УДК 544.723

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

А.П. Кусяк[1], С.П. Туранська[2], М.Х. Нгуєн[3], П.П. Горбик[2]

[1]Житомирський державний університет ім. Івана Франка,
вул. Велика Бердичівська, 40, Житомир, 10008, Україна
[2]Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України,
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна
[3]Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Перемоги, 37, 03056, Київ, Україна

Наведено огляд наукових робіт, виконаних у минуле десятиліття, що стосуються розробок, дослідження властивостей, експлуатаційних параметрів, напрямів практичного використання магніточутливих наноматеріалів та нанокомпозитів, перспективних для створення нових форм комплексних лікарських препаратів з цитотоксичною, імуно-терапевтичною і гіпертермічною дією, імуномагнітних сорбентів, засобів для деконтамінації вірусів з плазми і сироватки донорської крові людини тощо. Їх аналіз свідчить про актуальність окресленої тематики та перспективність застосування у різних галузях медицини, біології, біотехнології.

Вступ

Результати досліджень останніх років свідчать про перспективність використання магнітокерованих наноматеріалів для вирішення актуальних завдань в різних галузях сучасних медицини, біології, біотехнології. На їх основі створені унікальні нанокомпозити з багаторівневою ієрархічною архітектурою, що виконують функції 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[1–17].

Метою цієї роботи є огляд і аналіз нових робіт, які стосуються властивостей, практичного використання та експлуатаційних параметрів магніточутливих наноматеріалів та нанокомпозитів, 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 досліджень, проблем і перспективокресленого науково-практичного напрямку.

Взаємодія магніточутливих наноматеріалів і нанокомпозитів 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*.

Наразі все більше розширюються області застосування клітин, мічених магнітними наночастинками. Так, вони застосовуються для розділення сумішей клітин [18], виділення моноклональних антитіл з культур клітин, отримання імунодіагностичних препаратів, виділення фагоцитів людини і тварин, іммобілізації ферментів, визначення життєздатності

і активності клітин та інших діагностичних 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 наночастинками 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 наночастинками 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 більшій, 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 як контрастуючий агент для MRI. Поглинання заліза за допомогою ендоцитозу людськими мезенхімальними стовбуровими клітинами підтверджене гістологічними дослідженнями при фарбуванні пруським блакитним і кількісно визначалося методом мас-спектрометрії. У порівнянні з немічеными 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 подоланням тканинних бар'єрів [23]. Наночастинки з сильними окисними (CeO_2, Mn_3O_4, Co_3O_4) або відновними (Fe^0, Ag^0, Cu^0) властивостями є цитотоксичними і генотоксичними щодо біологічних мішеней в умовах *in vitro*. Одне із основних джерел токсичності – електронний і/або іонний транспорт, що відбувається в процесі окиснення-відновлення, розчинення і каталітичних реакцій або всередині кристалічної гратки 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 генотоксичности), 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, наночастинки гематиту, більші 90 нм, не проявляють видимих ознак токсичності на альвеолярні макрофаги мишей і епітеліальні клітини легенів людини. Наночастинки гематиту не призводять до пошкодження ДНК в клітинах А549 після витримки впродовж 4 год при концентрації наночастинок 20 – 40 мкг/см^2, в той час як інкубація впродовж 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, наночастинки якого були набагато більш цитотоксичними в порівнянні з мікрочастинками) (рис. 1). Мікрочастинки Fe_2O_3 і TiO_2 володіють значно меншою токсичністю щодо клітинної ДНК, ніж наночастинки тієї ж концентрації (рис. 2). Активність мітохондрій (рис. 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 (А549). Досліджували [30] чотири фракції магнетиту: сипучий матеріал (0,2 – 10 мкм), фракцію, що вдихали (2 – 3 мкм), альвеолярну фракцію (0,5 – 1,0 мкм) і наночастинки (20 – 60 нм). Вивчали поглинання магнетиту клітинами А549 після витримки впродовж 24 год.

Знімки, отримані методом просвічуючої електронної мікроскопії, свідчать про включення частинок магнетиту в клітини А549 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 впродовж 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 несуцільного покриття при цьому може викликати токсичний вплив на тканини [30]. Покриті карбоксидекстраном суперпарамагнітні наночастинки, серцевина яких містила Fe_3O_4 і γ-Fe_2O_3, були токсичними для макрофагів людини, життєздатність клітин перебувала в залежності від часу витримування і концентрації (рис. 4). Частинки меншого розміру (20 нм) містили таку ж серцевину, як і більші (60 нм), але оболонка карбоксидекстрану була тоншою [31].

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. Імовірно, внаслідок ендоцитозу рідкої фази, поведінка фібробластів змінюється після поглинання покритих декстраном магнітних частинок: можливий апоптоз, порушення морфології та зменшення рухливості клітин.

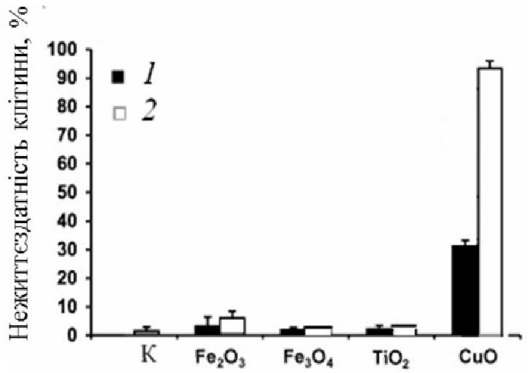


Рис. 1. Життєздатність клітин А549 після впливу мікро- (1) і наночастинок (2) в концентрації 40 мкг/см^2 впродовж 18 год (цитотоксичність вимірювали фарбуванням трипановим блакитним); К – контроль.

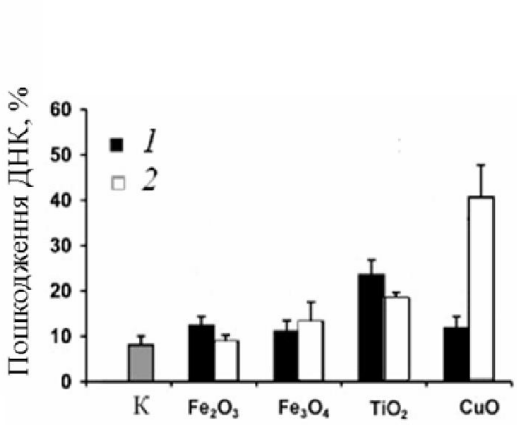


Рис. 2. Пошкодження ДНК в культурі клітин А549 після впливу наночастинок і частинок мікрометрового діапазону в концентрації 40 мкг/см^2 впродовж 4 год (результатти отримані при використанні тесту *comet* методом електрофорезу в гелі); К – контроль.

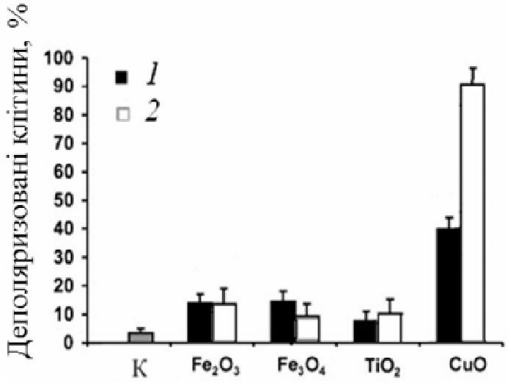


Рис.3. Пошкодження мітохондрій в клітинах А549 після дії наночастинок та частинок мікрометрового діапазону в концентрації 40 мкг/см^2 впродовж 16 год; К – контроль.

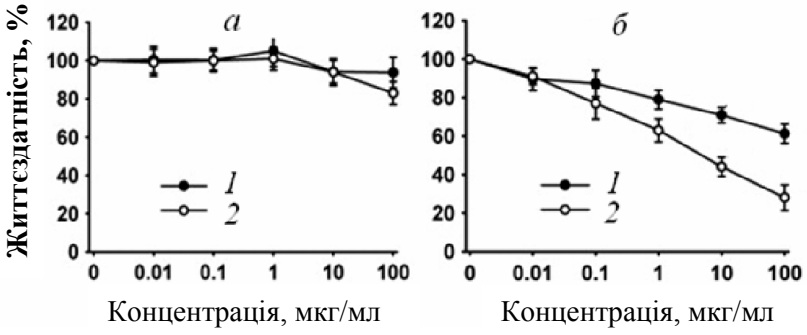


Рис. 4. Залежність життєздатності клітин від часу впливу (*а* – 1 доба, *б* – 5 діб) і концентрації наночастинок оксиду заліза, покритих карбоксидекстраном; середній діаметр частинок: 1 – 60 нм; 2 – 20 нм.

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 Fe^{2+}/Fe^{3+} 0,118 має значну генотоксичність, яка корелює з поглинанням заліза клітинами, в порівнянні з покритим декстраном магнетитом зі співвідношенням Fe^{2+}/Fe^{3+} 0,435, що вказує на більшу здатність іонів Fe^{2+} до пошкодження ДНК [23].

Для уникнення опсонізації як біосумісне покриття застосовували декстрин (препарат ферумокстран-10) [33–35]. Наночастинки магнетиту, покриті карбоксидекстраном і карбоксиметилдекстраном (препарати ферукарботран і ферумокситол), поглинаються макрофагами сильніше, ніж наночастинки, 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. 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. Наномагнетиту притаманне пасивне накопичення в ділянці злоякісної пухлини, що зумовлене її циркуляторними та метаболічними особливостями – пасивний таргетинг [42, 43]. 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 у кубічних та голкоподібних форм наномагнетиту [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 впродовж 6 год. 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, 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 наночастинками, 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].

При перенесенні синтезованих наночастинок Fe_3O_4 з гексану у водне середовище використовували біполярну ПАР 11-аміноундеканоат тетраметиламонію. Дослідження цитотоксичної дії наночасток 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. Наночастинки, покриті біполярною ПАР 11-аміноундеканоат 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 pH 7, агрегати частинок мали близькі розміри. При інкубації клітин з нейтральними наночастинками поглинання їх клітинами не спостерігається, в той час як негативно заряджені частинки мають різну поведінку в залежності від природи покриття. Наночастинки, 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 мають задовільні властивості 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 всередині клітин методами оптичної мікроскопії; 3) утримуються впродовж 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 часі інкубації 2, 12, 24, 48, 72 год і свідчить про високу біосумісність нанокомпозитів Fe_3O_4/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 наночастинки γ-Fe_2O_3, поверхня яких була покрита ДМСК, лимонною або лауриновою 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 лауриновою 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 лауриновою кислотою, у високих концентраціях (588 або 840 мкг заліза/мл), виявляють морфологічні ознаки апоптозу.

Покриті лауриновою кислотою наночастинки магнетиту мають меншу цитосумісність, 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, одержаних 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 pH – 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 ς-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 термофлуктуаційні ефекти, розраховано пружність мембрани *S. aureus*, оточеної 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 pH, 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 незначна 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 наночастинки 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 наночастинки були присутні всередині клітин, на відміну від варіанту витримування астроцитів і наночастинок при 4°C, в результаті якої поглинання клітинами оксиду заліза не спостерігалося.

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 наночастинки Fe^0 були псевдосферичними перед контактом з *E. coli*, вони накопичувались в ламелярній структурі після інкубації впродовж 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 наночастинки 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 лепідокроките ($\gamma Fe^{III}OOH$). Виявлено, що в абіотичній суспензії частинки γFeOOH є головним продуктом окиснення наночастинок Fe^0, в той час як частинки Fe_3O_4 переважають в присутності бактерій [53].

З метою максимального збільшення адгезії клітин при підтримці їх життєздатності поверхню кантилевера, виготовленого з нітриду кремнію, функціоналізовували 3-аміно-пропілтриетоксисиланом (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 – Лівщиця – Вервея – Овербека

(DLVO) [62], якісно схожі на профілі, що були виміряні методом атомної силової мікроскопії (рис. 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.

