.B. Michel, D.Letourneur, J.F. Deux // *Radiology*. – 2005. – V. 235, N 3. – P. 959–967.
20. Leeper N.J. Stem cell therapy for vascular regeneration: Adult, embryonic, and induced pluripotent stem cells / N.J.Leeper, A.L.Hunter, J.P. Cooke // *Circulation*. – 2010. – V. 122. – P. 517–526.
21. Loebinger M.R. Magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells homing to pulmonary metastases using biocompatible magnetic nanoparticles /M.R.Loebinger, P.G.Kyrtatos, M.Turmaine, A.N.Price, Q.Pankhurst, M.F.Lythgoe, S.M. Janes // *Cancer Res*. – 2009. – V. 69, N 23. – P. 8862–8867.
22. Heymer A. Iron oxide labelling of human mesenchymal stem cells in collagen hydrogels for articular cartilage repair / A.Heymer, D.Haddad, M.Weber, U.Gbureck, P.M.Jakob, J.Eulert, U.Nöth // *Biomaterials*. – 2008. – V. 29, I. 10. – P. 1473–1483.
23. Singh N. Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) / N.Singh, G.J.S.Jenkins, R.Asadi, S.H.Doak // *Nano Rev*. – 2010. – V. 1. – P. 1–15.
24. Auffan M. Chemical stability of metallic nanoparticles: A parameter controlling their potential cellular toxicity in vitro / M.Auffan, J.Rose, M.R.Wiesner, J.–Y.Bottero // *Environmental Pollution*. – 2009. – V. 157, I. 4. – P. 1127–1133.
25. Auffan M. Relation between the redox state of iron-based nanoparticles and their cytotoxicity toward *Escherichia coli* / M.Auffan, W.Achouak, J.Rose, M.A.Roncato, C.Chanéac, D.T.Waite, A.Masion, J.C.Woicik, M.R.Wiesner, J.Y.Bottero // *Environ. Sci. Technol*. – 2008. – V. 42, N 17. – P. 6730–6735.
26. Nanoethics and Nanotoxicology / P. Houdy, M. Lahmani, F. Marano (Eds.) //– Paris: Éditions Bélin, 2010. – 1st Edition. – 2011, XLIII. – 620 p.

27. Polikarpov D.M. Biodegradation of magnetic nanoparticles in rat brain studied by Mössbauer spectroscopy / D.M. Polikarpov, R.R. Gabbasov, V.M. Cherepanov, M.A. Chuev, V.A. Korshunov, M.P. Nikitin, S.M. Deyev, V.Y. Panchenko // IEEE Transactions on magnetism. – 2013. – V. 49, N 1. – P. 1–4.

28. Freyria F.S. Hematite nanoparticles larger than 90 nm show no sign of toxicity in terms of lactate dehydrogenase release, nitric oxide generation, apoptosis, and comet assay in murine alveolar macrophages and human lung epithelial cells / F.S. Freyria, B. Bonelli, M. Tomatis, M. Ghiazza, E. Gazzano, D. Ghigo, E. Garrone, B. Fubini // Chem. Res. Toxicol. – 2012. – V. 25, N 4. – P. 850–861.

29. Karlsson H.L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles-A comparison between nano- and micrometer size / H.L. Karlsson, J. Gustafsson, P. Cronholm, L. Möller // Toxicology Letters. – 2009. – V. 188, I. 2. – P. 112–118.

30. Könczöl M. Cytotoxicity and genotoxicity of size-fractionated iron oxide (magnetite) in A549 human lung epithelial cells: Role of ROS, JNK and NF- κ B / M. Könczöl, S. Ebeling, E. Goldenberg, F. Treude, R. Gminski, R. Giere, B. Grobety, B. Rothen-Rutishauser, I. Merfort, V. Mersch-Sundermann // Chem. Res. Toxicol. – 2011. – V. 24, N 9. – P. 1460–1475.

31. Lunov O. The effect of carboxydextran-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles on c-Jun N-terminal kinase-mediated apoptosis in human macrophages / O. Lunov, T. Syrovets, B. Büchele, X. Jiang, C. Röcker, K. Tron, G. U. Nienhaus, P. Walther, V. Mailänder, K. Landfester, T. Simmet // Biomaterials. – 2010. – V. 31, I. 19. – P. 5063–5071.

32. Berry C.C. Cell response to dextran-derivatized iron oxide nanoparticles post internalization / C.C. Berry, S. Wells, S. Charles, G. Aitchison, A.S.G. Curtis // Biomaterials. – 2004. – V. 25. – P. 5405–5413.

33. Важнича О.М. Фармакологічні властивості наночастинок магнетиту / О.М. Важнича, Т.О. Дев'яткіна, Є.В. Мокляк // Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2016. – Т. 16. – Вип. 1 (53). – С. 291–296.

34. Simberg D. Differential proteomics analysis of the surface heterogeneity of dextran iron oxide nanoparticles and the implications for their in vivo clearance / D. Simberg, J.H. Park, P.P. Karmali // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 23–24. – P. 3926–3933.
35. Ni F. Effects of PEG length and iron oxide nanoparticles size on reduced protein adsorption and non-specific uptake by macrophage cells / F. Ni, L. Jiang, R. Yang et al. // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 2094–2100.
36. Häfeli U.O. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery / U.O. Häfeli, J.S. Riffle, L. Harris–Shekhawat et al. // *Mol. Pharm.* – 2009. – Vol. 6, №5. – P. 1417–1428.
37. Roohi F. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / F. Roohi, J. Lohrke, A. Ide et al. // *Int. J. Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 4447–4458.
38. López–Castro J.D. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy / J.D. López–Castro, A.V. Maraloiu, J.J. Delgado [et al.] // *Nanoscale*. – 2011. – V. 3, №11. – P. 4597–4599.
39. Dai L. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement / L. Dai, Y. Liu, Z. Wang et al. // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2014. – Vol. 41. – P. 161–167.
40. Biggar P. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice / P. Biggar, K.M. Hahn // *MMW Fortschr. Med.* – 2013. – V. 155, Suppl.1. – P. 18–24.
41. Vadhan-Raj S. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron / S. Vadhan–Raj, W. Strauss, D. Ford et al. // *Am. Hematol.* – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7–12.

42. Scialabba C. Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy / C. Scialabba, Licciardi, N. Mauro et al. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2014. – Vol. 88, №3. – P. 695–705.

43. Choi W.I. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab / W.I. Choi, J.H. Lee, J.Y. Kim et al. // Nanomedicine. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 359–368.

44. Saxena V. Folate receptor targeted 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) loaded polymeric nanoparticles for breast cancer / V. Saxena, Y. Naguib, M.D. Hussain // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2012. – Vol. 94. – P. 274–280.

45. Yang R. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo / R. Yang, Y. An, F. Miao et al. // Int. J. Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9. – P. 4231–4243.

46. Калиниченко Е.А. Влияние формы и размеров наночастиц магнетита на время релаксации магнитного момента / Е.А. Калиниченко // Мінералогічний журнал. – 2011. – Т. 33, №2. – С. 42–48.

47. Béalle G. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia / G. Béalle, R. Di Corato, J. Kolosnjaj–Tabi et al. // Langmuir. – 2012. – Vol. 28, №32. – P. 11834–11842.

48. Hayashi K. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment / K. Hayashi, M. Nakamura, W. Sakamoto et al. // Theranostics. – 2013. – Vol. 3, №6. – P.366–376.

49. Naqvi S. Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress / S.Naqvi, M.Samim, M.Z.Abdin, F.J.Ahmed, A.N.Maitra, C.K.Prashant, A.K.Dinda // Int. J. Nanomedicine. – 2010. – V. 5. – P. 983–989.

50. Ankamwar B. Biocompatibility of Fe_3O_4 nanoparticles evaluated by in vitro cytotoxicity assays using normal, glia and breast cancer cells B.Ankamwar, T.C.Lai, J.H.Huang, R.S.Liu, M.Hsiao, C.H.Chen, Y.K.Hwu // Nanotechnology. – 2010. – V. 21, N 7.0.

