

А.Л. Петрановська, А.П. Кусяк, Є.В. Пилипчук, П.П. Горбик

АДСОРБЦІЯ ДОКСОРУБІЦИНУ ПІРОГЕННИМ КРЕМНЕЗЕМОМ ТА НАНОКОМПОЗИТАМИ МАГНЕТИТ/СИЛОКСАН

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна, E-mail: chemind@ukr.net*

Розроблено методику іммобілізації цитостатичного препарату доксорубіцину на поверхні наночастинок магнетиту, модифікованих біосумісним силоксановим покриттям та пірогенного кремнезему. Вивчено процеси адсорбції/десорбції доксорубіцину на заданих поверхнях, встановлено високу адсорбційну активність силоксанової поверхні наноконкомпозитів по відношенню до доксорубіцину. Синтезовані нові наноконкомпозити магнетит/силоксан/доксорубіцин можуть бути перспективними для використання в онкології при створенні засобів спрямованої доставки лікарських препаратів та адсорбційних матеріалів інтракорпоральної та екстракорпоральної детоксикації організму.

Ключові слова: модифікування, біосумісні покриття, кремнезем, адсорбція, доксорубіцин

ВСТУП

Розвиток сучасних нанотехнологій стимулює створення унікальних засобів для медицини і біології. Зокрема, активні дослідження ведуться з метою створення магніточутливих багаторівневих наноконкомпозитів з ієрархічною наноархітектурою та функціями, властивими медико-біологічним нанороботам: розпізнавання мікробіологічних об'єктів, спрямованого транспорту лікарських препаратів до органів- і клітин-мішеней, діагностики і комплексної хіміо-, імуно-, нейтронозахватної-, гіпертермічної терапії захворювань на клітинному рівні. Аналіз літературних даних та експериментальних результатів свідчить про перспективність використання вказаних наносистем для вирішення ряду актуальних медичних і біологічних завдань, створення нових форм цитостатичних і імунотерапевтичних лікарських препаратів [1–7].

Особливо актуальними є роботи в області онкології. Фіксація і депонування носіїв лікарських препаратів магнітним полем в області пухлини дає можливість значно зменшити їх загальну терапевтичну дозу і, відповідно, токсико-алергічні реакції організму, а використання локальної гіпертермії дозволяє, в принципі, проводити терапію онкозахворювань без застосування хімічних препаратів [8].

Магнітні однодомні частинки, зокрема, наночастинки магнетиту, широко застосовують також як рентгеноконтрастні [9, 10] і сорбційні засоби. Магнетит характеризується низькою токсичністю, високим рівнем мутагенної безпеки, відсутністю негативних реакцій організму при внутрішньовенних, внутрішньоартеріальних і внутрішньом'язових введеннях магніточутливого колоїду.

Накопичено значний досвід використання основних методів сорбційної терапії – гемосорбції, ентросорбції та аплікаційної сорбції – у хворих зі злоякісними новоутвореннями. Створення нової генерації сорбентів медичного призначення та розробка оригінальних підходів до їх використання розширює коло задач, що можуть бути розв'язані за допомогою сорбційної терапії [11].

Гемосорбенти, ефективно видаляючи в процесі гемосорбції токсичні метаболіти, дозволяють одержати у хворих із гнійно-септичними ускладненнями, цитостатичними міокардитами і гепатитами, нирковою недостатністю якісно нові терапевтичні ефекти, пов'язані з глибоким очищенням білків та мембран клітин крові. Сорбційна система здатна забезпечити потужний бар'єр, обмежуючи попадання цитостатиків у системний кровообіг, що дає можливість регіонарного підведення до пухлини масивних доз цитостатиків без ризику системних токсичних ефектів.

Ентеросорбція з використанням сорбентів у процесі хіміотерапії пом'якшує симптоми гастроентеропатії, зменшує цитостатичну мієлодепресію, покращує детоксикаційну функцію печінки, що забезпечує можливість збільшення числа курсів хіміотерапії. Після опромінення ентеросорбція в 1.5–2 рази скорочує строки пострадіаційної лейкопенії. Доведено ефективність методу ентеросорбції для профілактики токсичності поліхіміотерапії [11, 12].

