

# СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ МАГНИТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ, СОДЕРЖАЩИХ БЛАГОРОДНЫЕ МЕТАЛЛЫ

С.П. Туранская, А.Д. Четыркин, И.В. Дубровин, В.В. Туров,  
П.П. Горбик

*Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко Национальной академии наук Украины  
ул. Генерала Наумова, 17, Киев, 03164, Украина*

*Выполнен обзор новых иностранных работ по синтезу, исследованию свойств и медико-биологическому применению наноконпозитов, содержащих магнито-чувствительные компоненты (Fe, Co, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoS<sub>2</sub>, сплавы), а также благородные металлы (моно- и биметаллические наночастицы, слои, нанопроволоки). Приведенные данные позволяют оценить современное состояние и перспективы развития указанного научного направления.*

## **Введение**

Магнитные наночастицы имеют значительные перспективы для применения в медицине и биологии. В частности, на их основе изготавливают контрастирующие агенты для получения изображений методом магнитного резонанса, сенсоры биомолекул и микробиологических объектов, носители лекарственных препаратов для прицельной доставки к органам-мишеням и т.п.

Наночастицы благородных металлов обладают уникальными физическими, химическими и биологическими свойствами. Так, наночастицы серебра, например, демонстрируют плазмонный резонанс, обладают повышенной химической, биологической, бактерицидной и антимикробной активностью, ингибируют вирусы. Бицидный эффект наночастиц серебра превосходит воздействие соответствующих ионов в тех же концентрациях.

Установлено, что покрытия из благородных металлов на поверхности магнитных наночастиц сохраняют их свойства, а также улучшают биосовместимость. Применение наноструктурных композитов, содержащих наночастицы магнитных материалов и благородных металлов, позволяет использовать комплекс уникальных свойств их составляющих, реализовать новые свойства, возникающие вследствие взаимного влияния компонентов, предложить новые оригинальные подходы к лечению онкозаболеваний.

В настоящем обзоре обобщены результаты новых иностранных работ в направлении синтеза, исследований свойств и медико-биологических применений наноконпозитов, содержащих магнито-чувствительные компоненты (Fe, Co, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoS<sub>2</sub>, сплавы, нанопроволоки), а также благородные металлы и биметаллические наночастицы на их основе.

## **Структуры на основе нанокристаллического железа**

Наночастицы железа без покрытий не могут непосредственно использоваться для доставки лекарственных препаратов, поскольку свободное железо склонно к окислению и участвует в образовании опасных свободных радикалов. Покрытие наночастиц железа оболочкой стабильного благородного металла позволяет получить устойчивые на

воздухе структуры типа сердцевина/оболочка, защищенные от окисления. Однако Au или Ag могут диффундировать в магнитные наночастицы, изменять их кристаллическую структуру и магнитные свойства [1], что следует учитывать при проведении синтезов.

Золото – перспективный материал для создания покрытий, поскольку хорошо разработаны методики его синтеза и изучены химические свойства. Значительный интерес представляет функционализация наночастиц золота с применением химии тиолов, что облегчает присоединение биологически активных молекул при использовании широкого разнообразия тиольных линкеров [2]. Нанесение оболочки золота также способствует предотвращению агломерации наночастиц вследствие электростатического отталкивания.

Магнитные свойства, селективность и стабильность покрытых золотом частиц оксида железа обуславливают перспективность их использования для магнитной сепарации, контролируемой доставки лекарственных препаратов к специфичным мишеням и т.п. [3, 4].

Золото обладает слабокислотными свойствами, способствуя сильному связыванию многочисленных химических функциональных реагентов, таких как тиолы и амины. Модифицирование поверхности золота соответствующими лигандами и/или молекулами лекарственных соединений применяется с целью использования в области тканеспецифичной лекарственной доставки, разработки сенсоров и т.п. [5].