51. Villanueva A. The influence of surface functionalization on the enhanced internalization of magnetic nanoparticles in cancer cells / A.Villanueva, M.Cañete, A.G.Roca, M.Calero, S.Veintemillas–Verdaguer, C.J.Serna, M. del Puerto Morales, R.Miranda // Nanotechnology. – 2009. – V. 20, N 11.

52. Liu Y.X. Internalization of DMSA-coated Fe_3O_4 magnetic nanoparticles into mouse macrophage cells / Y.X.Liu, Z.P.Chen, J.K. Wang // Advanced Materials Research. – 2012. – V. 455–456. – P. 1221–1227.

53. Auffan M. In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: A physicochemical and cyto-genotoxic study / M.Auffan, L.Decome, J.Rose, T.Orsiere, M.De Meo, V. Briois, C.Chaneac, L.Olivi, J.–L.Berge–Lefranc, A.Botta, M.R.Wiesner, J.–Y. Bottero // Environ. Sci. Technol. – 2006. – V. 40, N 14. – P. 4367–4373.

54. Monge-Fuentes V. Biodistribution and biocompatibility of DMSA-stabilized maghemite magnetic nanoparticles in nonhuman primates (Cebus spp.) / V.Monge-Fuentes, M.P.Garcia, M.C.H.Tavares, C.R.A.Valois, E.C.D.Lima, D.S.Teixeira, P.C.Morais, C.Tomaz, R.B.Azevedo // Nanomedicine. – 2011. – V. 6, N 9. – P. 1529–1544.

55. De Freitas E.R.L. In vitro biological activities of anionic $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles on human melanoma cells / E.R.L.de Freitas, P.R.O.Soares, R.de Paula Santos, R.L.dos Santos, J.R.da Silva, E.P.Porfirio, S.N.Báo, E.C.de Oliveira Lima, P.C.Morais, L.A. Guillo // J. of Nanoscience and Nanotechnology. – 2008. – V. 8, N 5. – P. 2385–2391.

56. Pradhan P. Cellular interactions of lauric acid and dextran-coated magnetite nanoparticles / P.Pradhan, J.Giri, R.Banerjee, J.Bellare, D.Bahadur // *J. of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2007. – V. 311, I. 1. – P. 282–28
57. Pushkar V.G. Preparation and use of magnetic sorbents for studying microorganism antigens / V.G. Pushkar, V.I. Efremenko, I.M. Klimov, S.D. Gavenskiĭ, E.N. Trofimov // URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3911684
58. Honda H. Development of chitosan-conjugated magnetite for magnetic cell separation / H.Honda, A.Kawabe, M.Shinkai, T.Kobayashi // *J. of Fermentation and Bioengineering*. – 1998. – V. 86, I. 2. – P. 191–196.
59. Azevedo R.B. Morphological study of *Saccharomyces cerevisiae* cells treated with magnetic fluid / R.B.Azevedo, L.P.Silva, A.P.C.Lemos, S.N.Bao, Z.G.M.Lacava, I.Safarik, M.Safarikova, P.C.Morais // *IEEE Transactions on Magnetics*. – 2003. – V. 39, I. 5. – P. 2660–2662.
60. Geppert M. Uptake of dimercaptosuccinate-coated magnetic iron oxide nanoparticles by cultured brain astrocytes / M.Geppert, M.C.Hohnholt, K.Thiel, S.Nürnberg, I.Grunwald, K.Rezwan, R.Dringen // *Nanotechnology*. – 2011. – V. 22, N 14.
61. Neal A.L. Cell adhesion of *Shewanella oneidensis* to iron oxide minerals: Effect of different single crystal faces / A.L.Neal, T.L.Bank, M.F. Hochella, K.M.Rosso // *Geochem Trans.* – 2005. – V. 6, N 4. – P. 77.
62. Van Oss C.J. *Interfacial Forces in Aqueous Media* / C.J.van Oss. – New York: Marcel Dekker, 1994. – 440 p.
63. Roberts J.A. Attachment behavior of *Shewanella putrefaciens* onto magnetite under aerobic and anaerobic conditions / J.A.Roberts, D.A.Fowle, B.T.Hughes, E.Kulczycki // *Geomicrobiology J.* – 2006. – V. 23. – P. 631–640.
64. Ström V. A novel and rapid method for quantification of magnetic nanoparticle-cell interactions using a desktop susceptometer / V.Ström, K.Hultenby,

C. Grüttner, J.Teller, B.Xu, J.Holgersson // Nanotechnology. – 2004. – V. 15, N 5. – P. 457.

65. Gabbasov R.R. Study of interparticle interaction in conjugates of magnetic nanoparticles injected into mice / R.R.Gabbasov, V.M.Cherepanov, M.A.Chuev, D.M.Polikarpov, V.Y.Panchenko // Hyperfine interact. – 2012. – V. 206. – P. 71–74.

66. Gabbasov R.R. Biodegradation of magnetic nanoparticles in mouse liver from combined analysis of mössbauer and magnetization data / R.R.Gabbasov, V.M.Cherepanov, M.A. Chuev, D.M.Polikarpov, M.P.Nikitin, S.M.Deyev, V.Y. Panchenko // IEEE Transactions on magnetics. – 2013. – V. 49, N 1. – P. 1–4.

67. Singh N. The role of iron redox state in the genotoxicity of ultrafine superparamagnetic iron oxide nanoparticles /N.Singh, G.J.S.Jenkins, B.C.Nelson, B.J.Marquis, T.G.G.Maffeis, A.P.Brown, P.M.Williams, C.J.Wright, S.H.Doak // Biomaterials. – 2012. – V. 33, I. 1. – P. 163–170.

68. Kruszewski M. Labile iron pool correlates with iron content in the nucleus and the formation of oxidative DNA damage in mouse lymphoma L5178Y cell lines /M.Kruszewski, T.Iwaneńko // Acta Biochim. Pol. – 2003. – V. 50, N 1. – P. 211–215.

69. Лурия С. Общая вірусология /С. Лурия, Дж. Дарнелл, Д. Балтимор, Э. Кэмпбелл. – М.: Мир, 1981. – с. 56.

70. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Под ред. А.А.Чуйко. Киев: – Наукова думка, 2003.– 415 с.

71. Скоупс Р. Методы очистки белков. – М.: Мир, 1985 – 358 с.

72. Семко Л.С. Магнітні нанокompозити $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та імуносорбенти на їх основі /Л.С. Семко, Л.П. Сторожук, П.П. Горбик // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2009. – №15, – С. 311–319.

73. Вергун Л.Ю. Синтез иммуномагнитных сорбентов для сепарации вирусов гепатитов В и С / Д. А. Климчук, П. П. Горбик та ін.// Мікробіологічн. журнал. – 2009. – №71. – С. 65 – 71.

74. Комиссарова Л.Х. Детоксикация организма с использованием магнитоуправляемых сорбентов / Л.Х.Комиссарова, В.И.Филиппов, Л.А.Гончаров, Т.С.Попова, М.В.Кутушов, А.Н.Мартынов, Н.А.Брусенцов, Ф.С.Байбуртский // URL: www.magneticliquid.narod.ru/medicine/015.htm

75. Dao Van Quy Synthesis of silica-coated magnetic nanoparticles and application in the detection of pathogenic viruses / Van Quy Dao, Minh Hieu Nguyen, Thi Tra Pham, Hoang Nam Nguyen at al. //Journal of Nanomaterials. – 2013. – 6 p.

76. Mohammad Hossein Mashhadizadeh Synergistic effect of magnetite and gold nanoparticles onto the response of a label-free impedimetric hepatitis B virusDNA biosensor / Hossein Mashhadizadeh Mohammad, Pourtaghavi Talemi Rasoul // Materials Science and Engineering. – 2016. – V.59. – P. 773 – 781.

77. Bitton G. Factors affecting the adsorption of polio virus to magnetite in water and wastewater /G. Bitton, O. Pancorbo, G.E. Gifford //Water Research. – 1976. – V. 10, № 11. – P. 973 – 980.