Кремнезем є також перспективною речовиною для створення медико-біологічних нанокompatитів [13–15]. Такі властивості нанокремнезему, як нетоксичність, біосумісність, висока стабільність, гідрофільність в поєднанні з добре вивченою хімією поверхні [16] дозволяють здійснювати іммобілізацію та інкапсулювання різноманітних лікарських препаратів. Швидкість виходу лікарських препаратів із кремнеземних структур може контролюватися підбором їх розміру і пористості. Введення магнітного матеріалу до кремнеземної матриці може забезпечити зведення до мінімуму ефектів його впливу на організм.

В даній роботі для досліджень використано пірогенний нанорозмірний кремнезем марки А-300, який є субстанцією для виробництва медичного препарату «Силікс» та використовується в інших галузях промисловості.

Одними з найбільш перспективних і широко вживаних в онкології лікарських препаратів є цисплатин та доксорубіцин. Саме тому дослідження процесів адсорбції і десорбції вказаних хімічних речовин на поверхні магнітокерованого носія, а також їхній вплив на магнітні властивості нанокompatитів, є актуальним завданням при створенні нових лікарських засобів.

Метою досліджень було вивчення адсорбції доксорубіцину на поверхні магнетиту, модифікованого тетраетоксисиланом (ТЕОС), та пірогенного нанорозмірного кремнезему (SiO_2), синтез нових нанокompatитів магнетит/силоксан/доксорубіцин, встановлення перспективності використання досліджених наноструктур для створення засобів спрямованої доставки лікарських препаратів та адсорбційних матеріалів медико-біологічного призначення.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Синтез нанорозмірного магнетиту.

Високодисперсний магнетит синтезували за реакцією Елмора [17]. Для створення магнітних носіїв використовували фракцію частинок магнетиту розміром 15–30 нм, які є переважно однодомними. Питома поверхня дослідних зразків становила $S = 105 \text{ м}^2/\text{г}$.

Модифікування поверхні частинок магнетиту тетраетоксисиланом. Одержання нанокompatитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ як модифікуючий агент обрано тетраетоксисилан. Методика синтезу нанокompatитів на основі магнетиту, модифікованого діоксидом кремнію, ґрунтується на використанні процесів гідролізу ТЕОС. Вміст покриття складав 0.2 г SiO_2 на 1 г магнетиту.

Модифікування поверхні магнетиту виконували методом адсорбційного модифікування поверхні за методикою [18]. Готували 20 %-й розчин ТЕОС: 7.5 мл ТЕОС + 5 мл H_2O при безперервному перемішуванні. При розшаруванні (\approx через 20 хв після початку перемішування) додавали 20 мл етанолу. Перемішували протягом 2 год. Знову додавали 9 мл спирту. До зволоженого магнетиту додавали одержаний реагент. Диспергували ультразвуком протягом 10 хв., сушили при 80°C протягом 6 год.

Вивчення поверхні синтезованих зразків проводили методом інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (спектрометр Perkin Elmer, модель 1720X, діапазон $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$).

Для визначення магнітних характеристик синтезованих нанокompatитів використовували вібраційний магнітометр (частота коливання мембрани 70 Гц). Визначення проведено в сталих магнітних полях з напруженістю до 150 кА/м. На основі експериментальних результатів будували циклічні залежності значень питомої намагніченості (σ_i) від напруженості магнітного поля (петлі гістерезису). Використовуючи ці залежності, визначали наступні магнітні характеристики високодисперсного магнетиту та нанокompatитів: значення граничної питомої намагніченості при насиченні (σ_s), залишкової питомої намагніченості (σ_r), коерцитивної сили H_c .

Дослідження адсорбції ДР на поверхні нанокompозиту Fe_3O_4/SiO_2 та аеросилу SiO_2 . Наважки нанокompозитів Fe_3O_4/SiO_2 та аеросилу SiO_2 по 30 мг заливали розчинами доксорубіцину різної концентрації ($V = 5$ мл) у межах $C_0 = 0.01-1.00$ мг/мл.

Адсорбцію ДР проводили у фізіологічному середовищі протягом 2 год при кімнатній температурі. Кількість адсорбованої речовини на поверхні нанокompозитів визначали вимірюванням концентрації ДР контактних розчинів до і після адсорбції. Концентрацію вимірювали за допомогою спектрофотометра при $\lambda = 480$ нм по калібрувальному графіку.