Реакцию синтеза наночастиц железа, покрытых золотом, проводили в свободной от кислорода замкнутой перчатке в две стадии: на каждой стадии определенное количество растворенных в воде реагентов смешивали с СТАВ (бромид цетилтриметиламмония,  $C_{19}H_{42}BrN$ ), *n*-бутанолом и октаном для получения раствора обратных мицелл. СТАВ использовали в качестве сурфактанта, октан – масляной фазы, 1-бутанол – ко-сурфактанта. В рукаве (А) 0,333 г  $FeSO_4$  растворяли в 2,4 мл деионизированной воды, добавляли 6 г СТАВ, 5 г 1-бутанола и 15 г октана. В рукаве (Б) 0,9 г  $NaBH_4$  растворяли в 2,4 мл воды и смешивали с 6 г СТАВ, 5 г 1-бутанола и 15 г октана. Мицеллярные растворы, содержащие  $FeSO_4$  (рукав А) и  $NaBH_4$  (рукав Б) соединяли при перемешивании, при этом наблюдалось изменение окраски от бледно-зеленой до черной. Как только в результате восстановления сульфата железа (II) восстановителем  $NaBH_4$  получали наночастицы железа, к ним прибавляли мицеллярный раствор, содержащий 0,0245 М  $HAuCl_4$ , 3 г СТАВ, 2,5 г 1-бутанола и 15 г октана, после чего добавляли мицеллярный раствор  $NaBH_4$ . Au(III) восстанавливали до Au(0) применением  $NaBH_4$ , золото откладывалось на поверхности частиц железа. С изменением объема  $HAuCl_4$  изменялась толщина оболочки золота. Содержащие железо наночастицы отделяли от реакционного раствора при наложении магнитного поля. Остающиеся сурфактанты и побочные продукты реакции удаляли повторной промывкой в смеси метанол/вода (1:1). Полученные частицы высушивали в вакууме для хранения [2].

Исследование магнитнорезонансных свойств композитных частиц золото-железо проводилось методом ЯМР. Свежеприготовленные частицы железа, покрытые золотом, имели крайне низкое соотношение показателей релаксации  $r_2/r_1$ , наблюдаемое для наночастиц на основе железа при 7 T. Столь низкое соотношение  $r_2/r_1$ , вероятно, позволит использовать нанокompозиты золото-железо в качестве контрастирующих агентов при измерении времени релаксации  $T_1$ . Поскольку соотношение  $r_2/r_1$  возрастает с увеличением поля, можно ожидать, что при клинически используемых величинах полей (0,5 – 3 T) соотношение  $r_2/r_1$  может быть даже ниже. Наночастицы на основе железа обычно используются в качестве контрастирующих агентов при измерении  $T_2$ , но низкое соотношение  $r_2/r_1$  нанокompозитов золото-железо принципиально позволяет их использование при измерении  $T_1$ , даже при высоких полях. В зависимости от особенностей изучаемой системы или болезни может потребоваться измерение как  $T_2$ ,

так и  $T_1$ . Поэтому возможность использования обоих методов получения изображения (на основе  $T_1$  и  $T_2$ ) является преимуществом частиц золото-железо, недостижимым в случае использования традиционных суперпарамагнитных частиц оксида железа [6].

Свежеприготовленные нанокompозитные частицы золото-железо образуют в воде коллоидные растворы, но их растворимость невысока и возрастает после прикрепления на поверхности оболочки золота соответствующих биомолекул или лигандов. Прикрепление к оболочке золота органических лигандов, содержащих –SH-группу, способствует их высокой стабильности. Материалы, содержащие такие лиганды, не разлагаются и не утрачивают коллоидного состояния даже после нескольких месяцев хранения при комнатной температуре. Использование золота для покрытия поверхности наночастиц позволяет иммобилизовать на них белки, олигонуклеотиды и другие полимеры через свободные конечные тиольные группы, которые могут быть присоединены к поверхности золота с применением различных методов. Полученные нанокompозиты могут использоваться в качестве биосенсоров [6].

В связи с тем, что рецептор эпидермального фактора роста (ЭФР) экспрессируется в большом количестве разновидностей опухолевых клеток, разработан подход оптической визуализации таких клеток с применением композитных наночастиц золото-оксид железа [7].

