

PACS numbers: 75.75.Cd, 81.07.-b, 81.16.-c, 81.20.-n, 82.35.-x, 82.70.-y, 87.85.-d

Магнетні наночастинки медико-біологічного призначення: методи синтезу, дослідження властивостей, застосування

Н. О. Дудченко

*Інститут геохімії, мінералогії та рудоутворення ім. М. П. Семененка
НАН України,
просп. Акад. Палладіна, 34,
03680 Київ, Україна*

Синтеза суперпарамагнетних наночастинок для медико-біологічного застосування зараз інтенсивно розвивається. Суттєвий прогрес, особливо протягом останнього десятиріччя, був досягнутий у синтезі магнетних наночастинок, що покриває широкий діапазон їх складу, розмірів та властивостей. Різні типи монодисперсних нанокристалів з визначеним розміром, складом та фізико-хімічними характеристиками частинок було синтезовано та модифіковано за допомогою широкого ряду хімічних синтетичних методів. Однак синтез магнетних наночастинок високої якості, а саме, що призводить до утворення гомодисперсної популяції магнетних зернин контрольованого розміру, стабільних, неагломерованих частинок з покриттям, придатним для різних середовищ (водного, сольового, культур клітин та біологічного), досі залишається складною задачею. Тобто необхідно розробляти нові стратегії синтезу для утворення наночастинок з відповідними властивостями. В цьому огляді розглянуто можливі методи синтезу магнетитових наночастинок для медико-біологічного застосування (методи співсаджень, гідротермічні та високотемпературні реакції, електрохімічні методи та ін.), методи стабілізації синтезованих магнетитових наночастинок, методи модифікації поверхні наночастинок, методи дослідження структури та фізико-хімічних характеристик синтезованих наночастинок, їх можливе застосування, а також перспективи розвитку в галузі нанотехнології.

Synthesis of superparamagnetic nanoparticles for medical-biological applications is now intensively developed. Essential progress, especially throughout the last decade, has been achieved in the synthesis of magnetic nanoparticles that leads to the wide range of nanoparticles' structure, sizes and properties. Different types of monodisperse nanocrystals with certain size, structure and physical and chemical characteristics of the particles were synthesized and modified by a wide range of chemical synthetic methods. However, synthesis of magnetic nanoparticles of high quality, namely, homodispersed

population of magnetic grains with controlled size, which are stable, non-agglomerate, with the coating for various media (water, salt, cell cultures, and biological ones) remains till now a challenge. Therefore, it is necessary to develop new strategies of synthesis of nanoparticles with appropriate properties. In this review, the possible methods of synthesis of magnetite nanoparticles for medical and biological use (co-precipitation, hydrothermal and high-temperature reactions, electrochemical methods etc.), methods of synthesized magnetite-nanoparticles' stabilization, methods of a nanoparticles' surface modification, methods of investigation of the structure and physical and chemical characteristics of synthesized nanoparticles, the possible use of synthesized nanoparticles, and also development perspectives in the field of nanotechnology are considered.

Синтез суперпарамагнитных наночастиц для медико-биологического использования сейчас интенсивно развивается. Существенный прогресс, особенно на протяжении последнего десятилетия, был достигнут в синтезе магнитных наночастиц, который покрывает широкий диапазон их состава, размеров и свойств. Разные типы монодисперсных нанокристаллов с определённым размером, составом и физико-химическими характеристиками частиц были синтезированы и модифицированы с помощью широкого ряда химических синтетических методов. Однако синтез магнитных наночастиц высокого качества, а именно, который приводит к образованию гомодисперсной популяции магнитных зёрен контролируемого размера, стабильных, неагломерированных частиц с покрытием для разных сред (водной, солевой, культур клеток и биологической), до сих пор остаётся сложной задачей. То есть необходимо разрабатывать новые стратегии синтеза для образования наночастиц с соответствующими свойствами. В этом обзоре рассмотрены возможные методы синтеза магнетитовых наночастиц для медико-биологического использования (метод соосаждения, гидротермические и высокотемпературные реакции, электрохимические методы и др.), методы стабилизации синтезированных магнетитовых наночастиц, методы модификации поверхности наночастиц, методы исследования структуры и физико-химических характеристик синтезированных наночастиц, их возможное использование, а также перспективы развития в области нанотехнологии.

Ключові слова: магнетитові наночастинок, синтеза, модифікація поверхні, методи дослідження, використання.

(Отримано 10 вересня 2009 р.)

1. ВСТУП

Протягом останнього десятиріччя синтез суперпарамагнетних наночастинок інтенсивно розвивається не тільки в інтересах фундаментальної науки, а також для багатьох технологічних застосувань [1], наприклад, як магнетних носіїв даних, магнетних чорнил для принтерів, для біосенсорних та медичних застосувань. Суперпара-

магнетні наночастинки оксиду заліза з відповідною поверхнею можуть бути використані для багатьох *in vivo* застосувань, таких як підсилення контрасту ЯМР-зображень, відновлення тканин, імуноаналіза, детоксикація біологічних рідин, гіпертермія, направлене доставляння ліків та сепарація клітин [2]. Всі ці біомедичні застосування вимагають, щоб наночастинки мали достатньо високі рівні магнетованости, розмір менше за 100 нм та достатньо вузьке розподілення за розміром. Ці застосування також потребують відповідного покриття поверхні магнетних наночастинок, яке повинно бути нетоксичним та біосумісним і селективним до цільової біоорганічної сполуки. До того ж, потрібно контролювати розміри нанодисперсних частинок, тому що властивості нанокристалів сильно залежать від їх розміру. Велику кількість варіантів синтезу магнетних наночастинок описано в літературі [3, 4].

Для синтезу нанокомпозитів на основі магнетиту переважно застосовуються три основних методичних підходи: преципітація в умовах окиснювальної гідролізу сульфату заліза (II) в кислому середовищі; преципітація в умовах лужної гідролізу хлоридів заліза (II) та (III); осадження преципітатів з розчинів хлоридів заліза (II) та (III) під час лужної гідролізу сечовини. Кожен з трьох підходів залежно від тривалості процесу, швидкості формування преципітату дозволяє одержувати частинки магнетиту з розмірами від декількох до сотень нм. Відомо також, що шляхом модифікації умов синтезу магнетитового ядра та формування його оболонки можна одержати широкий спектр магнетних носіїв, що відрізняються не тільки загальними розмірами, співвідношенням ядро/оболонка, магнетною сприйнятливістю але й різною складністю рельєфу поверхні та сорбційними властивостями.

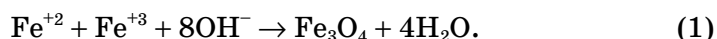
2. СИНТЕЗА МАГНЕТНИХ НАНОЧАСТИНОК

Багато хемічних метод можуть бути використані для синтезу магнетних наночастинок для медико-біологічного призначення: синтез в мікроемульсіях [5], золь-гелева синтеза [6], хемічні реакції з використанням ультразвуку [7], гідротермічні реакції [8], гідроліза та термоліза прекурсорів [9], проточно-ін'єкційна синтеза [10], електрохемічна синтеза [11]. Ці методи використовуються для виготовлення наночастинок гомогенного складу та з вузьким розподілом за розмірами. Однак, найбільш розповсюдженою методою одержання магнетитових наночастинок була і залишається метода хемічного співосадження солей заліза [12, 13, 14, 15]. Синтез суперпарамагнетних наночастинок є комплексним процесом завдяки його кольоїдній природі. Першою критичною точкою є визначення експериментальних умов синтезу, що призводять до утворення монодисперсних магнетних гранул відповідного розміру. Друга кри-

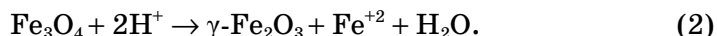
тична точка — вибір відтворюваного процесу, який може бути застосований для промислового виробництва без складних процедур очищення, таких як ультрацентрифугування, гель-фільтраційна хроматографія, магнетна фільтрація.

3. КЛАСИЧНА СИНТЕЗА МЕТОДОЮ СПІВОСАДЖЕННЯ

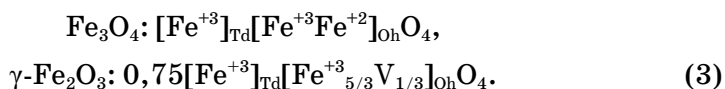
Метода співосадження є, ймовірно, найбільш простою та найбільш ефективною хемічною методою для одержання магнетних наночастинок. Оксиди заліза (Fe_3O_4 , або $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) зазвичай готують шляхом преципітації стехіометричних сумішей дво- та тривалентного заліза у водному середовищі. Хемічна реакція утворення Fe_3O_4 може бути записана у вигляді рівняння (1):



Відповідно до термодинаміки цієї реакції, повне осадження Fe_3O_4 повинно відбуватися при рН між 8 та 14, а також при стехіометричному співвідношенні $\text{Fe}^{+3}/\text{Fe}^{+2} = 2:1$ у безкисневому середовищі. Магнетит (Fe_3O_4) є дуже чутливим до окиснення та трансформується в маггеміт ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) в присутності кисню (рівняння (2)):



В маггеміті, йони заліза розподілені в октаедричних (Oh) та тетраедричних (Th) сайтах шпінельної структури, але маггеміт відрізняється від магнетиту присутністю катіонних вакансій в октаедричному сайті (формула (1)):



4. СТАДІЇ РЕАКЦІЇ

Основною перевагою процесу співосадження є велика кількість наночастинок, які можна одночасно синтезувати. Однак, контроль за розподілом розмірів частинок обмежений, тому що ріст кристалів контролюють тільки кінетичні фактори. Процес співосадження складається з двох стадій: швидкий спалах ядроутворення відбувається, коли концентрації реагентів досягають точки критичного перенасичення, а потім, відбувається повільний ріст ядер завдяки дифузії реагентів до поверхні кристалів. Для синтезу монодисперсних наночастинок оксиду заліза ці дві стадії повинні бути відокремленими, а саме, треба уникати ядроутворення в період росту кристалів.

5. ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРЕБІГ РЕАКЦІЇ

В перенасиченому розчині, коли ядра утворюються в один і той самий час, подальший ріст цих ядер призводить до утворення частинок з дуже вузьким розподілом за розміром. Тобто контроль за кількістю частинок повинен виконуватися впродовж дуже короткого періоду ядроутворення, тому що кінцева кількість частинок визначається по закінченні ядроутворення та не змінюється впродовж росту частинок. Багато факторів можна змінювати впродовж синтези оксиду заліза для контролю за розмірами, магнетними характеристиками, або властивостями поверхні. Багато досліджень було пов'язано з вивченням впливу цих факторів [16, 17, 18, 19]. Наприклад, форму та розмір наночастинок можна регулювати за допомогою зміни рН, йонної сили, температури, типу солей заліза (перхлорати, хлориди, сульфати та нітрати), а також співвідношенням концентрацій $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$. До того ж, додавання хелатуючих органічних аніонів (глюконова, олеїнова або цитринова кислоти) або полімерних комплексуючих агентів (декстран, гідроксиетилкрохмаль та ін.) впродовж утворення магнетиту допомагає контролювати розмір наночастинок. В залежності від молярного співвідношення між органічними йонами та йонами солей, хелатування цих органічних йонів на поверхні оксидів заліза може або запобігати ядроутворенню (це призводить до утворення великих частинок), або стримувати ріст кристалічного ядра (що призводить до утворення малих частинок).