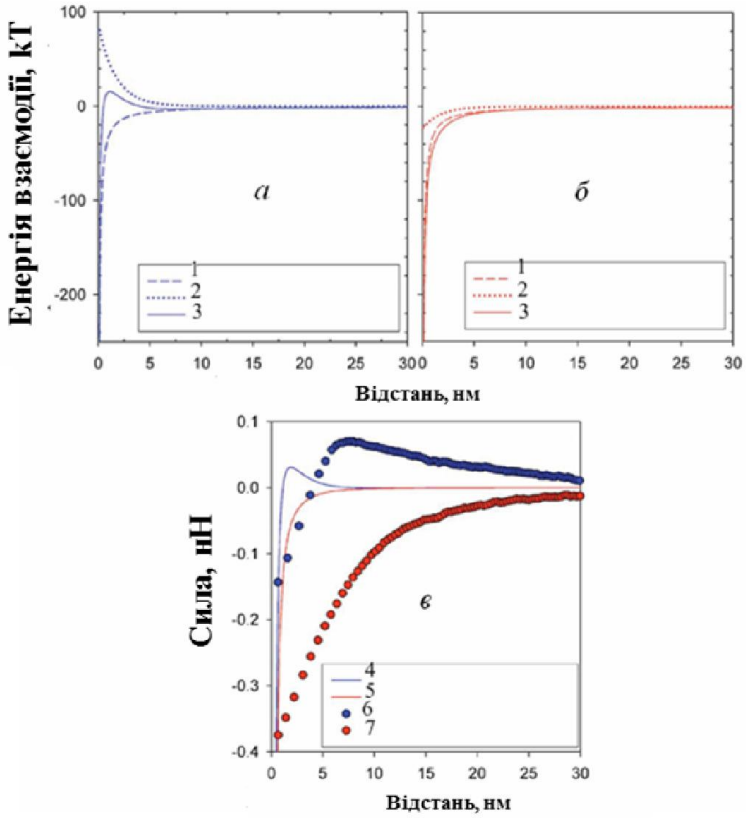


Рис. 5. Енергія взаємодії між клітинами *S. oneidensis* MR-1 і поверхнями магнетиту (*а*) і гематиту (*б*) відповідно до теорії DLVO; криві взаємодії (при наближенні) клітин MR-1, іммобілізованих на кантилевері Si_3N_4, функціоналізованих APTES, з поверхнями магнетиту і гематиту, за даними атомної силової 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 – опроміненні сила взаємодії з гематитом (001).

На рис. 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 pH 2–4 в анаеробному середовищі і при наявності іонів PO_4^{3-}, адсорбованих на поверхні магнетиту (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 [Si-$(CH_2)_{17}$-CH_3] [63].

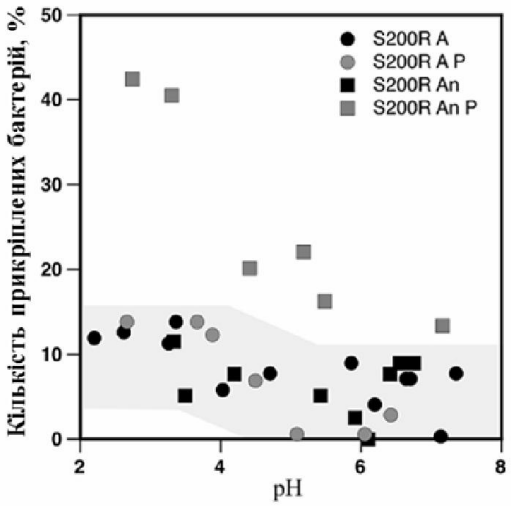


Рис.6. Відносна кількість клітин мікроорганізмів *Shewanella putrefaciens* 200R, вирощених в аеробних (S200R A) і анаеробних (S200R An) умовах, і прикріплених до поверхні магнетиту або магнетиту з адсорбованими іонами PO_4^{3-} (S200R A P; S200R An P). Виділена область зображує відносну кількість клітин з урахуванням похибки (5%) для S200R A, S200R A P і S200R An.

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 має високу чутливість, простий у використанні, а час вимірювання становить кілька секунд. Конструкція і особливості роботи цього приладу описані в [64].

Надзвичайно важливим є питання вивчення механізмів природної деградації наночастинок і видалення з організму, що сприятиме впровадженню методу специфічної доставки лікарських препаратів в клінічну практику. Одним із ефективних методів вивчення метаболізму суперпарамагнітних частинок *in vivo* є месбауерівська спектроскопія, яка дає інформацію про присутність як екзогенного заліза, що міститься у вигляді частинок, так і ендогенного заліза в білках ферритині або гемоглобіні. Дані, одержані в [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 впродовж декількох годин після ін'єкції. Така швидка трансформація не може пояснюватися лише повільними процесами біодеградації. 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^{3+} в залежності від часу і pH (рис. 7) [67].

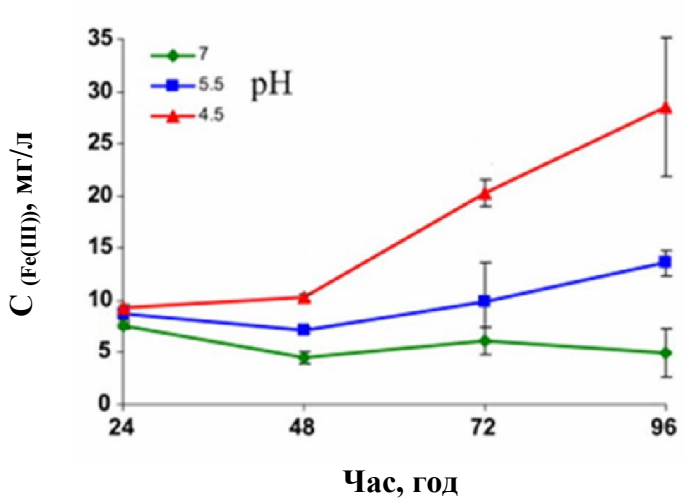


Рис. 7. Вплив pH на генерацію іонів Fe(III) ультрамалих суперпарамагнітних наночастинок оксиду заліза, які покриті декстраном.

Коли ультрамалі наночастинки 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.

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 [69]. З метою запобігання трансфузійній передачі інфекційних аґентів, що призводять до виникнення вірусних захворювань, серед яких особливе місце займають посттранфузійні гепатити, потрібні високоякісні препарати [70]. 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 [71]. Більшість вірусів, окрім нуклеокапсиду, мають зовнішні оболонки, які складаються з білків, вуглеводів і ліпідів. Їхня 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 ізоелектричні точки (pI) вірусів розташовані в кислій зоні [69]. Білки, як і амінокислоти, є амфолітами, тому вони зв'язують і катіони, і аніони. При pH = pI число позитивних і неґативних зарядів у білку є однаковим, а в ізоелектричній точці сили електростатичного відштовхування мінімальні. При відхиленні pH в будь-яку сторону від pI білки набувають позитивного або неґативного заряду, а їх розчинність збільшується. Приєднання вірусів до клітин, як і до поверхні сорбентів, залежить від іонної сили та pH розчину [71].

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, 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 [72]. Для деконтамінації білкових домішок використовують неорганічні адсорбенти – оксиди, нерозчинні гідроксиди, фосфати.

Швидку адсорбцію білків (при обробці великих об'ємів матеріалу) можна здійснити шляхом введення сорбенту в розчин [73]. 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 в роботі [69]. Як модельний, було обрано вірус везикулярного стоматиту (ВВС) штам Індіана, а адсорбенти – на основі оксидів заліза, кремнію, титану, алюмінію, магнію, хрому, мангану, цинку. Встановлено, що повна інактивація (адсорбція ВВС) спостерігалася після контакту саме з магнетитом і діоксидом титану, що вказує на перспективність використання цих оксидів для створення магнетокерованих нанокомпозитів для деконтамінації оболонкових вірусів. В результаті проведеної роботи [69, 74] одержано зразки імуномагнітних сорбентів на основі силіка-γ-амінопропілсилоксану і ліґандів-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 використовувались надалі як молекули-вектори (ліґанди) [75]. 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 [76].

Шляхом співосадження [77] синтезовано наночастинки Fe_3O_4/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 Fe_3O_4/SiO_2 характеризуються високою чутливістю і високою швидкістю при виявленні ВГВ і ВЕБ, в порівнянні з діоксидом кремнію, покритим магнітними мікрочастинками. Модифікація вуглецевої поверхні магентитом та наночатинками золота

[78] підвищує адсорбційну іммобілізацію вірусу гепатиту В (HBV), що може буте 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 [79]. Було виявлено, що процес адсорбції посилюється в присутності катіонів, відповідає ізотермам Фрейндліха і істотно не змінюється при зміні pH 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) [80] вивчались як перспективні альтернативи 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 (α-Fe_2O_3), (α-FeOOH), магнетиту (Fe_3O_4) і Fe $(OH)_3$. Було розглянуто вплив адсорбції і сонячного опромінення на життєздатність вірусів. Всі частинки демонстрували аналогічну адсорбційну ємність щодо вірусу, а швидкість адсорбції відповідала ряду $FeOOH > Fe_2O_3 > Fe_3O_4 \approx Fe(OH)_3$.

Одержано Fe_3O_4, інкапсульований полідопаміном з адсорбованим в якості інгібітора HSP70 (інгібітор теплового шоку білок 70) [81] для поліпшеної фототермічної інактивації бактерій. Новий тип сорбенту PDA - Fe_3O_4/PES виготовлений з використанням 2-фенілетинсульфонаміду (PES). При опроміненні ближнім інфрачервоним світлом, 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 [82], 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 палочки *Escherichia coliO157:H7* порівняно з іншими попередніми аналогами [83]. Застосування даного аналізу забезпечує швидке (впродовж 2 год) та чутливе виявлення *E. Coli* в природних водах. Проведено також дослідження, в ході яких порівняно іммобілізаційну активність нанокомпозитів складу Fe_3O_4/SiO_2 та $Fe_3O_4/SiO_2/NH_2$ щодо патогенних бактерій та вірусів: бактеріофаг f_2, (*Poliovirus-1*), *S. aureus, E. coli O157:H7, P. aeruginosa, Salmonella ma B. subtilis.* В результаті експериментально доведено перевагу поверхонь, модифікованих NH_2-групою [84, 85]. Принцип використання магнітних наночастинок, функціоналізованих біосенсорами (BMNPs), що мають високу селективність до певних речовин, застосований також при розробці методу вилучення *E. coli O157:H7* з харчових продуктів [86].

В роботі [87] запропоновано спрощену процедуру визначення антитіл IgG вірусу Гендра в сироватці тварин з використанням магнітних 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 наночастинки на основі Fe_3O_4, модифіковані допаміном, що застосовуються для адсорбційної іммобілізації бичачого сироваткового альбуміну (BSA) [88]. 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 як біозонди для виявлення специфічних вірусів [89]. Змінюючи частоту магнітного поля та

силу взаємодії з гомологічними та гетерологічними біомішенями, доведено можливість біосепарації. Експериментальні дослідження [90], проведені *in vitro*, показують можливість використання магнітних наночастинок (MNPS) з іммобілізованим вірусом *Semliki Forest* (SFV) як трансдукуючого вектора, що забезпечує короткочасну експресію гетеролітичних білків в клітинах карциноми молочної залози миші на достатньо високому рівні. Магнітні властивості наночастинок дозволили розробити методику осадження та концентрування частинок SFV.

Активність монодисперсних наночастинок Fe_3O_4, отриманих напівавтоматичним методом, щодо вірусу грипу H1N1 вивчена в роботі [91]. Це дослідження пояснює вплив розміру, форми і поверхневих властивостей наночастинок магнетиту. Життєздатність клітин в дослідженні з використанням стандартного аналізу МТТ підтверджує нетоксичний характер зразків. Аналіз зворотньої транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) свідчить підтверджує, що наночастинки Fe_3O_4 інгібують синтез РНК вірусу грипу. Розробка [92] 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 наночастинки як основу, створено магнітний іммуносенсор [93] 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 [94].

Адсорбція біологічно активних молекул і лікарських препаратів на поверхні магніточутливих наноструктур

Одним із найважливіших етапів створення поліфункціональних нанокомпозитів є іммобілізація на їх поверхні біологічно активних молекул, зокрема імуноглобулінів та лікарських препаратів [95]. Функціоналізація поверхні сприяєтиме доставці лікарського препарату тільки в цільові клітини організму. Отже важливою частиною досліджень є моделювання умов та вивчення механізму іммобілізації антитіл на поверхні магніточутливого носія [96].

Інтенсивність взаємодії між білком сироватковим альбуміном і покритими дендримером магнітними наночастинками сильно залежить від складу поверхневих груп і pH середовища [97]. Досліджували гасіння флуоресценції залишків триптофану сироваткового альбуміну після сполучення з наночастинками. Вивчення взаємодії наночастинок магнетиту Fe_3O_4 з сироватковим альбуміном людини (САЛ) показало [98], що молекула білка надає наночастинкам магнетиту стабілізуючу дію, оберігаючи їх від агрегування у водному середовищі. Встановлено, що функціоналізовані олеїновою кислотою і ПЕГ наночастинки Fe_3O_4 мають високу спорідненість до альбумінової молекули ($K_{ac} > 10^5$/моль).

Збільшення зв'язуючої здатності щодо лізоциму мікросфер Fe_3O_4/SiO_2/PAA в 22 рази в порівнянні з мікросферами Fe_3O_4/SiO_2 при тих же значеннях pH розглядається в роботі [99]. Активні аміногрупи магнітних носіїв нанокомпозитів цинк/тетраамінофталоцианін/Fe_3O_4 (ZnTAPc) діаметром близько 15 нм використовувалися для приєднання лактази через глутаральдегід [100]. Аміногрупи, що знаходяться на поверхні композиту, здатні ковалентно зв'язуватися з глутаральдегідом, кінцева альдегідна група глутаральдегіду може ковалентно зв'язувати лактазу. Оптимальне значення pH 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 складали 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.

