

П.П. Горбик

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНІ НАНОКОМПОЗИТИ З ФУНКЦІЯМИ НАНОРОБОТІВ: СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ, РОЗРОБОК ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПРАКТИЧНОГО ВПРОВАДЖЕННЯ

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: phorbyk@ukr.net
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
просп. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна

Метою огляду є узагальнення результатів робіт, виконаних в ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України, присвячених синтезу та вивченню властивостей нових магнітних рідин (МР), що містять наноконструкції (НК) типу суперпарамагнітне ядро – багаторівнева оболонка та характеризуються функціями медико-біологічних нанороботів. Тематика досліджень спрямована на створення новітніх медичних тераностичних засобів для адресної доставки та локальної комплексної терапії, в першу чергу, для потреб онкології.

Встановлено, що розрахунки кривої намагнічування МР на основі однодоменого суперпарамагнітного Fe_3O_4 в рамках теорії парамагнетизму Ланжевена задовільно узгоджуються з експериментальними результатами при припущенні, що намагніченість насичення частинок магнетиту залежить від їхніх розмірів. На основі отриманих даних сформульовано ідею використання ансамблю наночастинок МР як суперпарамагнітного зонда для діагностики її параметрів та обґрунтування розвитку методу магнітної гранулометрії і можливості його застосування до вимірювання розмірних параметрів складної оболонкової структури магніточутливих НК типу суперпарамагнітне ядро – багаторівнева оболонка.

Отримані дані розвивають фізико-хімічні основи розробки нових типів векторних систем протипухлинних препаратів на основі МР та використані для удосконалення методу магнітної гранулометрії з метою оптимізації, стандартизації та контролю їхніх параметрів в процесі виробництва. Зокрема, синтезовані МР та наведені в цій роботі підходи до їх магнітної діагностики використані при створенні нового вітчизняного онкологічного лікарського засобу «Фероплат», який не має аналогів у світі, являє собою кон'югат наночастинок МР з цисплатином, є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хіміотерапії та подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень, призначений для доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини, що забезпечує максимальне надходження його у клітини і сприяє підвищенню терапевтичного ефекту. З метою впровадження у виробництво та клінічну практику фероплат перебуває на стадії завершення доклінічних випробувань.

Результати роботи використовуються також в розробках нових магнітокерованих адсорбційних матеріалів технічного, технологічного, екологічного та медико-біологічного призначення, в навчальному процесі вітчизняних університетів при підготовці бакалаврів і магістрів відповідних спеціальностей.

Ключові слова: нанорозмірні ферити, магнетит, однодомений стан, багаторівневі наноконструкції, магнітна рідина, протипухлинні препарати, адресна доставка, локальна терапія

ВСТУП

Перші згадки про нанотехнології, перспективи їх застосування в електроніці, хімії, біології, медицині тощо та способи реалізації шляхом цілеспрямованої побудови атомної архітектури наноматеріалів за допомогою запрограмованих маніпуляторів відповідних розмірів, названих нано-роботами, більшість літературних джерел пов'язують з відомим виступом Річарда Фейнмана «Внизу повнісінько місця» в кінці 1959 року в

Каліфорнійському техноло-гічному інституті на щорічній зустрічі Американського фізичного товариства. З того часу в багатьох країнах світу дослідження, присвячені розвитку нанотехнологій, стали пріоритетними, а їх організація і здійснення відбувається в рамках спеціально створених національних і міжнародних програм.

В минуле десятиліття в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України як перспективний, з точки зору практичного використання в медицині, біології, біотехно-

логії, новий науковий напрям, розвиток отримали роботи, спільною ідеєю яких було хімічне конструювання магніточутливих наноконкомпозитів (НК) типу ядро - оболонка з багаторівневою ієрархічною наноархітектурою, здатних виконувати комплекс функцій, притаманних медико-біологічним нанороботам [1–10]: розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільової доставки лікарських препаратів до клітин- та органів-мішеней і депонування; комплексної локальної хіміо-, імуно-, нейтронзахоплювальної, гіпертермічної, фотодинамічної терапії та магнітно-резонансної томографічної (МРТ) діагностики в режимі реального часу, детоксикації організму шляхом адсорбції рештків клітинного розкладання, вірусних частинок, іонів важких металів тощо та їх видалення за допомогою магнітного поля.

Як видно з постановки завдання, його реалізація потребує розробки нових підходів до створення наносистем високого ступеня складності, компоненти яких повинні забезпечити сувору послідовність виконання унікальних дій в організмі людини, спрямованих на досягнення терапевтичного результату, не втрачаючи в процесах синтезу НК магнітних властивостей, біоактивності та не викликаючи додаткового токсико-алергічного навантаження.

Щоб забезпечити ефективне функціонування НК у біологічному середовищі, необхідно було створити нові МР на їх основі, дослідити фізико-хімічні та магнітні властивості, оптимізувати хімічний склад, терапевтичну ефективність, здійснити заходи щодо стандартизації, контролю параметрів МР та НК і наночастинок (НЧ) у їх складі тощо.

Метою цієї роботи є огляд виконаних в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України досліджень, присвячених синтезу та вивченню властивостей нових магнітних рідин, що містять НК типу суперпарамагнітне ядро – багаторівнева оболонка та характеризуються функціями медико-біологічних нанороботів, на цій основі оцінити сучасний стан досліджень і розробок та перспективи їх практичного впровадження.

Актуальність тематики обумовлена її спрямуванням на створення новітніх медичних тераностичних засобів для адресної

доставки та локальної комплексної терапії, в першу чергу, для потреб онкології.

ЯДРО НАНОКОМПОЗИТУ ТА ЙОГО ФУНКЦІЇ

Схема хімічного конструювання багаторівневої ієрархічної наноархітектури магніточутливих НК із функціями нанороботів, згідно з сформульованою концепцією, на сьогодні експериментально відпрацьована за всіма основними хімічними і технологічними етапами, реалізована та всебічно перевірена на виконання функцій щодо медико-біологічних застосувань [3, 6, 7]. Побудовано структурну модель поліфункціонального НК (рис. 1), здійснено математичний опис його магнітних властивостей, який задовільно узгоджується з результатами комплексних експериментальних досліджень [10].

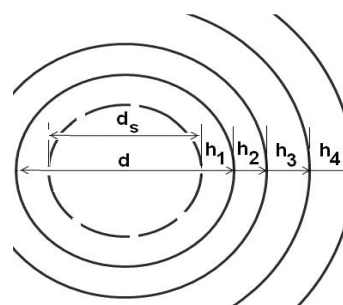


Рис. 1. Структурна модель НК типу ядро – багаторівнева оболонка. Позначено: $d = d_s + 2h_1$ – діаметр сферичної НЧ магнетика (ядро), d_s – діаметр магнетика з намагніченістю насичення, характерною для об'ємного матеріалу ядра, h_1 – товщина приповерхневого «розмагніченого» шару магнетика, h_2 , h_3 , h_4 – товщина шару модифікатора, лікарського препарату і капсули (стабілізатора), відповідно, в структурі оболонки

Першим рівнем НК, його ядром, є вихідний матеріал для подальшого хімічного конструювання наноархітектури, суперпарамагнітна однодомenna НЧ діаметром $d = d_s + 2h_1$ (для Fe_3O_4 складає 3–50 нм). У цій моделі (рис. 1) ядро виконує функції магніточутливого носія лікарських засобів до органів- та клітин-мішеней, перетворювача енергії високочастотного магнітного поля зовнішнього джерела на теплову енергію з метою створення гіпертермічних зон, реакційноздатної поверхні, що дає змогу

реалізувати подальший дизайн багаторівневої оболонки НК, засіб контрастування в МРТ-діагностиці тощо [6, 10]. Встановлено, що приповерхневий шар НЧ товщиною h_1 за порядком величини сумірний з постійною кристалічної ґратки ядра і є «розмагніченим» (або «слабкомагнітним») внаслідок структурних порушень.

Отже, ядро в структурі нанокompозиту може виконувати кілька важливих функцій, тому від його вибору та оптимізації, в значній мірі, залежить успіх побудови всієї багаторівневої ієрархічної наноархітектури.

Вибір та синтез магніточутливих ядер поліфункціональних НК для медико-біологічних застосувань, які виконують роль носія лікарських засобів, є окремим актуальним завданням, що потребує всебічного наукового обґрунтування. Тому нами розроблені методики синтезу різних типів перспективних магніточутливих наноматеріалів та вивчені їх властивості: нанорозмірних металічних частинок Fe [11], Co [12, 13], Ni [12–16], однодомених феритів Fe_3O_4 [17–19], $MnFe_2O_4$ [20], $NiFe_2O_4$ [21], $CoFe_2O_4$ [22], $GdFe_2O_4$ [23], твердих розчинів в системах $(Fe_{1-x}Mn_x)Fe_2O_4$ [20], $(Fe_{1-x}Ni_x)Fe_2O_4$ [21], $(Fe_{1-x}Co_x)Fe_2O_4$ [22], $(Fe_{1-x}Zn_x)Fe_2O_4$ [24] тощо. Змінюючи їхній тип та варіюючи хімічним складом можна задовольнити багатьом вимогам, що виникають при створенні НК із заданим комплексом властивостей.