Вперше контрольована синтеза суперпарамагнетних частинок оксиду заліза, використовуючи лужне осадження хлоридів заліза (II) і (III), була виконана Масаром [20]. В оригінальній синтезі частинки магнетиту були сферичними з діаметром 8 нм (визначений методом Рентгенової дифракції). Інші дослідження показали, що зміна рН та йонної сили вихідних розчинів може призводити до утворення частинок розміром від 2 до 15 нм [21]. Треба зауважити, що розроблений Масаром процес швидкої синтези гомогенних наночастинок $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ дозволяє модифікувати поверхню цих частинок різноманітними мономерними речовинами, а саме, амінокислотами, цитроновою, тартаровою та глюконовою кислотами, дімеркаптосукциніловою кислотою (ДМСА) та ін.

Ще один процес, за допомогою якого можна контролювати розмір наночастинок — процес, в якому розчин електроліту або осаджувача додають до стабільного кольоїдного розчину наночастинок з метою порушення його стабільності, що спонукає великі частинки осаджуватися, а маленькі та майже монодисперсні частинки — залишатися в супернатанті. Цей процес сортування за розміром був використаний на наночастинках Масара за допомогою азотної кислоти в якості електроліту, що дозволило фракціонувати частинки

за розміром з дуже добрим виходом [22].

Жоліве із співробітниками [23] дослідив вплив співвідношення $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$ на склад, розмір, морфологію та магнетні властивості співосаджених нанорозмірних частинок. Було виявлено, що маленькі значення співвідношення $x = \text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$ призводять до утворення гетиту. Так, при $x = 0,3$ співіснують дві окремі фази: перша, яка схожа на оксигідроокис з розмірами частинок біля 4 нм та з низьким вмістом Fe^{+2} , і друга, яка є нестехіометричним магнетитом з великим розміром частинок. При $x = 0,35$ існує тільки остання фаза, а $x = 0,5$ відповідає стехіометрії магнетиту. При співвідношенні $x = 0,5$ утворюються частинки, що є гомогенними за складом та розміром.

Бейбс та інші дослідники [23, 24, 25], що також вивчали вплив різних параметрів на утворення магнетитових наночастинок, вказують на те, що найважливішим у цьому процесі є молярне співвідношення $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$, а саме, середній розмір наночастинок підвищується з підвищенням співвідношення $\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$, в той час як вихід препарату зменшується.

Другим найважливішим фактором, що впливає на синтезу, є концентрація заліза. Було показано, що оптимальні концентрації заліза знаходяться в інтервалі від 39 до 78 мМ.

Як вже було згадано раніше, середній розмір магнетитових наночастинок сильно залежить від рН та йонної сили середовища [26]. Чим вищий рН та йонна сила середовища, де протікає реакція осадження, тим менший розмір синтезованих наночастинок та більш вузький розподіл за розмірами. Це відбувається завдяки тому, що ці параметри визначають хемічний склад поверхні кристалу та, відповідно, електростатичний заряд поверхні частинок. Так, було показано [27], що при синтезі магнетиту в присутності водного розчину 1 М NaCl утворюються наночастинки на 1,5 нм менші за розміром, ніж у відсутності NaCl. До того ж, ці менші наночастинки (що утворилися при більшій йонній силі розчину) мають менші значення магнетної насиченості ($63 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$), ніж ті, що були утворені у відсутності NaCl ($71 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$). Вважають, що зменшення значень магнетованости відбувається завдяки зменшенню розмірів частинок, що були одержані в середовищі з високою йонною силою.

Інші фактори, що впливають на розмір наночастинок: 1) збільшення швидкості перемішування розчинів призводить до зменшення розмірів частинок; 2) порядок змішування розчинів, а саме, зменшення розмірів та полідисперсності синтезованих наночастинок спостерігали у випадку додавання основи до суміші солей заліза, а не навпаки [20]; 3) підвищення температури для оптимального росту кристалів [28]. Показано, що кількість утворених магнетитових частинок зменшується з підвищенням температури [29]. Ці дослідження підтверджують теорію про ядроутворення та ріст частинок.

Ще один фактор, що впливає на склад та розміри синтезованих

наночастинок шляхом співосадження — присутність/відсутність кисню в реакційній суміші. Показано, що продування газоподібного азоту через розчини не тільки захищає кристали магнетиту від окиснення, але й зменшує розмір частинок в порівнянні з методами, в яких не видаляли кисень з реакційної суміші [30, 31].

6. РЕАКЦІЇ В ОБМЕЖУЮЧИХ СЕРЕДОВИЩАХ

Через те, що наночастинки, одержані методом співосадження мають досить широкий розподіл за розмірами, зараз почався розвиток метод синтези наночастинок з більш однорідними розмірами. Було здійснено декілька спроб синтезувати нанорозмірні оксиди заліза визначеного розміру за допомогою синтетичних та біологічних нанореакторів. Використовували наступні обмежуючі середовища для синтезу магнетних оксидів заліза: амфотерні сурфактанти, що утворюють міцелярні структури в неполярних розчинниках [32, 33, 34, 35], білкові порожнини апоферитину [36, 37, 38, 39], дендримери [40], циклодекстрини [41, 42], а також фосфоліпідні мембрани, що утворюють пухирці з наночастинками оксиду заліза [43, 44]. Було також створено магнетні наночастинки шляхом біомінералізації, а саме, бактеріальні магнетні магнетосоми одержували з клітин магнетних бактерій *Magnetospirillum gryphiswaldense* після інкубації бактерій в середовищі, що містило 50 мкМ цитрату заліза, з подальшим руйнуванням клітин бактерій [45]. Таким чином було створено наночастинки з діаметром 42 ± 9 нм.

7. ГІДРОТЕРМІЧНІ ТА ВИСОКОТЕМПЕРАТУРНІ РЕАКЦІЇ

Гідротермічну синтезу наночастинок магнетиту виконують у водних середовищах у реакторах або автоклявах, де тиск може бути вищим за $1 \cdot 10^7$ Па, а температура може бути вища за 200°C.

Існує два основних шляхи утворення феритів у гідротермічних умовах: гідроліза з подальшим окисненням або нейтралізація суміші гідроксидів металів. В цих процесах, умови реакції, такі як розчинник, температура та час реакції, зазвичай мають величезний вплив на продукти реакції [46]. Взагалі, було показано, що розмір частинок магнетиту зростає з подовшенням часу реакції, а підвищений вміст води призводить до осаження більш великих за розміром частинок заліза. В гідротермічних процесах, розмір частинок при кристалізації контролюється, переважно, швидкостями ядроутворення та росту частинок, які конкурують між собою. Ці швидкості залежать від температури реакції при інших рівних умовах. Так, ядроутворення при високих температурах відбувається швидше, ніж ріст кристалів, що призводить до зменшення розмірів частинок. З іншого боку, по-

довшання часу реакції буде сприяти росту частинок.

Наночастинки з високим ступенем монодисперсності та з контрольованим розміром ядер можуть бути одержані шляхом високо-температурного розкладу органічних прекурсорів, таких як $\text{Fe}(\text{CO})_5$ (пентакарбоніл заліза), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (ацетилацетонат заліза) з використанням органічних розчинників.

8. ЗОЛЬ–ГЕЛЬ-СИНТЕЗА

Золь–гель-процес — більш складний шлях для синтезу наноструктурованих оксидів металів [47, 48, 49]. Цей процес базується на гідроксилюванні та конденсації молекулярних прекурсорів у розчинах, що породжує «золь» наномерних частинок. Подальша конденсація та неорганічна полімеризація призводить до утворення тривимірної сітки оксиду металу, яку називають «вологим гелем». Оскільки ця реакція перебігає за кімнатної температури, то для досягнення остаточного кристалічного стану необхідно подальше теплове оброблення [50]. В експериментальних дослідженнях показано, що властивості гелю сильно залежать від структури, яка була створена на стадії «золь». Основними параметрами, що впливають на кінетику, реакцію росту, гідролізу, реакції конденсації, та, відповідно, на структуру та властивості гелю є розчинник, температура, природа та концентрації солі-прекурсора, а також рН та перемішування [51, 52].

9. ПОЛІОЛОВА МЕТОДА

Поліолова метода (метода з використанням високомолекулярних спиртів) [53], яка також може бути віднесена до типу золь–гелевих метод є універсальним хемічним підходом для синтезу нано- та мікрочастинок з добре визначеною формою та контрольованим розміром частинок [54, 55, 56, 57]. Розчинники типу поліолів (наприклад, поліетиленгліколь) мають досить цікаві властивості: завдяки їх високій діелектричній константі, вони відіграють роль розчинників, які здатні розчиняти неорганічні речовини, а завдяки їх відносно високим точкам кипіння, вони можуть забезпечити досить широкий діапазон температур реакцій (від 25°C до точки кипіння) для синтезу неорганічних наночастинок. Поліоли слугують відновлюючими агентами, а також стабілізаторами для контролю за ростом частинок та запобігають агрегації частинок.

В процесі синтезу наночастинок поліоловою методою, речовина-прекурсор суспендується в рідкому поліолі. Одержану суспензію перемішують та нагрівають до точки кипіння поліолу. Впродовж цієї реакції металевий прекурсор стає розчинним у поліолі, утворює ін-

термедіати, а потім відновлюється з утворенням металевого ядра, яке слугує центром кристалізації. У такий спосіб можуть бути синтезовані частинки субмікрометрового розміру шляхом підвищення температури реакції або за допомогою введення сторонніх ядер [53]. Більш того, гетерогенне ядроутворення дозволяє, деякою мірою, контролювати розмір частинок у субмікрометровому діапазоні.

В порівнянні з водними методами, цей підхід має декілька переваг. По-перше, поверхня частинок синтезованого магнетиту вкривається гідрофільними поліольними лігандами вже в реакційній суміші, і, тому, наночастинки можуть бути легко дисперговані в водних розчинах або в інших полярних розчинниках. По-друге, відносно висока температура реакції такої системи сприяє утворенню наночастинок з більш високою кристалічністю, а, тому, з більш високою магнетованістю, зрештою, розподіл за розмірами таких наночастинок більш вузький, ніж у тих, які можна одержати традиційними методами.

10. ПРОТОЧНО-ІН'ЕКЦІЙНА СИНТЕЗА

Обмеження реакційної зони різноманітними «матрицями», такими як емульсії та ін. було запропоновано для одержання частинок з вузьким розподілом за розміром та, в деяких випадках, для досягнення визначеної морфології частинок. Однак, специфічний дизайн реактора може слугувати альтернативою обмеженню реакційної зони так званими «матрицями». Наприклад, Альварес із співробітниками [10] розробили нову методику синтезу магнетитових наночастинок, яка базується на технології проточно-ін'єкційної синтези. Технологія полягає у безперервному або частковому змішуванні реагентів у режимі ламінарного плину в капілярному реакторі. Така технологія проточно-ін'єкційної синтези має деякі переваги, а саме, висока відтворюваність завдяки проточному режиму та ламінарним умовам, висока гомогенність та можливість точного зовнішнього контролю за процесом.

11. ЕЛЕКТРОХЕМІЧНІ МЕТОДИ

На основі електрохімічної методи, розробленої Рейтсом, було виготовлено [58] частинки маггеміта розміром 3–8 нм з вузьким розподілом за розмірами в органічному середовищі. Згідно цієї методи, залізна анода вивільняє йони заліза в розчин, де вони відновлюються в присутності стабілізаторів за допомогою електронів, які виділяє катода. Після цього, ці стабілізовані часточки металу окиснюються киснем, що створюється завдяки електрохімічному розкладу води. Розмір частинок в цьому випадку контролювали регулюючи

густину електричного току. Одержані наночастинки стабілізували з утворенням кольоїдної суспензії за допомогою катіонних сурфактантів. Електрохімічне осадження в окиснювальних умовах було також використано в роботі інших авторів для виготовлення наночастинок маггеміту та магнетиту [59].