Нанокомпозитні частинки типу «серцевина–оболонка» Fe_3O_4/Au, прикріплені до поверхні магнітного скляного вугільного електроду, використали для іммобілізації міоглобіну (Mb) при отриманні біоплівки Mb/Fe_3O_4/Au [101]. Властивості нанокомпозиту вивчалися методами просвічуючої електронної мікроскопії, ультрафіолетової і видимої спектроскопії та циклічної вольтамперметрії. Наночастинки Fe_3O_4/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 можливо застосувати для побудови нових біосенсорів та біоелектронних пристроїв.

Запропоновано новий і порівняно простий метод приготування магнітних нанокомпозитів Fe_3O_4/хітозан (CS) [102], які використали для іммобілізації ліпази. Вивчали вплив умов, температури проведення реакції і співвідношення CS/$Fe(OH)_2$. Методом просвічуючої електронної мікроскопії показано, що діаметр нанокомпозитів складав близько 80 нм, а магнітні наночастинки Fe_3O_4 діаметром 20 нм були рівномірно розподілені в хітозані. Адсорбційна ємність щодо ліпази складала 129 мг/г. На поверхні наночастинок Fe_3O_4/SnO_2 іммобілізували протеїн А. Показано, що отриманий магнітний наносорбент може використовуватися для селективної екстракції імуноглобулінів з біологічних середовищ [103]. Склад повітряно-сухих зразків активованих нанокомпозитів Fe_3O_4/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 нанокомпозит 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 поліакриламіду. На прикладі адсорбції ДНК риб показано перспективність розроблених адсорбентів для практичного використання [104]. Максимальна кількість імуноглобуліну при фізичній адсорбції для нанокомпозиту Fe_3O_4/SiO_2 при вмісті 0,1–0,2?? SiO_2 складає відповідно 31–35 мг на 1г композиту [74].

Можливість флуоресцентного мічення і магнітокерованої доставки лікарського препарату в пухлинні клітини в умовах *in vitro* при використанні як носія мікрочастинок з люмінесцентними, магнітними і протипухлинними властивостями [105], які було одержано електрохімічним пороутворенням кремнію в електроліті, що містить флуоридну кислоту. Люмінесцентні частинки пористого кремнію модифікували суперпарамагнітними наночастинками оксиду заліза і протипухлинним препаратом доксорубіцином. За допомогою магнітного поля частинки, що містять ліки, доставляли 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 [106]. 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 щодо пухлинних клітин.

Наночастинки Fe_3O_4 попередньо стабілізували полісахаридами (хітозан, О-карбоксиметилхітозан і N-сукциніл-О-карбоксиметилхітозан) і досліджували адсорбцію протипухлинного препарату камптотецину (CPT) на наночастинках [107]. Показано, що розмір нанокомпозитів 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. В дослідженнях [108] карбоксидні групи органічної частини нанокомпозитів Fe_3O_4/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. Нанокомпозити 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-діметилакриламід-CO-) акриловою кислотою) наночастинки на основі оксиду заліза досліджено методами ПЕМ, елементного аналізу, динамічного розсіювання світла (DLS) та вимірювання дзета-потенціалу [109]. 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 метастазів в легенях. Встановлено перспективність використання одержаних нанокомпозитів як ефективних протипухлинних препаратів. Огляду сучасної літератури щодо синтезу магніточутливих нанокомпозитів медико-біологічного призначення, нанороботів для онкологічної та нейтронзахватної терапії, іммобілізації цисплатину, а також дослідженню їх дії на ракові клітини різного типу присвячено низку робіт [110 –117].

Проведено також виміри загального вмісту платини, що входить до цитотоксичних протиракових препаратів (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин), в стічних водах онкологічного відділення британської лікарні (Деліфорд, Прімут) [118]. Концентрації платини варіюють від 0,02 – до 140 мкг/л в онкологічному стоці та 0,03 – 100 мкг/л в стічному колодязі впродовж 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 [119].

З метою створення нових форм магнітокерованих лікарських препратів для онкології,розроблено та синтезовано низку дослідних зразків нових типів магніточутливих нанокомпозитів (див. табл. 1), а також магнітних рідин на їх основі, для медико-біологічного застосування, вивчено і систематизовано їх фізичні, хімічні і біологічні властивості [120 – 129].

Проведено теоретичні оцінки умов транспорту і фіксації магніточутливих нанокомпозитів 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 [120, 123]. Вивчено цитотоксичний вплив магніточутливих нанокомпозитів з адсорбованим цитостатиком, кон'югованих моноклональним антитілом, на життєздатність клітинної лінії карциноми молочної залози людини MCF-7 [123]. Використання магнітних нанокомпозитів, до складу яких входить протипухлинний препарат і моноклональне антитіло CD-95, супроводжувалося значним синергічним ефектом цитотоксичної дії. Їхня ефективність на 20 – 200 % перевищувала спільну дію відповідних контрольних доз препаратів цисплатину та антитіла.

Таблиця 1. Синтезовані та досліджені експериментальні зразки

Магніточутливі поліфункціональні нанокомпозити	Біофункціоналізовані магніточутливі нанокомпозити	Біофункціоналізовані магнітні рідини
Fe_3O_4/ПАА	Fe_3O_4/ПАА/Ig	Fe_3O_4/ол.Na
Fe_3O_4/γ-АПС	Fe_3O_4/γ-АПС/Ig	Fe_3O_4/ол.Na/ЦП
Fe_3O_4/ГА	Fe_3O_4/ГА/Ig	Fe_3O_4/ол.Na/ПЕГ
Fe_3O_4/ГА-Ag	Fe_3O_4/ГА-Ag/Ig	Fe_3O_4/ол.Na/ПЕГ/ЦП
Fe_3O_4/SiO_2	Fe_3O_4/γ-АПС/CD-95	Fe_3O_4/ГА/ДР
Fe_3O_4/TiO_2	Fe_3O_4/γ-АПС/ЦП/CD-95	Fe_3O_4/ДМСК
Fe_3O_4/Al_2O_3	Fe_3O_4/ПАА/CD-95	Fe_3O_4/Gd_2O_3/ол.Na
$Fe_3O_4/Al(OH)_3$	Fe_3O_4/ПАА /ЦП/CD-95	Fe_3O_4/Gd_2O_3/ол.Na/ПЕГ
Fe_3O_4/Gd_2O_3	Fe_3O_4/ГА/CD-95	Fe_3O_4/ДМСК/КБ
$Gd_xFe_{3-x}O_4$	Fe_3O_4/ГА/ЦП/CD-95	Fe_3O_4/ДМСК/SMCC/Ig
	Fe_3O_4/ГА/ДР	Fe_3O_4/ГА/ДР

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

Виявлено, що ефективність нанокомпозитів Fe_3O_4/ПАА/ЦП/CD-95 і Fe_3O_4/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 нанокомпозитів 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 нанокомпозитів, 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 [123]. Авторами [130,131] 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.

Адсорбція іонів важких та дорогоцінних металів

Магніточутливі композити широко використовуються для адсорбційного вилучення і неорганічних речовин, зокрема, катіонів важких та дорогоцінних металів [132]. Одержаний методом співосадження високодисперсний Fe_3O_4 з середнім діаметром частинок 50 нм був використаний для адсорбції Mo(VI) з водних розчинів [133]. Було вивчено вплив температури, pH, концентрації розчину на адсорбцію. Встановлено, що рівновага наступає вже за 10 хв і не залежить від початкової концентрації Mo(VI). Максимум адсорбції відповідає pH = 4,0 – 6,0 і становить 33,4 мг/г, що узгоджується з ізотермами Ленгмюра. Згідно з дзета-потенціалами природного магнетиту [134], адсорбція катіонів Zn(II),Co(II), Ni(II), Cd(II), Pb(II) та Cu(II) і осадження гідроксидів цих катіонів на поверхні магнетиту є домінуючими процесами при створенні заряду поверхні в сильнолужних суспензіях. Обгрунтовано вплив pH розчинів на механізм сорбції.

Залежність сорбційної ємності щодо іонів Cu(II) синтезованого з розчинів солей заліза в присутності різноманітних модифікаторів (натрій сульфіду, лугу та тіокарбаміду) активованого фериту від співвідношення Fe(II) та Fe(III) у вихідному розчині та від складу розчину лугу вивчалась в роботі [135]. Ємність сорбенту зростає з підвищенням вмісту Fe(II). Із підвищенням терміну зберігання магнетиту його сорбційна ємність знижується.

В роботі [136] вивчено адсорбцію поліетиленіміну (PEI) на поверхні кристалічних наночастинок магнетиту (Fe_3O_4) розміром 50 нм, а також можливість використання нанокомпозитів Fe_3O_4/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 свідчать, що здатність нанокомпозитів зв'язуватися з іонами істотно залежить 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 їхньої поверхні димеркаптосукциновою кислотою (ДМСК) [137]. Такі нанокомпозити Fe_3O_4/ДМСК містять значну кількість функціональних тіольних груп (1,8 ммоль/г), високостабільні і добре диспергуються, мають велику площу поверхні (114 $м^2$/г).

Фізико-хімічними методами (РФС і ІЧ-спектроскопія) показано наявність дисульфідних містків та SH-груп на модифікованій тіольними групами поверхні однодоменного магнетиту та досліджено характеристики наноколоїдних магнітних суспензій на їх основі Fe_3O_4/ДМСК [138]. Кількісний вміст -SH груп становив 19 мкмоль/$м^2$. Методом динамічного світлорозсіювання визначено дзета-потенціал (–40,3 мВ) та середній розмір (40,5 нм) частинок магнітних суспензій. Нанокомпозити мають високу адсорбційну здатність щодо ртуті 227 мг/г.

Композити Fe_3O_4/пірен/поліакриламід(Fe_3O_4/Py/PAM), що мають люмінесцентні і магнітні властивості, синтезовано авторами [139]. Нанокомпозит 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 магнітних композитів складу Fe_3O_4/хітозан. Цей композит запропоновано для видалення іонів важких металів [140–141]. Хітозан піддавали карбоксиметилюванню з використанням карбодиіміду, потім ковалентно приєднували до поверхні наночастинок Fe_3O_4 [140]. Нанокомпозити 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 Fe_3O_4/хітозан виготовляли за методикою поперечного приєднання, як поперечний лінкер використовували діальдегід крохмалю [141]. Вивчали параметри адсорбції щодо іонів Hg^{2+} . 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 SiO_2. В роботі [142] повідомляється про розробку нових флуоресцентних функціоналізованих амінонафталімідом магнітних нанокомпозитів типу «серцевина–оболонка» Fe_3O_4/SiO_2. Методом флуорофотометрії встановлено, що нанокомпозити мали високу спорідненість і селективність до іонів Hg(II)і $CH_3Hg(I)$. А магнітний наноматеріал зі структурою «серцевина – оболонка», який функціоналізований амінопропільними групами ($Fe_3O_4/SiO_2/RNH_2$, де $R = –Si(CH_2)_3$), був розроблений з метою видалення іонів важких металів із рідких середовищ [143]. Дослідження наночастинок методами ІЧ фур'є-спектроскопії свідчать про утворення кремнеземної оболонки на поверхні Fe_3O_4 та її амінофункціоналізації. Кристалічну структуру наночастинок ідентифікували методом порошкової рентгенівської дифракції. Зображення, отримані методом просвічуючої електронної мікроскопії, свідчать про формування структури частинок Fe_3O_4/SiO_2 і Fe_3O_4/SiO_2RNH_2 типу «серцевина – оболонка». Вміст органічних функціональних груп в зразках визначали методом термогравіметричного аналізу. Склад поверхні наночастинок Fe_3O_4, нанокомпозитів Fe_3O_4/SiO_2 і Fe_3O_4/SiO_2RNH_2 вивчали методом рентгенівської фотоелектронної спектрометрії. У зв'язку з тим, що аміногрупи протоновані при низькому pH, адсорбція іонів металів, що відбувається за механізмом комплексування з аміногрупами, зменшується з пониженням pH в діапазоні 3 – 7. Функціоналізований аміногрупами наноадсорбент Fe_3O_4/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 [143].

Сполуку $(Fe_{3-x}Ti_x)_{1-\delta}O_4$ використали як відокремлюваний за допомогою магніту адсорбент для захоплення ртуті з газу димарів потужних виробництв, які працюють на спалюванні вугілля. Поверхня шпінелі Fe-Ti $(Fe_{3-x}Ti_x)_{1-\delta}O_4$ містить велику кількість катіонних вакансій, які можуть використовуватися як активні центри адсорбції забруднювачів [144]. Сполука $(Fe_2Ti)_{0,8}O_4$ має помірну ємність (близько 1,0 мг/г при 250 ^oC) і може бути легко відокремлена від попелу з димарів методом магнітної сепарації.

Наносорбент складу Fe_3O_4–ПАА з подальшою амінофункціоналізацією з використанням діетилентриаміну (DETA) за допомогою активації карбодиімідів синтезовано в роботі [145]. Просвічуюча електронна мікроскопія показала, що одержані магнітні наночастинки мали середній розмір 11 – 14 нм. Процес модифікації не вплинув на фазу Fe_3O_4. Амінофункціональний наносорбент Fe_3O_4/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 та 0,0165 л/мг відповідно.