78. Nieto–Juarez J.I. Virus removal and inactivation by iron (hydr)oxide–mediated Fenton–like processes under sunlight and in the dark / J.I.Nieto–Juarez, T.Kohn //Photochem Photobiol Sci. – 2013. – №12 (9): 1596–605.

79. Dongdong Liu Polydopamine-Encapsulated Fe₃O₄ with an Adsorbed HSP70 Inhibitor for Improved Photothermal Inactivation of Bacteria / Liu Dongdong, Ma Liyi, Liu Lidong, Wang Lu, Liu Yuxin, Jia Qi, Guo Quanwei, Zhang Ge, and Zhou Jing //ACS Appl. Mater. Interfaces – 2016. – №8 (37). – p. 24455–24462.

80. Qian Sun An optical and rapid sandwich immunoassay method for detection of Salmonella pullorum and Salmonella gallinarum based on immune blue silica nanoparticles and magnetic nanoparticles / Sun Qian, Zhao Guangying, Dou Wenchao //Sensors and Actuators B: Chemical. – 2016. – V. 226. – P. 69–75.

81. Jing Wu Poly-L-lysine brushes on magnetic nanoparticles for ultrasensitive detection of Escherichia coli O157: H7 / Wu Jing, Chen Yan, Wang Yu, Yin Hong, Zhao Zhitao //Talanta. – 2017. – V.172. – P. 53–60.
82. Pitek Andrzej S. Serum albumin ‘camouflage’ of plant virus based nanoparticles prevents their antibody recognition and enhances pharmacokinetics /Andrzej S. Pitek, Slater A. Jameson, Frank A. Veliz, Sourabh Shukla, Nicole F. Steinmetz //Biomaterials. – 2016. – V.89. – P.89–97.
83. Sihui Zhan Efficient removal of pathogenic bacteria and viruses by multifunctional amine-modified magnetic nanoparticles / Zhan Sihui, Yang Yang, Shen Zhiqiang, Shan Junjun, Li Yi, Yang Shanshan, Zhu Dandan //Journal of Hazardous Materials. – 2014. – V.274. – P. 115–123.
84. Augustine Robin Monitoring and separation of food-borne pathogens using magnetic nanoparticles /Robin Augustine, Ann Rose Abraham, Nandakumar Kalarikkal, Sabu Thomas //Novel Approaches of Nanotechnology in Food.–2016, – P. 271–312.
85. Gao Yuan A rapid assay for Hendra virus IgG antibody detection and its titre estimation using magnetic nanoparticles and phycoerythrin /Yuan Gao, Jackie Pallister, Florian Lapierre, Gary Cramer, Lin-Fa Wang, Yonggang Zhu //Journal of Virological Methods.– 2015.– V. 222. – P. 170–177.
86. Qian Liwei Immobilization of BSA on ionic liquid functionalized magnetic Fe₃O₄ nanoparticles for use in surface imprinting strategy /Liwei Qian, Jiexuan Sun, Chen Hou, Jinfan Yang, Yongwei Li, Dan Lei, Miao Xiu Yang, Sufeng Zhang // Talanta. – 2017. – V. 168. – P. 174–182.
87. Yang S.Y. Magnetically enhanced high-specificity virus detection using bio-activated magnetic nanoparticles with antibodies as labeling markers /S.Y. Yang, W.C. Wang, C.B. Lan, C.H. Chen, J.J. Chieh, H.E. Horng, Chin-Yih Hong, H.C. Yang, C.P. Tsai, C.Y. Yang, I.C. Cheng //Journal of Virological Methods.–2010.– V. 164 (1–2). – P.14–18.

88. Kurena Baiba Magnetic nanoparticles for efficient cell transduction with Semliki Forest virus /Baiba Kurena, Aleksandra Vežāne, Dace Skrastiņa, Olga Trofimova, Anna Zajakina //Journal of Virological Methods.– 2017. – V.245. – P. 28–34.

89. Rajesh Kumar S. An in vitro analysis of H1N1 viral inhibition using polymer coated superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles /S. Rajesh Kumar, M. Paulpandi, M. ManivelRaja, D. Mangalaraj, C. Viswanathan, S. Kannanb and N. Ponpandian // RSC Advances– 2014.– I. 26.–P. 21506–21528.

90. Zheng Longtang Detection and differentiation of influenza viruses with glycan-functionalized gold nanoparticles /Longtang Zheng, Jinhua Wei, Xun Lv, Yuhai Bi, Peixing Wu, Zhenxing Zhang, Pengfei Wang, Ruichen Liu //Biosensors and Bioelectronics.– 2017.– V. 91.– P.46–52.

91. Sun Yang A promising magnetic SERS i mmunosensor for sensitive detection of avian influenza virus /Yang Sun, Li Xu, Fengdi Zhang, Zhigang Song, Yunwen Hu, Yongjia Ji, Jiayin Shen, Ben Li, Hongzhou Lu, Haifeng Yang //Biosensors and Bioelectronics.– 2017.– V.89 (2).– P. 906–912.

92. Tartaj P. Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles / P.Tartaj, M.P. Morales, T. Gonzalez–Carreño, S. Veintemillas–Verdaguer, O. Bomati–Miguel //Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. – 2016.

93. Петрановська А.Л. Особливості процесів іммобілізації імуноглобуліну на поверхні магніточутливого нанокompозиту магнетит/гідроксопатит /А.Л. Петрановська, В.М. Міщенко, М.П. Турелик, Г.М. Гуня, П.П. Горбик // Хімія, фізика та технологія поверхні. — 2010. — Т. 1, № 2. — С. 182–186.

94. Pan B.-F. Investigation of interactions between dendrimer–coated magnetite nanoparticles and bovine serum albumin / B.-F.Pan, F.Gao, L.-M. Ao // J. Magnetism and Magnetic Mater. – 2005. – V. 293, I. 1. – P. 252 – 258.

95. Сарнацкая В. В. Взаимодействие функционализированных олеиновой кислотой и полиэтиленгликолем наночастиц Fe_3O_4 с альбумином / В. В. Сарнацкая // Доповіді Національної академії наук України. – 2013. – № 9. – С. 164–171.
96. Shao D. Effective adsorption and separation of lysozyme with PAA-modified Fe_3O_4 @silica core/shell microspheres / D. Shao, K. Xu, X. Song, J. Hu, W. Yang, C. Wang // J. Colloid and Interface Sci. – 2009. – V. 336, I. 2. – P. 526–532.
97. Huang J. Zinc tetraaminophthalocyanine- Fe_3O_4 nanoparticle composite for laccase immobilization / J. Huang, C. Liu, H. Xiao, J. Wang, D. Jiang, E. Gu // Int. J. Nanomedicine. – 2007. – V. 2, № 4. – P. 775–784.
98. Qiu J.D. Facile preparation of magnetic core-shell Fe_3O_4 @Au nanoparticle/myoglobin biofilm for direct electrochemistry / J.D. Qiu, H.P. Peng, R.P. Liang, X.H. Xia // Biosens. Bioelectron. – 2010. – V. 25, № 6. – P. 1447–1453.
99. Wu Y. In situ preparation of magnetic Fe_3O_4 -chitosan nanoparticles for lipase immobilization by cross-linking and oxidation in aqueous solution / Y. Wu, Y. Wang, G. Luo, Y. Dai // Bioresource Technology. – 2009. – V. 100, I. 14. – P. 3459–3464.
100. Колотилів С.В. Нанорозмерний магнітний композит для извлечения γ -иммуноглобулінов из біологічних сред / С.В. Колотилів, П.Н. Болтовець, Б.А. Снопко, В.В. Павлішук // Теорет. і експерим. хімія. – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 204–209.
101. Семко Л. С. Хімічне конструювання та дослідження властивостей магнітокерованих адсорбентів для екстракції нуклеїнових кислот / Л. С.Семко, С. В.Хуторний, Л. П. Сторожук, Л. С.Дзюбенко, Н. В. Абрамов, П. П. Горбик // Поверхность. – 2010. – 2 (17). – С. 330–339.
102. Gu L. Magnetic luminescent porous silicon microparticles for localized delivery of molecular drug payloads / L. Gu, J.H. Park, K.H. Duong, E. Ruoslahti, M.J. Sailor // Small. – 2010. – V. 6, № 22. – P. 2546–2552.