### **Нанокompозиты на основе кристаллического кобальта**

Возможность получения нанокристаллов кобальта контролируемой формы с узким распределением по размеру может значительно стимулировать развитие магнитных сенсоров и ряда других медицинских диагностических средств [8].

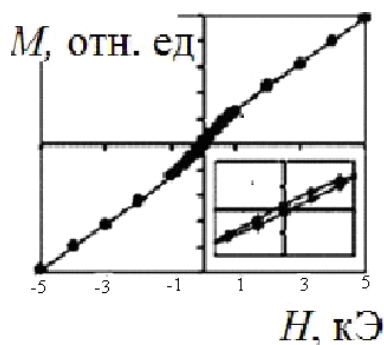
Чистый кобальт не может использоваться для гипертермической обработки опухолей, поскольку температура Кюри (при которой материал становится немагнитным) кобальта составляет 1130 °С (для никеля и железа она составляет 358 и 770 °С, соответственно). Немагнитные добавки к ферромагнитным элементам понижают магнитную восприимчивость материала, понижая также температуру Кюри. Поскольку ферромагнитные элементы, такие как железо, никель и кобальт, имеют температуру Кюри очень далекую от терапевтического диапазона, точка Кюри должна быть снижена добавлением к ферромагнитному материалу немагнитного элемента. Для гипертермической обработки опухолей никель смешивается с палладием, железо – с платиной. Сплав кобальта с палладием также может использоваться для гипертермической обработки опухолевой ткани. После введения сплавов в ткань субъект подвергается воздействию переменного магнитного поля определенной частоты и индукции, в результате чего ткань нагревается и клетки гибнут. Поскольку никель имеет более низкую по сравнению с кобальтом температуру Кюри, то требуется меньшее количество добавки немагнитного материала для снижения температуры Кюри до терапевтического диапазона. Терапевтический диапазон зависит от природы ткани: для опухолей простаты составляет 42–65 °С, а для ткани мозга, в связи с ее васкуляризацией (наличием кровеносных сосудов), может достигать 100 °С [9].

Покрытые золотом нанокристаллы кобальта проявляют оптические и магнитные свойства. Кроме того, хорошо разработанная химия поверхности золото–тиолы применительно к наноструктурам типа сердцевина/оболочка позволяет функционализировать их белками, ДНК и/или другими биомолекулами, таким образом открывая возможности мечения биологических структур, получения оптических сенсоров, а также разделения с помощью магнитной сепарации [8].

Наращивание оболочки золота на зародышах кобальта в водной среде, богатой кислородом, затруднено, поскольку такие зародышевые частицы не образуют коллоидный раствор в воде. Кроме того, кислород и вода создают условия для

образования гидроксида кобальта. Использование сильного восстановителя (боргидрида) приводит к слишком быстрому прохождению реакции восстановления, что не способствует получению однородной оболочки. Возможно также, что вместо формирования оболочки будут образовываться наночастицы золота.

Для получения однородной оболочки золота необходимо проводить синтез в неполярном растворителе в условиях мягкого восстановления. Этот процесс авторы [8] проводили путем растворения соединения золота в толуоле, используя щелочную среду и атмосферу аргона. Для получения оболочки золота к коллоидному раствору зародышей кобальта в неполярном растворителе добавляли гидразин – мягкий восстановитель, при комнатной температуре. Полученные нанокомпозиты были ферромагнитными и имели характерные петли гистерезиса (рис. 1), что указывало на наличие кобальта. Даже при использовании зародышей кобальта размером 6 – 7 нм в диаметре образцы Co-Au обладали ферромагнитными свойствами при комнатной температуре, что объясняется агрегацией частиц кобальта, видимой на снимках, полученных методом просвечивающей электронной микроскопии. Агрегация уменьшалась при обработке зародышей кобальта ультразвуком перед добавлением их к раствору золота.