Авторами [146] 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 C/Fe_3O_4 виконував роль адсорбента катіонів Ni(II) та Sr(II) [147].

Актуальним питанням на сьогодні залишається пошук ефективних сорбційних технологій вилучення катіонів дорогоцінних металів з рідких середовищ, що може бути економічно вигідним. Авторами [148] було синтезовано нанокомпозит Fe_3O_4/PPT, який є суперпарамагнетиком і має високу здатність для селективного вилучення іонів Ag(I)з розчину суміші іонів металів Ag(I), Mg(II),Cu(II),Zn(II), Pb(II), B(III) і As(III). Одержаний нанокомпозит досліджено методами рентгенівської дифрактометрії, ІЧ спектроскопії та просвічуючої електронної спектроскопії. Процес адсорбції Ag(I) з розчину відповідає моделі Ленгмюра, а кінетика адсорбції – псевдодругого порядку. Максимальна ємність адсорбенту для іонів Ag(I) – 143,3 мг/г. Іони Mg(II), Cu(II), Zn(II) і As(III) мають незначний селективний ефект щодо іонів Ag(I), в той час як присутність Pb(II) в розчині впливає на селективне розділення Ag(I). Для вилучення Ag(I) запропоновано також композит [149], що містить наночастинки Fe_3O_4/Al_2O_3, на які було іммобілізовано додецилсульфат 2-меркаптобензотіазол натрію з метою одержання сорбенту методом осадження MBT/SDS-ACMNPs для визначення слідів Ag(I) в розчині. Розроблено оптимальні умови максимального вилучення іонів Ag(I) з розчинів: pH, об'єм проби, концентрація іонів в розчині, заважаючі іони. Розроблений метод є простим, швидким і чутливим; він підходить для швидкої адсорбції Ag(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 Au(III) проведено загальний огляд сучасних джерел щодо сорбційних матеріалів на основі магнетиту для вилучення та концентрування даних іонів з екологічних та геологічних проб [150]. В роботі [151] використано магнітний оксид графену (MGO) Fe_3O_4/GO як сорбент для поділу та концентрування із дисперсійної твердої фази ультразалишкових кількостей іонів Au(III) шляхом мікроекстракції. Адсорбент синтезовано одностадійним методом співосадження. Методами рентгенівської дифракції, ІЧ фур'є-спектроскопії та скануючої електронної мікроскопії було досліджено структуру сорбенту. Іони Au(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 Au(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 Au(III) з розчинів [152]. 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. Як адсорбент іонів Au(III)з розведених розчинів було використано магнітний композит Fe_3O_4/SiO_2, модифікований тіоловими групами [153]. Доведено, що SiO_2 і тіолові групи успішно іммобілізуються на поверхні нанокомпозиту з утворенням адсорбенту Fe_3O_4/SiO_2–SH, який легко відокремлюється від розчину за допомогою магніту. В результаті адсорбції іонів поверхнею адсорбенту формується стабільний зв'язок Au–S між тіольною групою та іоном Au(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 pH = 5. Зі збільшенням pH розчину від 3 до 7, адсорбційна здатність дещо знижується, проте не зникає. Для регенерації зразків було використано 1 – 2 М розчини HCl.

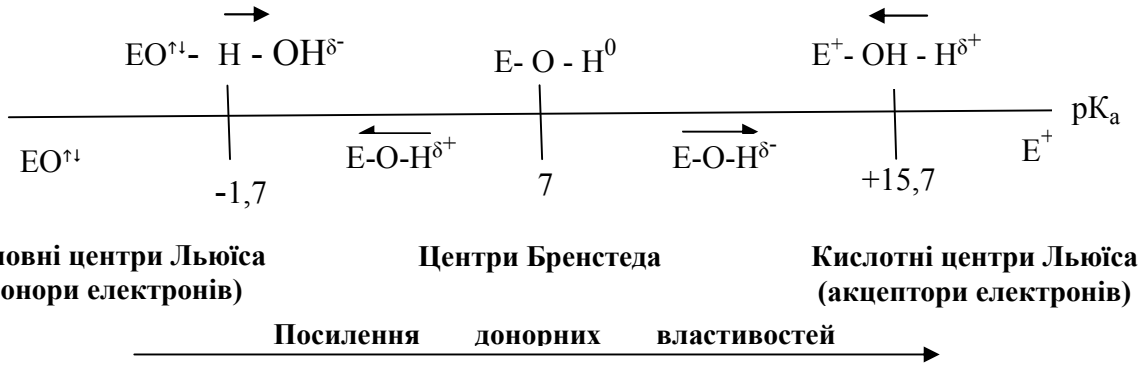
Також було синтезовано магнітний композит $Fe_3O_4/SiO_2(SH)$ (ядро – оболонка) [154], модифікований тіоловими групами з використанням 3-меркаптопропіл-триметоксисилану, з метою використання його як адсорбенту іонів $[AuCl_4]^-$ з розчинів. Наночастинки Fe_3O_4 мали розмір 10 – 20 нм. Композити було досліджено методами ІЧ спектроскопії та доведено, що SH-групи успішно приєднані до поверхні композиту, і саме на них відбувається адсорбція іонів $[AuCl_4]^-$ з розчинів . Максимальне вилучення іонів настає через 30 – 40 хв, максимальна ємність адсорбенту для іонів $[AuCl_4]^-$ – 115 мг/г, а вільна енергія Гіббса $\Delta G° = 24,8$ кДж/моль. Для десорбції більшої частини адсорбованого $[AuCl_4]^-$ використовували розчин тіосечовини. Вилучення Au(III) з мідного анодного шламу за допомогою наночастинок магнетиту (MNPS) здійснено в роботі [155]. Спочатку використовували розчин тіосечовини як рідину 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) [156]. Діаметр частинок EMCN становив 15 – 40 нм. Максимальна адсорбційна ємність досягається при 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. Розчин HNO_3 (0,4 М) та розчин тіосечовини (1,0 М) призводять до десорбції Pt(IV) і Pd(II) з EMCN, в той час як розчин аміаку (5 М) демонстрував найвищу селективність щодо іонів.

Авторами [157] 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 більшу спорідненість до іонів Rh(III), ніж до Pd(II) та Pt(IV). В роботі [158] 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 виконане 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 щодо 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.

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 зобразити принциповою схемою [159]:



Шкалою кислотності вибрана pK_a-шкала, 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 [159]:

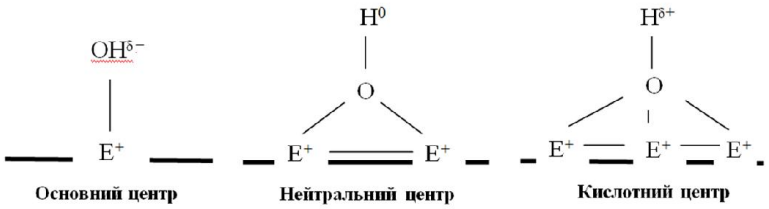
– *протонні центри* (Бренстеда): представлені $–OH^-$-групами різної кислотної сили, а також молекулами води, в різній мірі протонізованими та координаційно зв'язаними з основними (двоелектронні орбіталі атома оксигену ($E – O^{\uparrow\downarrow}$) та кислотними (вакантні орбіталі атома Е) апротонними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

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

– *нейтральні центри,* які відповідають значенням $pK_a = 7,0$, 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. Їхні кислотні властивості збільшуються зі зменшенням донорних властивостей енергетичних рівнів орбіталей атома E^+. За рахунок перерозподілу електронної густини з атома гідрогену на орбіталь оксигену підвищується кислотність поверхневої ОН-групи (відповідає $pK_a < 7,0$). За умови повного переходу електрона гідрогену на орбіталь оксигену відбувається відрив протона з утворенням основного центра Льюїса ($EO^{\uparrow\downarrow}$), на якому в межах значень $pK_a \sim -1,76$ можлива взаємодія за кислотним типом. При подальшому зміцненні зв'язку «елемент – оксиген» відбувається утворення вільної основи Льюїса ($EO^{\uparrow\downarrow}$). Справа 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 $pK_a > 7,0$). За умови повного переходу електрона від атома E^+ на орбіталь оксигену відбувається відрив OH^--групи з утворенням кислотних центрів Льюїса (E^+), на яких при значеннях $pK_a \geq +15,76$ можлива адсорбція за координаційним механізмом.

На характер кислотно-основних характеристик –ОН груп впливає катіонне оточення. Здатність до протонізації OH^- залежить від кількості оточуючих катіонів [159]:



Розміщуючись в оточенні атомів оксидоутворюючого елемента, оксиген прагне до утворення зв'язків з декількома атомами, що відповідає нескінченній структурі кристалічної гратки оксиду. Збільшення катіонного оточення призводить до перерозподілу електронної густини в зв'язку ОН, 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. Поверхневі атоми феруму координуються з молекулами, які можуть бути донорами пари спарених електронів [160]. Тому в водних розчинах атоми феруму координуються з водою, яка швидко дисоціює та функціоналізує поверхню оксиду заліза гідроксильними групами. Згідно [161] адсорбція на поверхні оксидів феруму здійснюється завдяки групам Fe–OH як результат завершення оболонки поверхневих атомів Fe. Групи ОН– на поверхні можуть мати один, два або три сусідніх атома Fe (рис. 8) [162]. Ці одно-, дво- та трьохкратно координовані ОН– групи мають різну реакційну здатність (силу кислоти), серед яких найбільшу активність проявляють однокоординовані ОН-групи.

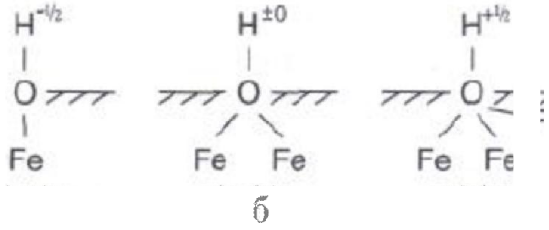


Рис.8. Координація ОН-груп біля одного (*а*), двох (*б*) чи трьох (*в*) атомів Fe.

Групи Fe–OH можуть мати негативний або позитивний заряд в результаті дисоціації (≡ $FeOH \rightarrow \equiv FeO^- + H^+$) або асоціації ($\equiv FeOH + H^+ \rightarrow \equiv FeOH_2^+$) протонів в залежності від pH розчину (рис.9) [163].

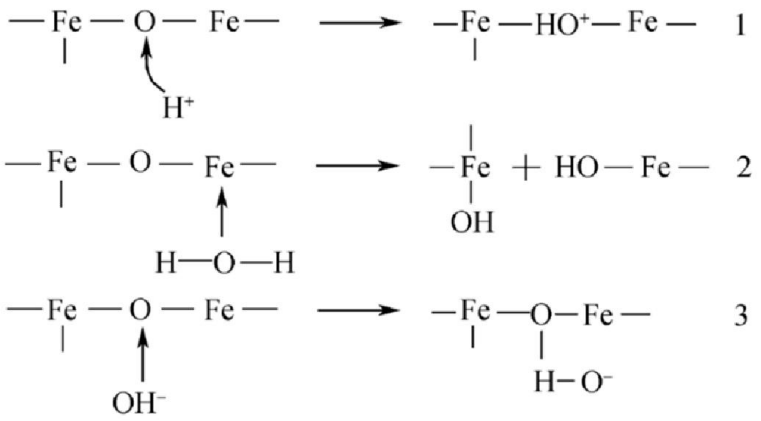


Рис. 9. Схема можливих реакцій, які відбуваються на поверхні оксиду феруму в кислому (*1*), нейтральному (*2*) та лужному (*3*) середовищах.

Значення pH, при якому концентрації груп $\equiv FeOH_2^+$ та $\equiv FeO^-$ однакові, називається точкою нульового заряду або ізоелектричною точкою, 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 $\equiv FeOH_2^+$ (групи $\equiv FeO^-$ в меншості), а по мірі зростання pH кількість груп $\equiv FeO^-$ збільшується (рис. 10) [164].

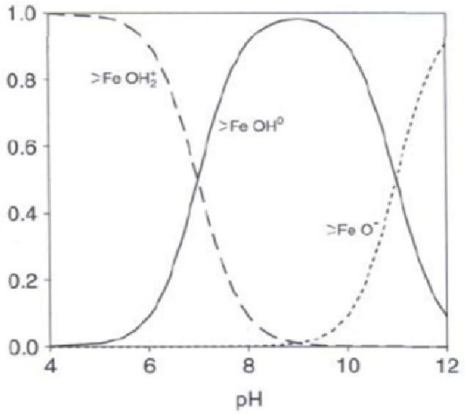


Рис.10. Схематичне зображенн розподілу гідроксильних груп поверхні Fe_3O_4 як функції від pH.