103. Ma Y. Plasma synthesis of carbon-iron magnetic nanoparticles and immobilization of doxorubicin for targeted drug delivery / Y. Ma, S. Manolache, F. Denes, D. Vail, D. Thamm and I. Kurzman // J. Mater. Engineering and Performance. – 2006. – V. 15, № 3. – P. 376 – 382.
104. Zhu A. Polysaccharide surface modified Fe_3O_4 nanoparticles for camptothecin loading and release / A.Zhu, L.Yuan, W.Jin, S.Dai, Q.Wang, Z.Xue, A.Qin // Acta Biomater. – 2009. – V. 5, № 5. – P. 1489 – 1498.
105. Zhu X. Magnetic core–mesoporous shell nanocarriers with drug anchorages suspended in mesopore interior for cisplatin delivery / X.Zhu, J.Gu, Y.Li, W.Zhao, J.Shi // Microporous and Mesoporous Mater. – 2014. – 196 (15). – P. 115 – 121.
106. Palyvoda O. M. Colloidally stable surface-modified iron oxide nanoparticles: preparation, characterization and anti–tumor activity / O. M.Palyvoda, V. I.Chernishov, V. F.Chekhun, I. N. Todor, O. I. Kuzmenko // J. Magn. Mater. – 2015. – 380 (15). – P. 125 – 131.
107. Tseng Ch.–L. The use of biotinylated-EGF-modified gelatin nanoparticle carrier to enhance cisplatin accumulation in cancerous lungs via inhalation / Ch.–L.Tseng, W.–Y.Su, K.–Ch.Yen, K.–Ch.Yang, F.–H. Lin // Biomaterials. – 2009. – 30 (20). – P. 3476 – 3485.
108. Yallapu M. M. Multi-functional magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging and cancer therapy / M. M.Yallapu, Sh. F.Othman, E. T.Curtis, B. K.Gupta, M.Jaggi, S. C. Chauhan // Biomaterials. – 2011. – 32 (7). – P. 1890 – 1905.
109. Maldonado C. R. Nano-functionalization of metal complexes for molecular imaging and anticancer therapy / C. R.Maldonado, L.Salassa, N.Gomez–Blanco, J. C.Mareque–Rivas // Coord. Chem. Rev. – 2013. – 257 (19 – 20). – P. 2668 – 2688.

110. Murakami T. Characterization of inorganic nanomaterials as therapeutic vehicles / T.Murakami, M.Yudasaka, S.Iijima, K.Tsuchida// Recent Adv. Med. Chem. – 2014. – P. 73 – 98.
111. Jhaveri A. Stimuli-sensitive nanopreparations for combination cancer therapy / A.Jhaveri, P.Deshpande, V.Torchilin //J. Controlled Release. – 2014. – 190 (28). – P. 352 – 370.
112. Lee J. H. Controlled Drug Release from Pharmaceutical Nanocarriers/ J. H.Lee, Y.Yeo// Chem. Eng. Sci. – 2015. – 125 (24). – P. 75 – 84.
113. Ma P. Inorganic nanocarriers for platinum drug delivery / P.Ma, H.Xiao, Ch.Li, Y.Dai, Z.Cheng, Z.Hou, J.Lin // Mater. Today – 2015. – 18 (10). – P. 554 – 564.
114. Wani W. A. Nanostructured materials functionalized with metal complexes: in search of alternatives for administering anticancer metallodrugs /Wani W. A., S.Prashar, Sh.Shreaz, S. Gómez–Ruiz //Coord. Chem. Rev. – 2016. – 312 (1). – P. 67 – 98.
115. Vyas N. Platinum-based anticancer drugs in waste waters of a major UK hospital and predicted concentrations in recipient surface waters N.Vyas, A.Turner, G.Sewell //Sci. Total Environ. – 2014. – 493 (15). – P. 324 – 329.
116. Turner A. Particle–water interactions of platinum-based anticancer drugs in river water and estuarine water / A.Turner, L.Mascorda // Chemosphere. – 2015, 119. – P. 415 – 422.
117. Горбик П.П. Наноструктурные материалы – получение, свойства, применение / П.П.Горбик, В.Ф.Чехун, А.П.Шпак. – Минск: Беларуская наука, 2009. –131 с.
118. Свідоцтво № 46056 на ТТР (технологічний регламент) на виробництво речовини «Магнетит У» / П.П.Горбик, А.Л.Петрановська, М.П. Турелик та ін.; опубл. 7.09.2012 р.

119. Магнітна протипухлинна рідина: пат.78473 Україна; заявл. 16.07.2012; опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6.
120. Магнітна рідина: пат. 78448 Україна; заявл. 21.06.2012; опубл. 25.03.2013, Бюл. № 6.
121. Горбик П.П. Біофункціоналізовані наноматеріали і нанокомпозити: наукові основи та напрями застосування / П.П.Горбик, М.П.Турелик, С.В.Горобець, О.Ю.Горобець, І.В. Дем'яненко. – Київ: НТТУ (КП). – 2013. – 480 с.
122. Терещенко В.П. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы / В.П.Терещенко, Н.Т.Картель.– К.: Наукова думка, 2010.– 240 с.
123. Чекман І.С. Нанотерапія. – Київ: Задруга, 2011. – 424 с.
124. Туранская С. П. Синтез и свойства магнитоуправляемых адсорбентов / С. П.Туранская, А. Н. Каминский, Н. В. Кусяк, В. В.Туров, П. П.Горбик // Поверхность. – 2012. – 4 (19). – с. 266 – 292.
125. Afkhami A. Preconcentration and determination of Mo(VI) from water and wastewater samples using maghemite nanoparticles / A.Afkhami, R. A. Removal Norooz–Asl // Colloids and Surf. – 2009. – 346 (1–3). – P. 52 – 57.
126. Erdemoğlu M. Effects of Heavy Metals and Oxalate on the Zeta Potential of Magnetite / M.Erdemoğlu, M.Sarıkaya //J. Colloid Interface Sci. – 2006. – 300 (2). – P. 795 – 804.
127. Боженко О. М. Отримання високоселективних сорбентів для вилучення міді із вод систем охолодження АЕС / О. М. Боженко, Ю. А.Омельчук, М. Д. Гомеля //Зб. наук. праць Севаст.нац. універ. ядерної енергії та промисловості. – 2009. – с. 148 – 153.
128. Goon I. Y. Controlled fabrication of polyethylenimine–functionalized magnetic nanoparticles for the sequestration and quantification of free

Cu^{2+} // I. Y.Goon, C.Zhang, M.Lim, J. J.Gooding, R. Amal // *Langmuir*. – 2010. – 26 (14). – P. 12247 – 12252.

129. Yantasee W. Warner Removal of Heavy Metals from Aqueous Systems with Thiol Functionalized Superparamagnetic Nanoparticles / W.Yantasee, C. L.Warner, T.Sangvanich, R. S.Addleman, T. G. Carter // *Sci. Technol.* – 2007. – 41 (14). – P. 5114 – 5119.

130. Усов Д. Г. Синтез та фізико-хімічні властивості нанокомпозитів на основі магнетиту, модифікованого мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою / Д. Г.Усов; А. Л.Петрановська, М. П.Турелик, О. М. Кордубан, П. П. Горбик // *Химия, физика и технология поверхности*. – 2009. – 15. – С. 320 – 327.

131. Hong S. Luminescent and magnetic $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Py}/\text{PAM}$ nanocomposites for the chromium (VI) determination /S.Hong, H.Chen, L.Wang // *Spectrochim. Acta*. – 2008. – 70 (2). – P. 449 – 453.

132. Chang Y. C. Preparation and adsorption properties of monodisperse chitosan-bound Fe_3O_4 magnetic nanoparticles for removal of $\text{Cu}(\text{II})$ ions / Y. C.Chang, D. H.Chen // *J. Colloid Interface Sci.* – 2005. – 283 (2). – P. 446 – 451.