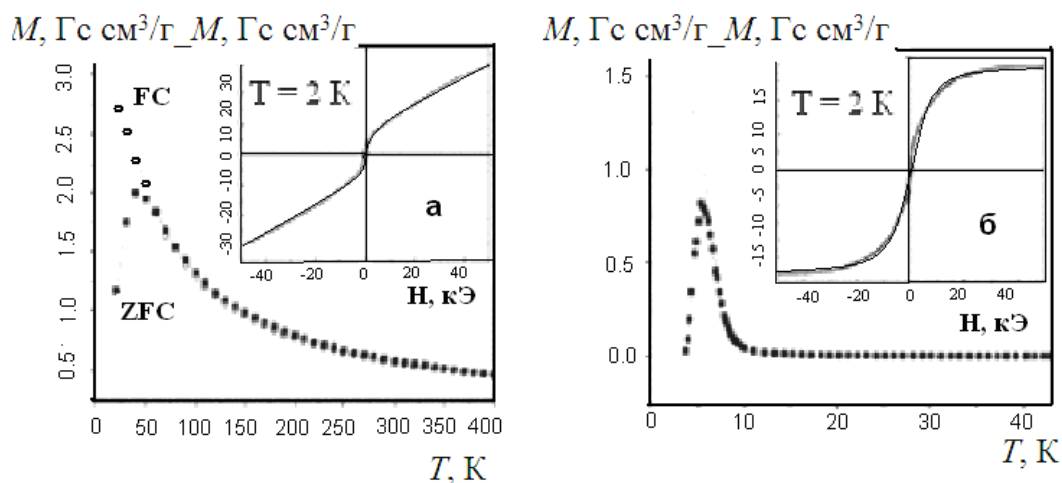
**Рис. 1.** Петля гистерезиса нанокомпозитов Co-Au при комнатной температуре. Петля на вставке указывает на ферромагнитное поведение.

Система типа сердцевина/оболочка может найти множество биологических применений, поскольку обладает сильным магнитным откликом, а хорошо изученная химия золота позволяет использовать широкий диапазон методов модифицирования поверхности [10].

Авторы [8] синтезировали также обратную структуру типа сердцевина/оболочка, в которой сердцевина золота окружалась оболочкой кобальта. Для получения этой структуры зародыши золота синтезировали модифицированным методом Браста при использовании в качестве сурфактанта амина, вместо тиола. Зародыши золота осаждали метанолом и повторно суспендировали в дихлорбензоле. Этот раствор подогрели до 140 °С, затем инъектировали раствор карбонилкобальта для наращивания оболочки кобальта. Температура должна быть достаточной для разложения предшественника, но не приводить к изолированному зародышеобразованию кластеров кобальта.

Для получения покрытых золотом наночастиц кобальта раствор зародышей – наночастиц кобальта [0,5 мл (3 мМ/мл)] – смешивали с 5 мл толуола, дегазировали в потоке аргона не менее 30 мин, затем к этому раствору, нагретому до 85 °С, прибавляли раствор, состоящий из 0,01 г  $\text{HAuCl}_4$ , 0,25 мл олеиламина и 3 мл толуола. Смесь выдерживали при этой температуре 1 ч. В результате реакции получали композитные наночастицы с сердцевиной размером около 6 нм и оболочкой размером 1,5 нм. Частицы имели ферромагнитные свойства при 5 К, что указывало на присутствие сердцевины кобальта [10].

Кривые намагниченности ZFC и FC наночастиц Co и Co-Au, в зависимости от температуры, показаны на рис. 2. На кривой ZFC наблюдается острый пик, расщепление кривых ZFC и FC происходит очень близко к положению пика, из чего следует наличие узкого распределения наночастиц Co и Co-Au по размеру, что согласуется с данными просвечивающей электронной микроскопии. Согласно положениям пиков на кривых ZFC, значения  $T_B$  составляют 40 и 6 К для наночастиц Co и Co-Au, соответственно. При приложении магнитного поля 100 Э максимальная магнитная восприимчивость, наблюдаемая на кривых ZFC для наночастиц Co составляла  $2,0 \text{ Гс см}^3/\text{г}$ , для Co-Au –  $0,8 \text{ Гс см}^3/\text{г}$ . Различные магнитные свойства наночастиц Co и Co-Au, должно быть, связаны с изменениями кристаллической структуры наночастиц Co при добавлении атомов золота. Металлическое золото не вносит вклада в магнитные свойства композитных наночастиц, однако увеличивает их массу. Из кривых гистерезиса, измеренных при 2 К (вставка на рис. 2) следует, что наночастицы Co и Co-Au ведут себя подобно обычному ферромагнетику с коэрцитивной силой 650 и 500 Э, соответственно. С другой стороны, при температуре выше  $T_B$ , гистерезис не наблюдается, что указывает на суперпарамагнитные свойства частиц. Намагниченность наночастиц Co, измеренная при 2 К, не достигает насыщения при максимальном приложенном магнитном поле 50 кЭ, что может быть связано или с ориентацией моментов атомов Co на поверхности, или с наличием очень малых частиц, суперпарамагнитных даже при очень низкой температуре (2 К) [11].