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 pH 2,5–3,0. Тобто при значеннях pH нижче 2,0 поверхні оксидів заряджені позитивно за рахунок протонування силанольних груп ($–Si–OH^{2+}$), а при більш високих значеннях pH (>3,0) – з'являються негативно заряджені адсорбційні центри за рахунок їх часткової дисоціації ($–Si–O^-$) [165]. Зокрема, в роботі [166] встановлено, що адсорбція гумінових кислот на нанорозмірному магнетиті Fe_3O_4 та наночастинках Fe_3O_4/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 pH=3. В таких умовах в розчині не існує конкуренції за поверхневі ділянки адсорбентів між молекулами кислот та великою кількістю протонів, що спричиняє 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 фур'є-спектроскопії та ТГА встановлено [167], що зі зменшенням pH зменшується поверхневе покриття бичачого сироваткового альбуміну (BSA) на поверхні наночастинок SiO_2 (~14 нм) у порівнянні із фізіологічним розчином. В аналогічних умовах покриття на наночастинках 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.11). Крім того, в кислому середовищі молекула BSA, ймовірно, повністю розгортається на наночастинках TiO_2, тоді як на SiO_2 вона має розширену конформацію.

Досліджено також відмінність ~~в~~ адсорбції BSA на біомолекулярному рівні на аморфному та кристалічному TiO_2 за участю гідроксильних груп [168]. На аморфному TiO_2 утворюється моношар білка, а у випадку анатазу – полішар, оскільки більша

кількість ОН-груп на поверхні аморфного TiO_2 залучає більшу кількість NH^{3+} -груп на молекули BSA (рис.12). Конформація поверхневих молекул білка відрізняється від адсорбованих на наночастинках анатазу.

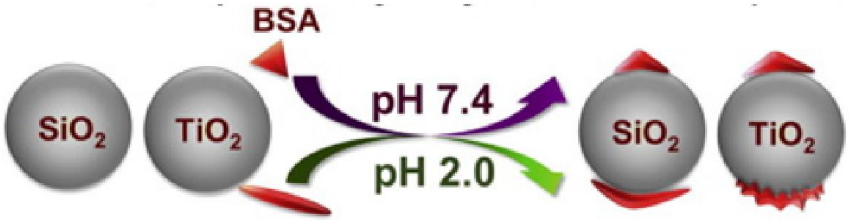


Рис.11.Схематичне зображення адсорбції BSA на оксидних наночастинках.

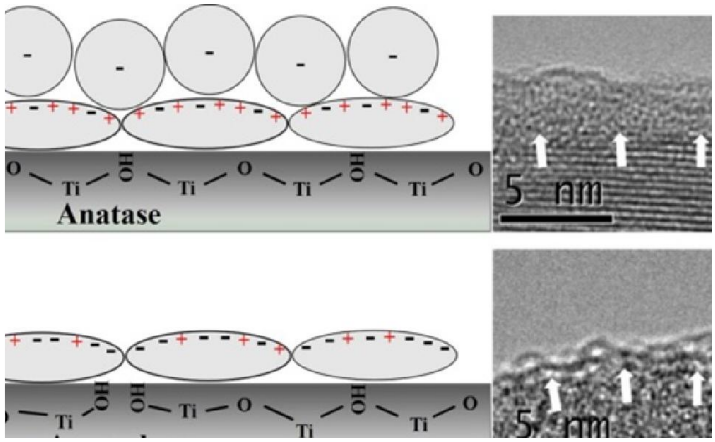
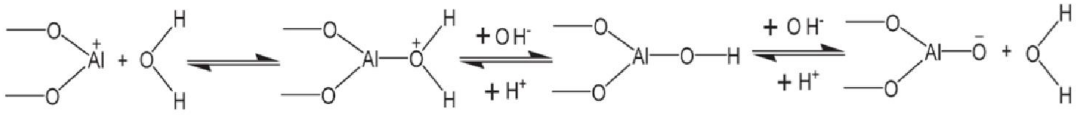


Рис. 12. Схематичне зображення адсорбції BSA на аморфному та кристалічному TiO_2.

Гідроксильні радикали (–ОН) на поверхні TiO_2 проявляють високу рідиннофазну фотокаталітичну активність [169]. Джерелом цих радикалів виступають кислотні та основні гідроксильні групи. Загальна кількість гідроксильних груп становила $9{,}58\cdot10^{-5}$ моль/м$^{-2}$.

Типи і кількість поверхневих функціональних груп та адсорбційно-активних центрів для оксидів алюмінію в ізоелектричних точках з pH 5,0 (Al_2O_3(*кисл.*)); pH 8,0 – (Al_2O_3(*нейтр.*)); pH 9,2 – (Al_2O_3(*осн.*)), визначені в роботі [170]. На поверхні Al_2O_3(*кисл.*) міститься $1{,}39\cdot10^{-4}$ моль/г позитивно заряджених груп ├Al-OH^{2+} і ├Al^{+} ; на Al_2O_3(*нейтр.*) і Al_2O_3(*осн.*) вони відсутні; нейтральні групи ├Al-OH в кількості $0{,}29\cdot10^{-4}$ моль/г визначені тільки для Al_2O_3(*нейтр.*); негативно заряджені функціональні групи ├Al-O^{-} в кількості $1{,}2\cdot10^{-4}$ моль/г та $1{,}0\cdot10^{-4}$ моль/г містяться на поверхнях Al_2O_3(*нейтр.*) і Al_2O_3(*осн.*), відповідно схемі:



. Наведені дані свідчать, що вивчення магніточутливих наноматеріалів і нанокомпозитів та їх застосування в різних галузях сучасних медицини, біології, біотехнології залишається актуальною тематикою новітніх досліджень.

Висновки

Виконано огляд матеріалів робіт, опублікованих у минулому десятилітті, що стосуються розробок, дослідження властивостей та експлуатаційних параметрів, напрямів практичного використання магніточутливих наноматеріалів та нанокомпозитів для застосування в різних галузях медицини, біології, біотехнології. Наведені дані можуть бути корисними для дослідників, що займаються розробками нових форм лікарських препаратів з цитотоксичною, імунотерапевтичною і гіпертермічною дією, імуномагнітних сорбентів, засобів для деконтамінації вірусів з плазми і сироватки донорської крові людини тощо.

Робота виконана при підтримці цільової комплексної програми фундаментальних досліджень НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових наноматеріалів і нанотехнологій» на 2015–2019 рр. (проект № 38/17-н) та містить результати досліджень, проведених при грантовій підтримці Держаного фонду фундаментальних досліджень (конкурсний проект 31566)**.**

Література

1. Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур / Под ред. Шпака А.П., Горбика П.П. – Киев: Наукова думка, 2007. – Т. 1. – 428 с.
2. Пат. № 86322 Україна, А61К 9/51. Нанокапсула з функціями нанороботa / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Усов Д.Г., Сторожук Л.П.; опубл. 10.04.2009. Бюл. № 15.
3. Shpak A.P., Gorbyk P.P. Nanomaterials and supramolecular structures: physics chemistry and applications // Springer. – 2009. – P. 63 – 78.
4. Горбик П.П., Туров В.В., Наноматериалы и нанокомпозиты в медицине, биологии, экологии / Под ред.А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна– Киев: Наукова думка, 2011. – 444 с.
5. Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П. Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокомпозитів. Навчальний посібник – Київ: Наукова думка, 2011. – 294 с.
6. Патент № 99211Україна, МПК А61К 9/51, А61К 47/02, А61К 39/44, А61К 45/06, А61Р 35/00. Нанокапсула з функціями нанороботa/ Горбик П.П., Петрановська А.Л., Турелик М.П. та ін. — Опубл. 25.07.2012. Бюл. № 14.
7. Турелик М.П. Хімічне конструювання наноструктур із функціями медико-біологічних нанороботів : автореф. дис. канд. хім. наук : 01.04.18 / Істнитут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України. – Київ, 2012 . – 24 с.
8. Горбик П.П. Нанокомпозити з функціями медико-біологічнихнанороботів: синтез, властивості, застосування// Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2013. – Т. 11, №2 – С. 323 – 436.
9. Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В., Іващенко О.А., Ульянченко Н.В. Наноматеріали медичного призначення. – Київ: Наукова думка, 2014. – 415 с.
10. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P. Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications.Magnetosensitive Nanocomposites with Functions of Medico-Biological Nanorobots: Synthesis and Properties.Chapter 9. // Nova Science Publishers —New York, 2014.— P. 161—198.
11. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P., Pylypchuk le.V. Magnetosensitive nanocomposites with hierarchical nanoarchitecture as biomedical nanorobots: synthesis, properties, and application. Chapter 10// Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials. — Elsevier. — 2016. —499 p. —P. 289—334.

12. Патент № 112490 Україна. Протипухлинний феромагнітний нанокомпозит /Чехун В.Ф., Лук'янова Н.Ю., Горбик П.П., Тодор І.М., Петрановська А.Л., Бошицька Н.В., Божко І.В. — Опубл. 25.02.2016.
13. Levy L. SahooY., KimK.-S., Bergey J. E. Synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications // Chem. Mater. – 2002. – V. 14. – P. 3715 – 3721.
14. Президія НАН України розглянула [Електронний ресурс] – Режим доступу http://www.nas.gov.ua/text/pdfDocumentsMeetingPresidiumNASU/150429.pdf– Заголовок з екрану.
15. Чехун В.Ф. Стан та перспективи впровадження нанотехнологій в білогії і медицині. Фероплат[Електронний ресурс] – Режим доступуhttp://iepor.org.ua/electronic-library/feroplat.html– Заголовок з екрану.
16. Мы разработали лекарство против рака, аналога которого нет [Електронний ресурс] – Режим доступу http://reporter.vesti-ukr.com/tolkovo/33188--my-razrabotali-lekarstvo-protiv-raka-analogov-kotoromu-net-.html– Заголовок з екрану.
17. Туранська С.П., Кусяк А.П., Туров В.В., Горбик П.П. Взаємодія магнітних наночастинок з клітинами // «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 / Центр теор. пробл.физ.-хим. фармакол. РАМН – Сухум, 2005. – 119 с.
19. Rivière C., Boudghène F.P., Gazeau F., Roger J., Pons J.N., Laissy J.P., Allaire E., Michel J.B., Letourneur D., Deux J.F. Iron oxide nanoparticle-labeled rat smooth muscle cells: cardiac MR imaging for cell graft monitoring and quantitation // Radiology. – 2005. – V. 235, N 3. – P. 959– 967.
20. Leeper N.J., Hunter A.L., Cooke J.P. Stem cell therapy for vascular regeneration: Adult, embryonic, and induced pluripotent stem cells // Circulation. – 2010. – V. 122. – P. 517–526.
21. Loebinger M.R., Kyrtatos P.G., Turmaine M., Price A.N., Pankhurst Q., Lythgoe M.F., Janes S.M. Magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells homing to pulmonary metastases using biocompatible magnetic nanoparticles // Cancer Res. – 2009. – V. 69, N 23. – P. 8862–8867.
22. Heymer A., Haddad D., Weber M., Gbureck U., Jakob P.M., Eulert J., Nöth U. Iron oxide labelling of human mesenchymal stem cells in collagen hydrogels for articular cartilage repair // Biomaterials. – 2008. – V. 29, I. 10. – P. 1473–1483.
23. Singh N., Jenkins G.J.S., Asadi R., Doak S.H. Potential toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) // Nano Rev. – 2010. – V. 1. – P. 1–15.
24. Auffan M., Rose J., Wiesner M.R., Bottero J.-Y. Chemical stability of metallic nanoparticles: A parameter controlling their potential cellular toxicity in vitro // Environmental Pollution. – 2009. – V. 157, I. 4. – P. 1127–1133.
25. Auffan M., Achouak W., Rose J., Roncato M.A., Chanéac C., Waite D.T., Masion A., Woicik J.C., Wiesner M.R., Bottero J.Y. Relation between the redox state of iron-based nanoparticles and their cytotoxicity toward Escherichia coli // Environ. Sci. Technol. – 2008. – V. 42, N 17. – P. 6730–6735.
26. Houdy P., Lahmani M., Marano F. Nanoethics and Nanotoxicology– Paris: Éditions Bélin, 2010. – 1st Edition. – 2011, XLIII.– 620 p.
27. Polikarpov D.M., Gabbasov R.R., Cherepanov V.M., Chuev M.A., Korshunov V.A., Nikitin M.P., Deyev S.M., Panchenko V.Y. Biodegradation of magnetic nanoparticles in rat brain studied by mössbauer spectroscopy // IEEE Transactions on magnetics. – 2013. – V. 49, N 1. – P. 1–4.
28. Freyria F.S., Bonelli B., Tomatis M., Ghiazza M., Gazzano E., Ghigo D., Garrone E., Fubini B. 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 // Chem. Res. Toxicol. – 2012. – V. 25, N 4. – P. 850–861.
29. Karlsson H.L., Gustafsson J., Cronholm P., Möller L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles—A comparison between nano- and micrometer size // Toxicology Letters. – 2009. – V. 188, I. 2. – P. 112–118.
30. Könczöl M., Ebeling S., Goldenberg E., Treude F., Gminski R., Giere R., Grobéty B., Rothen-Rutishauser B., Merfort I., Mersch-Sundermann V. Cytotoxicity and genotoxicity of size-fractionated iron oxide (magnetite) in A549 human lung epithelial cells: Role of ROS, JNK and NF-κB // Chem. Res. Toxicol. – 2011. – V. 24, N 9. – P. 1460–1475.
31. Lunov O., Syrovets T., Büchele B., Jiang X., Röcker C., Tron K., Nienhaus G.U., Walther P., Mailänder V., Landfester K., Simmet T. The effect of carboxydextran-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles on c-Jun N-terminal kinase-mediated apoptosis in human macrophages // Biomaterials. – 2010. – V. 31, I. 19. – P. 5063–5071.
32. Berry C.C., Wells S., Charles S., Aitchison G., Curtis A.S.G. Cell response to dextran-derivatised iron oxide nanoparticles post internalization // Biomaterials. – 2004. – V. 25. – P. 5405–5413.
33. Важнича О.М., Дев'яткіна Т.О., Мокляк Є.В. Фармакологічні властивості наночастинок магнетиту // Вісник української медичної стоматологічної академії "Актуальні проблеми сучасної медицини". – 2016. – Том 16, Випуск 1 (53)– С. 291–296.
34. Simberg D.,ParkJ.H., Karmali P.P. Differential proteomics analysis of the surface heterogeneity of dextran iron oxide nanoparticles and the implications for their in vivo clearance // Biomaterials. – 2009. – Vol. 23-24. – P. 3926-3933.
35. Ni F., Jiang L., Yang R. Effects of PEG length and iron oxide nanoparticles size on reduced protein adsorption and non-specific uptake by macrophage cells // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2012. – Vol. 12, №3. – P. 2094–2100.
36. Häfeli U.O., Riffle J.S., Harris-Shekhawat L. Cell uptake and in vitro toxicity of magnetic nanoparticles suitable for drug delivery // Mol. Pharm. – 2009. – Vol. 6, №5. – P. 1417-1428.
37. Roohi F., Lohrke J., Ide A. Studying the effect of particle size and coating type on the blood kinetics of superparamagnetic iron oxide nanoparticles // Int. J. Nanomedicine. – 2012. – Vol. 7. – P. 4447-4458.
38. López-Castro J.D., Maraloiu A.V., Delgado J.J. From synthetic to natural nanoparticles: monitoring the biodegradation of SPIO (P904) into ferritin by electron microscopy // Nanoscale. – 2011. – Vol. 3, №11. – P. 4597-4599.
39. Dai L., LiuY., Wang Z. One-pot facile synthesis of PEGylated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI contrast enhancement // Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. – 2014. – Vol. 41. – P. 161-167.
40. Biggar P., Hahn K.M. Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice // MMW Fortschr. Med. – 2013. – Vol. 155, Suppl.1. – P. 18-24.
41. Vadhan-Raj S., StraussW., Ford D. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron // Am. Hematol. – 2014. – Vol. 89, №1. – P. 7-12.
42. Scialabba C., Licciardi M., Mauro N. Inulin-based polymer coated SPIONs as potential drug delivery systems for targeted cancer therapy // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2014. – Vol. 88, №3. – P. 695-705.
43. Choi W.I., Lee J.H., Kim J.Y. Targeted anti-tumor efficacy and imaging via multifunctional nano-carrier conjugated with anti-HER2 trastuzumab // Nanomedicine. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 359-368.

