



УДК 621.762,669.127.4,542.98

© 2008

Е. А. Иващенко, Н. В. Бошицкая, Л. С. Проценко,
О. Н. Будылина, М. Е. Головкова, И. В. Уварова

Взаимодействие распыленных и карбонильных порошков железа с модельными растворами тканевой жидкости

(Представлено академиком НАН Украины В. В. Скороходом)

The problem of transformation of iron powders under the action of the main components of tissue fluid has been studied. It was established that, in order to model the process of interaction of iron powder with tissue fluid in vitro, the solution consisting of human blood plasma and the 0.9% physiological one with relationship 1 : 1 should be used as a model medium. The process of the biotransformation of iron powder which takes place here is similar to the natural process in living organism. It was shown to proceed more rapidly than the process of corrosion. It was also established that sprayed iron powders are more attackable under the action of water and a model medium than carbonyl iron powders.

Материалы на основе магнитных порошков железа и его оксидов имеют широкий спектр различных областей применения, среди которых наиболее бурно развивается биология и медицина, в частности направленная доставка лекарственных препаратов в патологический очаг организма человека. Известно, что разработан способ получения магнитоуправляемой лекарственной формы противоопухолевого лекарственного препарата — адриабластина, в котором в качестве ферромагнетика используют карбонильное железо [1]. Не менее актуально применение железосодержащих соединений и самого железа в виде пищевых добавок для лечения различных видов анемий.

Для использования железа в указанных выше областях медицины необходимо решить вопрос о допустимых нормах содержания растворенного железа в живом организме для предотвращения его возможной интоксикации. Ультрадисперсные и наночастицы железа являются биологически активными веществами и, в зависимости от дозы, могут либо активизировать, либо угнетать определенные виды функциональной активности печени [2].

До настоящего времени биологическое тестирование порошков проводят дорогостоящими и негуманными токсикологическими опытами на лабораторных животных путем непосредственного введения порошков в организм белых крыс с последующим анализом перемен, которые происходят в организме животных. В связи с этим, задачей исследователей

порошков железа медресазначения является максимальное приближение условий эксперимента *in vitro* к условиям живого организма и разработка методик, позволяющих быстро и эффективно оценить пригодность порошка для медицинских целей.

Цель работы, проделанной авторами настоящего сообщения, — определить характер трансформации порошков железа под воздействием основных компонентов, входящих в тканевую жидкость.

Тканевая жидкость — это жидкость организма, находящаяся в межклеточном пространстве. В ионном составе межклеточной жидкости установлено большое количество ионов Na^+ и Ca^{2+} , а основным анионом является Cl^- . Также известно [3], что в тканевой жидкости здоровых лиц содержится 4,07% белков сыворотки крови (т. е. 50–60% концентрации белков в сыворотке крови). Поэтому в качестве модельных растворов тканевой жидкости использовали физиологический раствор хлорида натрия (0,9%) и раствор, состоящий из плазмы крови человека и 0,9% физиологического раствора в соотношении 1 : 1. Для сравнения проводили опыты с дистиллированной водой.

В эксперименте использовали распыленные порошки железа марок ПЖРВ 3.200.26 (Казенный завод порошковой металлургии, Украина) и АНС 100.29 (“Höganäs”, Швеция), а также карбонильное железо (завод “Гипроникель”, Россия) и особо чистое (ТУ 6-09-3000-78) [4]. Наибольшее содержание общего железа выявлено в порошке карбонильного железа особо чистого. Распыленный порошок содержит примеси S, P, Si, Mn, Cu, As, Sb, а карбонильное железо — лишь C, N и O.

Эксперимент по исследованию взаимодействия железа с модельными растворами проводили следующим образом. Навески порошка (0,5 г) заливали 50 мл модельного раствора тканевой жидкости, помещали в термостат ТВЗ-25 при 37–38 °С, периодически взбалтывая. Через 5 сут навески порошков отфильтровывали на фильтре с белой лентой.