Ємність адсорбента розраховували за формулою:

$$A = (C_0 - C_p) \cdot V / g,$$

де A – величина адсорбції, мг/г; C_0 – концентрація вихідного розчину ДР, мг/л; C_p – рівноважна концентрація, мг/л; V – об'єм розчину, мл; g – наважка адсорбента, г. Коефіцієнти розподілу E (мл/г) ДР між поверхнею нанокompозиту та розчином розраховували за формулою $E = A/C_p$, ступінь вилучення (R) – за формулою $R, \% = [(C_0 - C_p) / C_0] \cdot 100$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Тетраетоксисилан (ТЕОС) широко використовується для модифікування поверхні органічних і неорганічних матеріалів, наприклад при іммобілізації білків і в афінній хроматографії. Модифікування магнетиту ТЕОС може дозволити не лише функціоналізувати поверхню, а і створити нанокompозити з високою адсорбційною здатністю.

В основі перетворень ТЕОС на поверхні магнетиту лежить реакція гідролізу ТЕОС та наступної конденсації продуктів гідролізу [18, 19]. Структура кінцевих продуктів полімеризації в значній мірі залежить від умов проведення синтезу: температури, рН середовища, умов перемішування, наявності каталізаторів тощо.

Приєднання модифікатора відбувається в результаті утворення водневих зв'язків між силанольною групою і гідроксильною групою поверхні магнетиту з подальшою молекулярною конденсацією з утворенням сілоксанового покриття $Si-O-Si$ за механізмом полімолекулярної конденсації.

За результатами модифікування питома поверхня нанокompозиту збільшується від 105 м²/г (для немодифікованого магнетиту) до 130 м²/г.

Для вивчення перетворень, що відбуваються на поверхні магнетиту при модифікуванні, застосовували метод інфрачервоної спектроскопії.

Інфрачервоні спектри немодифікованого магнетиту і нанокompозитів Fe_3O_4/SiO_2 представлені на рис. 1.

Аналіз спектрів свідчить, що смуги поглинання (СП) магнетиту $400, 422, 440$ см⁻¹ вказують на кристалічну структуру поверхні Fe_3O_4 , СП – $442, 480, 580, 550-582$ та 640 см⁻¹ характеризують коливання зв'язків $Fe-O$ поверхні наночастинок магнетиту. Смуги поглинання $895, 976, 1050$ см⁻¹ та 1121 см⁻¹ належать деформаційним коливанням груп $Fe-OH$, СП 1655 см⁻¹ обумовлена деформаційними коливаннями молекул води, адсорбованої на поверхні магнетиту. Дифузна СП в діапазоні $2800-3500$ см⁻¹ відповідає коливанням гідроксильних груп поверхні магнетиту і вказує на наявність водневих зв'язків.

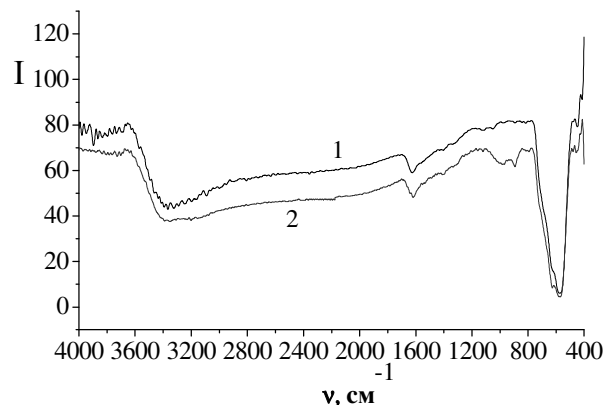


Рис. 1. ІЧ-Фур'є спектри вихідного магнетиту (1) та нанокompозиту Fe_3O_4/SiO_2 (2)

Смуги 1621 та 3423 см⁻¹ можуть бути віднесені до коливань зв'язків $H-O-H$ вільної та адсорбованої води. Максимум при 793 см⁻¹ відповідає $Si-O-Si$ симетричним коливанням. Максимуми СП 570 та 893 см⁻¹ є показником наявності зв'язків $Si-O-Fe$. Смуги при $450-465$ см⁻¹ відповідають $Si-O-Si$ коливанням кремнезему [20, 21].