На цей час серед відомих типів біосумісних наноматеріалів широкого застосування, зокрема для синтезу композитних структур, набув магнетит (Fe_3O_4), способи виготовлення та унікальні властивості якого добре вивчені.

ОБОЛОНКА НАНОКОМПОЗИТІВ, ЇЇ СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІЇ

Оболонка поліфункціонального НК має складну будову, в якій можна виділити певні шари (рівні), що послідовно формуються в процесі синтезу та виконують задані функції.

Так, оболонка містить другий ієрархічний рівень НК – модифікатор поверхні ядра, який створюється хімічним модифікуванням поверхні вихідної магнітної наночастинки покриттям (поліакриламід, кремнезем, гідроксиапатит, γ -амінопропілсилоксан

тощо), яке стабілізує ядро в біологічному середовищі, зберігає його високу питому поверхню, підвищує біосумісність та забезпечує необхідну хімічну функціоналізацію для наступної біофункціоналізації НК. Товщина модифікатора h_2 становить 1–4 нм, в залежності від його хімічної природи та розміру ядра [3, 6, 10].

Біофункціоналізація нанокompозиту відбувається на третьому рівні ієрархічної наноструктури шляхом іммобілізації хіміо-, імуно-, радіотерапевтичних нейтронзахоплювальних та діагностичних препаратів, а також сенсорів (антитіл), що розпізнають специфічні мікробіологічні об'єкти. Зазначимо також, що сумісна іммобілізація різних типів лікарських засобів не завжди є можливою, тому шар, що їх містить (h_3 , рис. 1) формується в певній послідовності, його товщина становить 1–3 нм [3, 6, 10].

Функції четвертого ієрархічного рівня пов'язані з капсулюванням нанокompозитів (h_4 , рис. 1) для збереження їхніх властивостей та пролонгування дії лікарських засобів. Нанокapsулювання здійснюють декстраном, желатиною, полівініловим спиртом, полівінілпіролідом. У випадку використання поліфункціональних НК у складі МР четвертий ієрархічний рівень НК виконує функцію стабілізатора, що забезпечує стійкість колоїдної системи [3, 6, 10].

НАНОКОМПОЗИТИ З ФУНКЦІЯМИ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ НАНОРОБОТІВ

Магніточутливі нанокompозити для комплексної локальної терапії. З метою створення новітніх магніточутливих протипухлинних лікарських засобів, здатних розпізнавати специфічні клітини й виконувати комплекс хіміо-, імуно-, гіпертермічних терапевтичних та МРТ-діагностичних функцій на тканинному та клітинному рівнях, синтезовано зразки НК типу ядро – багаторівнева оболонка, які містили в структурі залізовмісного ядра іони гадолінію, а оболонки – іммобілізований протипухлинний хімотерапевтичний препарат (цисплатин (ЦП), доксорубіцин (ДР), гемцитабін (ГЦ)), моноклональне антитіло CD95, антитіло Her2 [2–10, 25–28]. Експериментально відпрацьовано та підтверджено основні функціональні можливості НК [6, 10]: керована доставка до

пухлин, утримування за допомогою зовнішнього градієнтного магнітного поля, пролонговане вивільнення лікарських препаратів різних механізмів дії; розпізнавання пухлинних клітин та здійснення адресної хіміо- та імунотерапії на клітинному і тканинному рівні. Додатковими можливостями синтезованих НК є створення гіпертермічного ефекту за допомогою зовнішнього змінного магнітного поля та здійснення МРТ-діагностики в T_1 -, T_2 -режимах реального часу. На основі досліджених НК створено моделі вітчизняних онкологічних лікарських засобів та здійснені необхідні фізико-хімічні та біологічні (*in vitro*, *in vivo*) дослідження [29–41].

Найважливішим результатом досліджень магніточутливих НК для локальної терапії було виявлення синергізму сумісної дії залізовмісного носія, хіміотерапевтичного препарату та антитіла, ефективність якої на 50–100 % перевершувала дію відповідних лікарських засобів в індивідуальному використанні у тих же дозах [5]. Виявлений синергічний цитотоксичний/цитостатичний ефект пояснено високою біологічною активністю комплексу магнетиту з хіміотерапевтичним лікарським препаратом та антитілом внаслідок розпізнавання рецепторів пухлинних клітин антитілом та фармакологічної корекції обміну ендogenous заліза [28, 42].

Так, в механізмах реалізації програми апоптозу внаслідок формування медикаментозного впливу НК суттєву роль відіграють порушення обміну ендogenous заліза в онкоклітинах. Вказані порушення викликають підвищену потребу клітин в залізі, яка задовільняється накопиченням значної кількості НЧ Fe_3O_4 . Високий рівень «вільного заліза» у формі накопиченого Fe_3O_4 та кислого середовища в клітинах обумовлює прискорене утворення іонів заліза та активних форм кисню (реакція Фентона), що, в свою чергу, призводить до оксидативного стресу клітин та апоптозу. При цьому відбувається також підсилення ефективності дії як хіміотерапевтичного препарату, так і антитіла.

Магніточутливі наноконструкції для нейтронзахоплювальної терапії. Розробка наукових підходів до вирішення проблеми впровадження магнітокерованих полі-

функціональних В-Gd-вмісних НК у нейтронзахоплювальну терапію (НЗТ) є актуальним завданням, оскільки вони можуть стати основою для створення нових типів малотоксичних селективних радіологічних лікарських засобів із додатковими функціями магнітокерованої спрямованої доставки до органів- або клітин-мішеней і депонування хіміо- та імунотерапевтичних препаратів, гіпертермії та комбінованої T_1 -, T_2 -МРТ-діагностики у режимі реального часу.

У працях [6, 9, 17, 23, 25, 26, 32, 35, 41, 43, 44] розроблено методики синтезу та досліджено властивості НК на основі однодоменого магнетиту для НЗТ, зокрема:

1) Fe_3O_4/γ -АПС/ДТПК/Gd – ковалентною іммобілізацією на поверхні Fe_3O_4 , модифікованої γ -амінопропілсилоксаном (γ -АПС), діетилентриамінпентаоцтової кислоти (ДТПК) у комплексах з іонами Gd^{3+} ;

2) Fe_3O_4 /ДМСК/Gd – модифікуванням поверхні магнетиту мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою (ДМСК), до карбоксильних і сульфогідрильних функціональних груп якої приєднано іони Gd^{3+} ;

3) Fe_3O_4 /ДМСК/карборан – модифікуванням поверхні магнетиту мезо-2,3-димеркаптосукциновою кислотою з подальшою функціоналізацією орто-тіокарбораном за реакцією тіол-дисульфідного обміну;

4) $Fe_3O_4/GdVO_3$ – модифікуванням поверхні магнетиту боратом гадолінію $GdVO_3$, що утворюється в результаті взаємодії іонів Gd^{3+} із гідратованими аніонами бору $[B_4O_5(OH)_4]^-$, з подальшим гідролізом до $GdVO_3$; НК цього типу одночасно містять бор і гадоліній, можуть поєднувати функції неорганічного сцинтилятора й нейтронзахоплювального агента.

НК синтезовано з компонентів, що характеризуються задовільною біосумісністю. Їх будову і властивості вивчено комплексом фізико-хімічних методів.

Наноконструкції для фотодинамічної терапії. Синтезовано НК типу ядро-оболонка, що містять магнетит із модифікованою ДМСК поверхнею та індоціанінові барвники, досліджено їхні флуоресцентні властивості [26]. Як розчинник використовували ацетонітрил, каталізатором реакції взаємодії барвника та поверхні НК Fe_3O_4 /ДМСК слугував

диізопропіламін. За даними фізико-хімічних досліджень синтезованих НК можна зробити висновок про перспективність їх практичного застосування для спрямованої доставки терапевтичних та діагностичних лікарських засобів, агентів гіпертермічної терапії та фотосенсибілізаторів для фотодинамічної терапії, здатних до флуоресценції у ближній ІЧ-області спектру.

Нанокмпозити для магніточутливих адсорбційних матеріалів. Нанокмпозити для біомагнітних імуноадсорбентів. Проведено дослідження з метою вирішення такого актуального завдання сучасної медицини, як створення біомагнітних адсорбентів, здатних видаляти вірусні частинки гепатиту з біологічних рідин, зокрема з плазми та сироватки крові людини [3, 6, 25, 26]. Роботи виконано спільно з фахівцями Інституту гематології та трансфузіології НАМН України. Біомагнітний адсорбент отримували з нанодисперсного магнетиту, модифікованого золь-гель-методом силіка- γ -амінопропілсілоксаном. На їх основі синтезовано зразки, специфічні до вірусів гепатитів В і С, здатні до ефективного видалення вказаних інфекційних вірусів із продуктів донорської крові людини. Однак, повної вірусної інактивації рідин не досягнуто. Це могло бути пов'язано з наявністю незначної кількості мутованих інфекційних вірусних частинок, які не розпізнавались антитілом, що не дозволяло здійснити їх повну деконтамінацію. Роботи у вказаному напрямі будуть продовжені.