12. МЕТОДА АЕРОСОЛЯ/ВИПАРОВУВАННЯ

Аеросольні технології, такі як струменева або лазерна піроліза, є привабливими завдяки тому, що ці технології є безперервними хімічними процесами, які дозволяють ефективно одержувати частинки. У струменевій піролізі, розчини солей заліза та відновлюючого агента в органічному розчиннику вприскуються у послідовність реакторів, в яких аеросольний розчин конденсується, а розчинник випаровується. Одержаний сухий залишок складається з частинок, розмір яких залежить від початкового розміру первісних крапель. Такою методою з використанням різних прекурсорів заліза в спиртовому середовищі було одержано частинки маггеміту з розмірами від 5 до 60 нм, які мали різну форму [60].

Лазерна піроліза може бути використана для зменшення об'єму реакції. Лазер нагріває газоподібну суміш прекурсорів заліза, і проточна суміш цього газу утворює маленькі, неагреговані наночастинки, що мають вузький розподіл за розміром. У такий спосіб можна одержувати наночастинки маггеміту розмірами від 2 до 7 нм.

13. ХІМІЧНІ РЕАКЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ УЛЬТРАЗВУКУ (СОНОЛІЗА)

Оксиди заліза можуть бути одержані шляхом розкладу (термоліза або соноліза) органометалічних прекурсорів (полімери, органічні агенти). При швидкому руйнуванні створених за допомогою ультразвуку пухирців, утворюються області з дуже високою температурою, які дозволяють перетворити органометалічні прекурсори у магнетні наночастинки. Соноліза водного розчину пентакарбонілу заліза в присутності додецилсульфату призводить до утворення стабільних аморфних наночастинок магнетиту [61]. До того ж, суперпарамагнетні наночастинки оксиду заліза з високою магнетованістю та кристалічністю було синтезовано за допомогою сонохімічної методи [7].

14. СТАБІЛІЗАЦІЯ МАГНЕТНИХ НАНОЧАСТИНОК

Стабілізація частинок оксиду заліза є дуже важливою для одержання кольоїдних феромагнетних рідин, які є стабільними до агре-

гації як в біологічних середовищах, так і в магнетних полях. Стабільність магнетних кольоїдних суспензій досягається шляхом досягнення рівноваги між силами притягання та відштовхування. Теоретично, чотири типи сил можуть робити внесок у потенціал між частинками в цій системі. Ван дер Ваальсови сили спричиняють сильне короткодіюче ізотропне притягання. Електростатичні відштовхуючі сили можуть бути частково екрановані додаванням солей в суспензію. Теоретичний опис цих двох сил відомий як теорія Дерягіна–Ландау–Вервея–Овербіка (ДЛВО) [62]. У випадку магнетних суспензій до цих сил ще додаються магнетні дипольярні взаємодії між двома частинками, і сили стеричного відштовхування [63].

Стабілізація магнетних частинок досягається за допомогою однієї або обох сил відштовхування: електростатичного та стеричного відштовхування. Контроль інтенсивности цих сил є ключовим параметром для одержання частинок високої стабільности. Силу стеричного відштовхування важко спрогнозувати та виміряти. Для полімерів вона достатньо добре описана теоретично. Вона залежить, зокрема, від молекулярної маси полімеру та його густини [64]. Сила електростатичного відштовхування може бути одержана з інформації про електрохімічні потенціали, які будуть дуже близькі до зета-потенціалів [65, 66], а також радіуса Дебая–Гюккеля, що, здебільшого, залежить від йонної сили та рН розчинів.

В оксидах заліза, поверхневі атоми заліза координуються з молекулами, які можуть бути донорами пари спарених електронів. Тому, в водних розчинах, атоми заліза координуються з водою, яка швидко дисоціює та функціоналізує поверхню оксиду заліза гідроксильними групами. Ці гідроксильні групи є амфотерними, тобто можуть реагувати і як кислоти, і як основи. Залежно від рН розчину, поверхня магнетиту може бути заряджена позитивно або негативно (ізоелектрична точка при рН = 6,8) [67]. В цій точці (точка нульового заряду), густина заряду поверхні дуже мала, а частинки вже нестабільні в воді та випадають в осад.

Тобто використовуючи і електростатичну, і стеричну стабілізацію, можна одержати стабільні наночастинки оксиду заліза.

15. МОНОМЕРНІ ТА НЕОРГАНІЧНІ СТАБІЛІЗАТОРИ

Відомо, що функціональні групи, включаючи карбоксилати, фосфати та сульфати можуть зв'язуватися з поверхнею магнетиту. До того ж, наночастинки оксиду заліза можуть бути вкриті силікою, золотом та гадолінієм (III). Таке покриття не тільки забезпечує стабільність наночастинок у розчинах, але й допомагає приєднувати різноманітні біологічні ліганди до поверхні наночастинок. Такі частинки мають внутрішнє ядро з оксиду заліза та зовнішню оболонку з металів або неорганічних матеріалів.

Карбоксилати. Поверхня наночастинок магнетиту може бути стабілізована у водному середовищі шляхом адсорбції цитринової кислоти [68]. Ця кислота може адсорбуватися на поверхні магнетованих наночастинок шляхом координування однієї або двох функціональних груп в залежності від стеричної необхідності та кривини поверхні. Таким чином, хоча б одна карбоксильна кисла група залишається в розчиннику, що робить поверхню негативно зарядженою та гідрофільною. Було показано [69] впродовж синтези оксидів заліза в присутності цитринової кислоти, що підвищена концентрація цитринової кислоти призводить до значного зменшення кристалічності утворюваного оксиду заліза.

Фосфати. Деякі дослідники вивчали можливість використання алкансульфонової та алканфосфонової кислих сурфактантів як ефективних лігандів на поверхні наночастинок магнетиту та як стабілізаторів для наночастинок, диспергованих в органічних розчинниках [70, 71]. Було запропоновано дві ймовірні схеми зв'язування фосфонатних йонів з Fe^{+3} , а саме: один або два атоми кисню фосфонатної групи зв'язуються з поверхнею. Було також показано [72], що алкілфосфонати та фосфонати (олеїнова кислота, лауринова кислота, додецилфосфонова кислота, гексадецилфосфонова кислота) можуть бути використані для одержання термодинамічно стабільних суспензій магнетних феритових наночастинок. Треба зауважити, що прийнятна біосумісність фосфонатних та фосфатних лігандів може бути використана при створенні магнетних наночастинок для медичних використань.

Силіка. Силіка широко використовується для покриття магнетних наночастинок [73, 74, 75, 76]. Інертне покриття з силіки на поверхні наночастинок магнетиту запобігає їх агрегації в рідинах, підвищує їх хемічну стабільність та забезпечує кращий захист від токсичності [77]. Це покриття стабілізує наночастинки магнетиту двома різними шляхами [78]. Перший — екранування магнетних дипольних взаємодій за допомогою оболонки з силіки. З іншого боку, наночастинки силіки негативно заряджені, тому покриття силікою підсилює кулонівське відштовхування магнетних наночастинок.

Три різних підходи були використані для створення силіка-магнетних наночастинок. Перша метода — добре відомий процес Штьобера, в якому такі наночастинки формуються в реакційній суміші шляхом гідролізу та конденсації золь-гелевих прекурсорів, наприклад, тетраетоксисилану (ТЕОС) [79, 80]. Дослідження Іма та співробітників [80] показали, що кінцевий розмір силіка-магнетитових кольоїдів залежить від концентрації наночастинок оксиду заліза та типу розчинника. Більші частинки були одержані при нижчій концентрації оксидів заліза та в спиртах з високою молекулярною масою. Друга метода ґрунтується на осадженні силіки з розчинів кремнієвої кислоти [81]. В багатьох дослідженнях було показано, що ця метода є набагато

більш ефективною, ніж метода з використанням ТЕОС [82]. Ця метода дуже легка у виконанні та розмір частинок можна контролювати від десятків до декількох сотень нанометрів шляхом зміни співвідношення $\text{SiO}_2/\text{Fe}_3\text{O}_4$ або повторюючи процедуру покриття. Третя метода — емульсійна метода, в якій міцели або зворотні міцели використовують для обмежування та контролювання за покриттям силікою. Ускладнення цієї методи полягає в тому, що необхідно багато зусиль для відокремлення наночастинок від великої кількості сурфактантів, асоційованих з системою емульсій [83].

Магнетитові наночастинок, що синтезовані методомом співосаждення солей заліза (II) та (III) за допомогою аміяку, можуть бути стабілізовані за допомогою силіки з утворенням високодисперсних силіка-магнетитових наносфер. Перевагою покриття силікою є встановлена хемія поверхні при модифікації поверхні силікою. Гідроксильні поверхневі групи можуть бути хемічно модифіковані з утворенням різних активних груп для біокон'югації, таких як аміногрупи або карбоксильні групи. Наприклад, в експериментальних роботах [82, 84] аminosилан був ковалентно зв'язаний з поверхнею силіка-магнетитових наночастинок та активований глутаровим альдегідом для подальшої іммобілізації альбуміну сироватки бика. А в роботі [85] також вказують, що введення аміногруп на поверхню вкритих силікою магнетитових наночастинок може відбуватися шляхом конденсації (амінопропіл)триетоксисилана (АПТС) та підкреслюють, що такі модифіковані наночастинок успішно використовували в експериментах для селективної сорбції нуклеїнових кислот.

Тобто дуже важливою однією з переваг збагачення поверхні силікою є присутність силанольних груп, які можуть легко реагувати з різноманітними зв'язуючими агентами для ковалентного приєднання специфічних лігандів до цих магнетитових наночастинок [86–88].

16. ПОЛІМЕРНІ СТАБІЛІЗАТОРИ

Декілька підходів було розроблено для покриття наночастинок оксидів заліза полімерами, а саме: покриття в реакційній суміші та пост-синтетичне покриття. В першому підході, наночастинок покриваються впродовж синтезу. Метода пост-синтетичного покриття полягає у прикріпленні полімерів на поверхню уже синтезованих наночастинок [89]. Найбільш розповсюдженими полімерними стабілізаторами для магнетитових наночастинок є декстран, карбоксиметилдекстран, карбоксидекстран, крохмаль, глікозаміноглікан, поліетиленгліколь, полівініловий спирт, альгінати, та ін [90, 91].

Декстран. Декстран — полісахаридний полімер, який складається виключно з одиниць α -D-глюкопіранозилу із змінним ступенем зшивки та довжини ланцюга. Декстран часто використовують як полімерне покриття завдяки його біосумісності [92, 93]. Важливим

фактором для вибору декстрану виявляється сприятливий розмір декстранових ланцюжків, які забезпечують оптимальні полярні взаємодії (переважно завдяки хелатуванню та водневим зв'язкам) з поверхнями оксидів заліза. Хоча одиничні водневі зв'язки є відносно слабкими, загальна енергія зв'язування водневих зв'язків для полісахаридної молекули може бути дуже високою завдяки великій кількості гідроксильних груп на молекулу. Однак, молекулі декстрану можуть бути десорбовані з поверхні оксидів заліза шляхом нагрівання до 120°C або розведення [94]. Зазвичай, для запобігання десорбції декстрану, використовують епіхлоргідрин, який має перекресно зшивальні властивості.

Поліетиленгліколь. Поліетиленгліколь — гідрофільний, водорозчинний, біосумісний полімер. Деякі дослідники [90, 95, 96, 97, 98] використовують поліетиленгліколь для збільшення біосумісності оксидів заліза, а також для збільшення часу циркуляції в крові [99].