З літератури відомо, що СП 1070, 798, 465 см^{-1} характерні для каркасних коливань та зв'язків Si–O–Si в кремнеземі, 960 см^{-1} – валентні коливання зв'язків Si–O в групі Si–OX (X – в більшості випадків H або Me) [10]. Смуги поглинання 970, 1079 см^{-1} (крива б) належать коливанням у поверхневих шарах SiO_2 та свідчать про суцільне покриття шаром $(\text{SiO}_2)_x$ поверхні магнетиту [20–22].

Визначення магнітних властивостей синтезованих нанокompatитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ показало, що для всіх зразків характерна наявність дуже вузьких петель гістерезису, що свідчить про низькі втрати енергії при перемагнічуванні. Модифікування поверхні магнетиту призводить до зменшення граничної питомої намагніченості при насиченні σ_s від 5.58 до 4.84 $\text{мкТл}\cdot\text{м}^3/\text{кг}$, залишкової питомої намагніченості σ_r від 0.13 до 0.11 $\text{мкТл}\cdot\text{м}^3/\text{кг}$, коерцитивної сили H_c від 0.50 до 0.49 кА/м , що не впливає на магніточутливі властивості синтезованих нанокompatитів для їх використання як магнітокерованих носіїв або сорбентів [23].

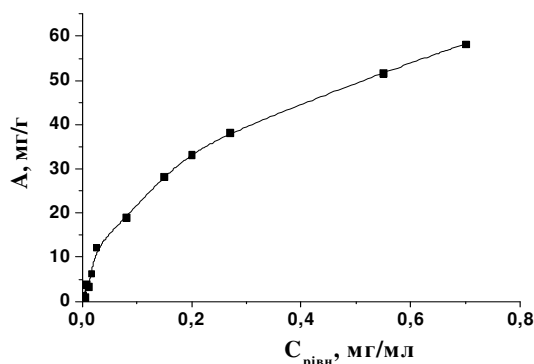


Рис. 2. Ізотерма адсорбції розчину доксорубіцину на поверхні $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$

З наявності типового «плато» на адсорбційній кривій (в межах рівноважних концентрацій ДР 0.6–0.8 мг/мл), видно, що відбувається насичення поверхневого адсорбційного шару кремнезему молекулами ДР (рис. 3). В той же час, для композиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ ізотерма лише прямує до насичення. Така форма ізотерм може бути описана рівнянням Ленгмюра, яке справедливе для адсорбентів з енергетично еквівалентними адсорбційними центрами.

Розраховані коефіцієнти розподілу E , мл/г та ступінь вилучення R , % показали, що для

Задачі роботи включали порівняльні дослідження адсорбційних властивостей нанокompatитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та нанорозмірного кремнезему SiO_2 по відношенню до доксорубіцину. Вибір кремнезему зумовлено його неорганічною природою, унікальними фізико-хімічними властивостями, прийнятною біосумісністю, накопиченим досвідом у галузі модифікування поверхні, застосуванням у різних галузях медицини, можливістю налагодження промислового виробництва адсорбентів на основі нанорозмірного SiO_2 .

Питома поверхня високодисперсного кремнезему складала $S \sim 280 \text{ м}^2/\text{г}$. Морфологічні дані показали відсутність пористості первинних частинок та їх схильність до агрегації і агломерації [24, 25].

Дослідження ізотерми адсорбції ДР на поверхні нанокompatиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та кремнезему SiO_2 проводили у фізіологічному середовищі. Результати подано на рис. 2, 3, відповідно.

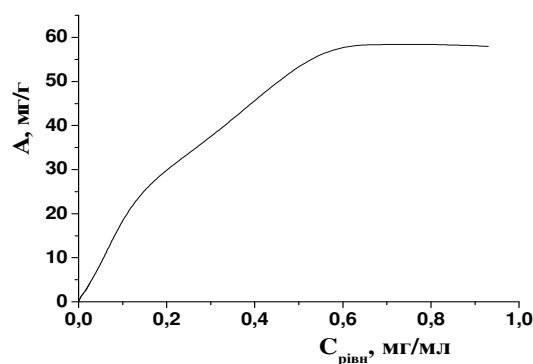


Рис. 3. Ізотерма адсорбції розчину доксорубіцину на поверхні кремнезему SiO_2

обох сорбентів найвищі показники характерні для рівноважних концентрацій 0–0.2 мг/мл при $C_0 = 0.01\text{--}0.4 \text{ мг/мл}$. Для композиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ – $E = 641.7\text{--}189.7 \text{ мл/г}$, $R = 80\text{--}53 \%$, а для кремнезему $E = 237.5\text{--}188.9 \text{ мл/г}$, $R = 58.8\text{--}53.1 \%$.