В колбах с исследуемыми порошками, залитыми дистиллированной водой и 0,9% раствором хлорида натрия, визуально уже через сутки отмечалось появление бурого осадка, через пять суток количество бурого осадка увеличивалось. В колбах, где в качестве биологической среды использовали раствор 0,9% хлорида натрия и плазмы крови человека в соотношении 1 : 1, осадка не отмечалось, однако цвет среды изменялся от желтого до красно-коричневого.

Общее железо в фильтрате определяли спектрофотометрически по стандартной методике [5], основанной на образовании комплексного соединения железа с сульфосалициловой кислотой. Оптическую плотность измеряли на фотоэлектрокалориметре ФЭК-56ПМ (синий светофильтр $\lambda_{\text{эф}} = 440$ нм, кювета с толщиной слоя 20 мм). Раствором сравнения служил холостой опыт с аликвотной частью исследуемого модельного раствора тканевой жидкости. Полученные результаты приведены в табл. 1. Рассматривая данные таблицы, отметим, что

Таблица 1. Содержание общего железа в фильтрате, мг/50 мл

Образец	Дистиллированная вода	0,9% NaCl	Плазма крови и 0,9% NaCl в соотношении 1 : 1
ПЖРВ 3.200.26	7,39 ± 2,31	9,84	10,25 ± 1,30
АНС 100.29	6,90 ± 1,28	5,21 ± 2,54	18,31 ± 1,27
Карбонильное железо, “Гипроникель”, Россия	7,32 ± 0,65	6,15 ± 1,19	17,28 ± 0,91
Карбонильное железо особо чистое, ТУ 6-09-3000-78	6,93 ± 0,69	7,85 ± 0,83	10,02 ± 2,63

исследуемые порошки железа выделяют в воду и физиологический раствор хлорида натрия примерно одинаковое количество ионов железа. Также следует отметить, что в растворе, состоящем из плазмы крови и 0,9% раствора хлорида натрия, выделилось наибольшее количество ионов железа; при этом порошки АНС 100.29 и карбонильное железо производства “Гипроникель” наиболее активны.

Как известно, в водных средах железо корродирует по химическому и/или электрохимическому механизму. Рыхлый бурый осадок, образующийся в ходе эксперимента, — это гидрат окиси корродирующего металла: вторичный продукт коррозии, который не изолирует металл от доступа модельной среды и не прекращает коррозию металла. Образовавшийся продукт коррозии может претерпевать дальнейшие изменения, вступая во взаимодействие, например, с кислородом, растворенным в воде [6, 7]:

При взаимодействии порошков с указанными выше средами особое значение приобретает величина их удельной поверхности, косвенно характеризующая размер частиц и рельеф поверхности. Удельную поверхность порошков определяли методом тепловой десорбции азота. Сущность метода заключается в определении количества азота, адсорбированного на поверхности порошка, из потока азотогелиевой смеси заданной концентрации при температуре жидкого азота и последующей десорбции его в ту же смесь при повышении температуры до $(20 \pm 5) ^\circ\text{C}$.

Пересчитав данные табл. 1 с учетом величины удельной поверхности порошков, получили результаты, приведенные в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что удельная поверхность распыленных порошков в 3,5–3,8 раза меньше, чем порошков карбонильного железа. При этом порошки, полученные методом распыления, выделяют в воду и модельные растворы тканевой жидкости (из единицы поверхности) почти в четыре раза больше ионов железа, чем порошки, полученные карбонильным методом. Карбонильное железо особо чистое выделяет наименьшее количество ионов железа из взятых для опыта порошков.

Согласно полученным результатам (см. табл. 1, 2), исследуемые порошки выделяют наибольшее количество ионов железа в модельную среду, содержащую плазму крови. По-видимому, это связано с тем, что в плазме крови находятся вещества, способные активно разлагать и преобразовывать частицы железа в усваиваемую организмом форму.