Полівініловий спирт. Полівініловий спирт — гідрофобний, біосумісний полімер. Полівініловий спирт на поверхні наночастинок запобігає їх агломерації та сприяє росту монодисперсних частинок [100, 101, 102]. Полівініловий спирт є унікальним синтетичним полімером, який може трансформуватися в полімерний гелі, що є макромолекулярною мережею з унікальними властивостями.

Альгірати. Альгірати — електролітичні полісахариди з великою кількістю карбоксильних груп. Дослідники вважають, що ці COO⁻ групи альгірату і йони заліза будуть взаємодіяти, а, завдяки цьому, електростатичне відштовхування може зробити цю систему стабільною [103, 104]. Стандартна хемічна синтеза вкритих альгіратом наночастинок складається з трьох пунктів: 1) гелеутворення альгірату і йонів заліза (II), 2) осадження гідроксиду заліза (II) в реакційній суміші шляхом лужного оброблення альгірату, 3) окиснення гідроксиду заліза (II) окиснювальним агентом, наприклад, O₂ або H₂O₂.

Хітозан. Хітозан — лужний, нетоксичний, гідрофобний, біосумісний та біодеградуєчий полімер. Сьогодні, приготування магнетних наночастинок, вкритих хітозаном викликає великий інтерес [105, 106, 107, 108]. Наприклад, мікросфери, що складаються з суперпарамагнетних наночастинок оксиду заліза та хітозану, були використані як новітній матеріал для ЯМР-детектування. Такі наночастинок показали сильне підсилення контрасту в ЯМР-томографії.

17. ІНШІ СТРАТЕГІЇ СТАБІЛІЗАЦІЇ НАНОЧАСТИНОК

Іншою методою синтезу полімерних магнетних наночастинок є використання синтетичного полімеру як матриці для контролю за утворенням магнетитових ядер [109]. Останні досягнення в синтезі магнетних наночастинок в присутності полімеру базуються на використанні полімерних гелів. Переваги використання полімерних гелів чис-

ленні, але найбільш важливою є те, що ядроутворення та ріст оксидів заліза можуть бути проконтрольовані за допомогою стримуючої архітектури полімерного гелю [110]. Тобто гель слугує нанореактором, де наночастинки оксиду заліза формуються в реакційній суміші.

18. МЕТОДИ ВЕКТОРИЗАЦІЇ НАНОЧАСТИНОК

Багато біовекторів використовують для молекулярного відтворення, а саме: антитіла або їх фрагменти, олігосахариди, білки, пептиди, та ін. Різноманітні процеси використовують для з'єднання цих біовекторів (фармакофорів) з різними типами наночастинок оксиду заліза (контрастофорами).

Першим кроком у векторизації наночастинок була електростатична хемосорбція антитіл або білків на поверхні оксидів заліза. Однак, таке *нековалентне* зв'язування не є достатньо прийнятним, тому що в такій системі важко контролювати відтворюваність процесу, стабільність наночастинок в біологічному середовищі, покриття та кількість зв'язаного фармакофору [111]. Тому, було розроблено декілька стратегій *ковалентної* кон'югації з використанням аміно-, карбоксил-, альдегідних та тіолових груп на поверхні наночастинок оксидів заліза [112, 113, 114].

Процес, що зазвичай використовують, базується на стратегії окиснювальної кон'югації, що створює альдегідні групи на карбогідратній поверхні, такий як, наприклад, у декстрана. Цей окиснювальний процес з використанням періодатного окиснення з подальшим відновленням основ Шиффа, був використаний для ковалентного зв'язування різних видів пептидів, білків, моноклональних антитіл [115] або полімерів [116] на поверхні вкритих декстраном частинок оксидів заліза.

Було також розроблено багатоцільову неокиснювальну технологію, що дозволяє вводити в процес різноманітні хемічні лінкери. Вперше, декстранові наночастинки були перехресно зшиті за допомогою епіхлоргідрину та ам'яку [117]. Потім, пептиди або білки були приєднані до аміногруп перехресно зшитого декстрану. Нещодавно Сан та співробітники [118] розробили азид-алкільну реакцію для векторизації наночастинок оксидів заліза за допомогою маленьких молекул. Інші дослідники використовували декстранові наночастинки, що були перехресно зшиті за допомогою епіхлоргідрину [119] з прямим заміщенням термінальних аміногруп фармакофором. Але застосування цього процесу в промисловому виробництві стикається з великою проблемою завдяки тому, що зшиваючий агент, епіхлоргідрин, є канцерогенною, мутагенною та токсичною речовиною.

Підсумовуючи, процес векторизації наночастинок оксидів заліза можна описати наступним чином: на поверхні наночастинок окси-

дів заліза, вкритих певними стабілізуючими агентами (неорганічні або органічні полімери) хемічним шляхом утворюють активні групи (зазвичай, це аміно- або карбоксильні групи), до яких потім приєднують відповідні біовектори (антитіла або їх фрагменти, олігосахариди, білки, пептиди та ін.).

19. СТРУКТУРНІ ТА ФІЗИКО-ХЕМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Магнетні властивості наночастинок залежать від їх фізичної структури: розміру, форми частинок та від хемічної фази, в якій вони знаходяться. Більш того, біологічна поведінка магнетних наночастинок також сильно залежить від їх розміру, форми, полідисперсності, заряду та природи їх покриття.

Можна використовувати різні методи для визначення розміру наночастинок. Хоча, поняття «розмір» не є однозначним. По-перше, він може визначати різні частини наночастинки: кристалічну частину ядра, ціле ядро (кристалічна та аморфна частини), ядро з оболонкою, або ядро з гідратованим шаром. По-друге, в майже всіх випадках, наночастинки є полідисперсними. Ця гетерогенність розмірів веде до одержання різних значень розміру ядра залежно від методи, за допомогою якої ці значення були одержані.

Для визначення цих параметрів використовують наступні фізико-хемічні методи.

20. ТРАНСМІСІЙНА ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ

Розмір ядра наночастинок можна визначити за допомогою мікрофотографій, одержаних методом трансмісійної електронної мікроскопії [120, 121, 122]. Ця метода дає уявлення про загальний розмір ядра (кристалічна та аморфна частини) та про його середнє значення. Більш того, вона дає інформацію про розподіл за розмірами та про форму наночастинок [123, 124]. При приготуванні зразків для трансмісійної електронної мікроскопії треба уникати агрегації наночастинок, тому що в такому випадку неможливо буде одержати інформацію про дійсний розмір та розподіл наночастинок.

Трансмісійна електронна мікроскопія високої роздільної здатності дає доступ до атомового впорядкування. Вона може бути використана для вивчення льокальних мікроструктур (вакансії та дефекти ґратниці, осі обертання та ін.) та поверхневого атомового впорядкування кристалічних наночастинок [125, 126].

21. ДИФРАКЦІЯ РЕНТГЕНОВИХ ПРОМЕНІВ

Ця метода використовується для одержання даних про кристалічну

структуру частинок. У дифракційній діаграмі, інтенсивність піків може бути використана для визначення кількості та типу оксиду заліза, що утворився в суміші шляхом порівняння інтенсивностей експериментальних та референсних піків. Розмір кристалів також можна розрахувати із розширення ліній діаграми за допомогою формули Шеррера [26].

22. МАЛОКУТОВЕ РОЗСІЯННЯ НЕВТРОНІВ

Ця потужна метода для одержання інформації про розмір, полідисперсність, форму та навіть структуру наночастинок [127]. Особливістю нейтронів є те, що вони взаємодіють з атомами, що присутні в зразку. Метода контрастного відхилення полягає у різниці між розсіянням нейтронів на атомах водню та деутерію. Використовуючи відповідні співвідношення H_2O/D_2O , можливо досягти розсіяння від частини наночастинок (зазвичай, ядра або оболонки), що дорівнює розсіянню від атомів розчинника, і, таким чином, виключити розсіяння від розчинника. Цей підхід може бути використаний для дослідження незалежно розміру ядра або оболонки наночастинок.

23. ФОТОННА КОРЕЛЯЦІЙНА СПЕКТРОСКОПІЯ

Фотонна кореляційна спектроскопія, яку ще називають динамічним розсіянням світла, або квазіеластичним розсіянням світла, теж використовується для одержання інформації про розмір наночастинок. Визначення коефіцієнта дифузії наночастинок в розчині дає інформацію про гідродинамічний радіус відповідних частинок, а також про полідисперсність колюїдного розчину. Цей радіус пропорційний середньому розміру наночастинок.

Оскільки магнетні наночастинок магнетно- та оптично-одновісні, то в розчині вони будуть вишикуватися вздовж достатньо сильного магнетного поля. Як тільки вони вишикувались, вони наділяють все середовище оптичним подвійним променезаломленням. Якщо поле зменшується, то магнетні наночастинок випадково дезорієнтуються, а магнетооптичне подвійне променезаломлення ослаблюється з часом залежно від часу обертової дифузії частинок, що дає інформацію про гідродинамічний радіус. До того ж, магнетометричні та релаксометричні профілі, що записані в широкому діапазоні магнетних полів можуть бути використані для визначення середнього розміру кристалу.

24. ІНШІ ФІЗИКО-ХЕМІЧНІ МЕТОДИ

Для досліджень властивостей поверхні покритих наночастинок ок-

сидів заліза також використовуються такі методи як: атомові та хемічні силові мікроскопії, термогравіметрична аналіза, диференційна сканівна калориметрія, фотоелектронна спектроскопія Рентгенових променів, термально запрограмована десорбція, інфрачервона спектроскопія, кондуктометрія, потенціометрія, ЯМР твердого стану та ін. Всі ці методи описують природу та силу зв'язку між поверхнею оксиду заліза та покриттям, а також використовуються для дослідження впливу покриття на магнетні властивості наночастинок.

25. ПРАКТИЧНИЙ ІНТЕРЕС ЯДРОВОЇ МАГНЕТНОЇ РЕЛАКСАЦІЇ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУПЕРПАРАМАГНЕТНИХ КОЛЬОЇДІВ

Дослідження ядрової магнетної релаксації наночастинок представляє два основних інтереси. Перший крок в характеристиці нових суперпарамагнетних кольоїдів — оцінка його релаксометричних властивостей, які визначають їх потенційну ефективність для використання в ЯМР-томографії. Більш того, аналіза профілів ЯМР дає цікавий інструмент для контролю відтворюваності та оптимізації параметрів синтезу наночастинок [128], що є дуже важливим для промислового впровадження. Математичне оброблення профілів ЯМР за допомогою відповідних теорій надає інформацію про наноманетний кристал, а саме: його середній радіус, характерна магнетованість, енергія анізотропії і час Неелевої релаксації [129].

26. МАГНЕТНІ ВЛАСТИВОСТІ

Згідно кристалографічним даним, магнетит — мінерал з структурою зворотної шпінелі та феромагнетними властивостями. Магнетованість насичення, або спонтанна магнетованість, є фундаментальною властивістю феромагнетних матеріалів незалежно від розміру частинок [130]. Для магнетиту вона складає приблизно $90 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$. Магнетованість насичення є функцією від температури та тиску. Максимальне значення магнетованість насичення приймає при 0 K . При нагріванні зразка, магнетованість зменшується та досягає нуля в Кюрійовій точці, в якій теплова енергія дорівнює енергії феромагнетного з'єднання. У випадку магнетиту, температура в Кюрійовій точці дорівнює приблизно 850 K .