44. Saxena V., Naguib Y., Hussain M.D. Folate receptor targeted 17- allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG) loaded polymeric nanoparticles for breast cancer // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2012. – Vol. 94. – P. 274-280.
45. Yang R., An Y., Miao F. Preparation of folic acid-conjugated, doxorubicin-loaded, magnetic bovine serum albumin nanospheres and their antitumor effects in vitro and in vivo // Int. J. Nanomedicine. – 2014. – Vol. 9. – P. 4231-4243.
46. Калиниченко Е.А. Влияние формы и размеров наночастиц маг-нетита на время релаксации магнитного момента // Мінералогічний журнал. – 2011. – Т. 33, №2. – С. 42-48.
47. Béalle G., Di Corato R., Kolosnjaj-Tabi J. Ultra magnetic liposomes for MR imaging, targeting, and hyperthermia // Langmuir. – 2012. – Vol. 28, №32. – P. 11834-11842.
48. Hayashi K., Nakamura M., Sakamoto W. Superparamagnetic nanoparticle clusters for cancer theranostics combining magnetic resonance imaging and hyperthermia treatment // Theranostics. – 2013. – Vol. 3, №6. – P.366–376.
49. Naqvi S., Samim M., Abdin M.Z., Ahmed F.J., Maitra A.N., Prashant C.K., Dinda A.K. Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress // Int. J. Nanomedicine. – 2010. – V. 5. – P. 983–989.
50. Ankamwar B., Lai T.C., Huang J.H., Liu R.S., Hsiao M., Chen C.H., Hwu Y.K. Biocompatibility of Fe_3O_4 nanoparticles evaluated by *in vitro* cytotoxicity assays using normal, glia and breast cancer cells // Nanotechnology. – 2010. – V. 21(7), 075102.
51. Villanueva A., Cañete M., Roca A.G., Calero M., Veintemillas-Verdaguer S., Serna C.J., Morales M. del Puerto, Miranda R. The influence of surface functionalization on the enhanced internalization of magnetic nanoparticles in cancer cells // Nanotechnology. – 2009. – V. 20, N 11. – 9 P.
52. Liu Y.X., Chen Z.P., Wang J.K. Internalization of DMSA-coated Fe3O4 magnetic nanoparticles into mouse macrophage cells // Advanced Materials Research. – 2012. – V. 455-456. – P. 1221–1227.
53. Auffan M., Decome L., Rose J., Orsiere T., De Meo M., Briois V., Chaneac C., Olivi L., Berge-Lefranc J.-L., Botta A., Wiesner M.R., Bottero J.-Y. In vitro interactions between DMSA-coated maghemite nanoparticles and human fibroblasts: A physicochemical and cyto-genotoxical study // Environ. Sci. Technol. – 2006. – V. 40, N 14. – P. 4367–4373.
54. Monge-Fuentes V., Garcia M.P., Tavares M.C.H., Valois C.R.A., Lima E.C.D., Teixeira D.S., Morais P.C., Tomaz C., Azevedo R.B. Biodistribution and biocompatibility of DMSA-stabilized maghemite magnetic nanoparticles in nonhuman primates (Cebus spp.) // Nanomedicine. – 2011. – V. 6, N 9. – P. 1529–1544.
55. De Freitas E.R.L., Soares P.R.O., de Paula Santos R., dos Santos R.L., da Silva J.R., Porfirio E.P., Báo S.N., de Oliveira Lima E.C., Morais P.C., Guillo L.A. In vitro biological activities of anionic γ-Fe2O3 nanoparticles on human melanoma cells // J. of Nanoscience and Nanotechnology. – 2008. – V. 8, N 5. – P. 2385–2391.
56. Pradhan P., Giri J., Banerjee R., Bellare J., Bahadur D. Cellular interactions of lauric acid and dextran-coated magnetite nanoparticles // J. of Magnetism and Magnetic Materials. – 2007. – V. 311, I. 1. – P. 282–287.
57. 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 // Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. – 1985. – V. 12. – P. 30–35.
58. Honda H., Kawabe A., Shinkai M., Kobayashi T. Development of chitosan-conjugated magnetite for magnetic cell separation // J. of Fermentation and Bioengineering. – 1998. – V. 86, I. 2. – P. 191–196.
59. Azevedo R.B., Silva L.P., Lemos A.P.C., Bao S.N., Lacava Z.G.M., Safarik I., Safarikova M., Morais P.C. Morphological study of Saccharomyces cerevisiae cells treated with magnetic fluid // IEEE Transactions on Magnetics. – 2003. – V. 39, I. 5. – P. 2660–2662.

60. Geppert M., Hohnholt M.C., Thiel K., Nürnberger S., Grunwald I., Rezwan K., Dringen R. Uptake of dimercaptosuccinate-coated magnetic iron oxide nanoparticles by cultured brain astrocytes // Nanotechnology. – 2011. – V. 22, N 14. – 10 P.
61. Neal A.L., Bank T.L., Hochella M.F., Rosso K.M. Cell adhesion of Shewanella oneidensis to iron oxide minerals: Effect of different single crystal faces // Geochem Trans. – 2005. – V. 6, N 4. – P. 77.
62. Van Oss C.J. Interfacial Forces in Aqueous Media. – New York: Marcel Dekker. – 1994. – 440 p.
63. Roberts J.A., Fowle D.A., Hughes B.T., Kulczycki E. Attachment behavior of Shewanella putrefaciens onto magnetite under aerobic and anaerobic conditions // Geomicrobiology J. – 2006. – V. 23. – P. 631–640.
64. Ström V., Hultenby K., Grüttner C., Teller J., Xu B., Holgersson J. A novel and rapid method for quantification of magnetic nanoparticle–cell interactions using a desktop susceptometer // Nanotechnology. – 2004. – V. 15, N 5. – P. 457.
65. Gabbasov R.R., Cherepanov V.M., Chuev M.A., Polikarpov D.M., Panchenko V.Y. Study of interparticle interaction in conjugates of magnetic nanoparticles injected into mice // Hyperfine interact. – 2012. – V. 206. – P. 71–74.
66. Gabbasov R.R., Cherepanov V.M., Chuev M.A., Polikarpov D.M., Nikitin M.P., Deyev S.M., Panchenko V.Y. Biodegradation of magnetic nanoparticles in mouse liver from combined analysis of mössbauer and magnetization data // IEEE Transactions on magnetics. – 2013. – V. 49, N 1. – P. 1–4.
67. Singh N., Jenkins G.J.S., Nelson B.C., Marquis B.J., Maffeis T.G.G., Brown A.P., Williams P.M., Wright C.J., Doak S.H. The role of iron redox state in the genotoxicity of ultrafine superparamagnetic iron oxide nanoparticles // Biomaterials. – 2012. – V. 33, I. 1. – P. 163–170.
68. Kruszewski M., Iwaneńko T. Labile iron pool correlates with iron content in the nucleus and the formation of oxidative DNA damage in mouse lymphoma L5178Y cell lines // Acta Biochim. Pol. – 2003. – V. 50, N 1. – P. 211–215.
69. Горбик П.П. Нанокомпозити з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології: Зб. наук. пр. — К.: РВВ ІМФ, 2013. — Т. 11, № 2. — С. 323-436.
70. Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур / А.П. Шпак, П.П. Горбик (Ред.) – Киев: Наукова думка, 2007. – Т. 1. – 428 с.
71. Лурия С., Дарнелл Дж., Балтимор Д., Кэмпбелл Э. Общая вирусология – Москва: Мир.– 1981 – с. 56.
72. Чуйко А.А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния– Киев: Наукова думка.–2003.–с. 416.
73. Скоупс Р. Методы очистки белков –Москва: Мир.– 1985. – 358 с.
74. Семко Л.С., Сторожук Л.П., Горбик П.П. Магнітні нанокомпозити Fe_3O_4/SiO_2 та імуносорбенти на їх основі // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2009.– №15.– С. 311–319.
75. Вергун Л.Ю., Климчук Д.А., Горбик П.П. Синтез иммуномагнитных сорбентов для сепарации вирусов гепатитов В и С // Мікробіологічний журнал. – 2009. – №71. – С. 65–71.
76. Детоксикация организма с использованием магнитоуправляемых сорбентов [Електронний ресурс] – Режим доступу magneticliquid.narod.ru/medicine/015.htm – Заголовок з екрану.
77. Dao V.Q., Nguyen M.H., Pham T.T., Nguyen H.N. Synthesis of silica-coated magnetic nanoparticles and application in the detection of pathogenic viruses//Journal of Nanomaterials. – 2013. – Volume 2013, Article ID 603940. – 6 P.