Нанокмпозити для адсорбентів медичного, технічного, технологічного та екологічного призначення. Зразки магнетиту і НК з поверхнями різної хімічної природи ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (ГА – гідроксиапатит), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\gamma\text{-АПС}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ДМСК}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ПАА}$ (ПАА – поліакриламід), $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{TiO}_2$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{С}$) були використані для досліджень адсорбції ЦП, ДР та ГЦ [3, 6, 25, 26, 32–37, 45–47]. Біосумісність, задовільні магнітні властивості і адсорбційні параметри досліджених в даній роботі НК по відношенню до вказаних хіміотерапевтичних препаратів, іонів заліза, свинцю, міді, кадмію, цинку, гадолінію, срібла, золота тощо, зокрема за їх малих концентрацій, можливість використання в рідких середовищах, в тому числі, біологічних, свідчать про перспективність їх застосування

як адсорбентів медико-біологічного, технологічного та екологічного призначення.

Застосування моделі ядро-багатошарова оболонка для розрахунків розмірних параметрів поліфункціональних нанокмпозитів. У роботі [33] підтверджено, що для полідисперсної МР на основі магнетиту узгодження експериментальної і теоретичної кривих намагнічування можливе при припущенні наявності у частинок Fe_3O_4 складної магнітної структури, а саме слабкомагнітного приповерхневого шару товщиною $h_1 \sim 0.83$ нм (стала ґратки магнетиту при 300 К складає 0.824 нм). У [33, 34] встановлено, що розрахунки кривої намагнічування МР на основі однодомного Fe_3O_4 в рамках теорії парамагнетизму Ланжевена задовільно узгоджуються з експериментальними результатами при припущенні, що намагніченість насичення частинок магнетиту залежить від їх розмірів, а по експериментально виміряних розподілах наночастинок в ансамблі можна розрахувати криву намагнічування МР на їх основі.

Систематичні дослідження магнітних властивостей наноструктур типу ядро-оболонка та аналіз отриманих даних наштовхнули на ідею використання ядер НК (ансамблю суперпарамагнітних носіїв) як зонда для визначення розмірних параметрів складної оболонкової будови НК та їх контролю, зокрема, у складі магнітних рідин, що дало можливість значно удосконалити метод магнітної гранулометрії та розширити межі його використання [33, 34, 48, 49].

Наведена на рис. 1 модель побудована за результатами досліджень реальних НК структури типу ядро – оболонка з багатошаровою оболонкою, які використовуються для отримання нових магніточутливих онкологічних лікарських засобів. Користуючись результатами експериментальних вимірювань і розрахунків параметрів ансамблю НЧ магнетика і сухих залишків магнітної рідини відповідного складу, визначали розміри шарів оболонки наноструктури магнетит/модифікатор/лікарський препарат/стабілізатор [48, 49].

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ МАГНІТНИХ РІДИН

Для досліджень синтезовано зразки магнітних рідин на основі фізіологічного

розчину (ФР), що містили багаторівневі поліфункціональні НК [8, 10, 25, 26, 33, 34, 36, 38–40, 48, 49]. Як протипухлинні лікарські препарати, іммобілізовані в оболонці НК, використовували ЦП, ДР, ГЦ. Як свідчать результати випробувань, адсорбційний метод іммобілізації хіміотерапевтичних препаратів на поверхні магніточутливих носіїв має переваги перед ковалентним, оскільки характеризується збереженням їх цитотоксичності та сприяє вивільненню у біологічне середовище.

Встановлено умови ефективної ковалентної іммобілізації антитіл на поверхні магніточутливого носія та спільної адсорбції хіміотерапевтичних препаратів та антитіл для формування оболонки з комбінованим механізмом протипухлинної дії та забезпечення розпізнавання специфічних клітин.

Магнітні носії стабілізували олеатом натрію (ол. Na, $C_8H_{17}CH=CH(CH_2)_7CO-O-Na$) за температури 80 °С (динамічний режим, 1 год) та поліетиленгліколем (ПЕГ-2000). Відомо, що ПЕГ перешкоджає адсорбційним взаємодіям компонентів рідини з білками, що

є важливим при медичних застосуваннях магнітних рідин. Наважки олеату натрію m для стабілізації поверхні НЧ і НК у складі МР розраховували за концентрацією гідроксильних груп на їхній поверхні. Розрахунок проводили за формулою: $m = B \cdot M \cdot g$, де B – концентрація поверхневих активних гідроксильних груп, яку визначали за даними термогравіметричного аналізу за допомогою дериватографа Q-1500), M – молекулярна маса ол. Na (304 г/моль), g – наважка НЧ або НК. Додаткове модифікування ПЕГ-2000 здійснювали в динамічному режимі з використанням шейкера, кількість полімеру складала 10–15 % від маси наважки НЧ Fe_3O_4 , або НК.

Як приклад, на рис. 2 наведено характерні результати вимірювання (магнітометр з віброуючим зразком $f \sim 283$ Гц, час вимірювання ~ 100 с, кімнатна температура) намагнічування (σ) трьох МР в залежності від зовнішнього магнітного поля (H): $Fe_3O_4@Ol.Na@PEG+ФР$ (а), $Fe_3O_4/ГА/ДР/Ol.Na@PEG+ФР$ (б), $Fe_3O_4@Ol.Na@PEG/ЦП+ФР$ (в).

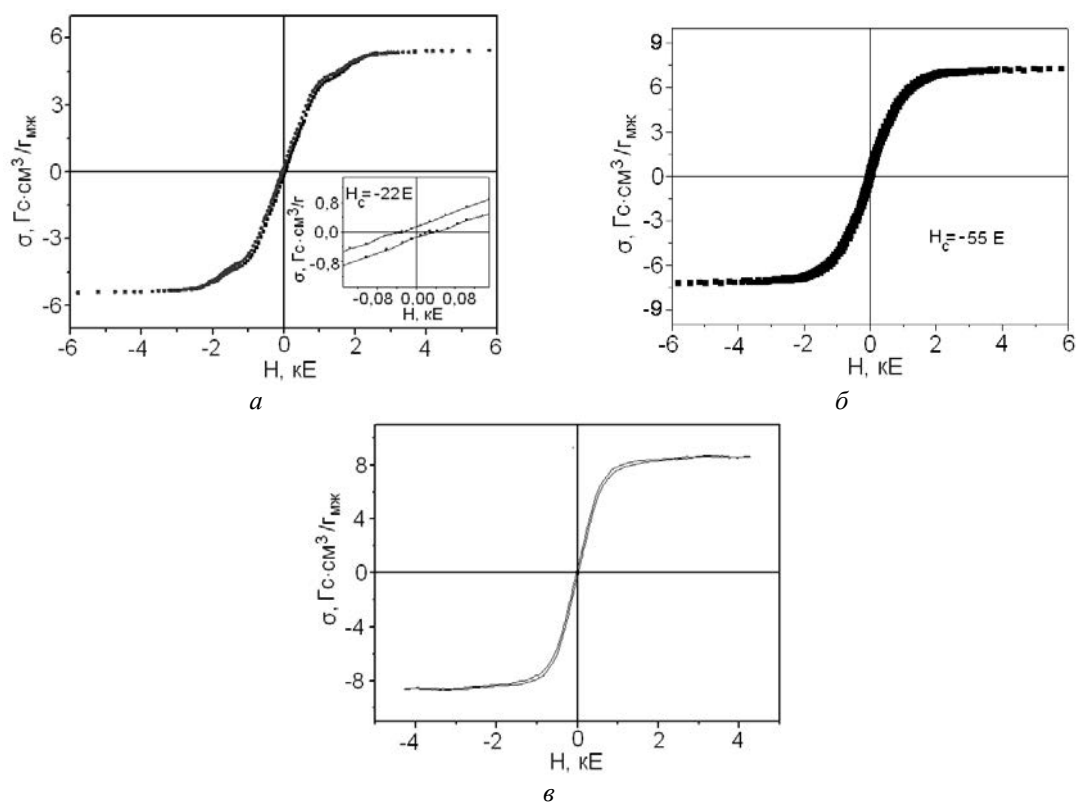


Рис. 2. Криві намагнічування МР: а – $Fe_3O_4@Ol.Na@PEG+ФР$; б – $Fe_3O_4/ГА/ДР/Ol.Na@PEG+ФР$; в – $Fe_3O_4@Ol.Na@PEG/ЦП+ФР$

Результати магнітних вимірювань свідчать про зменшення коерцитивної сили H_c магнітних рідин у порівнянні з відповідними вихідними нанокмозитами. Це пов'язано з тим, що рівноважна орієнтація магнітних моментів частинок МР у зовнішньому магнітному полі досягається обертанням самих частинок відносно дисперсійного середовища [33, 34, 48]. В умовах експерименту броунівський час обертальної дифузії ансамблю частинок МР є значно меншим нієлівського часу релаксації намагніченості відповідних частинок, розподілених у твердій матриці.