При дослідженнях наноманетиту, необхідно звернути увагу на так званий доменний стан наночастинок. Виділяють чотири основні доменні стани (які визначаються за кількістю магнетних домен, що містяться в частинці), а саме: мультидоменний (МД), псевдоодномоменний (ПОД), магнетностабільний одномоменний (ОД) і суперпа-

рамагнетний (СП). Доменний стан визначає магнетні властивості наночастинок. Тобто магнетні домени — області всередині магнетної наночастинок, де напрямок спонтанної магнетованості є однорідним, хоча різні домени всередині частинки можуть мати різні напрямки. Отже, мультидоменні частинки можуть мати нульову залишкову магнетованість, якщо напрямки магнетованості скасовують один одного. Магнетностабільні однодоменні частинки, з іншого боку, завжди магнетовані до насичення і мають залишкову магнетованість за кімнатної температури. А суперпарамагнетні частинки, завдяки своєму маленькому розміру, втрачають свою залишкову магнетованість впродовж секунд або, навіть, наносекунд, тому можна вважати, що такі частинки мають тільки індуковану магнетованість в магнетному полі. Найбільш корисною методом визначення доменного стану магнетитових наночастинок є метода низькотемпературного міряння коерцитивності, залишкової магнетованості і низькопольової магнетної сприйнятливості. Магнетна сприйнятливість мультидоменних частинок практично не змінюється між Кюріювою і Вервеевою температурами, однак, біля Вервеевої температури магнетна сприйнятливість підвищується і утворює характерний пік. Витягнуті однодоменні частинки виявляють незначне зниження магнетної сприйнятливості з підвищенням температури. Суперпарамагнетні частинки виявляють найбільш сильні зміни магнетної сприйнятливості з температурою, а саме, між температурами 300 К і 4 К значення магнетної сприйнятливості таких наночастинок може змінюватися майже в 200 разів.

Для того, щоб утворилася кольоїдна суспензія, розмір феромагнетних частинок повинен бути набагато меншим за 1 мкм. Зазвичай, діаметер магнетних кристалів лежить в діапазоні від 4 до 18 нм для ізольованого кристалу, або більше — для агломерованих кристалів. Через те, що кожен кристал феро- або феримагнетного матеріалу, який знаходиться в кольоїдному вигляді, набагато менше розміру однодоменности, він повністю магнетований.

В умовах кольоїдного розчину, повернення магнетованості до рівноваги визначається двома процесами, а саме, Неєлевими та Бровновими релаксаціями, які характеризують в'язке обертання наночастинок. Для великих частинок час Бровнової релаксації менший за час Неєлевої релаксації, тому що Бровнова компонента магнетної релаксації пропорційна об'єму кристала, а Неєлева релаксація є експоненційною функцією від об'єму. Тому в'язке обертання наночастинок стає доміантним процесом, що визначає загальну релаксацію, яка стає швидшою для сухих порошоків. В цих умовах, крива магнетованості абсолютно оборотня завдяки тому, що швидка магнетна релаксація дозволяє системі завжди бути в термодинамічній рівновазі. Ця поведінка була названа Біном і Лівінгстоном «суперпарамагнетизм» [131]. Коли ці умови рівноваги

повністю виконуються, матеріал є суперпарамагнетиком.

Отже, магнетні властивості кольоїдного розчину здебільшого визначаються діаметром кристалу, його магнетованістю насичення і часом Неелевої релаксації, що залежить від константи анізотропії.

27. ЗАСТОСУВАННЯ МАГНЕТНИХ НАНОЧАСТИНОК ЯМР (МІЧЕНІ КЛІТИНИ, МОЛЕКУЛЯРНЕ ВІДОБРАЖЕННЯ)

Молекулярне відображення є одним з найбільш перспективних застосувань для векторизованих наночастинок оксидів заліза. Різноманітні використання векторизованих наночастинок оксидів заліза були оцінені *in vitro* та в експериментах на тваринах.

Різноманітні антитіла, або їх фрагменти, афінні до деяких типів рецепторів (міозин, лімфоцити, селектін та ін.) були приєднані до наночастинок оксиду заліза та протестовані *in vitro* та *in vivo*. Специфічне зв'язування з пухлиною *in vivo* оцінювали шляхом порівняння кількості зв'язаних векторизованих наночастинок до кількості незв'язаних неекстриваних наночастинок. Поки виконуються пробні проекти, їх застосування на людині ще недоступне.

Маленькі фармакофори, такі як пептиди або маленькі органічні ліганди, є перспективними для таких застосувань. Відібрані пептиди синтезуються і кон'югуються з молекулою-кореспондентом для подальшого детектування за допомогою ЯМР. Цей підхід відкриває широкий діяпазон цільових можливостей, але найважче — це обрати найбільш перспективний фармакофор для клінічного використання, беручи до уваги чутливість ЯМР, що обмежує вибір біологічних цілей, які присутні в малих кількостях.

Іншим успішним застосуванням наночастинок оксиду заліза в ЯМР є специфічне слідкування за клітинами. Здатність навантажувати достатньо магнетних наночастинок (мікромолярні концентрації заліза) в культури клітин шляхом проникаючих у клітини пептидів або переносу агентів, сполучених з негативно зарядженою поверхнею магнетних наночастинок забезпечує корисний підхід для мічення та слідкування за клітинами *in vivo* за допомогою ЯМР [132]. Перші дослідження по відображенню клітин були виконані за допомогою нефункціоналізованих наночастинок оксидів заліза для мічення лейкоцитів, лімфоцитів та ін. [133, 134]. Якщо клітина може бути суттєво навантажена магнетними наночастинокками, ЯМР дозволяє слідкувати за клітиною з розділенням, що наближається до розміру клітини. Для підвищення надходження магнетних частинок оксиду заліза до клітини, частинки повинні бути векторизовані за допомогою різноманітних пептидів, фрагментів білків, або вкриті дендримерами [135]. Наприклад, фолієву кислоту використовують для прикріплення до магнетних частинок для досягнення фолатних рецепторів [136].

Були розроблені кон'югати магнетних наночастинок, які потенційно можуть слугувати і як контрастуючі агенти для ЯМР-томографії, і як носії ліків для контрольованого доставляння ліків, направлені на діагностику й терапію раку. Кон'югати складаються з наночастинок оксиду заліза, які ковалентно зв'язані з метотрексатом, хемотерапевтичним медикаментом, що може досягати багатьох ракових клітин, які експресують фолатні рецептори на їх поверхні. Наночастинки було спочатку вкрито (3-амінопропіл)триетоксисиланом для утворення самоупорядкованого моношару, а потім було кон'юговано метотрексатом шляхом амідуювання між карбоксильними групами метотрексату і аміногрупами на поверхні наночастинок [137].

У наших власних дослідженнях розподілу та кінетики біотрансформації у тканинах мозку експериментальних тварин препаратів на основі сполук заліза, що збільшують контраст в ЯМР-томографії була підтверджена ефективність синтезованого магнетного нанопрепарату на основі магнетиту як посилювача T_2 -релаксації протонів. В експериментах на щурах була встановлена здатність нанодисперсного магнетитового композиту слугувати контрастуючим агентом для діагностики та визначення морфологічної локалізації зон порушення гематоенцефалічного бар'єру [138]. Так, після введення контрольній групі щурів препарату магнетитових наночастинок, останні накопичувалися в усіх внутрішніх органах за виключенням тканин мозку. Введення цього препарату тваринам з експериментально пошкодженим гематоенцефалічним бар'єром супроводжувалось накопиченням магнетних наночастинок у зонах руйнації кровоносних судин, тобто саме в зонах морфологічного дефекту бар'єру кров-мозок. У щурів з експериментальними гліальними пухлинами введення магнетитових препаратів супроводжувалось накопиченням магнетної мітки в пухлинних тканинах та перифокальній по відношенню до пухлини зонах мозку в кількостях достатніх для підвищення контрасту T_2 -зважених ЯМР-зображень пухлин. Одержані результати свідчать про можливість клінічного застосування магнетитових наночастинок для діагностики порушень функції та цілісності мозкових судин різної генези, саме: струс мозку, геморагічні та ішемічні інсульти, черепномозкові травми, пухлинний процес та метастази.

Біосумісні наночастинки з функціоналізованою поверхнею було розроблено для детектування фосфатидилсерина, що утворюється в апоптотичних клітинах [139]. Описані магнетні наноматеріали можуть бути корисними для багатьох біомедичних застосувань, включаючи детектування апоптозу *in vivo*.

Нещодавно магнетні наночастинки були перетворені в чутливі суперпарамагнетні агенти. Ці наносенсори були розроблені для детектування молекулярних взаємодій в біологічних середовищах після приєднання біомолекул до їх поверхні [140, 141]. Поверхне-

ві біомолекулі в присутності біологічної цілі підвищують або агрегацію, або розсіяння наносенсорів. Цей об'єднаний процес агрегації чи дезагрегації викликає зміни часів спин-спінової релаксації, T_2 , молекул води, які можуть бути задетектовані шляхом вимірів магнетної релаксації або ЯМР [142]. Цей механізм був використаний для детектування біомолекул в гомогенних зразках без потреби в очищенні білків або підсилення сигналу. Такою метою було визначено деякі олігонуклеотидні послідовності, білки, активність ензимів, патогени (наприклад, віруси герпесу або аденовірус), йони кальцію, аналіти (глюкоза) та ін.

28. БІОСЕПАРАЦІЯ *IN VITRO*

Іншим важливим застосуванням наночастинок оксидів заліза є функціоналізація для виділення білків або клітин *in vitro*. Методи магнетної сепарації мають декілька переваг у порівнянні з традиційними процедурами сепарації. Стандартні методи сепарації біоорганічних сполук є довготривалими, потребують застосування спеціального обладнання. Схеми виділення біоорганічних сполук включають процеси гомогенізації, екстракції розчинниками, центрифугування, різні види хроматографії і т.ін., що супроводжується значними втратами та пошкодженнями матеріалу. Традиційні способи виділення нуклеїнових кислот до того ж потребують обов'язкової їх денатурації, яка для частини матеріалу буває незворотною. Метода магнетної сепарації робить процедуру виділення біоорганічних сполук одноетапною, не потребує спеціального обладнання, значно її прискорює, спрощує та робить суттєво дешевшою. Особливою перевагою цієї методи є одночасне з виділенням біологічної речовини її концентрування, що зводить втрати матеріалу в процесі очищення до мінімуму [143].

Фан та його співробітники [144] розробили магнетні наночастинки, вкриті біпіридиновими карбоновими кислотами та біотином. Такі функціоналізовані наночастинки було використано для афінного виділення міченого флюоресцеїном білка авідина. Така ж стратегія з використанням допаміну була використана Ху та співробітниками [145]. Зазвичай, такі функціональні групи як $-OH$, $-SH$ та $-NH_2$, використовують для їх взаємодії з оксидами металів у складі покривних агентів для магнетних ядер. Наприклад, аміногрупи ванкоміцина були використані для іммобілізації антибіотика на поверхні магнетних частинок. Ці функціональні $-OH$, $-SH$ та $-NH_2$ групи можуть бути введені шляхом реакцій поверхневого обміну на частинках оксидів заліза, вкритих різними функціональними групами [146, 147], або шляхом співосадження солей заліза (II) та (III) в присутності органічних груп [148]. Наприклад, наночастинки, стабілізовані олеатами, можуть бути переведені з органіч-

ної до водної фази шляхом модифікації поверхні циклодекстрином [149]. Магнетоліпосоми (наночастинки оксидів заліза, вкриті фосфоліпідами) також можуть бути корисними для виділення білків з біологічних сумішей [150].

В наших власних дослідженнях було показано високу ефективність синтезованих силіка-магнетитових наночастинок для виділення ДНК з різних біологічних об'єктів [151, 152]. Синтезовані силіка-магнетні наночастинки було апробовано в порівнянні з комерційними наборами для виділення ДНК та РНК різних виробників. Так, наприклад, визначення найбільш поширених вірусних захворювань цукрових буряків показало, що виділення ДНК наномагнетним сорбентом дозволяє одержати значно більшу кількість копій праймерних вірусних послідовностей та більш чітку картину електрофоретичного виділення ампліконів у порівнянні з традиційним немагнетним сорбентом [153].