133. Liang B. Adsorption Characteristics of Hg^{2+} ions using $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{chitosan}$ magnetic nanoparticles /B.Liang // *Adv. Mater. Res.* – 2011. – 291–294. – P. 72 – 75.

134. Park M. Ultraefficient separation and sensing of mercury and methylmercury ions in drinking water by using aminonaphthalimide–functionalized $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ core/shell magnetic nanoparticles / M.Park, S.Seo, I. S.Lee, Jung J. H. // *Chemical Commun.* – 2010. – 46 (25). – P. 4478 – 4480.

135. Wang J. Amino–functionalized $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ core-shell magnetic nanomaterial as a novel adsorbent for aqueous heavy metals removal / J.Wang, S.Zheng, Y.Shao, J.Liu, Z.Xu, D. J. Zhu // *Colloid interface sci.* – 2010. – 349 (1). – P. 293 – 299.

136. Yang S. Nanosized cation-deficient Fe-Ti spinel: a novel magnetic sorbent for elemental mercury capture from flue gas. *acs ap.l* / S.Yang, Y.Guo, N.Yan, D.Wu, H.He, Z.Qu, Ch.Yang, Q.Zhou, J. Jia // *Mater. Interfaces*. – 2011. – 3 (2). – P. 209 – 217.
137. Huang S.-H. Rapid removal of heavy metal cations and anions from aqueous solutions by an amino-functionalized magnetic nano-adsorbent / S.-H.Huang, D.-H. Chen // *J. hazard. mater.* – 2009. – 163 (1). – P. 174 – 179.
138. Міщенко В. М. Магніточутливі адсорбенти на основі активованого вугілля: синтез та властивості / В. М.Міщенко, М. Т.Картель, В.А.Луценко, А. Д. Ніколайчук, Н. В. Кусяк, О. М. Кордубан, П. П. Горбик// *Поверхность*. – 2010. – 2 (17). – С. 276 – 285.
139. Chen Ch. Adsorption behavior of multiwall carbon nanotube/iron oxide magnetic composites for Ni(II) and Sr(II) /Ch.Chen, J.Hu, D.Shao, J.Li, X. Wang // *J. Hazard. Mater.* – 2009. – 164 (2 – 3). – P. 923 – 928.
140. Peng X. Dedoped Fe₃O₄/PPT nanocomposite with high anti-interfering ability for effective separation of Ag(I) from mixed metal-ion solution / X.Peng, W.Zhang, L.Gai, H.Jiang, Y.Wang, L.Zhao *Chem. //Eng. J.* – 2015. – 280. – P. 197 – 205.
141. Karimi M. A. Determination of silver(I) by flame atomic absorption spectrometry after separation/preconcentration using modified magnetite nanoparticles / M. A. Karimi, S. Z.Mohammadi, A.Mohadesi, A.Hatefi-Mehrjardi, M.Mazloun-Ardakani, L.Sotudehnia Korani, A.Askarpour Kabir// *Sci. Iran.* – 2011. – 18 (3). – P. 790 – 796.
142. Pyrzynska, K. Sorbent Materials for Separation and Preconcentration of Gold in Environmental and Geological Samples. *Anal. Chim. Acta* 2012, 741, P. 9 – 14.
143. Kazemi E. Dispersive solid phase microextraction with magnetic graphene oxide as the sorbent for separation and preconcentration of ultra-trace

amounts of gold ions / E.Kazemi, Sh.Dadfarnia, Shabani, A. M. Haji // Talanta. – 2015. – 141. – P. 273 – 278.

144. Bayat M. One-step and biogenic synthesis of magnetic Fe_3O_4 – fir sawdust composite: application for selective preconcentration and determination of gold ions / M. Bayat, M. H. Beyki, F. Shemirani // J. Ind. Eng. Chem. – 2015. – 21. – P. 912 – 919.

145. Zhang Y. Preparation of thiol–modified $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ nanoparticles and their application for gold recovery from dilute solution / Y.Zhang, Q.Xu, S. Zhang, J.Liu, J.Zhou, H.Xu, H.Xiao, J.Li, //Sep.Purif. Technol. – 2013. – 116. – P. 391 – 397.

146. Roto R. Magnetic adsorbent of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ core-shell nanoparticles modified with thiol group for chloroauric ion adsorption / R.Roto, Y. Yusran, A.Kuncaka //Appl. Surf. Sci. – 2016. – 337. – P. 30 – 36.

147. Ranjbar R. Amoabediny chgold recovery from coper anode slime by means of magnetite nanoparticles (MNPs) // R. Ranjbar, M. Naderi, H.Omidvar //Hydrometallurgy. – 2014. – 143. – P. 54 – 59.

148. Zhou L. Adsorption of platinum(IV) and palladium(II) from aqueous solution by magnetic cross-linking chitosan nanoparticles modified with ethylenediamine / L.Zhou, J.Xu, X.Liang Zh. Liu //J. Hazard. Mater. – 2010. – 182 (1 – 3). – P. 518 – 524.

149. Uheida A. Sorption of palladium(II), rhodium(III), and platinum(IV) on Fe_3O_4 nanoparticles / A.Uheida, M.Iglesias, C. Fontàs, M.Hidalgo, V. Salvado, Y. Zhang, M. Muhammed // J. Colloid Interface Sci. – 2006. – 301. – P. 402 – 408.

150. Yen Ch.–H. Adsorption of precious metals in water by dendrimer modified magnetic nanoparticles / Ch.–H. Yen, H.–L. Lien, J.–Sh. Chung, H.–D. Yeha // J. Hazard. Mater. – 2017. – 322. – P. 215 – 222.

151. Иконникова К.В. Теория и практика рН-метрического определения кислотно-основных свойств поверхности твердых тел: учебное

пособие /К.В. Иконникова, Л.Ф. Иконникова, Т.С.Минакова, Ю.С.Саркисов. – 2011. – Томск: Изд-во Томского политехн. ун-та. – 85 с.

152. Дудченко Н.О. Магнітні наночастинки медико-біологічного призначення: методи синтезу, дослідження властивостей, застосування / Н.О.Дудченко // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2009. – Т.7, № 4. – С. 1027–1059.

153. Chesworth Ward Encyclopedia of Soil Science. – 2008. – XXVI. – P. 363-369.

154. Cornell R.M. The Iron Oxides: Structure, Properties, Reactions, Occurrences and Uses / R.M. Cornell, U. Schwertmann // Weinheim: Wiley-VCH. – 2003. - 664 p.

155. Han Xia Jian Surface chemistry of nanoscale Fe_3O_4 dispersed in magnetic fluids /Xia Jian Han, Shen Hui // Science in China Series B: Chemistry. – 2007. – Vol. 50, Is.6. – P.754–758.

156. Warren Christopher Synthesis, characterization, and functionalization of magnetic iron nanoparticles for enhanced biological applications //Virginia Commonwealth University. – 2013.– 171 p.

157. Чеботарев А.Н. Протолитические свойства кремнеземных сорбентов / А.Н Чеботарев, В.Г.Маркова, Данг Дык Нгуен // Украинский химический журнал – 1991. – Т. 57, № 10. – С. 1073-1076.

158. Pasandideh Elahe Karimi Silica-coated magnetite nanoparticles core-shell spheres ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) for natural organic matter removal//Journal of Environmental Health Science and Engineering / Elahe Karimi Pasandideh, Babak Kakavandi, Simin Nasser, Amir Hossein Mahvi, Ramin Nabizadeh, Ali Esrafil, Roshanak Rezaei Kalantary. – 2016. – 14:21.

159. Givens Brittany E. Bovine serum albumin adsorption on SiO_2 and TiO_2 nanoparticle surfaces at circum neutral and acidic pH: A tale of two nano-bio surface interactions /Brittany E. Givens, Zhenzhu Xu, Jennifer Fiegel, Vicki H.

Grassian // Journal of Colloid and Interface Science. – 2017. – Vol. 493. – P. 334-341.