78. Mohammad H. M., Rasoul P.T. Synergistic effect of magnetite and gold nanoparticles onto the response of a label-free impedimetric hepatitis B virusDNA biosensor// Materials Science and Engineering C. – 2016. – V. 59. – P. 773–781.
79. Bitton G., Pancorbo O., Gifford G.E. Factors affecting the adsorption of polio virus to magnetite in water and wastewater//Water Research. – 1976. – V. 10(11). – P. 973–980.
80. Nieto-Juarez JI, Kohn T. Virus removal and inactivation by iron (hydr)oxide-mediated Fenton-like processes under sunlight and in the dark // Photochem Photobiol Sci – 2013. – №12(9). – P. 1596 – 1605.
81. Liu D., Ma L., Liu L., Wang L., Liu Y., Jia Q. Guo Q., Zhang G., Zhou J.Polydopamine-Encapsulated Fe_3O_4 with an Adsorbed HSP70 Inhibitor for Improved Photothermal Inactivation of Bacteria//ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2016, 8 (37). – P. 24455–24462.
82. Sun Q., Zhao G., Dou W.An optical and rapid sandwich immunoassay method for detection of Salmonella pullorum and Salmonella gallinarum based on immune blue silica nanoparticles and magnetic nanoparticles//Sensors and Actuators B: Chemical. – 2016. – V. 226. – P. 69–75.
83. Wu J., Chen Y., Wang Y., Yin H., Zhao Zh. Poly-L-lysine brushes on magnetic nanoparticles for ultrasensitive detection of *Escherichia coli* O157: H7//Talanta. – 2017. – V.172. – P. 53–60.
84. Pitek A.S., Jameson S.A., Veliz F.A., Shukla S., Steinmetz N.F. Serum albumin 'camouflage' of plant virus based nanoparticles prevents their antibody recognition and enhances pharmacokinetics//Biomaterials. – 2016. – V.89. – P.89–97.
85. Zhan S., Yang Y., Shen Z., Shan J., Li Y., Yang S., Zhu D.Efficient removal of pathogenic bacteria and viruses by multifunctional amine-modified magnetic nanoparticles//Journal of Hazardous Materials. – 2014, V.274.– P. 115-123.
86. Augustine R., Abraham A.R., Kalarikkal N., Thomas S. Monitoring and separation of food-borne pathogens using magnetic nanoparticles//Novel Approaches of Nanotechnology in Food. – 2016.– P. 271–312.
87. Gao Y., Pallister J., Lapierre F., Crameri G., Wang L.-F., Zhu Y.A rapid assay for Hendra virus IgG antibody detection and its titre estimation using magnetic nanoparticles and phycoerythrin//Journal of Virological Methods. – 2015. – V. 222.– P. 170-177.
88. Qian L., Sun J., Hou C., Yang J., Li Y., Lei D., Yang M., Zhang S. Immobilization of BSA on ionic liquid functionalized magnetic Fe_3O_4 nanoparticles for use in surface imprinting strategy // Talanta. – 2017. – V. 168.– P. 174–182.
89. Yang S.Y., Wang W.C., Lan C.B., Chen C.H., Chieh J.J., Horng H.E., Hong C.-Y., Yang H.C., Tsai C.P., Yang C.Y., Cheng I.C. Magnetically enhanced high-specificity virus detection using bio-activated magnetic nanoparticles with antibodies as labeling markers//Journal of Virological Methods. – 2010. – V. 164 (1–2). – P.14-18.
90. Kurena B., Vežāne A., Skrastiņa D., Trofimova O., Zajakina A. Magnetic nanoparticles for efficient cell transduction with Semliki Forest virus //Journal of Virological Methods. – 2017. – V.245. – P. 28–34.
91. Kumar S.R., Paulpandi M., ManivelRaja M., Mangalaraj D., Viswanathan C., Kannanb S. and Ponpandian N. An in vitro analysis of H1N1 viral inhibition using polymer coated superparamagnetic Fe_3O_4 nanoparticles// RSC Advances. – 2014.- I. 26. – P. 21506-21528.
92. Zheng L., Wei J., Lv X., Bi Y., Wu P., Zhang Z., Wang P., Liu R. Detection and differentiation of influenza viruses with glycan-functionalized gold nanoparticles //Biosensors and Bioelectronics. – 2017. – V. 91. – P.46–52.
93. Sun Y., Xu L., Zhang F., Song Z., Hu Y., Ji Y., Shen J., Li B., Lu H., Yang H.A promising magnetic SERS i mmunosensor for sensitive detection of avian influenza virus//Biosensors and Bioelectronics. – 2017. – V.89 (2). – P. 906–912.

94. Tartaj P., Morales M.P., Gonzalez-Carreño T., Veintemillas-Verdaguer S., Bomati-Miguel O. Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles//Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. – 2014.
95. Петрановська А.Л., В.М. Міщенко, М.П. Турелик, Г.М. Гуня, П.П. Горбик Особливості процесів іммобілізації імуноглобуліну на поверхні магніточутливого нанокомпозиту магнетит/гідроксоапатит // Хімія, фізика та технологія поверхні. — 2010. — Т. 1, № 2. — С. 182–186.
96. Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В. Наноматеріали медичного призначення. – Київ : Наук. думка, 2014. – 416 с.
97. Pan B.-F., Gao F., Ao L.-M. Investigation of interactions between dendrimer-coated magnetite nanoparticles and bovine serum albumin // J. Magnetism and Magnetic Mater. – 2005. – V. 293, I. 1. – P. 252 – 258.
98. Сарнацкая В. В. Взаимодействие функционализированных олеиновой кислотой и полиэтиленгликолем наночастиц Fe_3O_4 с альбумином // Доповіді Національної академії наук України. – 2013. – № 9. – С. 164–171.
99. Shao D., Xu K., Song X., Hu J., Yang W., Wang C. Effective adsorption and separation of lysozyme with PAA-modified Fe_3O_4@silica core/shell microspheres // J. Colloid and Interface Sci. – 2009. – V. 336, I. 2. – P. 526 –532.
100. Huang J., Liu C., Xiao H., Wang J., JiangD., Gu E. Zinc tetraaminophthalocyanine-Fe_3O_4 nanoparticle composite for laccase immobilization // Int. J. Nanomedicine. – 2007. – V. 2, № 4. – P. 775 – 784.
101. Qiu J.D., Peng H.P., Liang R.P., Xia X.H. Facile preparation of magnetic core-shell Fe_3O_4@Au nanoparticle/myoglobin biofilm for direct electrochemistry // Biosens. Bioelectron. – 2010. – V. 25, № 6. – P. 1447 – 1453.
102. Wu Y., Wang Y., Luo G., Dai Y. In situ preparation of magnetic Fe_3O_4-chitosan nanoparticles for lipase immobilization by cross-linking and oxidation in aqueous solution // Bioresource Technology. – 2009. – V. 100, I. 14. – P. 3459 – 3464.
103. Колотилов С.В., Болтовец П.Н., Снопок Б.А., Павлищук В.В. Наноразмерный магнитный композит для извлечения γ-иммуноглобулинов из биологических сред //Теоретическая и экспериментальная химия. – 2006. – Т. 42, № 4. – С. 204 – 209.
104. Семко Л. С., Хуторний С. В., Сторожук Л. П., Дзюбенко Л. С., Абрамов Н.В., Горбик П.П. Хімічне конструювання та дослідження властивостей магнітокерованих адсорбентів для екстракції нуклеїнових кислот // Поверхность: міжвід. зб. наук. пр.– 2010, 2 (17). – С. 330 – 339.
105. Gu L., Park J.H., Duong K.H., RuoslahtiE., Sailor M.J. Magnetic luminescent porous silicon microparticles for localized delivery of molecular drug payloads // Small. – 2010. – V. 6, № 22. – P. 2546 – 2552.
106. Ma Y., Manolache S., Denes F., Vail D., Thamm D., Kurzman I. Plasma synthesis of carbon-iron magnetic nanoparticles and immobilization of doxorubicin for targeted drug delivery // J. Mater. Engineering and Performance. – 2006. – V. 15, № 3. – P. 376 – 382.
107. Zhu A., Yuan L., Jin W., Dai S., Wang Q., Xue Z., Qin A. Polysaccharide surface modified Fe_3O_4 nanoparticles for camptothecin loading and release // Acta Biomater. – 2009. – V. 5, № 5. – P. 1489 – 1498.
108. Zhu X., Gu J., Li Y., Zhao W., Shi J. Magnetic Core-Mesoporous Shell Nanocarriers with Drug Anchorages Suspended in Mesopore Interior for Cisplatin Delivery. Microporous and Mesoporous Mater. – 2014, 196 (15). – P. 115 – 121.
109. Palyvoda O.M., Chernishov V.I., Chekhun V.F., Todor I.N., Kuzmenko O.I. Colloidally Stable Surface-Modified Iron Oxide Nanoparticles: Preparation, Characterization and Anti-Tumor Activity // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2015, 380 (15). – P. 125–131.

110. Tseng Ch.-L., Su W.-Y., Yen K.-Ch., Yang K.-Ch., Lin F.-H. The Use of Biotinylated-EGF-Modified Gelatin Nanoparticle Carrier to Enhance Cisplatin Accumulation in Cancerous Lungs Via Inhalation // Biomaterials. – 2009, 30 (20). – P. 3476 – 3485.
111. Yallapu M.M., Othman Sh.F., Curtis E.T., Gupta B.K., Jaggi M., Chauhan S.C. Multi-functional magnetic nanoparticles for magnetic resonance imaging and cancer therapy// Biomaterials. – 2011, 32 (7).– P. 1890–1905.
112. Maldonado C.R., Salassa L., Gomez-Blanco N., Mareque-Rivas J.C. Nano-Functionalization of Metal Complexes for Molecular Imaging and Anticancer Therapy // Coord. Chem. Rev. – 2013, 257 (19 – 20).– P. 2668 – 2688.
113. Murakami T., Yudasaka M., Iijima S., Tsuchida K. Characterization of Inorganic Nanomaterials as Therapeutic Vehicles // Recent Adv. Med. Chem– 2014.– P. 73 – 98.
114. Jhaveri, A., Deshpande P., Torchilin V. Stimuli-Sensitive Nanopreparations for Combination Cancer Therapy // J. Controlled Release. – 2014, 190 (28).– P. 352 – 370.
115. Lee J.H., Yeo Y. Controlled Drug Release from Pharmaceutical Nanocarriers // Chem. Eng. Sci. – 2015, 125 (24). – P.75 – 84.
116. Ma P., Xiao H., Li Ch., Dai Y., Cheng Z., Hou Z., Lin, J. Inorganic nanocarriers for platinum drug delivery // Mater. Today. – 2015, 18 (10).– P.554 – 564.
117. Wani W. A., Prashar S., Shreaz Sh., Gómez-Ruiz S. Nanostructured Materials Functionalized with Metal Complexes: In Search of Aalternatives for Administering Anticancer Metallodrugs // Coordination Chemistry Reviews.– 2016, 312 (1). – P. 67 – 98.
118. Vyas N., Turner A., Sewell G. Platinum-Based Anticancer Drugs in Waste Waters of a Major UK Hospital and Predicted Concentrations in Recipient Surface Waters // Sci. Total Environ. – 2014, 493 (15). – P. 324 – 329.
119. Turner A., Mascorda L. Particle–Water Interactions of Platinum-Based Anticancer Drugs in River Water and Estuarine Water // Chemosphere. – 2015, 119. – P. 415– 422.
120. Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics Chemistry, and Applications / A.P. Shpak, P.P. Gorbyk (Eds.) // Springer Nederlands.– 2009. – P. 63–78.
121. Горбик П.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. Наноструктурные материалы - получение, свойства, применение. – Минск: Беларуская навука, 2009. – С. 131.
122. Пат. 86322 Україна, МПК A61K 9/51, 33/26, 47/48. Нанокапсула з функціями нанороботa / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Усов Д.Г., Сторожук Л.П. – Опубл. 10.04.09. Бюл. №7.
123. Горбик П.П., Туров В.В. Наноматериалы и нанокомпозиты в медицине, биологии, экологии / А.П. Шпак, В.Ф. Чехун (Ред.) – Киев: Наукова думка, 2011. – 444 с.
124. Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П. Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокомпозитів. Навчальний посібник. – Київ: Наукова думка, 2011. – 283 с.
125. Пат. 99211 Україна, МПК A61K 9/51, A61P 35/00, 47/02, 39/44, 45/06. Нанокапсула з функціями нанороботa / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Турелик М.П. та ін. – Опубл. 25.07.12. Бюл. № 14.
126. Горбик П.П., Петрановська А.Л., Турелик М.П. та ін. Свідоцтво № 46056 на ТТР (технологічний регламент) на виробництво речовини «Магнетит У» (7.09.2012).
127. Пат. 78473 Україна, МПК H01F 1/28, A61K 47/02, C01G 49/08. Магнітна протипухлинна рідина / Патон Б.Є., Горбик П.П., Петрановська А.Л. та ін. – Опубл. 25.03.2013. Бюл. № 6.
128. Пат. 78448 Україна, МПК H01F 1/28, C01G 49/08. Магнітна рідина / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Турелик М.П. та ін. – Опубл. 25.03.2013. Бюл. № 6.
129. Горбик П.П., Турелик М.П., Горобець С.В., Горобець О.Ю., Дем'яненко І.В. Біофункціоналізовані наноматеріали і нанокомпозити: наукові основи та напрями