**Рис. 2.** Кривые намагниченности ZFC и FC наночастиц Co (а) и Co-Au (б), покрытых NaAOT (бис(2-этилгексил)сульфосукцинатом натрия), в зависимости от температуры. Кривые гистерезиса, измеренные при 2 К, показаны на вставках.

Покрытые бис(2-этилгексил)сульфосукцинатом натрия наночастицы Co не очень хорошо защищены от окисления, что приводит к образованию тонкого антиферромагнитного слоя CoO на поверхности. Антиферромагнитный слой CoO также способствует наблюдаемой ненасыщенности намагниченности покрытых бис(2-этилгексил)сульфосукцинатом натрия наночастиц Co в сильном магнитном поле.

Наоборот, намагниченность наночастиц Co-Au достигает насыщения при  $\sim 15 \text{ Гс см}^3/\text{г}$ , что связано со степенью защищенности наночастиц, покрытых золотом, от окисления [11]. Для синтеза нанокomпозитов типа сердцевина/оболочка Co-Au, сначала получали зародыши Co. Чтобы предотвратить окисление, все процедуры проводили в атмосфере аргона. Монодисперсные наночастицы кобальта размером 6 нм получали следующим образом. 1,58 ммоль (0,54 г) карбонилкобальта растворяли в 3 мл 1,2-дихлорбензола, затем полученный раствор инъецировали в предварительно нагретый

(до 180 °С) раствор 1,2-дихлорбензола, содержащий смесь 0,6 ммоль (0,2 мл) олеиновой кислоты и 1,1 ммоль (0,34 мл) триоктиламина, нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин. 2 мг зародышей кобальта промывали метанолом, редиспергировали в 5 мл толуола, что приводило к получению гомогенного темного раствора черного цвета. Затем раствор зародышей медленно нагревали при перемешивании до 95 °С в атмосфере аргона. Предварительный раствор золота получали внутри перчатки растворением 0,01 г  $[(C_6H_5)_3P]AuCl$  и 0,5 мл олеиламина в 3 мл толуола. Амин в данном случае выполнял роль восстановителя и покрывающего агента. Предварительный раствор золота затем инъецировали в нагретый до 95 °С раствор толуола и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. В результате образовывались композитные наночастицы типа сердцевина/оболочка Co-Au размером 9 нм. Далее этим наночастицам придавали способность образовывать коллоидные растворы в водной среде путем функционализации их гидрофильными тиолсодержащими сурфактантами, в данном случае 11-меркаптоундекановой кислотой, в результате специфичного связывания между золотом и тиолами.