Проведенные ранее исследования на лабораторных животных показали [8, 9], что введенный внутривенно или подкожно железный порошок частично растворяется через 7 сут, содержание свободного железа в крови при этом увеличивается в 1,5–3 раза. Авторами было высказано предположение, что в организме животных частицы железа трансформи-

Таблица 2. Количество железа, выделившегося в модельные среды из единицы поверхности порошков, $\text{мг}/\text{м}^2$

Образец	Удельная поверхность, $\text{м}^2/\text{г}$	Дистиллированная вода	0,9% NaCl	Плазма крови и 0,9% NaCl в соотношении 1 : 1
ПЖРВ 3.200.26	0,22	67,2	89,4	93,2
АНС 100.29	0,20	69,0	52,1	183,1
Карбонильное железо, “Гипроникель”, Россия	0,75	19,5	16,4	46,1
Карбонильное железо особо чистое, ТУ 6-09-3000-78	0,77	18,0	20,4	26,0

руются, переходя в гидроокисную форму, затем в ионную и захватываются железосодержащими белками (трансферрином — белком, осуществляющим транспортировку двух атомов железа, ферритином — белком, депонирующим до 4500 атомов железа в форме гидроксил-фосфата и гемоглобином).

Отсутствие бурого осадка в колбах с модельным раствором, содержащим плазму, означает, что продукты окисления железа не преобразовываются в гидроокисиды, а трансформируются в форму, удобную для связывания белками крови. Очевидно, что этот процесс идет гораздо быстрее, чем процесс коррозии.

Измерение содержания общего кислорода в исследуемых порошках железа показало, что после взаимодействия с модельными средами содержание кислорода во всех образцах, как и ожидалось, увеличилось. Порошки карбонильного железа после взаимодействия с модельными средами содержат меньшее количество кислорода по сравнению с распыленными порошками. Наличие иона хлора в модельной среде усиливает окислительные процессы в порошках (табл. 3).

Результаты измерения удельной поверхности порошков после взаимодействия с биологическими средами приведены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, удельная поверхность порошков возрастает после взаимодействия с водой и еще больше — после взаимодействия с 0,9% раствором хлорида натрия. При этом у распыленных порошков поверхность увеличивается в 8–13 раз, а у карбонильных — в 4–7 раз. Это свидетельствует о том, что поверхность порошков железа, полученных методом распыления, больше разрыхляется под воздействием модельных сред, чем поверхность карбонильных порошков. Коррозионные процессы усиливаются в средах, содержащих хлор-ион. Удельная поверхность порошков после взаимодействия с модельной средой, содержащей плазму крови, увеличивается в меньшей степени, чем после взаимодействия с 0,9% раствором хлорида натрия.

Таблица 3. Содержание общего кислорода в порошках до и после взаимодействия с биологическими средами, % по массе

Образец	Исходное содержание O_2 общ	O_2 общ после взаимодействия	
		с водой	с 0,9% NaCl
ПЖРВ 3.200.26	0,5*	4,5	5,9
АНС 100.29	0,12*	4,7	6,6
Карбонильное железо, "Гипроникель", Россия	0,36	3,4	5,3

* Данные паспорта.

Таблица 4. Удельная поверхность порошков до и после взаимодействия с модельными средами, m^2/g

Образец	Исходная поверхность	После взаимодействия		
		с водой	0,9% NaCl	с составом плазма крови — 0,9 % NaCl (1 : 1)
ПЖРВ 3.200.26	0,22	0,74	1,86	0,27
АНС 100.29	0,20	0,88	2,71	0,32
Карбонильное железо, "Гипроникель", Россия	0,75	3,31	2,77	1,92
Карбонильное железо особо чистое, ТУ 6-09-3000-78	0,77	2,82	5,33	4,70