За незначний гістерезис МР відповідають, імовірно, залишки агрегатів, утворених її НЧ.

Значення намагніченості насичення феро-і феримагнітних частинок також знижуються при зменшенні розмірів. Як відомо монокристал магнетиту при 300 К характеризується величиною намагніченості насичення (σ_s) $\sim 92 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$, значення якої прямує до $\sim 98 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$ при $T \rightarrow 0 \text{ К}$. НЧ Fe_3O_4 з $d < 50 \text{ нм}$ при 300 К є абсолютно однодомними (намагніченість частинки при будь-яких значеннях і напрямках магнітного поля залишається однорідною по всьому її об'єму) [48].

Цитотоксичні властивості та біологічна безпека магнітних рідин.

Цитотоксичні властивості МР, що містять магнетит і ЦП ($\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$), досліджували в ІЕПОР ім. Р.С. Кавецького НАН України на чутливих та резистентних до дії ЦП клітинних ліній раку молочної залози людини (MCF-7 і MCF-7/CR, відповідно) та пухлинах карциноми Герена [42]. Резистентні клітини MCF-7/CR отримано шляхом вирощування вихідних клітин лінії MCF-7 у культуральному середовищі з додаванням наростаючих концентрацій ЦП в діапазоні доз від 0.01 до 6 мкг/мл. Формування резистентності пухлин до ЦП проводили шляхом послідовних перещеплень пухлинних клітин, які отримували від щурів лінії Wistar з карциномою Герена після проведення курсу терапії ЦП.

У системах *in vitro* та *in vivo* доведено переваги застосування МР $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$, порівняно з традиційним використанням ЦП. Так, наприклад, показано, що найбільша цитотоксична активність, відзначена у

резистентній лінії MCF-7/CR, пов'язана з більш активним накопиченням НЧ залізовмісного магнетика в клітинах за рахунок високого рівня рецепторів трансферину, а також через порушення системи антиоксидантного захисту резистентних клітин. Магнітна рідина $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$ здатна викликати в клітинах резистентної лінії більш виражені цитоморфологічні зміни і генотоксичні ефекти, порівняно з клітинами чутливої лінії.

Таким чином, наведені дані свідчать про перспективу використання МР $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$ для патогенетично обґрунтованої таргетної терапії злоякісних новоутворень.

Біологічну безпеку МР $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$ у порівнянні з традиційним використанням ЦП, оцінювали за загальними та біохімічними показниками крові щурів лінії Wistar після завершення курсу терапії. Дослідження проводили на двох групах тварин (яким вводили цисплатин, і яким вводили МР $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$). Встановлено, що цисплатин та МР призводять до підвищення рівня креатиніну у сироватці крові дослідних тварин. За іншими біохімічними показниками сироватки крові та загальними показниками крові вплив вказаних агентів практично не відрізняється.

Отже, показано, що використання МР за загальними і біохімічними показниками крові не створює більш токсичного впливу на організм, в порівнянні з офіційним протипухлинним препаратом цисплатин.

Зазначимо, що у тварин дослідних груп, яким вводили цисплатин і МР $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$, були виявлені подібні зміни у структурі печінки та нирок.

Детальніше методики та результати наведених досліджень містяться в [42].

НАПРЯМИ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ПРАКТИЧНОГО ВПРОВАДЖЕННЯ

Синтезовані та досліджені в ІХП ім. О.О. Чуйка НАН України МР $\text{Fe}_3\text{O}_4@O1.Na@PEG/ЦП+ФР$ використані при створенні нового вітчизняного онкологічного лікарського засобу «Фероплат», вперше

експериментально обґрунтованого в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Ідея вказаного лікарського засобу полягає в стратегії подолання резистентності злоякісних пухлин до цисплатину шляхом фармакологічної корекції обміну ендogenous заліза, що забезпечується застосуванням залізозмісного наноконкомпозиту та цисплатину [42].

«Фероплат» являє собою кон'югат НЧ магнітної рідини з ЦП. Він є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хіміотерапії та подолання медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень і призначений для цільової доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини, що забезпечує максимальне надходження його у клітини і сприяє підвищенню терапевтичного ефекту. Його здатність до вибіркового накопичення в пухлині поліпшує протипухлинний ефект ЦП за підвищення рівня біологічної безпеки. На відміну від відомих хіміопрепаратів, фероплат активніший відносно пухлин, резистентних до ЦП, і виявляє меншу токсичність щодо нормальних клітин. Не має

аналогів у світі. На цей час фероплат перебуває на стадії завершення доклінічних випробувань.

З метою практичного впровадження розробок зареєстровано тимчасовий технологічний регламент на виробництво речовини «Магнетит У» [50], яка є нанорозмірним однодоменим Fe_3O_4 та може слугувати для створення нового покоління поліфункціональних онкологічних лікарських засобів адресної доставки та локальної терапії комбінованими та комплексними методами, включаючи хіміо- та імунотерапевтичний, радіологічний нейтронзахоплювальний та інші. Розроблено також тимчасовий технологічний регламент на виробництво магнітної рідини [51] на основі однодоменого магнетиту, що може містити ЦП, ДР, антитіло CD95 чи Her2.

Технологічна схема виготовлення нової магнітокерованої поліфункціональної протипухлинної векторної системи на основі магнітних рідин, що містять необхідні лікарські препарати в структурі наноконкомпозитів (рис. 1), складається зі стадій, наведених на рис. 3.

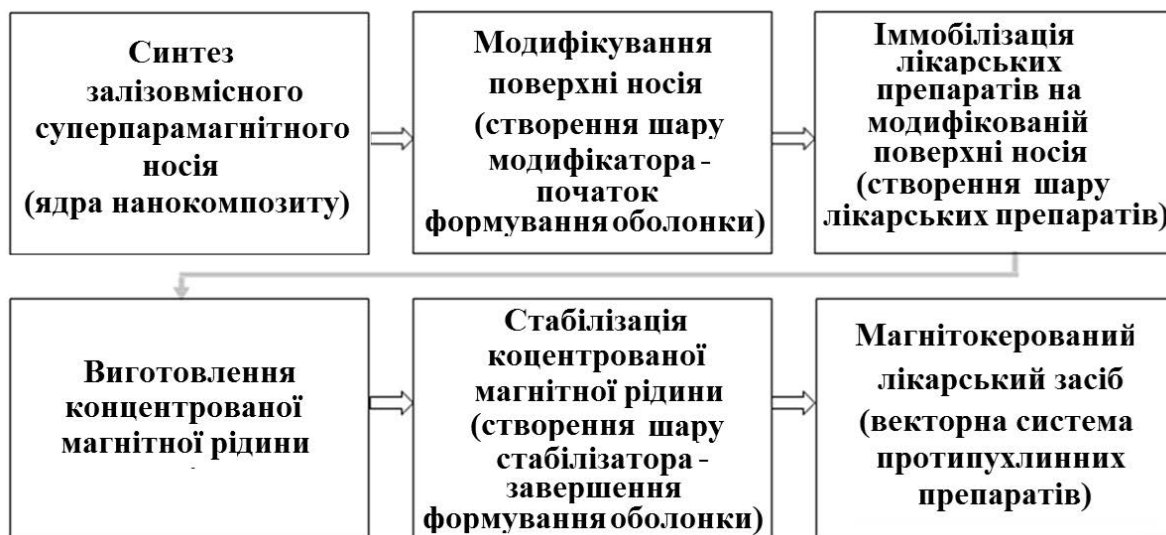


Рис. 3. Схема технології одержання магнітокерованого лікарського засобу

На кожній стадії одержання таких векторних систем здійснювали контроль їх фізико-хімічних і магнітних параметрів, біологічної активності. Для контролю використано методи рентгенофазового

аналізу, термогравіметричного аналізу, рентгеновської фотоелектронної спектроскопії, трансмісійної електронної мікроскопії, вібраційної магнітометрії, цитохімічні та ін. Отримані дані стали основою оптимізації та

стандартизації параметрів магнітних рідин, що є важливим для організації їх виробництва.

Показано [33, 34, 48, 49], що за даними магнітних вимірювань можливе визначення з високою достовірністю розмірних параметрів нанокompatитних частинок в складі МР. Встановлено оптимальні значення розмірних і магнітних характеристик магнітного носія (однодоменого магнетиту) та параметри для їх стандартизації. Фізичні параметри магнітної рідини з оптимізованими властивостями для одержання магнітокерованої векторної системи, надані у таблиці.