Окрім того, одержані магнетні наноматеріали було апробовано для виділення ДНК з кисломолочних продуктів харчування для встановлення спектра біфідобактерій, що використовують в харчових технологіях та виявлення умовно патогенної мікрофлори [154]. Була показана більш висока роздільна здатність одержаних матеріалів у порівнянні з результатами аналогічної діагностики, що була виконана на основі комерційних наборів. Використання синтезованих наноконструкцій для виконання більш складного варіанту ампліфікації нуклеотидних послідовностей, а саме, зворотної транскрипції з послідовною полімеразною ланцюговою реакцією (ЗТ-ПЛР) продемонструвало ефективність досліджуваних наноматеріалів для швидкого ефективного виділення вірусної РНК та одержання кодуєчої ДНК з крові сільськогосподарських тварин (класична чума свиней).

29. ДОСТАВЛЯННЯ ЛІКІВ

Магнетне спрямоване доставляння ліків з використанням наночастинок як носіїв ліків є перспективним видом терапії раку, що запобігає стороннім ефектам, які притаманні традиційній хемотерапії. Наночастинки діаметром від 10 до 100 нм є оптимальними для внутрішньовенного введення та мають найбільш довгий час циркуляції в крові. Ці частинки достатньо малі для того, щоб уникнути атаки з боку ретикулоендотеліальної системи, а також для того, щоб проникати в маленькі капіляри тканин та показують найбільш ефективне розподілення в тканинах. Наночастинки оксиду заліза, вкриті похідними крохмалю з фосфатними групами, до яких приєднаний мітоксантрон були використані для хемотерапії. А дослідники [155] показали, що великий градієнт магнетного поля в області пухлини підвищує акумуляцію наночастинок в цій області.

В наших власних дослідженнях щодо концентрування магнет-

них носіїв в області-цілі за допомогою високоградієнтного магнетного поля було показано, що синтезовані магнетні наночастинки можна ефективно використовувати для спрямованого доставляння ліків до органу-цілі [156]. Для дослідження динаміки біорозподілу магнетних наночастинок в організмі експериментальних тварин без та з накладанням магнетного поля аплікатора ($B_{3,5 \text{ см}} = 75 \text{ мТл}$, $\text{grad}B_{3,5 \text{ см}} = 2,9 \text{ мТл/мм}$) [157] експериментальним кролям (вага — 3 кг, вік — 6 місяців) вводили визначену кількість (2 мл) суспензії магнетного препарату (що складається з 99% Fe_3O_4 , стабілізованого γ -амінопропілтриетоксисиланом з покриттям окисленим гідроксидом етилкрохмалем; вміст заліза в зразку рівний 0,693 г заліза/г зразка; магнетованість насичення зразка дорівнює $147 \pm 4 \text{ А} \cdot \text{м}^2/\text{кг Fe}$; середній розмір кристалітів дорівнює 41,5 нм) внутрішньовенно (в вухну артерію). Градієнту 2,9 мТл/мм на віддалі 35 мм від робочої поверхні достатньо для утримання препарату магнетних наночастинок у капілярах нирок, селезінки, серця, печінки та легенів кроля, так як центр серця знаходиться на віддалі від робочої поверхні — 20 мм, печінки — 20 мм, нирки — 30 мм, селезінки — 30 мм, легенів — 20 мм.

Концентрацію магнетних наночастинок в тканинах лабораторних кролів визначали за допомогою методи низькотемпературної спектроскопії електронного парамагнетного резонансу (ЕПР). Показано, що через 60 хвилин після введення магнетних наночастинок в організм кролів, без накладання магнетного поля аплікатора, відбувається накопичення препарату здебільшого в печінці і селезінці та в меншому ступені в легенях.

Було також досліджено динаміку біорозподілу тих самих магнетних наночастинок в організмі експериментальних кролів при накладанні магнетного поля аплікатора на область нирок [158]. Показано, що при накладанні високоградієнтного магнетного поля протягом 30 хв. на область нирок відбувається значний перерозподіл магнетного препарату на користь органу-цілі в порівнянні з його розподілом без накладання магнетного поля та контрольними даними (без введення магнетного препарату). Тобто накладання високоградієнтного магнетного поля на орган-ціль протягом 30 хв. спричиняє акумуляцію магнетних наночастинок саме в органі-цілі, а не в печінці, а саме, спостерігали підвищення концентрації препарату в нирках в середньому в 10 разів.

Колер та співробітники [159] показали, що біостабільні, іммобілізовані метатрексатом наночастинки оксиду заліза потенційно можуть бути використані для моніторингу за направленим доставлянням ліків в реальному часі за допомогою ЯМР-томографії. Метотрексат в цьому випадку був іммобілізований на поверхні магнетних наночастинок, вкритих поліетиленгліколем.

Галло та співробітники [160] показали, що після введення в мо-

зок магнетних мікросфер, що містили оксантирозол, мозок містить в 100–400 разів більше оксантирозолу, ніж після введення туди ж розчину оксантирозолу, що підтверджує успішність доставки ліків на магнетних носіях.

30. ГІПЕРТЕРМІЯ

Використання магнетних рідин для лікування гіпертермією було вперше розглянуто в роботі Джордана та співробітників у 1993 р. [161]. Це дослідження експериментально підтвердило високу ефективність суспензії суперпарамагнетних кристалів адсорбувати енергію осцилюючого магнетного поля та перетворювати її на тепло. Ця властивість може бути використана *in vivo* для підвищення температури пухлинної тканини та для руйнування патологічних клітин за допомогою гіпертермії, тому що пухлинні клітини більш чутливі до підвищення температури, ніж здорові клітини [162]. Більш класичний підхід полягає в опроміненні пацієнта електромагнетною хвилею з частотою декількох сотень МГц. Термовидалення пухлини може також бути досягнуто за допомогою електромагнетної хвилі, яку випромінює електрода, імплантована в патологічну область. Менш інвазивна метода полягає в опроміненні патологічної зони за допомогою сукупності зовнішніх резонансних мікрохвильових дипольних випромінювачів. Преклінічні та клінічні дані вказують на те, що гіпертермія є можливою та ефективною у комбінації з радіаційною терапією.

Селективна віддалена інактивація ракових клітин за допомогою магнетного поля змінного струму було продемонстровано *in vivo* [163]. Цей новий підхід для локалізованої термотерапії, індукованою магнетним полем придатний як для гіпертермії, так і для термодеструкції. В ідеальному варіанті, суперпарамагнетні кристали для гіпертермії повинні бути вміщені разом з ліками у ліпосому. Опромінення осцилюючим магнетним полем цієї ліпосоми буде підвищувати її температуру, і, таким чином, може бути досягнута температура фазового переходу ліпосомної мембрани. В цьому випадку, ліки масивно та селективно будуть звільнятися в область, на яку діє магнетне поле [164].

Підсумовуючи, суперпарамагнетні кольоїди можуть бути дуже перспективними агентами для гіпертермії, але ця нова область їх застосування потребує вдосконалення відтворюваності та контролю розміру під час синтезу наночастинок.

31. ПЕРСПЕКТИВИ

Суттєвий прогрес, особливо протягом останнього десятиріччя, був

досягнутий у синтезі магнетних наночастинок, що покриває широкий діапазон їх складу та розмірів. Різні типи монодисперсних нанокристалів з визначеним розміром та складом частинок було синтезовано за допомогою широкого діапазону хемічних синтетичних метод. Однак синтез магнетних наночастинок високої якості, а саме, що призводить до утворення гомодисперсної популяції магнетних зернин контрольованого розміру та детальне розуміння механізмів ядроутворення та росту впродовж формування частинок досі залишається складною задачею. До того ж, застосування у промисловому виробництві процесу одержання кристалічних наночастинок з високою магнетованістю насичення та високою кристалічністю потребує подальшого удосконалення. Окрім цього, ще однією проблемою стає притаманні наночастинкам нестабільність протягом довгого періоду часу. Такі маленькі частинки мають тенденцію до утворення агломератів для зниження своєї енергії, пов'язаної з високим співвідношенням площа поверхні/об'єм. Тобто необхідно розробляти стратегії покриття для спрощення процесу та ефективного запобігання агрегації та седиментації суперпарамагнетних наночастинок та одержанням у результаті стабільного розчину для ін'єкцій або ліофілізованого порошку, який легко знов перетворити в розчин. Розуміння поверхневого зв'язування покриття з поверхнею наночастинок може бути дуже корисним для створення стабільних, неагломерованих частинок з покриттям придатним для різних середовищ (водного, сольового, культур клітин та біологічного) за допомогою електростатичного, стеричного або електростеричного відштовхування. Розроблення поверхневого моделю взаємодій між покриттям та поверхнею оксиду заліза буде дуже корисною для вдосконалення раціонального дизайну нових стабільних покриттів. Для цього, необхідно вдосконалювати нові фізико-хемічні методи дослідження фундаментальних характеристик поверхні суперпарамагнетних наночастинок, таких як склад поверхні, поверхневий заряд, гідрофільність та гідрофобність.

Ключовим питанням досліджень суперпарамагнетних наночастинок стає встановлення складних взаємозв'язків між їх структурою та фармакокінетикою. Природа поверхневого покриття, а також геометричне оточення покриття на поверхні оксиду заліза буде не тільки визначати розмір кількоїв, але також грати важливу роль в фармакокінетиці, метаболічних властивостях і біорозподіленні та буде модулювати їх захват ретикулоендотеліальною системою або дифузю в тканини пухлин.

Що стосується біовекторизації магнетних наночастинок, то процеси модифікації поверхні, що використовують зараз для приєднання біовекторів також необхідно вдосконалювати для досягнення високої відтворюваності та для введення встановленої кількості біовекторів. Це питання є вирішальним для оптимізації ступеня

спорідненості суперпарамагнетних наночастинок до біологічних цілей. Тобто, коли поверхнева густина біовекторів варіюється, то можливо підвищити ступінь спорідненості наночастинок до їх біологічної цілі, та, відповідно, змодувати їх біологічну поведінку. Для цієї мети повинні бути розроблені нові аналітичні засоби, що дозволять визначити кількість біовекторів на поверхні наночастинок. Також треба розуміти взаємодію наночастинок з імунною системою та оптимізувати молекулярні взаємодії кон'югованих з наночастинками рецепторів або лігандів *in vivo*.