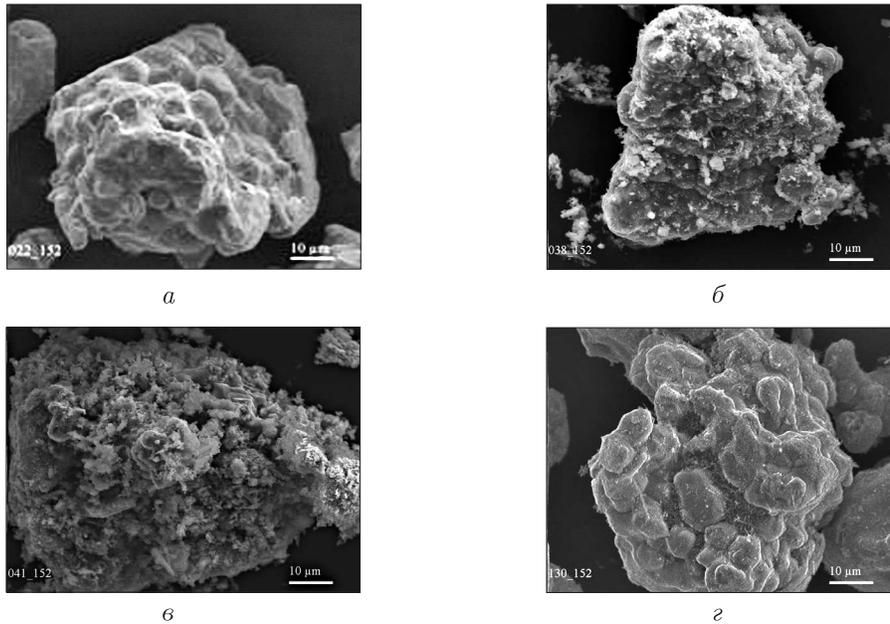


Рис. 1. Микрофото частиц порошка железа ПЖРВ 3.200.26 до и после взаимодействия с модельными растворами тканевой жидкости.

Здесь и на рис. 2–4: *a* — исходной; после взаимодействия с водой (*б*) и 0,9% NaCl (*в*); *г* — система плазма — 0,9% NaCl (1 : 1)

Исследования морфологии порошков проводили методом растровой электронной микроскопии. Частицы порошков железа в состоянии свободной насыпки изучали с помощью растрового электронного микроскопа “Superprobe 733” фирмы “JEOL”. Для каждого порошка были получены растровые изображения частиц в диапазоне увеличений от 100 до 2000.

Как видно на микрофото, близкими по форме частиц являются порошки ПЖРВ 3.200.26 (рис. 1, *a*) и АНС 100.29 (рис. 2, *a*), полученные распылением водой высокого давления. Форма частиц указанных порошков неправильная, преимущественно неравноосная. Поверхность частиц имеет бородавчатую структуру с множеством мелких выделений. Следует также отметить достаточно широкий разброс частиц по фракциям. Средний размер частиц порошка ПЖРВ 3.200.26 составляет 50–100 мкм, а порошка АНС 100.29 — 25–50 мкм.

После взаимодействия с водой поверхность частиц распыленных порошков разрыхляется, на рис. 1, *б* и 2, *б* появляется наиболее мелкая фракция — продукт коррозии. Еще большее разрыхление поверхности заметно на частицах после взаимодействия с 0,9% хлоридом натрия (см. рис. 1, *в*; 2, *в*).

Частицы порошков карбонильного железа (“Типроникель”) и особо чистого имеют округлую, почти равноосную форму с гладкой поверхностью (рис. 3, *a*; 4, *a*) и достаточно узкий гранулометрический состав со средним размером частиц от 2 до 5 мкм. Как видно на рис. 3, *б*; 4, *б*, после взаимодействия с водой появляются мелкие частицы неправильной формы, при этом поверхность некоторых частиц разрыхлена. После взаимодействия с 0,9% раствором хлорида натрия (рис. 3, *в*; 4, *в*) количество мелких частиц неправильной формы увеличивается, поверхность некоторых сферических частиц также разрыхлена.