Таблиця. Фізичні параметри оптимізованої магнітної рідини при $T = 300$ К

Назва характеристики, одиниця вимірювання	Значення фізичної величини
Концентрація магнетиту, мг/мл	14
Розмір частинок магнетиту, нм	4–22
Середній розмір частинок магнетиту, нм	10.8
Середній розмір частинок магнетиту, стабілізованих олеатом натрію, нм	16.8
Намагніченість насичення M_{∞} , Гс	14.1±2.5 %
Гіпсометрична висота, см	25±10 %
В'язкість η , мПа·с	1.14±3 %
Густина ρ_{MR} , г/см ³	1.14±1.0 %

Слід зазначити, що дослідження, відображені в цій роботі, в значній мірі отримали розвиток у зв'язку з виконанням комплексних наукових програм з нанотематики НАН України. Крім наукового, практичного та методологічного, дослідження за вказаними програмами мають ще й навчальне значення, зокрема важливим завданням є підготовка студентів та спеціалістів вищої кваліфікації відповідних спеціальностей. Тому наведені матеріали використані у освітньому процесі [3, 25, 26, 52, 53] вітчизняних університетів (кафедра біоінформатики НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського», кафедра фізики функціональних матеріалів КНУ ім. Тараса Шевченка) та при підготовці аспірантів.

ВИСНОВКИ

Проаналізовано та узагальнено результати робіт, присвячених синтезу та вивченню властивостей нових магнітних рідин, що містять НК типу суперпарамагнітне ядро – багаторівнева оболонка з функціями медико-біологічних нанороботів. Тематика

Отримані результати розвивають фізико-хімічні основи розробки нових типів векторних систем протипухлинних препаратів на основі МР для застосування в онкології та використані для їх оптимізації, стандартизації та контролю параметрів в процесі виробництва. Крім того, результати наведених досліджень можуть бути використані в розробках нових магнітокерованих адсорбційних матеріалів технічного, технологічного, екологічного та медико-біологічного призначення, виробництві медичних тест-систем тощо.

досліджень спрямована на створення новітніх медичних тераностичних засобів для адресної доставки та локальної комплексної терапії, в першу чергу, для потреб онкології.

На основі отриманих даних сформульовано ідею використання ансамблю наночастинок магнітної рідини як суперпарамагнітного зонда для діагностики її параметрів. Розвинено метод магнітної гранулометрії і обґрунтовано можливості його застосування для вимірювання розмірних параметрів складної оболонкової структури магніточутливих нанокompatитів типу суперпарамагнітне ядро – багаторівнева оболонка.

Отримані дані розвивають фізико-хімічні основи розробки нових типів векторних систем протипухлинних препаратів на основі магнітних рідин та використані при їх оптимізації, стандартизації та контролі параметрів в процесі виробництва.

Синтезовані магнітні рідини та наведені в цій роботі підходи до їх магнітної діагностики використані при створенні нового вітчизняного онкологічного

лікарського засобу «Фероплат», який з метою практичного впровадження перебуває на стадії завершення доклінічних випробувань.

Результати роботи використовуються також в розробках нових магнітокерованих адсорбційних матеріалів технічного, технологічного, екологічного та медико-біологічного призначення, в навчальному

процесі вітчизняних університетів при підготовці бакалаврів і магістрів відповідних спеціальностей.

ПОДЯКА

Автор висловлює щирі подяки всім співробітникам і колегам за творчу співпрацю.

Biomedical nanocomposites with nanorobot functions: state of research, development, and prospects of practical introduction

P.P. Gorbyk

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, phorbyk@ukr.net
National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"
37 Peremohy Pr., Kyiv, 03056, Ukraine*

The purpose of the review is to analyze and summarize the results of the works performed at Chuiko Institute of Surface Chemistry of NAS of Ukraine, dedicated to the synthesis and study of the properties of new magnetic fluids (MF) containing NC of superparamagnetic core – multilevel shell type and characterized by the functions of medico-biologic nanorobots. The research themes are focused on the creation of the latest medical theranostic remedies for targeted delivery and local complex treatment, primarily for needs of oncology.

The methodology of the work includes formulation of the problem of synthesis of NC of superparamagnetic core-multilevel shell type with the functions of biomedical nanorobots, relative MF, comprehensive studies of magnetic, structural and rheological characteristics, sedimentation stability, antitumor activity in vitro, in vivo.

It has been shown that calculations of the magnetization curve of MF based on single-domain superparamagnetic Fe_3O_4 , within the framework of Langevin's theory of paramagnetism, are satisfactorily coordinated with the experimental results, assuming that the saturation magnetization of magnetite particles depends on their size. On the basis of the obtained data, the idea has been formulated of using an ensemble of magnetic fluid nanoparticles as a superparamagnetic probe to diagnose its parameters and to substantiate the development of the magnetic granulometry method and the possibility of its application to measure the size parameters of a complex shell structure of magnetically sensitive nanocomposites of superparamagnetic core – multilevel shell type.

The obtained data develop the physicochemical basis for the development of new types of vector systems of anticancer drugs based on MF and have been used to improve the method of magnetic granulometry in order to optimize, standardize and control their parameters in the production process. In particular, the synthesized MF and the approaches to their magnetic diagnostics given in this work have been used in the creation of a new native oncological remedy "Feroplast" that has no analogues in the world, is a conjugate of nanoparticles of MF with cisplatin, is a standardized remedy for enhancement of the effectiveness of chemotherapy and overcoming of drug resistance of malignant neoplasms, designed to deliver cytostatic agent directly to the tumor tissue, ensuring maximal its entrance into cells and favoring an increase in the therapeutic effect. In order to be introduced into the production and clinical practice, feroplast is on a stage of completion of preclinical testing.

The data are given on the cytotoxic properties and biological safety of MF containing cisplatin. It has been shown that on the general and biochemical parameters of the blood, the use of MF does not make a more toxic influence on the body, compared with the antitumor drug cisplatin in equivalent doses.

The technological scheme is presented for manufacturing of a new magnetocarried polyfunctional antitumor vector system based on MF containing drugs in the structure of core-shell type nanocomposites.

The results of the work are used also in the development of new magnetocarried adsorption materials for technical, technological, ecological and biomedical purposes, in the educational process of native universities in training of bachelors and masters of the corresponding specialties.

Keywords: *nanoscale ferrites, magnetite, single domain, multilevel nanocomposites, magnetic fluid, antitumor drugs, targeted delivery, local therapy*

Медико-биологические наноконпозиты с функциями нанороботов: состояние исследований, разработок и перспективы практического внедрения

П.П. Горбик

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина, phorbyk@ukr.net
Национальный технический университет Украины
«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»
пр. Победы, 37, Киев, 03056, Украина*

Целью работы является обзор и анализ выполненных в Институте химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины исследований, посвященных синтезу и изучению свойств новых магнитных жидкостей (МЖ), содержащих наноконпозиты (НК) типа суперпарамагнитное ядро-многоуровневая оболочка, обладающих функциями медико-биологических нанороботов, оценка современного состояния исследований и разработок в указанном направлении, а также перспектив их практического внедрения. Актуальность тематики обусловлена ее направленностью на создание новейших медицинских тераностических средств для адресной доставки и локальной комплексной терапии, в первую очередь, онкозаболеваний.

Методология выполнения работы включает постановку задачи синтеза НК типа суперпарамагнитное ядро – многоуровневая оболочка с функциями медико-биологических нанороботов, МЖ на их основе, комплексные исследования магнитных, структурных и реологических характеристик, седиментационной устойчивости, противоопухолевой активности in vitro, in vivo.

Установлено, что расчеты кривой намагничивания МЖ на основе однодоменного суперпарамагнитного магнетита Fe_3O_4 в рамках теории парамагнетизма Ланжевена удовлетворительно согласуются с экспериментальными результатами при допущении, что намагниченность насыщения частиц магнетита зависит от их размеров. На основе полученных данных сформулирована идея использования ансамбля наночастиц МЖ в качестве суперпарамагнитного зонда для диагностики ее параметров, развит метод магнитной гранулометрии и обоснована возможность его применения для измерения размеров параметров сложной оболочечной структуры магниточувствительных наноконпозитов типа суперпарамагнитное ядро – многоуровневая оболочка.

Полученные данные развивают физико-химические основы разработки новых типов векторных систем противоопухолевых препаратов на основе МЖ, а метод магнитной гранулометрии использован для оптимизации, стандартизации и контроля их параметров в процессе производства. В частности, синтезированные МЖ и приведенные в этой работе подходы к их магнитной диагностике использованы при создании нового отечественного онкологического лекарственного средства «Фероплат», которое представляет собой конъюгат наночастиц МЖ с цисплатином, является стандартизированным средством для повышения эффективности химиотерапии и преодоления лекарственной резистентности злокачественных новообразований. Предназначен для доставки цитостатика непосредственно к опухолевой ткани, обеспечивает максимальное поступление его в клетки, способствует повышению терапевтического эффекта, не имеет аналогов в мире. С целью практического внедрения фероплата в настоящее время осуществляются мероприятия по завершению его доклинических испытаний.

Результаты работы используются в разработках новых магнитоуправляемых адсорбционных материалов технического, технологического, экологического и медико-биологического назначения, учебном процессе отечественных университетов при подготовке бакалавров и магистров соответствующих специальностей.