До того ж необхідно проводити подальші додаткові преклінічні та клінічні дослідження по відношенню до різних експериментальних моделей та захворювань. І, зрештою, дослідження безпечності та біосумісності, особливо дослідження довготривалої токсичності, мають бути також виконані.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. S. Laurent, D. Forge, M. Port et al., *Chem. Rev.*, **108**, No. 6: 2064 (2008).
2. A. K. Gupta and M. Gupta, *Biomaterials*, **26**, No. 18: 3995 (2005).
3. M. A. Willard, L. K. Kurihara, E. E. Carpenter, S. Calvin et al., *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (Ed. H. S. Nalwa) (American Scientific Publishers: Valencia CA: 2004), vol. 1, p. 815.
4. P. Tartaj, M. P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. Gonzalez-Carreño et al., *Synthesis, Properties and Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles. Handbook of Magnetic Materials* (Amsterdam: Elsevier: 2006), p. 403.
5. A. B. Chin and I. I. Yaacob, *J. Mater. Process. Technol.*, **191**, No. 1–3: 235 (2007).
6. C. Albornoz and S. E. Jacobo, *J. Magn. Magn. Mater.*, **305**, No. 1: 12 (2006).
7. E. H. Kim, H. S. Lee, B. K. Kwak, and B. K. Kim, *J. Magn. Magn. Mater.*, **289**: 328 (2005).
8. J. Wan, X. Chen, Z. Wang, X. Yang et al., *J. Cryst. Growth*, **276**, No. 3–4: 571 (2005).
9. M. Kimata, D. Nakagawa, and M. Hasegawa, *Powder Technol.*, **132**, No. 2: 112 (2003).
10. G. S. Alvarez, M. Muhammed, and A. A. Zagorodni, *Chem. Eng. Sci.*, **61**, No. 14: 4625 (2006).
11. S. Basak, D.-R. Chen, and P. Biswas, *Chem. Eng. Sci.*, **62**: 1263 (2007).
12. I. Martinez-Mera, M. E. Espinosa, R. Perez-Hernandez, and J. Arenas-Alatorre, *Mater. Lett.*, **61**, No. 23–24: 4447 (2007).
13. Y.-K. Sun, M. Ma, Y. Zhang, and N. Gu, *Colloids Surf. A*, **245**, No. 1–3: 15 (2004).
14. J. Qiu, R. Yang, M. Li, and N. Jiang, *Mater. Res. Bull.*, **40**, No. 11: 1968 (2005).
15. S.-J. Lee, J.-R. Jeong, S.-C. Shin, J.-C. Kim et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **282**: 147 (2004).
16. M. Tominaga, M. Matsumoto, K. Soejima, and I. Taniguchi, *J. Colloid Interface Sci.*, **299**, No. 2: 761 (2006).

17. H. Itoh and T. Sugimoto, *J. Colloid Interface Sci.*, **265**, No. 2: 283 (2003).
18. D. Thapa, V. R. Palkar, M. B. Kurup, and S. K. Malik, *Mater. Lett.*, **58**, No. 21: 2692 (2004).
19. H. Pardoe, W. Chua-Anusorn, T. G. St. Pierre, and J. Dobson, *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, No. 1–2: 41 (2001).
20. R. Massart, *IEEE Trans. Magn.*, **17**, No. 2: 1247 (1981).
21. J. P. Jolivet, C. Froidefond, A. Pottier, C. Chaeneac et al., *J. Mater. Chem.*, **14**, No. 21: 3281 (2004).
22. S. Lefebure, E. Dubois, V. Cabuil, S. Neveu et al., *J. Mater. Res.*, **13**, No. 10: 2975 (1998).
23. J. P. Jolivet, P. Belleville, E. Tronc, and J. Livage, *Clays Clay Miner.*, **40**, No. 5: 531 (1992).
24. L. Babes, B. Denizot, G. Tanguy, J. J. Le Jeune et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **212**, No. 2: 474 (1999).
25. E. Tronc, P. Belleville, J.-P. Jolivet, and J. Livage, *Langmuir*, **8**, No. 1: 313 (1992).
26. W. Jiang, H.-C. Yang, S. Y. Yang, H. E. Horng et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **283**, No. 1: 210 (2004).
27. X. Qui, *Chin. J. Chem.*, **18**: 834 (2000).
28. S. Sun and H. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, No. 28: 8204 (2002).
29. N. M. Gribanow, E. E. Bibik, O. V. Buzunov, and V. N. Naumov, *J. Magn. Magn. Mater.*, **85**, No. 1–3: 7 (1990).
30. A. K. Gupta and S. Wells, *IEEE Trans. Nanobiosci.*, **3**, No. 1: 66 (2004).
31. D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K. V. Rao et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, No. 1–2: 30 (2001).
32. P. A. Dresco, V. S. Zaitsev, R. J. Gambino, and B. Chu, *Langmuir*, **15**, No. 6: 1945 (1999).
33. S. Santra, R. Tapeç, N. Theodoropoulou, J. Dobson et al., *Langmuir*, **17**, No. 10: 2900 (2001).
34. M. Gobe, K. Kon-No, K. Kandori, and A. Kitahara, *J. Colloid Interface Sci.*, **93**, No. 1: 293 (1983).
35. L. Liz, M. A. Lopez-Quintela, J. Mira, and J. Rivas, *J. Mater. Sci.*, **29**: 3797 (1994).
36. F. C. Meldrum, B. R. Heywood, and S. Mann, *Science*, **257**, No. 5069: 522 (1992).
37. D. P. E. Dickson, S. A. Walton, S. Mann, and K. Wong, *Nanostruct. Mater.*, **9**, No. 1: 595 (1997).
38. K. K. W. Wong, T. Douglas, S. Gider, D. D. Awschalom et al., *Chem. Mater.*, **10**, No. 1: 279 (1998).
39. M. Uchida, M. L. Flenniken, M. Allen, D. A. Willits et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, No. 51: 16626 (2006).
40. E. Strable, J. W. M. Bulte, B. Moskowitz, K. Vivekanandan et al., *Chem. Mater.*, **13**, No. 6: 2201 (2001).
41. D. Bonacchi, A. Caneschi, D. Dorignac, A. Falqui et al., *Chem. Mater.*, **16**, No. 10: 2016 (2004).
42. Y. Hou, H. Kondoh, M. Shimojo, E. O. Sako et al., *J. Phys. Chem. B*, **109**, No. 11: 4845 (2005).
43. C. Sangregorio, J. K. Wiemann, C. J. O'Connor, and Z. Rosenzweig, *J. Appl. Phys.*, **85**, No. 8: 5699 (1999).
44. M. De Cuyper and M. Joniau, *Langmuir*, **7**, No. 4: 647 (1991).
45. M.-C. Lisy, A. Hartung, C. Lang, D. Schuñler et al., *Invest. Radiol.*, **42**, No.

- 4: 235 (2007).
46. T. Hyeon, S. S. Lee, J. Park, Y. Chung et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, No. 51: 12798 (2001).
 47. Z. Dai, F. Meiser, and H. Möhwald, *J. Colloid Interface Sci.*, **288**, No. 1: 298 (2005).
 48. L. Durães, B. F. O. Costa, J. Vasques, J. Campos et al., *Mater. Lett.*, **59**, No. 7: 859 (2005).
 49. A. A. Ismail, *Appl. Catal. B*, **58**, No. 1–2: 115 (2005).
 50. X. Q. Liu, S. W. Tao, and Y. S. Shen, *Sens. Actuators A*, **40**, No. 2: 161 (1997).
 51. G. Ennas, A. Musinu, G. Piccaluga, D. Zedda et al., *Chem. Mater.*, **10**, No. 2: 495 (1998).
 52. G. M. da Costa, E. de Grave, P. M. A. de Bakker, and R. E. Vandenberghe, *J. Solid State Chem.*, **113**, No. 2: 405 (1994).
 53. F. Fievet, J. P. Lagier, B. Blin, B. Beaudoin et al., *Solid State Ionics*, **32**, No. 1: 198 (1989).
 54. V. K. Tzitzios, D. Petridis, I. Zafiropoulou, G. Hadjipanayis et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **294**, No. 2: 95 (2005).
 55. G. Viau, F. Ravel, O. Acher, F. Fiévet-Vincent et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **140–144**, No. 1: 377 (1995).
 56. G. Viau, F. Fiévet-Vincent, and F. Fiévet, *Solid State Ionics*, **84**, No. 3–4: 259 (1996).
 57. L. K. Kurihara, G. M. Chow, and P. E. Schoen, *Nanostruct. Mater.*, **5**, No. 6: 607 (1995).
 58. C. Pascal, J. L. Pascal, F. Favier, M. L. Elidrissi Moubtassim et al., *Chem. Mater.*, **11**, No. 1: 141 (1999).
 59. H. R. Kahn and K. Petrikowski, *J. Magn. Magn. Mater.*, **215–216**: 526 (2000).
 60. T. Gonzalez-Carreno, M. P. Morales, M. Gracia, and C. J. Serna, *Mater. Lett.*, **18**, No. 3: 151 (1993).
 61. R. Abu Mukh-Qasem and A. Gedanken, *J. Colloid Interface Sci.*, **284**, No. 2: 489 (2005).
 62. B. V. Derjaguin and L. Landau, *Acta Physicochim. URSS*, **14**: 633 (1941).
 63. B. Vincent, J. Edwards, S. Emmett, and A. Jones, *Colloids Surf.*, **18**, No. 2–4: 261 (1986).
 64. D. H. Napper, *J. Colloid Interface Sci.*, **32**, No. 1: 106 (1970).
 65. J. L. Ortega-Vinuesa, A. Martin-Rodriguez, and R. Hidalgo-Alvarez, *J. Colloid Interface Sci.*, **184**, No. 1: 259 (1996).
 66. M. Kobayashi, M. Skarba, P. Galletto, D. Cakara et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **292**, No. 1: 139 (2005).
 67. J.-C. Bacri, R. Perzynski, and D. Salin, *J. Magn. Magn. Mater.*, **85**, No. 1–3: 27 (1990).
 68. Y. Sahoo, A. Goodarzi, M. T. Swihart, T. Y. Ohulchanskyy et al., *J. Phys. Chem. B*, **109**, No. 9: 3879 (2005).
 69. C. Liu and P. M. Huang, *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **63**, No. 1: 65 (1999).
 70. P. H. Mutin, G. Guerrero, and A. Vioux, *Comptes Rendus Chimie*, **6**, No. 8–10: 1153 (2003).
 71. D. I. Kreller, G. Gibson, W. Novak, G. W. Van Loon et al., *Colloids Surf., A*, **212**, No. 2–3: 249 (2003).
 72. Y. Sahoo, H. Pizem, T. Fried, D. Golodnitsky et al., *Langmuir*, **17**, No. 25: 7907 (2001).