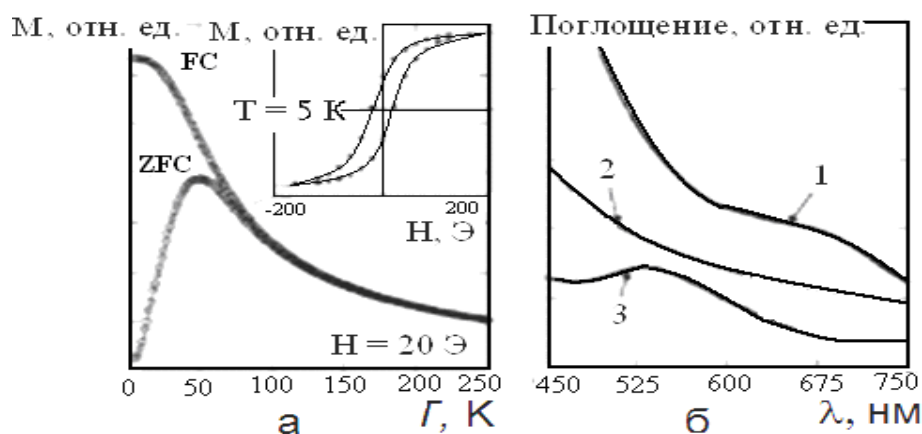
На рис. 3, *a* показаны результаты измерения зависимости намагниченности от температуры для нанокompозитов Co-Au при охлаждении в отсутствие поля и в магнитном поле. На кривых ZFC/FC наблюдается сравнительно узкий пик при ~55 К, что свидетельствует о суперпарамагнитных свойствах нанокompозита при комнатной температуре и ферромагнитных – ниже 55 К. Последнее согласуется с наблюдением открытой петли гистерезиса при 5 К (рис. 3, *a*, вставка). Размер магнитной фазы наночастиц сердцевина/оболочка оценивали сравнением их блокирующей температуры с измерениями для чистых нанокристаллов кобальта в предположении, что гранулы золота не влияют значительно на константу анизотропии кобальта благодаря несмешиваемости кобальта и золота. Для данного времени измерения ( $\tau = 100$  с) блокирующая температура ( $T_B$ ) может использоваться для оценки магнитного объема:

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right) \rightarrow \frac{T_{B1}}{T_{B2}} = \frac{r_1^3}{r_2^3}.$$

Наблюдаемая  $T_B \sim 55$  К соответствует размеру магнитной сердцевины ~ 6 нм.

Оболочка золота придает нанокompозитным частицам уникальную биосовместимость и оптическую активность в ближней ИК-области. Оптический плазмонный резонанс оболочки золота может значительно сдвигаться из видимого диапазона в инфракрасный. На спектрах поглощения в ультрафиолетовом и видимом диапазоне наблюдается непрерывное уменьшение интенсивности для чистых наночастиц Co и отдельный пик около 530 нм для чистых наночастиц Au. Для композитных наночастиц типа сердцевина/оболочка Co-Au наблюдается пик поглощения при ~ 680 нм (рис. 3, *b*). Такой сдвиг поглощения в красную область спектра объясняется изменением частоты поверхностного плазмонного резонанса. Подобный сдвиг в красную область наблюдается также для других биметаллических систем, например наночастиц сердцевина/оболочка Fe-Au [12].

Альтернативным способом получения магнитно-металлических нанокompозитов типа сердцевина/оболочка может быть окислительно-восстановительное трансметаллирование. Например, нанокompозиты Co/Pt получали реакцией между наночастицами Co и предшественником Pt(II), где Pt(II) восстанавливалась до Pt(0) за счет окисления Co(0) до Co(II). Такой же подход можно применять для получения наночастиц сердцевина/оболочка Co/Au и Co/Pd.



**Рис. 3.** Свойства наночастиц сердцевина/оболочка Co-Au размером 9 нм: (а) магнитные измерения ZFC/FC, на вставке – петля гистерезиса, измеренная при 5 К; (б) спектры поглощения наночастиц Co-Au в ультрафиолетовом и видимом диапазоне и их сравнение со спектрами чистых наночастиц Co и Au того же размера: 1 – Co-Au, 2 – чистый Co, 3 – чистый Au.

Магнито-оптические свойства и возможность функционализации поверхности наноструктур типа сердцевина/оболочка позволяет их использование в широком диапазоне биомедицинских применений, таких как обнаружение и разделение биомолекул, получение сенсоров и т.п. [12].

### Нанокompозиты на основе магнетита

Покрывание наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  оболочкой золота приводит к пренебрежимо малому уменьшению их магнитных свойств [4]. Так, с целью получения сенсора для определения содержания глюкозы в пределах концентраций до 20 мМ использовали биоконъюгат глюкозооксидаза-магнетит. Функционализация наночастиц магнетита аминогруппами значительно увеличивала количество и активность иммобилизованного фермента глюкозооксидазы [13].