Кінетику десорбції ДР у модельне середовище (фізіологічний розчин) досліджували на зразках $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ та SiO_2 з адсорбованим ДР. Зразки з різною кількістю адсорбованого доксорубіцину заливали фізіологічним розчином (5 мл) і через певний час вимірювали оптичну густину спектрофотометричним методом. Протягом

доби десорбція практично не відбувається. Але при підкисленні середовища до $\text{pH} = 6.5\text{--}6.0$ близько 25–30 % ДР переходить у розчин. Це можна пояснити хімічною структурою доксорубіцину та зарядом поверхні адсорбентів, знак якого і величина залежить від pH .

Молекула доксорубіцину складається з тетрациклічного антрахіноїдного аглікону доксорубіцинону, сполученого глікозидним зв'язком з аміноцукром даунозаміном. Розчинний у водних розчинах кислот, ацетоні, бутанолі, хлороформі. Комерційно доступний у вигляді доксорубіцину гідрохлориду; pH водного розчину 4.0–5.5 (у концентрації 5 мг/мл) (рис. 4).

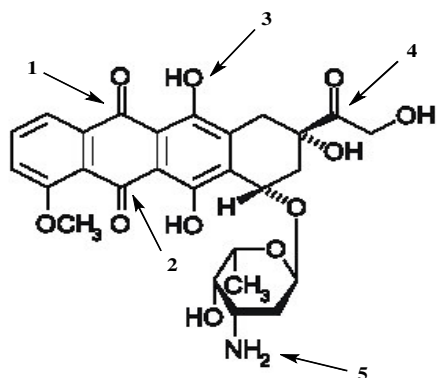


Рис. 4. Структурна формула молекули доксорубіцину

В положенні 1,2 в результаті перерозподілу електронної густини на атомах кисню, накопичується частковий негативний заряд (надлишкова електронна густина). Тому при наявності груп --OH атоми кисню можуть виступати як електродонори, утворюючи водневі зв'язки.

Також можливе утворення внутрішньо-молекулярних та міжмолекулярних водневих зв'язків з киснем в положенні 1 та гідроксильною групою в положенні 3.

Кето-група (4) – виявляє основні властивості за рахунок надлишкової електронної густини, що дає можливість для створення водневих зв'язків з групами --OH .

За рахунок вільної пари електронів атома N групи --NH_2 можливе утворення зв'язків за донорно-акцепторним механізмом. Чим більш кислотні властивості виявляє поверхня, тим

ймовірність утворення та міцність зв'язків зростає. Але при підкисленні (введення додаткових концентрацій H^+) ці зв'язки розриваються внаслідок введення більш сильної кислоти.

У нейтральному середовищі поверхня кремнезему набуває кислотні властивості [26], тому можна припустити, що на поверхні нанокompозитів та кремнезему адсорбція ДР відбувається за рахунок протонування NH_2 -групи та сил Ван-дер-Ваальса, а десорбція певної частини ДР при зміні pH – за рахунок розриву саме цієї групи зв'язків.

Одержані результати свідчать про високу адсорбційну здатність силоксанової поверхні щодо доксорубіцину.

ВИСНОВКИ

Розроблено методику одержання нанокompозитів на основі магнетиту, модифікованого силоксановим покриттям. Встановлено, що магнітні характеристики нанокompозитів з поверхневим силоксановим шаром близькі до характеристик вихідного нанокристалічного магнетиту.