73. M. D. Alcalá and C. Real, *Solid State Ionics*, **177**, No. 9–10: 955 (2006).
74. K. Woo, J. Hong, and J.-P. Ahn, *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, No. 1: 177 (2005).
75. G. A. van Ewijk, G. J. Vroege, and A. P. Philipse, *J. Magn. Magn. Mater.*, **201**, No. 1–3: 31 (1999).
76. I. J. Bruce, J. Taylor, M. Todd, M. J. Davies et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **284**: 145 (2004).
77. A. E. Lesnikovich, T. M. Shunkevich, V. N. Naumenko, S. A. Vorobyova et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **85**, No. 1–3: 14 (1990).
78. Y. Sun, L. Duan, Z. Guo, Y. Duanmu et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **285**, No. 1–2: 65 (2005).
79. Y.-H. Deng, C.-C. Wang, J.-H. Hu, W.-L. Yang et al., *Colloids Surf. A*, **262**, No. 1–3: 87 (2005).
80. S. H. Im, T. Herricks, Y. T. Lee, and Y. Xia, *Chem. Phys. Lett.*, **401**, No. 1–3: 19 (2005).
81. M. D. Butterworth, S. A. Bell, S. P. Armes, and A. W. Simpson, *J. Colloid Interface Sci.*, **183**, No. 1: 91 (1996).
82. X. Liu, J. Xing, Y. Guan, G. Shan et al., *Colloids Surf. A*, **238**, No. 1–3: 127 (2004).
83. P. Tartaj and C. J. Serna, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, No. 51: 15754 (2003).
84. X. Liu, Z. Ma, J. Xing, and H. Liu, *J. Magn. Magn. Mater.*, **270**, No. 1–2: 1 (2004).
85. I. J. Bruce and T. Sen, *Langmuir*, **21**, No. 15: 7029 (2005).
86. S. Mornet, J. Portier, and E. Duguet, *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, No. 1: 127 (2005).
87. A. del Campo, T. Sen, J.-P. Lellouche, and I. J. Bruce, *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, No. 1: 33 (2005).
88. M. Yamaura, R. L. Camilo, L. C. Sampaio, and M. A. Macedo, *J. Magn. Magn. Mater.*, **279**, No. 2–3: 210 (2004).
89. L. N. Okassa, H. Marchais, L. Douziech-Eyrolles, S. Cohen-Jonathan et al., *Int. J. Pharm.*, **302**, No. 1–2: 187 (2005).
90. Y. Zhang, N. Kohler, and M. Zhang, *Biomaterials*, **23**, No. 7: 1553 (2002).
91. L. M. Lacava, Z. G. M. Lacava, M. F. Da Silva, O. Silva et al., *Biophys. J.*, **80**, No. 5: 2483 (2001).
92. C. C. Berry, S. Wells, S. Charles, and A. S. G. Curtis, *Biomaterials*, **24**, No. 25: 4551 (2003).
93. L. F. Gamarra, G. E. S. Brito, W. M. Pontuschka, E. Amaro et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **289**: 439 (2005).
94. M. C. Bautista, O. Bomati-Miguel, M. P. Morales, C. J. Serna et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, No. 1: 20 (2005).
95. D. K. Kim, Y. Zhang, J. Kehr, T. Klason et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, No. 1–2: 256 (2001).
96. M. D. Shultz, S. Calvin, P. P. Fatouros, S. A. Morrison et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **311**, No. 1: 464 (2007).
97. M. D. Butterworth, L. Illum, and S. S. Davis, *Colloids Surf. A*, **179**, No. 1: 93 (2001).
98. X. B. Ding, Z. H. Sun, G. X. Wan, and Y. Y. Jiang, *React. Funct. Polym.*, **38**, No. 1: 11 (1998).
99. L. X. Tiefenauer, A. Tschirky, G. Kühne, and R. Y. Andres, *Magn. Reson. Imaging*, **14**, No. 4: 391 (1996).
100. M. Sairam, B. V. K. Naidu, S. K. Nataraj, B. Sreedhar et al., *J. Membr.*

- Sci.*, **283**, No. 1–2: 65 (2006).
101. B. Schöpf, T. Neuberger, K. Schulze, A. Petri et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, No. 1: 411 (2005).
 102. B. Xue, and Y. Sun, *J. Chromatogr. A*, **921**, No. 2: 109 (2001).
 103. Y. Nishio, A. Yamada, K. Ezaki, Y. Miyashita et al., *Polymer*, **45**, No. 21: 7129 (2004).
 104. F. Llanes, D. H. Ryan, and R. H. Marchessault, *Int. J. Biol. Macromol.*, **27**, No. 1: 35 (2000).
 105. Z. Jia, W. Yujun, L. Yangcheng, M. Jingyu et al., *React. Funct. Polym.*, **66**, No. 12: 1552 (2006).
 106. P. Sipos, O. Berkesi, E. Tombacz, T. G. St. Pierre et al., *J. Inorg. Biochem.*, **95**, No. 1: 55 (2003).
 107. E. H. Kim, Y. Ahn, and H. S. Lee, *J. Alloys Compd.*, **434–435**: 633 (2007).
 108. S. R. Bhattarai, K. C. Bahadur, S. Aryal, M. S. Khill et al., *Carbohydr. Polym.*, **69**, No. 3: 467 (2007).
 109. S. A. Gomez-Lopera, R. C. Plaza, and A. V. Delgado, *J. Colloid Interface Sci.*, **240**, No. 1: 40 (2001).
 110. R. F. Ziolo, E. P. Giannelis, B. A. Weinstein, M. P. O'Horo et al., *Science*, **257**, No. 5067: 219 (1992).
 111. K. G. Go, J. W. Bulte, L. de Ley, T. H. The et al., *Eur. J. Radiol.*, **16**, No. 3: 171 (1993).
 112. J. Zhou, C. Leuschner, C. Kumar, J. F. Hormes et al., *Biomaterials*, **27**, No. 9: 2001 (2006).
 113. P. F. Renshaw, C. S. Owen, A. E. Evans, and J. S. Leigh, *Magn. Reson. Imaging*, **4**, No. 4: 351 (1986).
 114. Z. G. Peng, K. Hidajat, and M. S. Uddin, *J. Colloid Interface Sci.*, **271**, No. 2: 277 (2004).
 115. M. A. Funovics, B. Kapeller, C. Hoeller, H. S. Su et al., *Magn. Reson. Imaging*, **22**, No. 6: 843 (2004).
 116. M. I. Papisov, A. Bogdanov, B. Schaffer, N. Nossiff et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **122**, No. 1–3: 383 (1993).
 117. P. Wunderbaldinger, L. Josephson, and R. Weissleder, *Acad. Radiol.*, **9**, Suppl. 2: 304 (2002).
 118. E. Y. Sun, L. Josephson, and R. Weissleder, *Mol. Imaging*, **5**, No. 2: 122 (2006).
 119. C. Burtea, S. Laurent, A. Roch, L. Vander Elst et al., *J. Inorg. Biochem.*, **99**, No. 5: 1135 (2005).
 120. D. K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K. V. Rao et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, No. 1–2: 30 (2001).
 121. G. Thomas and A. Hutten, *Nanostruct. Mater.*, **9**, No. 1: 271 (1997).
 122. J. A. Ascencio, C. Gutierrez-Wing, M. E. Espinosa-Pesqueira, M. Marin et al., *Surf. Sci.*, **396**, No. 1–3: 349 (1998).
 123. S. Tomita, M. Hikita, M. Fujii, S. Hayashi et al., *Chem. Phys. Lett.*, **316**, No. 5–6: 361 (2000).
 124. W. Teunissen, F. M. F. de Groot, J. Geus, O. Stephan et al., *J. Catal.*, **204**, No. 1: 169 (2001).
 125. S. Brice-Profeta, M. A. Arrio, E. Tronc, N. Menguy et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **288**: 354 (2005).
 126. C. J. Serna, F. Bodker, S. Morup, M. P. Morales et al., *Solid State Commun.*, **118**, No. 9: 437 (2001).

127. P. Lindner and T. Zemb, *Neutrons, X Ray and Light Scattering: Methods Applied to Soft Condensed Matter* (Elsevier: 2002), p. 420.
128. A. Ouakssim, S. Fastrez, A. Roch, S. Laurent et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **272–276**: 1711 (2004).
129. R. N. Muller, L. Vander Elst, A. Roch, J. A. Peters et al., *Adv. Inorg. Chem.*, **57**: 239 (2005).
130. A. F. Davila, *Detection and Function of Biogenic Magnetite* (Ph. D. Thesis) (Munche: Fakultat fur Geowissenschaften der Ludwig Maximilians Universtitat: 2005).
131. C. P. Bean and J. D. Livingston, *J. Appl. Phys.*, **30**, No. 4: 120S (1959).
132. A. S. Arbab, G. T. Yocum, H. Kalish, E. K. Jordan et al., *Blood*, **104**, No. 4: 1217 (2004).
133. H. Kalish, A. S. Arbab, B. R. Miller, B. K. Lewis et al., *Magn. Reson. Med.*, **50**, No. 2: 275 (2003).
134. J. C. Sipe, M. Filippi, G. Martino, R. Furlan et al., *Magn. Reson. Imaging*, **17**, No. 10: 1521 (1999).
135. A. D. Frankel and C. O. Pabo, *Cell*, **55**, No. 6: 1189 (1988).
136. Y. Zhang, N. Kohler, and M. Zhang, *Biomaterials*, **23**, No. 7: 1553 (2002).
137. N. Kohler, C. Sun, J. Wang, and M. Zhang, *Langmuir*, **21**, No. 19: 8858 (2005).
138. O. M. Mykhaylyk, A. Cherchenko, A. Ilkin, N. Dudchenko et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, No. 2: 241 (2001).
139. L. Quinti, R. Weissleder, and C. H. Tung, *Nano Lett.*, **6**, No. 3: 488 (2006).
140. J. M. Perez, T. O'Loughin, F. J. Simeone, and R. Weissleder, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, No. 12: 2856 (2002).
141. J. M. Perez, L. Josephson, T. O'Loughlin, D. Hogemann et al., *Nat. Biotechnol.*, **20**, No. 8: 816 (2002).
142. J. M. Perez, L. Josephson, and R. Weissleder, *ChemBioChem.*, **5**, No. 3: 261 (2004).
143. I. Safarik and M. Safarikova, *Biomagn. Res. Technol.*, **2**, No. 1: 7 (2004).
144. J. Fan, J. Lu, R. Xu, R. Jiang et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **266**, No. 1: 215 (2003).
145. C. Xu, K. Xu, H. Gu, R. Zheng et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, No. 32: 9938 (2004).
146. D. W. Chen and M. H. Liao, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **16**, No. 5–6: 283 (2002).
147. J. Lu, J. Fan, R. Xu, S. Roy et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **258**, No. 2: 427 (2003).
148. D. Portet, B. Denizot, E. Rump, J. J. Lejeune et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **238**, No. 1: 37 (2001).
149. Y. Wang, J. F. Wong, X. Teng, X. Z. Lin et al., *Nano Lett.*, **3**, No. 11: 1555 (2003).
150. S. Bucak, D. A. Jones, P. E. Laibinis, and T. A. Hatton, *Biotechnol. Prog.*, **19**, No. 2: 477 (2003).
151. N. N. Volkova, O. N. Derjabin, V. V. Yanishpolskii, and N. O. Dudchenko, *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Chemia*, **LXII**: 250 (2007).
152. О. Н. Дерябин, Н. Н. Волкова, В. В. Янишпольский, Н. А. Дудченко, *Альм. клин. мед.*, **17**, № 2: 321 (2008).
153. Н. Н. Волкова, В. В. Янишпольский, Н. А. Дудченко, *Труды 3-го Международного радиоэлектронного форума «Прикладная радиоэлектроника»*.

- Состояние и перспективы развития»* (22–24 октября 2008 г., Харьков), т. 4, с. 312.
154. N. N. Volkova, O. N. Derjabin, and N. O. Dudchenko, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, **6**, вип. 3: 1001 (2008).
 155. C. Alexiou, R. J. Schmid, R. Jurgons, M. Kremer et al., *Eur. Biophys. J.*, **35**, No. 5: 446 (2006).
 156. O. M. Mykhaylyk, N. O. Dudchenko, and O. K. Dudchenko, *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, No. 1: 473 (2005).
 157. O. K. Дудченко, Н. О. Дудченко, Ю. О. Алексейцев, В. М. Будник, *Магнітна система аплікатора для концентрації магнітних матеріалів у локальній області всередині біологічного об'єкта* (Патент на корисну модель UA 29313: 2008).
 158. M. M. Budnyk, N. O. Dudchenko, Yu. D. Minov, P. G. Sutkovyi et al., *Materials Science and Engineering Technology (Materialwissenschaft und Werkstofftechnik)*, **40**, No. 4: 302 (2009).
 159. N. Kohler, C. Sun, A. Fichtenholtz, J. Gunn et al., *Small*, **2**, No. 6: 785 (2006).
 160. J. M. Gallo, P. Varkonyi, E. E. Hassan, and D. R. Groothuis, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **21**, No. 5: 575 (1993).
 161. A. Jordan, P. Wust, H. Fahling, W. John et al., *Int. J. Hyperthermia*, **9**, No. 1: 51 (1993).
 162. A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fahling et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **201**, No. 1–3: 413 (1999).
 163. A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Schirra et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **194**, No. 1–3: 185 (1999).
 164. M. Babincova, P. Ciemanec, V. Altanerova, and C. Altaner, *Bioelectrochemistry*, **55**, No. 1–2: 17 (2002).