В качестве биосенсора для определения содержания глюкозы могут использоваться также суперпарамагнитные аминированные нанокристаллы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , конъюгированные с 3-аминопропилтриэтоксисилоном, приготовленные модифицированным методом соосаждения. Поверхность аминированного  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  покрывали наночастицами золота размером 4–5 нм по технологии самосборки. Сродство наночастиц золота к биологическим молекулам использовано для иммобилизации фермента глюкозооксидазы, изучалась активность фермента после его иммобилизации [14].

Авторы [15] покрывали наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  оболочкой золота в соникаторе. Приблизительно  $5 \cdot 10^{13}$  частиц оксида железа суспендировали в 0,5 мл водного раствора 0,01 М  $\text{HAuCl}_4$  и перемешивали под воздействием ультразвука в течение 2 мин. Реакционную смесь, содержащую магнитные сердцевинки синтезируемых нанокompозитов и восстановитель  $\text{NaBH}_4$  (0,01 М, приготовленный в холодной воде, ~ 4 °С), подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. Полученный раствор имел темно-красный цвет.

Показана возможность применения полученных нанокompозитов для определения содержания фруктозы, а также для иммуномагнитного разделения *E. coli* [15].

Изучались магнитные свойства и возможность применения нанокompозитов золото-оксид железа для магнитной сепарации антител IgG, связанных с флуоресцентным красителем флуоресцеином (изотиоцианатная форма – FITC) [16].

Поскольку IgG различных животных эффективно связываются с белком А на клеточной стенке некоторых патогенных бактерий, таких как *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus aureus*, магнитные наноконпозиты с прикрепленными IgG могут использоваться для эффективного связывания бактерий из растворов.

Для получения наноконпозитов золото-оксид железа в качестве восстановителя использовали цитрат-ионы. 1 мл 0,212 мМ раствора окисленных наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, стабилизированных N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, разбавляли в 50 мл 0,01 М раствора цитрата натрия, перемешивали 30 мин для обмена адсорбированных ионов ОН<sup>-</sup> на цитрат-ионы. Различные концентрации окисленных наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> из этого раствора в 40 мл 0,01 М цитрата натрия использовали для покрытия магнитных сердцевин золотом. Реакционную смесь, содержащую магнитные наночастицы и восстановитель, подвергали воздействию ультразвука в течение 15 мин, затем нагревали до кипения при интенсивном перемешивании. Как только реакционная смесь закипала, добавляли 10 нМ раствор HАuCl<sub>4</sub>. Через 15 мин после добавления солей, содержащих Au<sup>3+</sup>, нагревание останавливали, а перемешивание продолжали, охлаждая раствор до комнатной температуры.

Поверхность полученных наночастиц золото-оксид железа содержала цитрат-ионы, сильно связанные ионным взаимодействием. IgG были иммобилизованы на поверхности этих наночастиц посредством физической адсорбции (электростатическое взаимодействие). Сепарацию полученных частиц проводили с помощью магнитного поля 3000 Г в течение 12 ч. Прикрепление IgG на поверхности золота подтверждалось сдвигом плазмонного пика конъюгата в видимой области спектра, а также уширением полосы рассеивания [16].

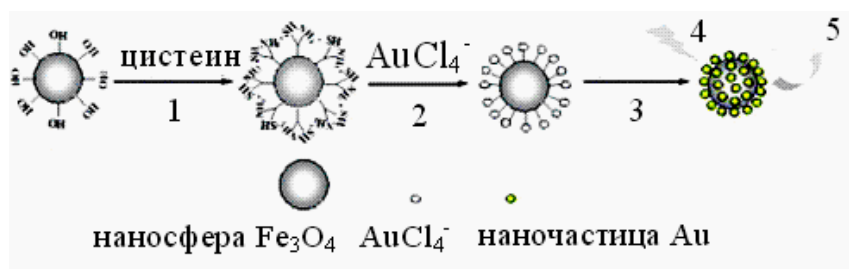
Гантелеобразные наноконпозиты Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> конъюгировали с антителами (герцептин) и комплексным противоопухолевым соединением (платина) в опухолевые клетки (Sk-Br3), на поверхности которых содержались рецепторы к герцептину (Her2) [17].