Розроблено методику іммобілізації цитостатичного препарату доксорубіцину на поверхні частинок високодисперсного магнетиту з біосумісним силоксановим покриттям та пірогенного нанорозмірного кремнезему марки А – 300. Вивчено процеси адсорбції/десорбції доксорубіцину на заданих поверхнях, встановлено високу адсорбційну активність силоксанової поверхні нанокompозитів по відношенню до доксорубіцину.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що синтезовані нами нові нанокompозити магнетит/силоксан/доксорубіцин є перспективними для використання в онкології як адсорбційних матеріалів при інтракорпоральної (ентеросорбція) та екстракорпоральної детоксикації

Робота виконана за проектом 31-15 в рамках цільової комплексної програми НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових речовин і матеріалів хімічного виробництва».

Адсорбция доксорубина пироженным кремнеземом и нанокompозитами магнетит/силоксан

А.Л. Петрановская, А.П. Кусяк, Е.В. Пилипчук, П.П. Горбик

Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины
ул. Генерала Наумова 17, Киев 03164, Украина, chemind@ukr.net

Разработана методика иммобилизации цитостатического препарата доксорубина на поверхности наночастиц магнетита, модифицированных биосовместимым силоксановым покрытием, и пироженного кремнезема. Изучены процессы адсорбции/десорбции доксорубина на заданных поверхностях, установлена высокая адсорбционная активность силоксановой поверхности нанокompозитов по отношению к доксорубину. Синтезированы новые нанокompозиты магнетит/силоксан/доксорубин, которые могут быть использованы в онкологии, как средства направленной доставки лекарственных препаратов и адсорбционные материалы для интракорпоральной и экстракорпоральной детоксикации организма.

Ключевые слова: модифицирование, биосовместимые покрытия, кремнезем, адсорбция, доксорубин

Adsorption of doxorubicin by fumed silica and magnetite/siloxane nanocomposites

A.L. Petranovska, A.P. Kusyak, Ie.V. Pylypchuk, P.P. Gorbyk

Chuiiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, chemind@ukr.net

A technique has been developed for immobilization of the cytostatic drug doxorubicin on the surface of magnetite nanoparticles modified with biocompatible siloxane coating and fumed silica. The processes of adsorption/desorption of doxorubicin at given surfaces were studied, high adsorption activity of siloxane surface of nanocomposites was determined with respect to doxorubicin. New nanocomposites magnetite/siloxane/doxorubicin synthesized may be promising for use in oncology, in creating the remedies for targeted delivery of drugs and as adsorption materials for intracorporal and extracorporal detoxification of the organism.

Keywords: modification, biocompatible coatings, silica, adsorption, doxorubicin

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбик П.П., Туров В.В. Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии / Под ред. Шпака А.П., Чехуна В.Ф. – Киев: Наукова думка, 2011. – 444 с.
2. Roco M.C., Williams R.S., Alivisatos P. Nanotechnology research directions. Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade. – Dordrecht: Kluw. acad. publ. – 2002. – V. 156. – P. 171.
3. Мирзабеков А.Д. Биочипы в биологии и медицине XXI века // Вестник РАМН. – 2003. – Т. 73, № 5. – С. 412–421.
4. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б. и др. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом // Вестник РАМН. – 2004. – №3. – С. 42–46.
5. Nawara K., Romiszewski J., Kijewska K. et al. Adsorption of doxorubicin onto citrate-stabilized magnetic nanoparticles // J. Phys. Chem. C. – 2012. – V. 116. – P. 5598–5609.
6. Sadighian S., Rostamizadeh K., Hosseini-Monfared H., Hamidi M. Doxorubicin-conjugated core-shell magnetite nanoparticles as dual-targeting carriers for anticancer drug delivery // Colloid. Surf. B. – V. 117. – P. 406–413.
7. Jinlou Gu, Shasha Su, Mingjie Zhu et al. Targeted doxorubicin delivery to liver cancer cells by PEGylated mesoporous silica nanoparticles with a pH-dependent release profile // Microporous Mesoporous Mater. – 2012. – V. 161. – P. 160–167.
8. Сивак Л. А., Орел В. І., Кліманов М. Ю. та ін. Особливості методики комплексного лікування онкологічних хворих з використанням вітчизняного апарата «Магнітерм» // Клиническая онкология. Спец. выпуск II (2011). – С. 192.