Ключевые слова: *наноразмерные ферриты, магнетит, однодоменное состояние, многоуровневые наноконпозиты, магнитная жидкость, противоопухолевые препараты, адресная доставка, локальная терапия*

ЛІТЕРАТУРА

1. Шпак А.П., Горбик П.П. Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. Т. 1. – Київ: Наукова думка, 2007. – 430 с.
2. Shpak A.P., Gorbyk P.P. Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications. – Netherlands: Springer, 2009. – 420 p.

3. Горбик П.П., Туров В.В. Наноматеріали і наноконструкції в медицині, біології, екології. – Київ: Наукова думка, 2011. – 444 с.
4. Пат. UA 99211. Наноконструкція з функціями наноробота / Горбик П.П., Петрановська А.Л., Турелик М.П., Туранська С.П., Васильєва О.А., Чехун В.Ф., Лук'янова Н.Ю., Шпак А.П., Кордубан О.М. – Опубл. 2012.
5. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology // *Funct. Mater.* – 2012. – V. 19, N 2. – P. 145–156.
6. Горбик П.П. Наноконструкції з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування // *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології.* – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 323–436.
7. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P. Magnetosensitive Nanocomposites with Functions of Medico-Biological Nanorobots: Synthesis and Properties // *Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications.* – NY: Nova Science Publishers, 2014. – P. 161–198.
8. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P., Pylypchuk I.V. Magnetosensitive Nanocomposites with Hierarchical Nanoarchitecture as Biomedical Nanorobots: Synthesis, Properties, and Application // *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials.* – Elsevier, 2016. – P. 289–334.
9. Pylypchuk I.V., Abramov M.V., Petranovska A.L. et al. Multifunctional magnetic nanocomposites on the base of magnetite and hydroxyapatite for oncology applications // *Nanochemistry, Biotechnology, Nanomaterials, and Their Applications: Selected Proceedings of the 5th International Conference Nanotechnology and Nanomaterials (NANO 2017)* (Aug. 23–26, 2017, Chernivtsi, Ukraine.) – P. 35–47.
10. Abramov M.V., Kusyak A.P., Kaminskiy O.M. et al. Magnetosensitive nanocomposites based on cisplatin and doxorubicin for application in oncology // *Horizons in World Physics.* – 2017. – V. 293. – P. 1–56.
11. Федоренко О.М., Горбик П.П., Чуйко О.О. та ін. Іон-радикальні форми адсорбції кисню на поверхні високодисперсного заліза // *Доповіді НАН України.* – 2004. – № 8. – С. 161–166.
12. Семко Л.С., Сторожук Л.П., Горбик П.П., Кручек Е.И., Абрамов Н.В. Получение, структура и свойства адсорбентов на основе магнетита и переходных металлов // *Наноматеріали і наноконструкції в медицині, біології, екології.* – Київ: Наукова думка, 2011. – С. 309–324.
13. Семко Л.С., Кручек Е.И., Хуторной С.В., Горбик П.П. Манитуправляемые газосенсорные системы на основе полимеров, нанокристаллических никеля и кобальта // *Наноматеріали і наноконструкції в медицині, біології, екології.* – Київ: Наукова думка, 2011. – С. 325–344.
14. Семко Л.С., Кручек О.И., Сторожук Л.П., Горбик П.П. Магнітокервані адсорбенти на основі нанокристалічного нікелю // *Металлофізика і новіші технології.* – 2011. – Т. 33, № 7. – С. 985–996.
15. Семко Л.С., Кручек О.И., Шевляков Ю.А., Горбик П.П. Одержання, структура, електричні й сенсорні властивості композиційних матеріалів на основі полімерів і нанокристалічного нікелю // *Фізика і хімія твердого тіла.* – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 447–453.
16. Семко Л.С., Горбик П.П., Шевляков Ю.А., Чуйко О.О. Газосенсорні наноконструкції на основі поліетилену і нанокристалічного нікелю // *Металлофізика і новіші технології.* – 2006. – Т. 28, № 6. – С. 1001–1009.
17. Горбик П.П., Махно С.М., Дубровін І.В., Абрамов М.В., Міщенко В.М., Мазуренко Р.В., Петрановська А.Л., Пилипчук Є.В., Прокопенко С.Л. Синтез і властивості наноструктур, поглинаючих надвисокочастотне електромагнітне та нейтронне випромінювання // *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології.* – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 47–82.
18. Горбик П.П., Абрамов М.В., Дубровін І.В., Махно С.М., Туранська С.П. Синтез та властивості нанорозмірних однодомених феритів-шпінелей // *Успехи фізики металлов.* – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 59–105.
19. Горбик П.П., Мищенко В.Н., Абрамов Н.В., Троценков Ю.Н., Усов Д.Г. Магнитные свойства наночастиц Fe₃O₄ полученных методом химической конденсации и твердофазным синтезом // *Поверхность.* – 2010. – Вып. 1(16). – С. 165–176.
20. Горбик П.П., Дубровін І.В., Абрамов М.В. Синтез, структура і магнітні характеристики однодомених наночастинок твердих розчинів (Fe_{1-x}Mn_x)Fe₂O₄ // *Поверхность.* – 2015. – Вып. 7(22). – С. 186–195.
21. Горбик П.П., Дубровін І.В., Абрамов М.В. Синтез, структура і магнітні характеристики однодомених наночастинок твердих розчинів (Fe_{1-x}Ni_x)Fe₂O₄ // *Хімія, фізика та технологія поверхні.* – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 194–202.
22. Горбик П.П., Дубровін І.В., Абрамов М.В. Синтез, структура і магнітні характеристики однодомених наночастинок твердих розчинів (Fe_{1-x}Co_x)Fe₂O₄ // *Поверхность.* – 2012. – Вып. 4(19). – С. 232–238.
23. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Пилипчук Е.В., Абрамов Н.В., Оранская Е.И., Кордубан А.М. Синтез магниточувствительных Gd-содержащих наноструктур // *Хімія, фізика та технологія поверхні.* – 2011. – Т. 2, № 4. – С. 385–392.

24. Горбик П.П., Дубровін І.В., Абрамов М.В. Синтез однодомених кристалічних частинок твердих розчинів $(\text{Fe}_{1-x}\text{Zn}_x)\text{Fe}_2\text{O}_4$ і вивчення їх магнітних характеристик // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 133–144.
25. Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В. та ін. Наноматеріали медичного призначення. – Київ: Наукова думка, 2014. – 415 с.
26. Горобець С.В., Горобець О.Ю., Горбик П.П., Уварова І.В. Функціональні біо- та наноматеріали медичного призначення. – Київ: Кондор, 2018. – 479 с.
27. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M. et al. Synthesis and properties of magnetically sensitive nanocomposites based on magnetite and gemcitabine // *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn.* – 2018. – V. 9, N 4. – P. 353–361.
28. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M. et al. Magnetically sensitive nanocomposites and magnetic liquids based on magnetite, gemcitabine, and antibody Her2 // *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn.* – 2019. – V. 10, N 4. – P. 419–431.
29. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P. et al. Construction of magnetocarryed nanocomposites for medico-biological applications // *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn.* – 2010. – V. 1, N 3. – P. 360–370.
30. Горбик П.П., Дубровін І.В., Петрановська А.Л. и др. Магнитоуправляемый транспорт лекарственных препаратов: современное состояние разработки и перспективы // *Поверхность.* – 2010. – Вып. 2(17). – С. 287–298.
31. Туранська С.П., Кусяк А.П., Петрановська А.Л. та ін. Цитотоксична активність магнітокерованих наноконкомпозитів на основі доксорубіцину на прикладі клітин *Saccharomyces cerevisiae* // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 236–245.
32. Pylypchuk I.V., Kolodynska D., Kozioł M., Gorbyk P.P. Gd-DTPA adsorption on chitosan/magnetite nanocomposites // *Nanoscale Res. Lett.* – 2016. – V. 11, N 1. – P. 168–178.
33. Petranovska A.L., Abramov N.V., Turanska S.P. et al. Adsorption of cis-dichlorodiammineplatinum by nanostructures based on single-domain magnetite // *J. Nanostruct. Chem.* – 2015. – V. 5, N 3. – P. 275–285.
34. Abramov N.V., Turanska S.P., Kussyak A.P. et al. Synthesis and properties of magnetite/hydroxyapatite/doxorubicin nanocomposites and magnetic liquids based on them // *J. Nanostruct. Chem.* – 2016. – V. 6, N 3. – P. 223–233.
35. Pylypchuk I.V., Kolodynska D., Gorbyk P.P. Gd(III) adsorption on the DTPA-functionalized chitosan/magnetite nanocomposites // *Sep. Sci. Technol.* – 2018. – V. 53, N 7. – P. 1006–1016.
36. Абрамов М.В., Кусяк А.П., Камінський О.М. та ін. Синтез та властивості магніточутливих поліфункціональних наноконкомпозитів для застосування в онкології // *Поверхность.* – 2017. – Вып. 9(24). – С. 165–198.
37. Горбик П.П., Кусяк Н.В., Петрановська А.Л. та ін. Синтез та властивості магніточутливих наноструктур з карбонізованою поверхнею // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 176–189.
38. Абрамов М.В., Петрановська А.Л., Пилипчук Є.В. та ін. Магніточутливі поліфункціональні наноконкомпозити на основі магнетиту і гідроксиапатиту для застосування в онкології // *Поверхность.* – 2018. – Вып. 10(25). – С. 245–285.
39. Gorbyk P.P., Pylypchuk Ie.V., Petrenko V.I., Nikolaienko T.Yu. Synthesis and characterization of hybrid chitosan/magnetite nanocomposite fluid // *J. Nano- Electron. Phys.* – 2019. – V. 11, N 4. – P. 04017 (1–5).
40. Туранська С.П., Опанащук Н.М., Петрановська А.Л. та ін. Синтез, властивості та застосування в онкотерапії наноконкомпозитів на основі гемцитабіну // *Поверхня.* – 2019. – Вып. (11)26. – С. 577–616.
41. Петрановська А.Л., Пилипчук Є.В., Горбик П.П., Кордубан О.М. Імобілізація орто-тіокарборану на наноконкомпозитах магнетиту, допованих оксидом гадолінію // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2017. – Т. 8, № 2. – С. 203–213.
42. Пат. UA 112490. Протипухлинний феромагнітний наноконкомпозит / Чехун В.Ф., Лук'янова Н.Ю., Горбик П.П., Тодор І.М., Петрановська А.Л., Бошицька Н.В., Божко І.В. – Опубл. 2016.
43. Пилипчук Є.В., Горбик П.П. В- та Gd-вмісні наноматеріали і наноконкомпозити для нейтронзахопної терапії // *Поверхность.* – 2014. – Вып. 6(21). – С. 150–183.
44. Пилипчук Є.В., Зубчук Ю.О., Петрановська А.Л. та ін. Синтез та властивості наноконкомпозитів Fe_3O_4 /гідроксиапатит/памідронова кислота/ діетилентриамінпентаоцтова кислота/ Gd^{3+} // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 326–335.
45. Кусяк А.П., Петрановська А.Л., Горбик П.П. Адсорбція катіонів Pb^{2+} з плазми крові наноконкомпозитами на основі магнетиту // *Поверхность.* – 2016. – Вып. 8(23). – С. 179–186.
46. Семко Л.С., Сторожук Л.П., Хуторной С.В. и др. Темплатный синтез, структура и свойства магнитоуправляемых адсорбентов магнетит/диоксид титана с развитой внешней поверхностью // *Неорганические материалы.* – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 1–6.