Сравнивая результаты исследований распыленных и карбонильных порошков методом электронной микроскопии можно отметить, что поверхность частиц карбонильного железа

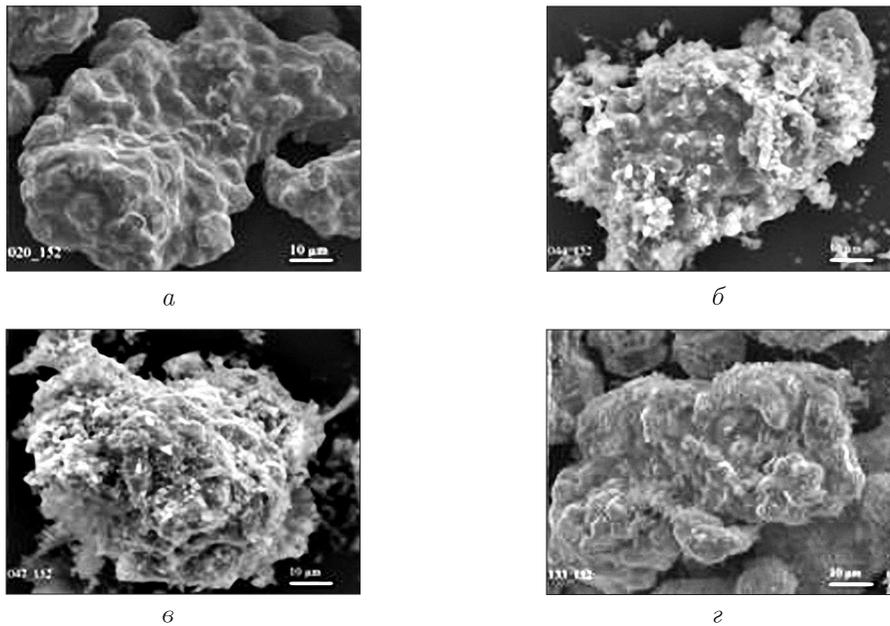


Рис. 2. Микрофото частиц порошка железа АНС 100.29 до и после взаимодействия с модельными растворами тканевой жидкости

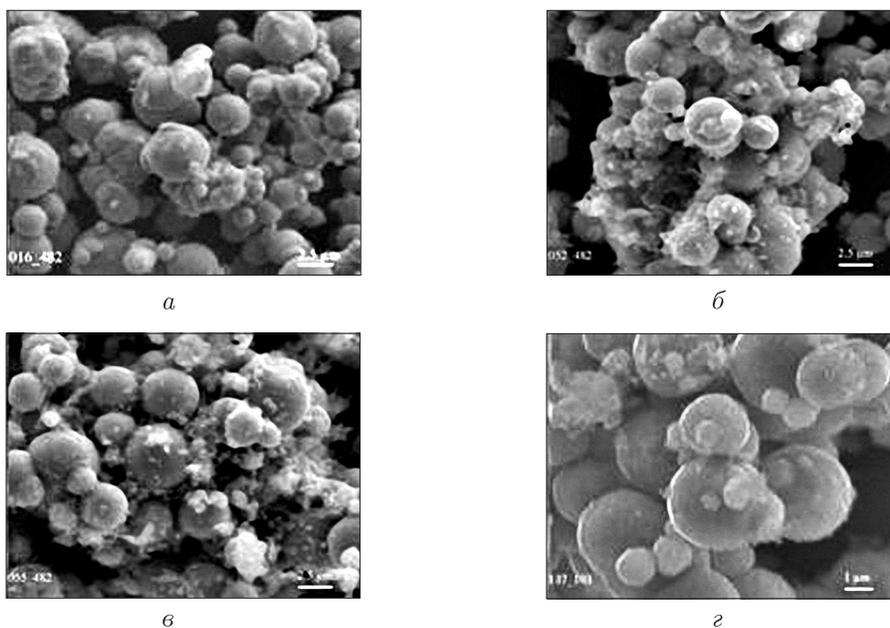


Рис. 3. Микрофото частиц порошка карбонильного железа ("Гипроникель") до и после взаимодействия с модельными растворами тканевой жидкости

изменяется под воздействием воды и раствора хлорида натрия значительно меньше, чем у распыленных порошков.