9. Leary S.P., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Toward the emergence of nanoneurosurgery. Part II. Nanomedicine: diagnostics and imaging at the nanoscale level // *Neurosurgery*. – 2006. – V. 58. – P. 805–823.
10. Hofmann A., Wenzel D. et al. Combined targeting of lentiviral vectors and positioning of transduced cells by magnetic nanoparticles // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. – 2009. – V. 106. – P. 44–49.
11. Ніколаєв В.Г., Сахно Л.О. Можливості сучасної сорбційної терапії в онкології // *Клиническая онкология. – Спец. выпуск II* (2011). – С. 220.
12. Снежков Е.А., Николаев В.Г., Тридон А. и др. О целесообразности создания гепаринсодержащих гемосорбентов // *Эферентная и физико-химическая медицина*. – 2011. – № 2. – С. 3–5.
13. Prokopowicz M. In-vitro controlled release of doxorubicin from silica xerogels // *J. Pharmacy and Pharmacology*. 2007. –V. 59, Iss. 10. –P. 1365–1373.
14. Николаев В. Г. Энтеросгель. – Киев: Богдана, 2010. – 159 с.
15. «Доклиническое изучение энтеросорбентов»: Методические рекомендации. Минздрав Украины. Гос. Экспертный центр МЗ Украины. – Киев. – 2010. –56 с.
16. Модифицированные кремнеземы в сорбции, катализе и хроматографии (под редакцией Лисичкина Г.В.). – Москва: Химия, 1986. – 248 с.
17. Свідоцтво про реєстрацію авторського права № 46056 «Тимчасовий технологічний регламент на виробництво речовини «Магнетит У» ТТР 03291669.012:2012». Горбик П.П., Абрамов М.В., Петрановська А.Л., Турелик М.П., Васильєва О.А., зареєстровано в Державній службі інтелектуальної власності України 17.10.2012.
18. Семко Л.С., Горбик П.П., Сторожук Л.П. та ін. Модифікування магнетиту діоксидом кремнію // *Фізика і хімія твердого тіла*. – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 526–532.
19. Коваленко А.С., Гринь С.В., Ильин В.Г. Особенности темлатного синтеза мезопористых материалов на основе титано-кремниевых эфиров // *Теорет. и эксперим. химия*. – 2004. – Т. 40, № 1. – С. 46–51.
20. Накамото К. ИК-спектры и спектры неорганических и координационных соединений. – Москва: Мир, 1991. – 505 с.
21. Луттл Л. Инфракрасные спектры адсорбированных молекул / Перевод с англ. – Москва: Мир. – 1969. – 514 с.
22. Hergt R., Hiergeist R., Hilger I. et at. Magnetite nanoparticles with very high AC-losses for application in Rfmagnetic hyperthermia // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2004. – V. 270. – P. 345–357.
23. Carpenter E.E. Iron nanoparticles as potential magnetic carriers // *J. Magn. Magn. Mater.* – 2001. – V. 225. – P. 20.
24. Химия поверхности кремнезема / Под ред. Чуйко А.А. – Киев: УКРИНТЭИ, 2001. – Т. 1, Ч. 1. – 736 с.
25. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. Чуйко А. А. – Киев: Наукова Думка, 2003, – 416 с.
26. Тертых В.А., Белякова Л.А. Химические реакции с участием поверхности кремнезема. – Киев: Наукова думка, 1991. – 262 с.