160. Hong Yi Surface hydroxyl groups direct cellular response on amorphous and anatase TiO₂ nanodots /Yi Hong, Mengfei Yu, Jun Lin, Kui Cheng, Wenjian Weng, Huiming Wang //Colloids and Surfaces: Biointerfaces. – 2014. – Vol. 123. – P. 68-74.

161. Li Wenjuan Relationship between surface hydroxyl groups and liquid-phase photocatalytic activity of titanium dioxide /Wenjuan Li, Dandan Du, Tingjiang Yan, Desheng Kong, Jinmao You, Danzhen Li //Journal of Colloid and Interface Science. – 2015. – Vol. 444. – P. 42-48.

162. Чеботарев А.Н. Кислотно-основные и адсорбционные свойства оксида алюминия / А.Н.Чеботарев, Т.М.Щербакова, Е.М.Курта, Е.В.Трущ // Вісник ОНУ. Хімія. – 2006. – Т. 11, № 8. – С. 112-120.

163. Семко Л.С. Модифікування магнетиту диоксидом кремнію / Л.С.Семко, П.П.Горбик, Л.П.Сторожук, Л.С.Дзюбенко, І.В.Дубровін, О.І.Оранська // Фізика і хімія твердого тіла. – 2007. – Т.8, № 3. – С.526 – 532.

164. Семко Л.С. Модифікування магнетиту діоксидом титану та властивості одержаних нанокompatитів / Л.С.Семко, П.П.Горбик, О.О.Чуйко, Л.П.Сторожук та ін. // Доповіді НАН України. – 2007. – №2. – С. 150–157.

165. Петрановская А.Л. Модифицирование поверхности нанокристаллического магнетита изопропилом алюминия / А.Л. Петрановская, Д.Г.Усов, М.В. Абрамов, Ю.О. Демченко, О.М. Кордубан // Химия, физика и технология поверхности. – 2007.– Вып. 13. – С. 310–321.

166. Горбик П.П. Синтез нанокompatитів магнетит/гидроксиапатит та дослідження їх властивостей / П.П. Горбик, В.Н. Міщенко, А.Л. Петрановська, Ю.О. Демченко, О.М. Кордубан, В.Л. Карбовський, А.П. Шпак // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. — 2008. — Т. 6, № 4. — С. 1273—1281.

167. Solonenko A. P. Hydroxyapatite-brushite mixtures: synthesis and physicochemical characterization /A. P. Solonenko, O. A. Golovanova // Russian Journal of Inorganic Chemistry – 2013. – V. 58, № 12 – P. 1420–1427.
168. Чуйко А.А. Строение и химия поверхности кремнезема / А.А. Чуйко, Ю.И. Горлов, В.В. Лобанов / Под редакцией П.П. Горбика. – К.: Наукова думка, 2007.– С. 354.
169. Семко Л.С. Магнитные жидкости и наноккомпозиты на основе Fe_3O_4 / Л.С. Семко, С.В. Хуторной, Н.В. Абрамов, П.П. Горбик, Л. С. Дзюбенко, Е.И. Оранская // Поверхность. – 2011. – Вип. 3 (18). – С. 265 – 274.
170. Кузьменко Н.Я. Синтез и свойства [(бутокси) титанокси] боранов / Н.Я. Кузьменко, С. Н. Кузьменко, О.В. Скринник // Вопросы химии и химической технологии. – 2014. – №1. –С. 53–57.
171. Sathyaseelan Balaraman Phase transition behavior of nanocrystalline Al_2O_3 powders / Balaraman Sathyaseelan, Iruson Baskaran, Kandasamy Sivakumar // Soft Nanoscience Letters. – 2013. – V.3, № 4. – P. 69–74.
172. Миронюк І.Ф. Будова та морфологія частинок Al_2O_3 , одержаних за різних умов газозфазного синтезу / І.Ф. Миронюк, В.В. Гумен'як, В.І. Мандзюк, Н.А. Безрука // Фізика і хімія твердого тіла. – 2013. – Т. 13, № 3(201) – С. 715– 722.
173. Накамото К. ИК-спектры и спектры неорганических и координационных соединений – Мир, 1991. – 505 с.
174. Литтл Л. Инфракрасные спектры адсорбированных молекул. – Мир: Москва, 1969. – 514 с.
175. Беллами Л. Дж. Инфракрасные спектры сложных молекул. – М.: Изд-во ин-й лит-ры, 1963. – 592 с.
176. Allen A. D. Platinum (II) complexes: infrared spectra in the 300–800 cm^{-1} region / A. D. Allen, T. Theophxnides // Canadian Journal of Chemistry. – 1964. – V. 42. – P. 1551 – 1554.

177. Huang C. Synthesis of multifunctional Fe₃O₄/hydroxyapatite core-shell nanocomposites by biomineralization / C.Huang, Y. Zhou, Z.Tang, X.Guo, Z.Qian, S. Zhou // Dalton Trans. – 2011. – 40(18). – P. 5026–31.
178. Tomohiro Iwasaki Mechanochemical synthesis of magnetite/hydroxyapatite nanocomposites for hyperthermia / Materials Science. – 2013. – P. 175–194.
179. Gopi D. Synthesis and spectroscopic characterization of magnetic hydroxyapatite nanocomposite using ultrasonic irradiation / D. Gopi, M. Thameem Ansari, E. Shinyjoy, L. Kavitha // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2012. – V. 87. – P. 245–250.
180. Mir A. Aqueous ferrofluids as templates for magnetic hydroxyapatite nanocomposites / A. Mir, D. Mallik, S. Bhattacharyya, D. Mahata, A. Sinha, S. Nayarm // J. Mater Sci: Mater Med. – 2010. – № 21. – P. 2365–2369.
181. Feng C. Magnetic nanocomposite hydroxyapatite ultrathin nanosheets/Fe₃O₄ nanoparticles: microwave-assisted rapid synthesis and application in pH-responsive drug release / C.Feng, L.Chao, Z.Ying-Jie, Zhao Xin-Yu, L.Bing-Qiang, W.Jin // Biomater. Sci. – 2013. – Is.10 – P. 1074–1081.
182. Pylypchuk I. V. Biomimetic hydroxyapatite growth on functionalized surfaces of Ti–6Al–4V and Ti–Zr–Nb /I. V. Pylypchuk, A. L. Petranovskaya, P. P. Gorbyk, A. M. Korduban, P. E. Markovsky, O. M. Ivasishin // Alloys Nanoscale Research Letters. – 2015. – №10. – P 338.
183. Anirudhan T. S. Synthesis, characterization, cellular uptake and cytotoxicity of a multi-functional magnetic nanocomposite for the targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells / T. S. Anirudhan, S. Sandeep //J. Mater. Chem. – 2012. – Is. 25. – P. 12888–12899.
184. Sadighian S. pH-triggered magnetic-chitosan nanogels (MCNs) for doxorubicin delivery: physically vs. chemically cross linking approach / S. Sadighian,

H. Hosseini–Monfared, K. Rostamizadeh, M. Hamidi //Adv. Pharm. Bull. – 2015. – 5(1). – P. 115–120.

185. Плотнікова К.С. Практикум з клінічних лабораторних досліджень. – К.: Здоров'я. – 2002. – С. 237.

186. Любина А.Я. Клинические лабораторные исследования. – М.: Медицина. – 1984.– С. 320.

187. Монастирська О.С. Клінічні лабораторні дослідження. – В.: Н. Кн. – 2007. – С.165.

188. Kule C. Doxorubicin, daunorubicin and mitoxantrone cytotoxicity in yeast / C. Kule, O. Ondrejickova, K.Verner //Mol. Pharmacol. – 1994. – 46(6). – P. 1234–40.

189. Patel S. Identification of yeast DNA topoisomerase II mutants resistant to the antitumor drug doxorubicin: implications for the mechanisms of doxorubicin action and cytotoxicity / S.Patel, A.U. Sprung, B.A Keller., V.J.Heaton, L.M. Fisher //Mol. Pharmacol. – 1997. – 52(4). – P. 658–66.