На микрофото всех порошков железа после взаимодействия с модельным раствором, содержащим плазму крови (рис. 1, г; 2, г; 3, г; 4, г) мелкие частицы — вторичные продук-

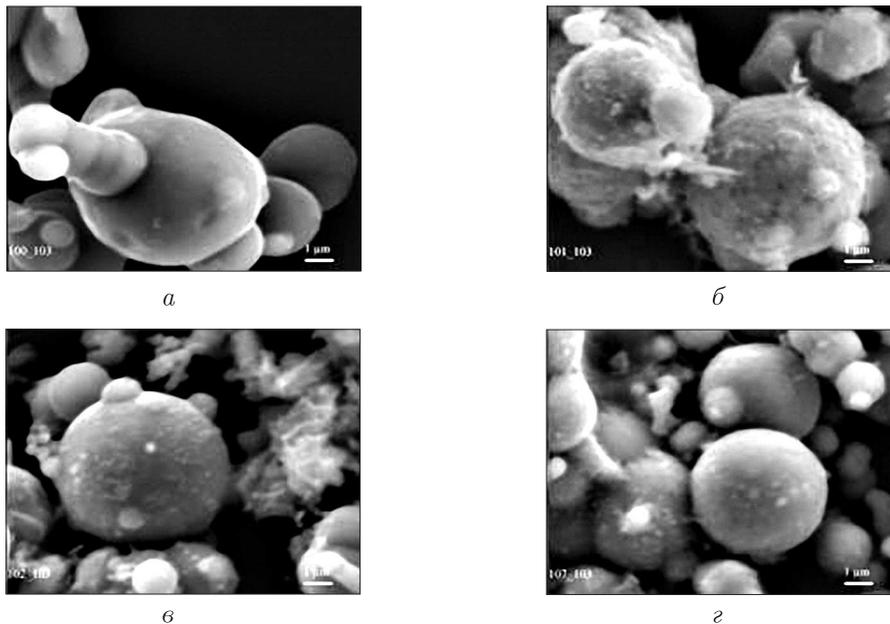


Рис. 4. Микрофото частиц порошка карбонильного железа особо чистого до и после взаимодействия с модельными растворами тканевой жидкости

ты коррозии практически отсутствуют, и поверхность частиц разрыхлена незначительно. Это согласуется с данными о некотором снижении величины удельной поверхности после взаимодействия с модельным раствором, содержащим плазму крови (см. табл. 4). Поверхность частиц порошка АНС 100.29 изменилась наиболее заметно, что также согласуется с данными о наибольшем количестве ионов железа, перешедших в раствор, содержащий плазму крови, после взаимодействия.

Обобщая полученные результаты, можно отметить, что количество железа, выделившееся в воду и 0,9% раствор хлорида натрия из 0,5 г навески исследуемых порошков, находится примерно на одном уровне. При взаимодействии с этими средами реализуется процесс коррозии, сопровождающийся усиленным окислением, разрыхлением поверхности и выпадением осадка гидроксида железа. Данные электронной микроскопии, удельной поверхности, а также результаты измерения содержания кислорода свидетельствуют об ускорении процесса коррозии в присутствии ионов хлора. Исследуемые порошки выделяют наибольшее количество ионов железа в модельную среду, содержащую плазму крови. При взаимодействии с этой средой карбонильное железо производства “Гипроникель” и распыленный порошок АНС 100.29 выделяют наибольшее количество ионов (17,28 и 18,31 мг/50 мл соответственно). При взаимодействии со средой, содержащей плазму крови, протекает процесс биотрансформации порошков железа, в ходе которого частицы разлагаются, а освободившееся железо связывается белками плазмы. Можно сказать, что плазма крови содержит некую “программу”, способную идентифицировать, преобразовывать и усваивать необходимый организму элемент — железо. Этот процесс идет гораздо быстрее, чем процесс коррозии.

Пересчет результатов, полученных в опыте, с учетом удельной поверхности порошков (см. табл. 3) показал, что распыленные порошки выделяют в модельные среды почти в четыре раза больше ионов железа, чем порошки, полученные карбонильным методом. Исследования методом электронной микроскопии, изменение содержания кислорода в образцах

и динамика увеличения удельной поверхности порошков после взаимодействия показали, что распыленные порошки сильнее подвержены разложению под действием воды и модельных сред, чем порошки, полученные карбонильным методом.