REFERENCES

1. Gorbyk P., Turov V. *Nanomaterials and nanocomposites in medicine, biology, ecology*. (Kyiv: Naukova Dumka, 2011).
2. Roco M., Williams R., Alivisatos P. Nanotechnology research directions. *Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade*. (Dordrecht: Kluw. Acad. Publ, 2002). P. 171.
3. Mirzabeckov A.D. Biochips in Biology and Medicine of the XXI century. *Bulletin of Medical Sciences*. 2003. **73**(5): 412. [In Russian].
4. Berezov T.T., Yaglov N.V., Dmitrieva T.B., Zhirkov Yu.A., Chekhonin V.P. Directed transport drugs via liposomes. *Bulletin of Medical Sciences*. 2004. **3**: 42. [In Russian].
5. Nawara K., Romiszewski J., Kijewska K., Szczytko J., Twardowski A., Mazur M., Kryszynski P. Adsorption of Doxorubicin onto Citrate-Stabilized Magnetic Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*. 2012. **116**: 5598.
6. Sadighian S., Rostamizadeh K., Hosseini-Monfared H., Hamidi M. Doxorubicin-conjugated core-shell magnetite nanoparticles as dual-targeting carriers for anticancer drug delivery. *Colloid. Surf. B*. 2014. **117**: 406.
7. Jinlou Gu, Gu J., Su S., Zhu M., Li Y., Zhao W., Duan Y., Shi J. Targeted doxorubicin delivery to liver cancer cells by PEGylated mesoporous silica nanoparticles with a pH-dependent release profile. *Microporous Mesoporous Mater.* 2012. **161**: 160.
8. Sivak L.A., Eagle V.I., Klimanov M.U., Lyalkin S.A., Askolsky A.V. Features integrated methods of treating cancer patients using native device «Mahniterm». *Clinical Oncology*. 2011. Special Iss. I–II: 192.
9. Leary S., Liu C., Apuzzo M. Toward the emergence of nanoneurosurgery. Part II. Nanomedicine: diagnostics and imaging at the nanoscale level. *Neurosurgery*. 2006. **58**: 805.
10. Hofmann A., Wenzel D., Becher U.M., Freitag D.F., Klein A.M., Eberbeck D., Schulte M., Zimmermann K., Bergemann C., Gleich B., Roell W., Weyh T., Trahms L., Nickenig G., Fleischmann B.K., Pfeifer A. Combined

- targeting of lentiviral vectors and positioning of transduced cells by magnetic nanoparticle. *PNAS*. 2009. **106**: 44.
11. Nikolaev V., Sakhno L. Features modern sorption therapy in oncology. *Clinical Oncology*. 2011. Special Iss. II: 220.
 12. Snezhkov E.A., Nikolaev V.G., Tridon A., Sarnatsky V.V., Jusko L.A. On the feasibility of establishing a heparin containing hemosorbents. *Efferent Physical and Chemical Medicine*. 2011. **2**: 3.
 13. Prokopowicz M. In-vitro controlled release of doxorubicin from silica xerogels. *J. Pharmacy and Pharmacology*. 2007. **59**(10): 1365.
 14. Nikolaev V. *Enterosgel*. (Kyiv: Bogdana, 2010).
 15. Pre-clinical study of enterosorbents. Regulatory Document of Ministry of Health of Ukraine. 2010.
 16. Lisichkin G.V. (ed.) *Modified silicas in sorption, catalysis, and chromatography*. (Moscow: Khimiya, 1986). [In Russian].
 17. Gorbyk P.P., Abramov M.B., Penranovska A.L., Turelyk M.P., Vasilieva O.A Temporary technology reglament for production of Magnetit. U TTP 03291669.012:2012 matter: Sertificate of authors' rule. N 46056.
 18. Semko L.S., Gorbyk P.P., Storozhuk L.P., Dzyubenko L.S., Dubrovin I.V., Orans'ka O.I. Modification silica magnetite. *Physics and Chemistry of Solid State*. 2007. **8**(3): 526.
 19. Kovalenko A.S., Grin' S.V., Il'in V.G. Characteristics of the Template Synthesis of Mesoporous Materials Based on Titanosilicon Esters. *Teor. Exp. Chem*. 2004. **40**(1): 52.
 20. Nakamoto K. *IR Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. (Moscow: Mir, 1991).
 21. Little L. *Infrared spectra of adsorbed molecules / Translated from English*. (Moscow: Mir, 1969).
 22. Hergt R., Hiergeist R., Hilger I., Kaiser W.A., Lapatnikov Y., Margel S., Richter U. Magnetite nanoparticles with very high AC-losses for application in Rfmagnetic hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater*. 2004. **270**: 345.
 23. Carpenter E.E. Iron nanoparticles as potential magnetic carriers. *J. Magn. Magn. Mater*. 2001. **225**: 20.
 24. Chuiko A.A. (ed.) *Surface chemistry of silica* (Kyiv, 2001).
 25. Chuiko A.A. (ed.) *Medical chemistry and clinical use of silica* (Kyiv: Naukova Dumka, 2003).
 26. Tertykh V. Belyakova L. *Chemical reactions involving silica surface*. (Kyiv: Naukova Dumka, 1991).

Надійшла 03.07.2014, прийнята 25.09.2015