47. Кусяк А.П., Туранська С.П., Петрановська А.Л., Горбик П.П. Адсорбція катіонів Zn^{2+} , Cd^{2+} та Pb^{2+} наноконпозитами на основі однодоменого магнетиту // Доповіді НАН України. – 2015. – № 12. – С. 90–96.
48. Абрамов М.В., Туранська С.П., Горбик П.П. Магнетні властивості наноконпозитів типу суперпарамагнетне ядро-оболонка // Металофізика і новітні технології. – 2018. – Т. 40, № 4. – С. 423–500.
49. Абрамов М.В., Туранська С.П., Горбик П.П. Магнітні властивості рідин на основі поліфункціональних наноконпозитів типу суперпарамагнітне ядро-багаторівнева оболонка // Металофізика і новітні технології. – 2018. – Т. 40, № 10. – С. 1283–1348.
50. Свідоцтво про реєстрацію авторського права 46056 ТТР 03291669.012:2012. Тимчасовий технологічний регламент на виробництво речовини «Магнетит-У» / Горбик П.П., Абрамов М.В., Петрановська А.Л., Турелик М.П., Васильєва О.А. – Опубл. 2012.
51. Свідоцтво 58159 на ТТР (технологічний регламент) 03291669.017:2014 на виробництво магнітної рідини / Горбик П.П., Абрамов М.В., Петрановська А.Л., Пилипчук Є.В., Васильєва О.А. – Опубл. 2015.
52. Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П. та ін. Біофункціоналізація наноматеріалів і наноконпозитів. Навчальний посібник. – Київ: Наукова думка, 2011. – 293 с.
53. Горбик П.П. Магниточувствительные наноконпозиты с функциями нанороботов: синтез, свойства, применения // Физика и химия поверхности Кн. II. Химия поверхности Т. 3. / Ред. Н.Т. Картель, В.В. Лобанов – Киев: Интерсервис, 2018. – С. 1213–1296.

REFERENCES

1. Shpak A.P., Gorbyk P.P. *Physical Chemistry of Nanomaterials and Supramolecular Structures*. V. 1. (Kyiv: Naukova dumka, 2007). [in Russian].
2. Shpak A.P., Gorbyk P.P. *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications*. (Netherlands: Springer, 2009).
3. Gorbyk P.P., Turov V.V. *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology*. (Kyiv: Naukova dumka, 2011). [in Russian].
4. Patent UA 99211. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Turanska S.P., Vasyliieva O.A., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Shpak A.P., Korduban O.M. Nanocapsule with nanorobot functions. 2012.
5. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology. *Funct. Mater.* 2012. **19**(2): 145.
6. Gorbyk P.P. Nanocomposites with functions of biomedical nanorobots: synthesis, properties, applications. *Nanosystems, nanomaterials, nanotechnologies*. 2013. **11**(2): 323. [in Ukrainian].
7. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P. Magnetosensitive Nanocomposites with Functions of Medico-Biological Nanorobots: Synthesis and Properties. In: *Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications*. (NY: Nova Science Publishers, 2014).
8. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P., Pylypchuk I.V. Magnetosensitive Nanocomposites with Hierarchical Nanoarchitecture as Biomedical Nanorobots: Synthesis, Properties, and Application. In: *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials*. (Elsevier, 2016).
9. Pylypchuk I.V., Abramov M.V., Petranovska A.L., Turanska S.P., Budnyak T.M., Kusiak N.V., Gorbyk P.P. Multifunctional magnetic nanocomposites on the base of magnetite and hydroxyapatite for oncology applications. In: *Nanochemistry, Biotechnology, Nanomaterials, and Their Applications: Selected Proceedings of the 5th International Conference of Nanotechnology and Nanomaterials (NANO 2017)* (Aug. 23–26, 2017, Chernivtsi, Ukraine). P. 35.
10. Abramov M.V., Kusiak A.P., Kaminskiy O.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Kusiak N.V., Gorbyk P.P. Magnetosensitive nanocomposites based on cisplatin and doxorubicin for application in oncology. *Horizons in World Physics*. 2017. **293**: 1.
11. Fedorenko O.M., Gorbyk P.P., Chuiko O.O., Abramov M.V., Starokadomskiy D.L., Petranovska A.L. Ion-radical forms of oxygen adsorption on finely dispersed iron surface. *Dopovidi NAN Ukrainy*. 2004. **8**: 161. [in Ukrainian].
12. Semko L.S., Storozhuk L.P., Gorbyk P.P., Kruchek Ye.I., Abramov N.V. Synthesis, Structure and Properties of Adsorbents Based on Magnetite and Transition Metals. In: *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology*. (Kyiv: Naukova dumka, 2011). [in Russian].
13. Semko L.S., Kruchek Ye.I., Khutornoi S.V., Gorbyk P.P. Magnetocarried Gas-sensor Systems Based on Polymers, Nanocrystalline Nickel and Cobalt. In: *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology*. (Kyiv: Naukova dumka, 2011). [in Russian].