По-видимому, интенсивность взаимодействия порошков железа с модельными растворами зависит от нескольких факторов. Так как взаимодействие биологической среды с частицей порошка начинается с ее поверхностного слоя, важным фактором является химический состав поверхностного слоя частицы, его толщина и морфология. Известно, что поверхностный слой частиц распыленного железа состоит из оксидов с резким обогащением примесями [10, 11], способными активно включаться в механизм электрохимической коррозии. Частицы карбонильного железа покрыты сферическим слоем чистого металла, пассивированного кислородом воздуха, что повышает их стойкость к коррозии [12].

Таким образом, для моделирования процесса взаимодействия порошка железа с тканевой жидкостью в эксперименте *in vitro* в качестве модельной среды целесообразно применять раствор, состоящий из плазмы крови человека и 0,9% физиологического раствора в соотношении 1 : 1. Протекающий при этом процесс биотрансформации железа наиболее близок к процессу, протекающему в живом организме.

Работа выполнена в рамках проекта УНТЦ 3864.

1. Пат. 2018312 Российской Федерации, МКИ 5 А 61 К 33/26, 31/65. Способ получения адриабластина на магнитном носителе / А. В. Масленникова, И. В. Спирина, С. Н. Цыбусов. – № 5002806/14; Заявл. 08.07.91; Оpubл. 30.08.94, Бюл. № 16.
2. Волконский В. А., Рымарчук В. И. Влияние внутривенного введения ультрадисперсных ферромагнитных частиц на некоторые показатели функциональной активности печени // Эксперим. и клинич. медицина. – 1990. – 30, № 1. – С. 77–80.
3. Горбовицкий С. Е., Голованов Э. Д. К вопросу о происхождении, биохимическом составе и физиологии кожной тканевой жидкости: Обзор литературы // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1972. – № 1. – С. 3–8.
4. ГОСТ 16412.0...-80. Порошок железный. Методы анализа. – Москва: Изд-во стандартов, 1980. – С. 5–7.
5. ГОСТ 4011–72. Вода питьевая. Методы определения общего железа. – Москва: Госстандарт СССР, 1972. – 9 с.
6. Туфанов Д. Г. Коррозионная стойкость нержавеющей сталей, сплавов и чистых металлов. Справочник, 5-е изд. перераб. и доп. – Москва: Металлургия, 1990. – 320 с.
7. Акользин П. А., Гуляев В. Н. Коррозионное растрескивание аустенитных сталей. – Ленинград: Гос. энергет. изд-во, 1963. – 272 с.
8. Ципин А. И., Двухшерстнов С. Д., Маленков А. Г., Ванин А. Ф. Превращение ферромагнитных суспензий в организме животных // Биофизика. – 1986. – 31, вып. 6. – С. 1023–1026.
9. Панкратов Ю. В. Особливості розподілу високодисперсного заліза в організмі експериментальних тварин: Автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.05 / Наук. інж.-технолог. центр біотехн. систем “СОНАР” НАН України. – Київ, 1995. – 21 с.
10. Иващенко Ю. Н., Мальищенко А. А., Фирстов С. А. Морфология и химическая неоднородность поверхностных слоев железных порошков. – Киев, 1990. – 42 с. – (Препр. АН УССР / Ин-т пробл. материаловедения им. И. Н. Францевича, 90 – № 13).
11. Пиоро Н. Ч., Пиоро Э. Ч., Жердин А. Г., Смирнов В. П. Структурно-морфологические исследования распыленного железного порошка. – Киев, 1985. – 19 с. – (Препр. АН УССР / Ин-т пробл. материаловедения им. И. Н. Францевича).
12. Волков В. Л., Сыркин В. Г., Толмасский И. С. Карбонильное железо. – Москва: Металлургия, 1969. – 256 с.

*Институт проблем материаловедения
им. И. Н. Францевича НАН Украины, Киев*

Поступило в редакцию 12.12.2007