190. Саенко Ю.В. Доксорубицин и менадион вызывают задержку клеточной пролиферации *Saccharomyces cerevisiae* с помощью различных механизмов / Ю.В.Саенко, А.М.Шутов, Е.В. Расторгуева //Цитология. – 2010. – Т. 52, №5. – С. 407–411.

191. Петрановська А.Л. Магнітні рідини на основі магнетиту і доксорубіцину для спрямованої доставки лікарського засобу / А.Л. Петрановська, М.В.Абрамов, С.П. Туранська та ін.// Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 343–353.

192. Туров В.В. Определение сил адгезии на межфазной границе клетка/вода из данных Н ЯМР спектроскопии / В.В.Туров, С.П. Горбик // Украинский химический журнал. – 2003. – Т. 69, № 6. – С. 80–85.

193. Demkow U. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients / U. Demkow, A. Stelmaszczyk-Emmel / *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2013. – V.187. – P. 64–67.
194. Fennell D.A. Cisplatin in the modern era: the backbone of first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer /D.A.Fennell, Y.Summers, J.Cadranel, T.Benepal, D.C.Christoph, R.Lal, M.Das, F.Maxwell, C.Visseren-Grul, D.Ferry // *Cancer Treatment Reviews*. –2016. – V. 44. – P.42–50.
195. Gwo Yaw Ho Natasha Woodward Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies / Gwo Yaw Ho, Natasha Woodward // *Critical Reviews in Oncology / Hematolog.* – 2016. – V. 102. – P.37 – 46.
196. Dasari Shaloam Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action /Shaloam Dasari, Paul Bernard Tchounwou // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – V. 5. – P. 364–378.
197. De Biasi Andreas R. Cisplatin-Induced Antitumor Immunomodulation /Andreas R. de Biasi, Jonathan Villena-Vargas, Prasad S. Adusumilli // *Clin Cancer Res.* – 2014. – 20(21). – P. 5384–5391.
198. Волков В.А. Коллоидная химия (поверхностные явления и дисперсные системы). – М.: МГТУ. – 2001. – 672 с.
199. Parimal S. Prediction of equilibrium sorption isotherm: comparison of linear and nonlinear methods /S. Parimal, M. Prasad, U. Bhaskar // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2010. – V. 49, № 6. – P. 2882–2888.
200. Osmari T. A. Statistical analysis of linear and non-linear regression for the estimation of adsorption isotherm parameters /T. A. Osmari, R. Gallon, M. Schwaab et al. // *Adsorption Science & Technology*. – 2013. – V. 31. – P. 433–458.
201. Старков А.К. Синтез и физико-химические исследования комплексов транс-дихлоро-бис-(амин)платины(II) / А.К. Старков, Г.А.

Кожуховская / Journal of Siberian Federal University. Chemistry. – 2014. – № 4. – С. 377–383.

202. Салищева О.В. Димерные комплексные соединения платины (II) с глицином, аланином и валином / О.В.Салищева, С.Е.Киселев, Н.Е. Молдагулова // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – С.137–145.

203. Венедиктов А.Б. О фосфатных производных соли Чугаева / А.Б. Венедиктов, С.В. Корнев, Ю.В. Шубин, С.А. Громилов, П.Е. Плюснин, С.В. Ткачев, Д.Б. Васильченко / Вестник МИТХТ. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 66–69.

204. Скворцов А. Н. Эффективный метод анализа спектров оптического диапазона в исследованиях кинетики реакций // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 3. – С.229 – 239.

205. Doxorubicin hydrochloride / European Pharmacopoeia. Sixth Edition. – 2005. – P. 1389–1390.

206. Абрамов Н.В. Свойства ансамблей наночастиц магнетита и магнитных жидкостей для применения в онкотерапии / Н.В.Абрамов, П.П.Горбик // Поверхность. – 2012. – Вып. 4 (19). – С. 246–265.

207. Kundu Biswanath Doxorubicin-intercalated nano-hydroxyapatite drug-delivery system for liver cancer: An animal model / Biswanath Kundu, Debasree Ghosh, Mithlesh Kumar Sinha, Partha Sarathi Sen, Vamsi Krishna Balla, Nirmalendu Das, Debabrata Basu // Ceramics International. – 2013. – V. 39, Is. 8. – P. 9557–9566.

208. Nadiia V Roik Adsorption of antitumor antibiotic doxorubicin on MCM-41-type silica surface / Nadiia V Roik, Lyudmila A Belyakova and Marina O Dziasko // Adsorption Science & Technology – 2017. V. 35(1–2) – P. 86–101.

209. Туров В.В. Кластеризованная вода и пути ее использования / В.В. Туров, В.М.Гулько. – К.: Наук. думка, 2011. – 313 с.

210. Туранська С.П. Асоціати води у частково зневоднених дріжджах і на поверхні гідрофобного кремнезему / С.П.Туранська, В.В.Туров, В.М.Гунько, В.М. Богатирьов // Хімія, фізика та технологія поверхні: Міжвід. зб. наук. пр. Ін-т хімії поверхні НАН України.– 2004. – Вип. 10. – С. 207–211.
211. Turov V.V. Structured water in partially dehydrated yeast cells and at partially hydrophobized fumed silica surface / V.V.Turov, V.M.Gun`ko, V.M. Bogatyrev et al. // Journal of Colloid and Interface Science. – 2005. – V. 283. – P. 329–343.
212. Iwasaki Tomohiro Mechanochemical synthesis of magnetite/hydroxyapatite nanocomposites for hyperthermia // Materials Science. – 2013. – P. 175–194.
213. Petranovska A.L. Adsorption of cis-dichlorodiammineplatinum by nanostructures based on single-domain magnetite /A.L. Petranovska, N.V. Abramov, S.P. Turanska, P.P. Gorbyk, A.N. Kaminskiy, N.V. Kusyak // J. Nanostruct Chem. – 2015. – № 5. – P. 275–285.
214. Петрановская А.Л. Формирование биомиметического гидроксиапатита на поверхности титана /А.Л. Петрановская, М.П. Турелик, Е.В. Пилипчук, П.П. Горбик, А.М. Кордубан, О.М. Ивасишин// Металлофизика и новейшие технологии. – 2013. – т. 35, №11. – С. 1567–1584.
215. Pylypchuk I.V. Formation of biomimetic hydroxyapatite coating on titanium plates /I.V. Pylypchuk, A.L. Petranovska, M.P. Turelyk, P.P. Gorbyk // Mat. Science (Med.). – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 328–332.
216. Davaran S. Physicochemical characteristics of Fe₃O₄ magnetic nanocomposites based on poly(N-isopropylacrylamide) for anti-cancer drug delivery / S.Davaran, S.Alimirzalu, K.Nejati-Koshki, H.T.Nasrabadi, A. Akbarzadeh, A.A.Khandaghi, M.Abbasian, S.Alimohammadi // Asian Pac J. Cancer Prev. – 2014;15(1). – P. 49–54.
217. Rozentsveyg R. Ferrogidrodinamika. – М.: Mir . – 1989. – 360 p.