14. Semko L.S., Kruchek O.I., Storozhuk L.P., Gorbyk P.P. Magnetocarried adsorbents based on nanocrystalline nickel. *Metalofizyka i Novitni Tekhnolohii*. 2011. **33**(7): 985. [in Ukrainian].
15. Semko L.S., Kruchek O.I., Shevliakov Yu.A., Gorbyk P.P. Synthesis, structure, electrical and sensor properties of compositional materials based on polymers and nanocrystalline nickel. *Fizyka i Khimiia Tverdoho Tila*. 2009. **10**(2): 447. [in Ukrainian].
16. Semko L.S., Gorbyk P.P., Shevliakov Yu.A., Chuiko O.O. Gas-sensor nanocomposites based on polyethylene and nanocrystalline nickel. *Metalofizyka i Novitni Tekhnolohii*. 2006. **28**(6): 1001. [in Ukrainian].
17. Gorbyk P.P., Makhno S.M., Dubrovin I.V., Abramov M.V., Mishchenko V.M., Mazurenko R.V., Petranovska A.L., Pylypchuk Ye.V., Prokopenko S.L. Synthesis and properties of nanostructures absorbing ultrahigh frequency electromagnetic and neutron radiation. *Nanosystemy, Nanomaterialy, Nanotekhnolohii*. 2017. **15**(1): 47. [in Ukrainian].
18. Gorbyk P.P., Abramov M.V., Dubrovin I.V., Makhno S.M., Turanska S.P. Synthesis and properties of nanosized single-domain ferrites-spinels. *Uspekhy Fyzyky Metallov*. 2017. **18**(1): 59. [in Ukrainian].
19. Gorbyk P.P., Mishchenko V.N., Abramov N.V., Troshchenkov Yu.N., Usov D.G. Magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles obtained by chemical condensation method and solid-phase synthesis. *Surface*. 2010. **1**(16): 165. [in Russian].
20. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Abramov M.V. Synthesis, structure and magnetic characteristics of single-domain nanoparticles in solid solutions (Fe_{1-x}Mn_x)Fe₂O₄. *Surface*. 2015. **7**(22): 186. [in Ukrainian].
21. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Abramov M.V. Synthesis, structure and magnetic characteristics of single-domain nanoparticles in solid solutions (Fe_{1-x}Ni_x)Fe₂O₄. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2017. **8**(2): 194. [in Ukrainian].
22. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Abramov M.V. Synthesis, structure and magnetic characteristics of single-domain nanoparticles in solid solutions (Fe_{1-x}Co_x)Fe₂O₄. *Surface*. 2012. **4**(19): 232. [in Ukrainian].
23. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Pylypchuk Ye.V., Abramov N.V., Oranska Ye.I., Korduban A.M. Synthesis of magnetosensitive Gd-containing nanostructures. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2011. **2**(4): 385. [in Russian].
24. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Abramov M.V. Synthesis of single-domain crystalline particles of solid solutions (Fe_{1-x}Zn_x)Fe₂O₄ and investigation of their magnetic characteristics. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2016. **7**(2): 133. [in Ukrainian].
25. Uvarova I.V., Gorbyk P.P., Gorobets S.V., Ivashchenko O.A., Ulianchenko N.V. *Nanomaterials of Medical Destination*. (Kyiv: Naukova dumka, 2014). [in Ukrainian].
26. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Gorbyk P.P., Uvarova I.V. *Functional Bio- and Nanomaterials of Medical Destination*. (Kyiv: Kondor, 2018). [in Ukrainian].
27. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Kussyak N.V., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of magnetically sensitive nanocomposites based on magnetite and gemcitabine. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2018. **9**(4): 353.
28. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Kussyak N.V., Kussyak A.P., Lukyanova N.Yu., Chekhun V.F. Magnetically sensitive nanocomposites and magnetic liquids based on magnetite, gemcitabine, and antibody Her2. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2019. **10**(4): 419.
29. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Abramov N.V., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu. Construction of magnetocarried nanocomposites for medico-biological applications. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2010. **1**(3): 360.
30. Gorbyk P.P., Dubrovin Y.V., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Storozhuk L.P., Mishchenko V.N., Abramov N.V., Turanska S.P., Makhno S.N., Pylypchuk Ye.V., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Shpak A.P., Korduban A.M. Magnetocarried transport of medical preparations: contemporary state of development and prospects. *Surface*. 2010. **2**(17): 287. [in Russian].
31. Turanska S.P., Kussyak A.P., Petranovska A.L., Gorobets S.V., Turov V.V., Gorbyk P.P. Cytotoxic activity of magnetocarried nanocomposites based on doxorubicin with example of *Saccharomyces cerevisiae* cells. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2016. **7**(2): 236. [in Ukrainian].
32. Pylypchuk I.V., Kołodyńska D., Koziół M., Gorbyk P.P. Gd-DTPA adsorption on chitosan/magnetite nanocomposites. *Nanoscale Res. Lett*. 2016. **11**(1): 168.
33. Petranovska A.L., Abramov N.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Kaminskiy A.N., Kussyak N.V. Adsorption of cis-dichlorodiammineplatinum by nanostructures based on single-domain magnetite. *J. Nanostruct. Chem*. 2015. **5**(3): 275.
34. Abramov N.V., Turanska S.P., Kussyak A.P., Petranovska A.L., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of magnetite/hydroxyapatite/doxorubicin nanocomposites and magnetic liquids based on them. *J. Nanostruct. Chem*. 2016. **6**(3): 223.
35. Pylypchuk I.V., Kolodynska D., Gorbyk P.P. Gd(III) adsorption on the DTPA-functionalized chitosan/magnetite nanocomposites. *Sep. Sci. Technol*. 2018. **53**(7): 1006.

36. Abramov M.V., Kussyak A.P., Kaminskyi O.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Turov V.V., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of magnetosensitive polyfunctional nanocomposites for application in oncology. *Surface*. 2017. **9**(24): 165. [in Ukrainian].
37. Gorbyk P.P., Kussyak N.V., Petranovska A.L., Oranska O.I., Abramov M.V., Opanashchuk N.M. Synthesis and properties of magnetosensitive nanostructures with carbonized surface. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2018. **9**(2): 176. [in Ukrainian].
38. Abramov M.V., Petranovska A.L., Pylypchuk Ye.V., Turanska S.P., Opanashchuk N.M., Kussyak N.V., Gorobets S.V., Gorbyk P.P. Magnetosensitive polyfunctional nanocomposites based on magnetite and hydroxyapatite for application in oncology. *Surface*. 2018. **10**(25): 245. [in Ukrainian].
39. Gorbyk P.P., Pylypchuk Ie.V., Petrenko V.I., Nikolaienko T.Yu. Synthesis and characterization of hybrid chitosan/magnetite nanocomposite fluid. *J. Nano- Electron. Phys*. 2019. **11**(4): 04017.
40. Turanska S.P., Opanashchuk N.M., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Tarasiuk B.I., Gorobets S.V., Turov V.V., Gorbyk P.P., Abramov M.V. Synthesis, properties and application in oncotherapy of nanocomposites based on gemcitabine. *Surface*. 2019. **11**(26): 577. [in Ukrainian].
41. Petranovska A.L., Pylypchuk Ie.V., Gorbyk P.P., Korduban O.M. Immobilization of ortho-thiocarborane onto nanocomposites of magnetite, doped with gadolinium oxide. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2017. **8**(2): 203. [in Ukrainian].
42. Patent UA 112490. Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Gorbyk P.P., Todor I.M., Petranovska A.L., Boshytska N.V., Bozhko I.V. Antitumor ferromagnetic nanocomposite. 2016.
43. Pylypchuk Ye.V., Gorbyk P.P. V- and Gd-containing nanomaterials and nanocomposites for neutron capture therapy. *Surface*. 2014. **6**(21): 150. [in Ukrainian].
44. Pylypchuk Ye.V., Zubchuk Yu.O., Petranovska A.L., Turanska S.P., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of nanocomposites Fe₃O₄/hydroxyapatite/pamidronic acid/ diethylenetriaminepentaacetic acid/Gd³⁺. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhn*. 2015. **6**(3): 326. [in Ukrainian].
45. Kussyak A.P., Petranovska A.L., Gorbyk P.P. Adsorption of Pb²⁺ cations from blood plasma by nanocomposites based on magnetite. *Surface*. 2016. **8**(23): 179. [in Ukrainian].
46. Semko L.S., Storozhuk L.P., Khutornoi S.V., Abramov N.V., Gorbyk P.P. Template synthesis, structure and properties of magnetocarrried adsorbents magnetite/titanium dioxide with developed outer surface. *Neorhanicheskiye materialy*. 2015. **51**(4): 1. [in Russian].
47. Kussyak A.P., Turanska S.P., Petranovska A.L., Gorbyk P.P. Adsorption of Zn²⁺, Cd²⁺ and Pb²⁺ cations by nanocomposites based on single-domain magnetite. *Dopovidi NAN Ukrainy*. 2015. **12**: 90. [in Ukrainian].
48. Abramov M.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P. Magnetic properties of nanocomposites of superparamagnetic core-shell type. *Metalofizyka i Novitni Tekhnolohii*. 2018. **40**(4): 423. [in Ukrainian].
49. Abramov M.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P. Magnetic properties of fluids based on polyfunctional nanocomposites of superparamagnetic core-multilevel shell type. *Metalofizyka i Novitni Tekhnolohii*. 2018. **40**(10): 1283. [in Ukrainian].
50. Certificate 46056 TTR 03291669.012:2012 (temporary technological regulation for production of substance "Magnetite-U") / Gorbyk P.P., Abramov M.V., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Vasylieva O.A. 2012. [in Ukrainian].
51. Certificate 58159 TTR 03291669.017:2014 (technological regulation for production of magnetic fluid) / Gorbyk P.P., Abramov M.V., Petranovska A.L., Pylypchuk Ye.V., Vasylieva O.A. 2015. [in Ukrainian].
52. Gorbyk P.P., Gorobets S.V., Turelyk M.P., Chekhun V.F., Shpak A.P. *Biofunctionalization of Nanomaterials and Nanocomposites*. (Kyiv: Naukova dumka, 2011). [in Ukrainian].
53. Gorbyk P.P. Magnetosensitive Nanocomposites with Nanorobot Functions: Synthesis, Properties, Application. In: *Physics and Chemistry of Surface*. (Kyiv: Interservis, 2018). [in Russian].

Надійшла 07.01.2020, прийнята 14.02.2020