застосування. Навчальний посібник (електронне видання НМУ № Е 12/13-090). – Київ: НТТУ (КПІ), 2013. – 480 с.
130. Терещенко В.П., Картель Н.Т. Медико-биологические эффекты наночастиц: реали и прогнозы.– Київ: Науков думка, 2010. – 240 с.
131. Чекман І.С. Нанофармакологія. – Київ: Задруга, 2011. – 424 с.
132. Туранская С.П., Каминский А.Н., Кусяк Н.В., Туров В.В., Горбик П.П. Синтез и Свойства Магнитоуправляемых Адсорбентов // Поверхность: Міжвід. Зб. Наук. Пр. – 2012, 4 (19). – С. 266 – 292.
133. Afkhami A., Norooz-Asl R. Removal, Preconcentration and Determination of Mo(VI) from Water and Wastewater Samples Using Maghemite Nanoparticles // Colloids and Surf. A.– 2009, 346 (1-3). – P. 52 – 57.
134. Erdemoğlu M., Sarıkaya M. Effects of Heavy Metals and Oxalate on the Zeta Potential of Magnetite // J. Colloid Interface Sci. – 2006, 300 (2). – P. 795 – 804.
135. Боженко О.М., Омельчук Ю.А., Гомеля М.Д. Отримання Високоселективних Сорбентів для Вилучення Міді із Вод Систем Охолодження АЕС // Збірник Наук. Праць Севастопольського Національного Університету Ядерної Енергії та Промисловості. – 2009.– С. 148 – 153.
136. Goon I.Y., Zhang C., Lim M., Gooding J.J., Amal R. Controlled Fabrication of Polyethylenimine-Functionalized Magnetic Nanoparticles for the Sequestration and Quantification of Free Cu^{2+} // Langmuir. – 2010, 26 (14). – P. 12247 – 12252.
137. Yantasee W., Warner C.L., Sangvanich T., Addleman R.S., Carter T.G., Wiacek R.J., Fryxell G.E., Timchalk C., Warner M.G. Removal of Heavy Metals from Aqueous Systems with Thiol Functionalized Superparamagnetic Nanoparticles // Environ. Sci. Technol. – 2007, 41 (14). –P. 5114 – 5119.
138. Усов Д. Г., Петрановська А. Л., Турелик М.П., Кордубан О.М., Горбик П.П. Синтез та Фізико-Хімічні Властивості Нанокомпозитів на Основі Магнетиту, Модифікованого Мезо-2-3-димеркаптосукциновою Кислотою // Химия, фізика и технология поверхности. – 2009, 15. – С. 320 – 327.
139. Hong S., Chen H., Wang L. Luminescent and Magnetic Fe_3O_4/Py/PAM Nanocomposites for the Chromium(VI) Determination // Spectrochim. Acta, Part A. – 2008, 70 (2).– P.449 – 453.
140. Chang Y.C., Chen D.H. Preparation and Adsorption Properties of Monodisperse Chitosan-bound Fe_3O_4 Magnetic Nanoparticles for Removal of Cu(II) ions. // J. Colloid Interface Sci. – 2005, 283 (2).–P. 446 – 451.
141. Liang B. Adsorption Characteristics of Hg^{2+} Ions Using Fe_3O_4/Chitosan Magnetic Nanoparticles. // Adv. Mater. Res. – 2011, 291–294. – P. 72 – 75.
142. Park M., Seo S., Lee I.S., Jung J.H. Ultraefficient Separation and Sensing of Mercury and Methylmercury Ions in Drinking Water by Using Aminonaphthalimide-Functionalized Fe_3O_4@SiO_2 Core/Shell Magnetic Nanoparticles // Chemical Commun.– 2010, 46 (25). –P. 4478 – 4480.
143. Wang J., Zheng S., Shao Y., Liu J., Xu Z., Zhu D. Amino-Functionalized Fe_3O_4@SiO_2 Core-Shell Magnetic Nanomaterial as a Novel Adsorbent for Aqueous Heavy Metals Removal // J. Colloid Interface Sci. – 2010, 349 (1).–P.293 – 299.
144. Yang S., Guo Y., Yan N., Wu D., He H., Qu Z., Yang Ch., Zhou Q., Jia J. Nanosized Cation-Deficient Fe−Ti Spinel: A Novel Magnetic Sorbent for Elemental Mercury Capture from Flue Gas // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2011, 3 (2). – P. 209 – 217.
145. Huang S.-H., Chen D.-H. Rapid Removal of Heavy Metal Cations and Anions from Aqueous Solutions by an Amino-Functionalized Magnetic Nano-adsorbent. // J. Hazard. Mater. – 2009, 163 (1). – P. 174 – 179.

146. Міщенко В.М., Картель М.Т., Луценко В.А., Ніколайчук А. Д., Кусяк Н. В., Кордубан О.М., Горбик П.П. Магніточутливі адсорбенти на основі активованого вугілля: синтез та властивості // Поверхность: Міжвід. Зб. Наук. Пр. – 2010, 2 (17). – с. 276 – 285.
147. Chen Ch., Hu J., Shao D., Li J., Wang X. Adsorption Behavior of Multiwall Carbon Nanotube/Iron Oxide Magnetic Composites for Ni(II) and Sr(II). // J. Hazard. Mater. – 2009, 164 (2 – 3). – P. 923 – 928.
148. Peng X., Zhang W., Gai L., Jiang H., Wang Y., Zhao L. Dedoped Fe_3O_4/PPy Nanocomposite with High Anti-interfering Ability for Effective Separation of Ag(I) From Mixed Metal-ion Solution // Chem. Eng. J.– 2015, 280.–P. 197 – 205.
149. Karimi M.A., Mohammadi S.Z., Mohadesi A., Hatefi-Mehrjardi A., Mazloum-Ardakani M., Sotudehnia Korani L., Askarpour Kabir A. Determination of Silver(I) by Flame Atomic Absorption Spectrometry After Separation/Preconcentration Using Modified Magnetite Nanoparticles // Sci. Iran. – 2011, 18 (3). – P. 790 – 796.
150. Pyrzynska K. Sorbent Materials for Separation and Preconcentration of Gold in Environmental and Geological Samples // Anal. Chim. Acta. – 2012, 741. – P. 9 – 14.
151. Kazemi E., Dadfarnia Sh., Shabani Haji A.M. Dispersive Solid Phase Microextraction with Magnetic Graphene Oxide as the Sorbent for Separation and Preconcentration of Ultra-trace Amounts of Gold Ions // Talanta. – 2015, 141. –P. 273 – 278.
152. Bayat M., Beyki M.H., Shemirani F. One-step and Biogenic Synthesis of Magnetic Fe_3O_4–Fir Sawdust Composite: Application for Selective Preconcentration and Determination of Gold Ions // J. Ind. Eng. Chem. – 2015, 21. –P.912 – 919.
153. Zhang Y., Xu Q., Zhang S., Liu, J., Zhou, J., Xu H., Xiao H., Li J. Preparation of Thiol-modified $Fe_3O4@SiO2$ Nanoparticles and Their Application for Gold Recovery from Dilute Solution // Sep.Purif. Technol.– 2013, 116.–P.391 – 397.
154. Roto R., Yusran Y., Kuncaka A. Magnetic Adsorbent of $Fe_3O_4@SiO_2$ Core-shell Nanoparticles Modified with Thiol Group for Chloroauric Ion Adsorption // Appl. Surf. Sci. – 2016, 337. – P.30 – 36.
155. Ranjbar R., Naderi M., Omidvar H., Amoabediny Ch. Gold Recovery from Copper Anode Slime by Means of Magnetite Nanoparticles (MNPs) // Hydrometallurgy. – 2014, 143.– P.54 – 59.
156. Zhou L., Xu J., Liang X., Liu Zh. Adsorption of Platinum(IV) and Palladium(II) from Aqueous Solution by Magnetic Cross-Linking Chitosan Nanoparticles Modified with Ethylenediamine // J. Hazard. Mater. – 2010, 182 (1 – 3). – P.518 – 524.
157. Uheida A., Iglesias M., Fontàs C., Hidalgo M., Salvado V., Zhang Y., Muhammed M. Sorption of Palladium(II), Rhodium(III), and Platinum(IV) on Fe_3O_4 Nanoparticles. // J. Colloid Interface Sci. – 2006, 301.–P. 402 – 408.
158. Yen Ch.-H., Lien H.-L., Chung J.-Sh., Yeha H.-D. Adsorption of Precious Metals in Water by Dendrimer Modified Magnetic Nanoparticles. // J. Hazard. Mater. – 2017, 322. – P.215 – 222.
159. Горбик П.П., Абрамов М.В., Петрановська А.Л., Турелик М.П., Васильєва О.А.Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 46056 «Тимчасовий технологічний регламент на виробництво речовини «Магнетит У» ТТР 03291669.012:2012», зареєстровано в державній службі інтелектуальної власності України 17.10.2012.
160. Семко Л.С., Горбик П.П., Сторожук Л.П., Дзюбенко Л.С., Дубровін І.В., Оранська О.І. Модифікування магнетиту диоксидом кремнію // Фізика і хімія твердого тіла. – 2007. – Т.8, № 3. – С.526 – 532.
161. Семко Л.С., Горбик П.П., Чуйко О.О., Сторожук Л.П., та інш. Модифікування магнетиту діоксидом титану та властивості одержаних нанокомпозитів // Доповіді НАН України. – 2007. - №2. – С. 150-157.

162. Петрановская А.Л., Усов Д.Г., Абрамов М.В., Демченко Ю.О., Кордубан О.М.. Модифицирование поверхности нанокристаллического магнетита изопропилатом алюминия. Химия, физика и технология поверхности: Межвед. Сб. Науч. Тр.– Київ:Наукова думка, 2007. – Вып. 13. – С. 310-321.
163. Горбик П.П., Міщенко В.Н., Петрановська А.Л., Демченко Ю.О., Кордубан О.М., Карбовський В.Л., Шпак А.П. Синтез нанокомпозитів магнетит/гідроксоапатит та дослідження їх властивостей // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології: Зб. наук. пр. — К.: РВВ ІМФ, 2008. — Т. 6, № 4. — С. 1273—1281.
164. Solonenko A. P., Golovanova O.A. Hydroxyapatite–Brushite Mixtures: Synthesis and Physicochemical Characterization // Russian Journal of Inorganic Chemistry – 2013, Vol. 58, No. 12.– P. 1420–1427.
165. Чуйко А.А., Горлов Ю.І., Лобанов В.В. Строение и химия поверхности кремнезема: Под редакцией П.П. Горбика. – Київ:Наукова думка, 2007.– С. 354.
166. Семко Л.С., Хуторной С.В., Абрамов Н.В., Горбик П.П., Дзюбенко Л.С, Оранская Е.И. Магнитные жидкости и нанокомпозиты на основе Fe_3O_4 // Поверхность. – 2011. – Вип. 3 (18). – С. 265 – 274.
167. Кузьменко Н.Я., Кузьменко С.Н., Скринник О.В. Синтез и свойства [(бутокси) титанокси] боранов // Вопросы химии и химической технологи – 2014. №1. –С. 53-57.
168. Sathyaseelan B., Baskaran I., Sivakumar K. Phase Transition Behavior of Nanocrystalline Al_2O_3 Powders // Soft Nanoscience Letters. – 2013, 3, – P. 69-74.
169. Миронюк І.Ф., Гуменяк В.В., Мандзюк В.І., Безрука Н.А. Будова та морфологія частинок Al_2O_3, одержаних за різних умов газофазного синтезу// Фізика і хімія твердого тіла. – 2013. – Т. 13, № 3(201) – С. 715-722.
170. Накамото К. ИК-спектры и спектры неорганических и координационных соединений // Мир.– 1991. – 505 с.

NTERACTION OF MAGNETIC ACCUMULATION NANOMATERIALS AND NANOCOMPOSITES WITH CELLS, VIRUSES, BIOACACTIC MOLECULES, IONS OF HARD METALS

A.P. Kusyak[1], S.P. Turanska[2], MiKhan'[3], P.P. Gorbyk[2]

[1]Zhytomyr State University named after. Ivan Franko
street Velyka Berdychivska, 40, Zhytomyr, 10008, Ukraine
[2]Institute of Surface Chemistry O.O. Chuyk of the National Academy of Sciences of Ukraine, Str. General Naumova, 17, Kiev, 03164, Ukraine
[3]National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kiev Polytechnic Institute", ave. Victory, 37, 03056, Kyiv, Ukraine

The review is given of scientific works made in the past decade concerning development, research of properties, operational parameters, directions of practical use of magnetic susceptible nanomaterials and nanocomposites promising for creation of new forms of complex medicinal preparations with cytotoxic, immunotherapeutic and hyperthermal action, immunomagnetic sorbents, means for decontamination viruses from plasma and serum of human donor blood and the like. Their analysis testifies to the relevance of the outlined topics and the promising application in various fields of medicine, biology, and biotechnology.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНІХ НАНОМАТЕРИАЛОВ И НАНОКОМПОЗИТОВ С КЛЕТКАМИ, ВИРУСАМИ, БИОАКТИВНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ, ИОНАМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ

А.П. Кусяк[1], С.П. Туранская[2], Ми Хань[3], П.П. Горбик[2]

[1]Житомирський государственный университет им. Ивана Франко, ул. Большая Бердичевская, 40, Житомир, 10008, Украина
[2]Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины, ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина
[3]Национальний технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», ул. Победы, 37, 03056, Киев, Украина

Приведен обзор научных работ, выполненных в прошлое десятилетие, касающихся разработок, исследования свойств, эксплуатационных параметров, направлений практического использования магниточувствительных наноматериалов и нанокомпозитов, перспективных для создания новых форм комплексных лекарственных препаратов цитотоксического, иммунотерапевтического и гипертермического действия, иммуномагнитных сорбентов, средств для деконтаминации вирусов из плазмы и сыворотки донорской крови человека и т.п. Их анализ свидетельствует об актуальности обозначенной тематики и перспективности применения в различных областях медицины, биологии, биотехнологии.