218. Shliomis M.I. Magnitnyye zhydkosti //UFN.– 1974.–V.112 (3).–427 р.
219. Горбик П. Современные проблемы физики и химии поверхности: Магниточувствительные нанокompозиты с функциями нанороботов и атомоподобные наноструктуры / П.Горбик, С. Покутний //Palmarium Academic Publishing. – 2013. – 212 с.
220. Модифицированные кремнеземы в сорбции, катализе и хроматографии / Под ред. Г.В. Лисичкина. – М.: Химия, 1986. – 248 с.
221. Guangnian X. A facile method to prepare quickly colloidal silver nanoparticles / X. Guangnian, Q. Xueliang, Q. Xiaolin, C. Jianguo // Rare Metal Mater. Eng. –2010. – V. 39, № 9. – P. 1532–1535.
222. Абрамов Н.В. Магнитные жидкости на основе доксорубина для применений в онкотерапии // Поверхность. – 2014. – Вып. 6(21). – С. 241–258.
223. Bean C.P. Magnetic granulometry and super-paramagnetism / C.P.Bean, I.S. Jacobs // J. of Appl.Phys. – 1956. – V. 27 (12). – P. 1448–1452.
224. Mornet S. Magnetic nanoparticle design for medical applications / S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, P. Veverka, G. Goglio, A. Demourgues, J. Portier, E. Pollert, E. Duguet // Prog. Sol. St. Chem. – 2006. – V. 34. – P. 237–247.
225. Горбик П.П. Синтез и свойства магнитных жидкостей на основе наноразмерного Fe_3O_4 / П.П.Горбик, Н.В.Абрамов, А.Л.Петрановская, М.П.Турелик, Е.В.Пилипчук, Е.И.Оранская, А.А.Кончиц, Ю.Б.Шевченко // Поверхность. – 2011. – Вип. (3)18. – С. 287–297.
226. Берковский Б.М. Магнитные жидкости / Б.М.Берковский, В.Ф.Медведев, М.С. Краков. – М.: Химия. – 1989. – 239 с.
227. Борисенко Н.В. Синтез и свойства магниточувствительных нанокompозитов на основе оксидов железа и кремния / Н.В. Борисенко, В.М. Богатырев, И.В. Дубровин и др. // Физико–химия наноматериалов и

супрамолекулярных структур / Ред. А.П. Шпак, П.П. Горбик. – К.: Наукова думка. – 2007. – Т. 1. – С. 394–406.

228. Математическая статистика /Под ред. А. М. Длина. – М.: Высш. школа.– 1975. – 398 с.

229. Kaiser R. Magnetic properties of stable dispersions of subdomain magnetic particles /R.Kaiser, G.Misolezy // J. of Appl. Phys. – 1970. – V. 1, №3.– P. 1064–1072.

230. Бибик Е.Е. Статические магнитные свойства коллоидов магнетита / Е.Е.Бибик, Б.Я.Матыгуллин, Ю.Л.Райхер, М.И. Шлиомис //Магнит. гидродин. – 1973. – № 1, – 68 с.

231. Фролов Ю.Г. Курс колоїдної хімії. – М.: Хімія, 1989. – 463 с.

232. Chen D. X. Size analysis of carboxydextran coated superparamagnetic iron oxide particles used as contrast agents of magnetic resonance imaging /D. X. Chen, N. Sun, H. C. Gu // J. Appl. Phys. –2009.– V. 106 (6), 063906.

233. Roco M. C. Nanotechnology research directions vision for nanotechnology R&D in the next decade / M. C.Roco, R. S.Williams, P. Alivisatos // Dordrecht: kluwer academic publishers. – 2002. – V. 156. – P. 171.

234. Petrova T. M. The magnetite as adsorbent for some hazardous species from aqueous solutions / T. M.Petrova, L.Fachikov, Y.Hristov // International Review of Chemical Engineering (I.RE.C.H.E.). – 2011. – V. 3, №2. – P.134–152.

235. Carlos Luciano Applications of magnetite nanoparticles for heavy metal removal from Wastewater / Luciano Carlos, Fernando S. García Einschlag, Mónica C. González, O.Daniel // Waste Water – Treatment Technologies and Recent Analytical Developments. – 2013.

236. Emadi M. Removal of zinc from aqueous solutions by magnetite silica core-shell nanoparticles / M.Emadi, E.Shams, M.Amini // Journal of Chemistry. – 2013. – V. 2013 – 10 p.

237. Li Wen-Juan Fe_3O_4 with novel nanoplate-stacked structure: surfactant-free hydrothermal synthesis and application in detection of heavy metal ions /Wen-Juan Li, Xian-Zhi Yao, Zheng Guo, Jin-Huai Liu, Xing-Jiu Huang // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2015. – V. 749. – P. 75–82.
238. Yanga Weichun pH-dependent effect of zinc on arsenic adsorption to magnetite nanoparticles /Weichun Yanga, Amy T. Kanb, Wei Chena, Mason B. Tomson // Chemical Engineering Journal. – 2013. – V. 219. – P. 209–216.
239. Tran Hoang Vinh Preparation of chitosan/magnetite composite beads and their application for removal of Pb(II) and Ni(II) from aqueous solution /Hoang Vinh Tran, Lam Dai Tran, Thinh Ngoc Nguyen // Materials Science and Engineering. – 2010. – V. 30, Is. 2. – P. 304–310.
240. Hassan Karami Heavy metal removal from water by magnetite nanorods // Chemical Engineering Journal. – 2013. – V. 219. – P. 209–216.
241. Коростелев П. П. Приготовление растворов для химико – аналитических работ. – М.: Наука. – 400с.
242. Baes C.F. The hydrolysis of cations / C.F.Baes, R.E. Mesmer // John Wiley & Sons. – 1976. – P. 490 .
243. Budnyak T. M. Natural minerals coated by biopolymer chitosan: synthesis, physicochemical and adsorption properties /T. M. Budnyak, E. S. Yanovska, O. Yu. Kichkiruk, D. Sternik and V. A. Tertykh // Nanoscale Research Letters. – 2016. – 11:492 – P. 2 –12.
244. Полянский Н.Г. Аналитическая химия свинца. 1986. – М.: Наука. – 357с.
245. Ho Y. S. A comparison of chemisorption kinetic models applied to pollutant removal on various sorbents / Y. S. Ho, G. McKay // Trans IChemE, – V. 76, Part B, November 1998. – P. 332 – 340.

246. Ho Y.S. Kinetics of pollutant sorption by biosorbents: review / Y.S.Ho, J.C.Y.Ng, G.McKay // *Separ.purif. methods.* – 2000. – V.29, № 2. – P. 189–232.
247. Липатов Ю.С. Адсорбция полимеров /Ю.С. Липатов, Л.М. Сергеева // - К.: Наукова думка. -1972. – 195 с.
248. Ворнаков А.Л. ИК-спектроскопическое исследование твердых продуктов взаимодействия триоксалатохромата(III) аммония с аммиакатами цинка, кадмия и ртути, полученных в различных условиях // *Ползуновский вестник.* – 2013. – № 1. – С 48–50.
249. Надиров Е.Г. Инфракрасные спектры поглощения ацетатов элементов первой и второй групп периодической системы и продуктов их взаимодействия / Е.Г. Надиров, Н.М. Мустафаева, Т.Д. Иманбекова // *Естественные и математические науки в современном мире: сб. ст. по матер. VIII междунар. науч.-практ. конф. № 8.* – Новосибирск: СибАК. – 2013.
250. Aggarwal P. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy / P. Aggarwal, J.B.Hall, C.B.McLeland, M.A.Dobrovolskaia, S.E. McNeil // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2009. – 61(6). – P. 428–437.
251. Gao H. The interaction of nanoparticles with plasma proteins and the consequent influence on nanoparticles behavior /H.Gao, Q.He // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2014. – 11, (3). – P. 409–420.
252. Karmali P. P. Interactions of nanoparticles with plasma proteins: implication on clearance and toxicity of drug delivery systems / P. P. Karmali, D.Simberg // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2011. – 8(3). – P. 343–357.
253. Медична енциклопедія. В 4-х тт. – М.: Мир. –1996.
254. Федонюк Я.І. Анатомія та фізіологія з патологією /Я.І. Федонюк, Л.С. Білик, Н.Х. Микула. – Тернопіль: Укрмедкнига.–2001. – 680 с.

255. Стародумов В. Л. Дефицит нутриентов как возможное условие развития интоксикации, вызванной воздействием малых доз свинца // Гигиена и санитария. – 2003. – № 3. – С. 60–62.

256. Стежка В.А. Науково обґрунтовані принципи і підходи до вторинної медико-біологічної профілактики екологічно обумовленої та професійної патології, пов'язаної з впливом на людину сполук свинцю // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 4. – С. 63–69.

257. Meredith T.J. IPCS/CEC evaluation of clinical efficacy of chelating agents used in the treatment of poisoning /T.J. Meredith, J.A.Haines, J.C. Berget //3rd Int. Symp."Chelat. Agents Pharmacol. Toxicol. and Ther." Plzen. Lek. Sb. – 1990. – Suppl. 62. – P. 13–15.