Для получения композитных наночастиц магнетит-золото размером 50–150 нм использовали полиэтиленмин, способствующий прикреплению гранул наночастиц золота размером 2 нм, что облегчало дальнейшее наращивание оболочки золота. Применение полиэтиленмина предотвращало также формирование крупных агрегатов. Покрытые золотом наночастицы обладали устойчивостью к растворению в агрессивных средах, они были использованы для контролируемой биофункционализации путем прикрепления биологически активных молекул или лигандов [18].

Биофункционализированные наноструктуры Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au получали при использовании L-цистеина в качестве линкера (рис. 4). Пик оптического поглощения композитных сфер Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au может легко сдвигаться в широком спектральном диапазоне от видимого до ближнего инфракрасного при изменении диаметра Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [19].

Прикрепление макромолекул эпидермального фактора роста к композитным магнитным наночастицам позволяет производить магнито-оптическое мечение опухолевых клеток, на поверхности которых расположен рецептор ЭФР. Наличие оболочки золота делает возможным наблюдение резонансного рассеивания видимого света, что сопровождается интенсивным оптическим сигналом, а суперпарамагнитная сердцевина позволяет существенно модулировать этот сигнал. Комбинация яркого плазмонного резонансного рассеивания и гармонического смещения клеток, меченых композитными наночастицами золото-оксид железа-ЭФР, при наложении магнитного поля, приводит к значительному повышению контраста при их оптическом наблюдении.





**Рис. 4.** Схема получения и применения наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Au}$ : 1 – реакция конденсации, прививка сульфгидрильных и  $\text{NH}_3^+$  групп; 2 – электростатическое взаимодействие с  $\text{AuCl}_4^-$ ; 3 – взаимодействие с L-аскорбиновой кислотой, реакция восстановления; 4 – облучение светом ближнего инфракрасного диапазона; 5 – выделение тепловой энергии.

Оболочку золота толщиной  $\sim 20$  нм наносили на поверхность наночастиц магнетита последовательными добавлениями  $\text{HAuCl}_3$  в присутствии цитрата и гидроксилamina. Было показано, что гидроксилamin ограничивает восстановление ионов  $\text{Au}^{3+}$  на поверхности частиц оксида железа и значительно предотвращает образование ядер чистых частиц золота в растворе.

Гибридные наночастицы конъюгировали с моноклональными антителами к рецептору ЭФР. Антитела прикрепляли к наночастицам золота через линкер, состоящий из короткой цепи полиэтиленгликоля (ПЭГ), к одному концу которой был прикреплен остаток молекулы гидразида, а к другому – две тиольные группы. Антитела подвергали воздействию  $\text{NaIO}_4$ , растворенного в HEPES (pH 7,4), в течение 30–40 мин при комнатной температуре для окисления гидроксильных групп участка Fc макромолекулы антитела в альдегидные группы. К окисленным антителам прибавляли в избытке линкер гидразид-ПЭГ-тиол, реакцию проводили в течение 20 мин. Остаток гидразида такого линкера взаимодействует с альдегидными группами антител с образованием устойчивой связи. Поскольку участок макромолекулы антитела, отвечающий за связывание с мишенью, не содержал гликозидов, утраты активности антител удалось избежать [7].

С целью лечения рака кости получен многофункциональный композитный материал для регенерации костной ткани и противоопухолевой терапии. Созданная система содержала магнетит, обогащенный композитным материалом коллаген-гидроксилапатит, полученным методом ко-преципитации (совместного осаждения). После применения магнитного поля магнетит вызывает гипертермию и апоптоз опухолевых клеток. В дальнейшем планируется использование более сложных систем, содержащих наночастицы золота или серебра, для оптимизации противоопухолевого эффекта и снижения содержания магнетита [20].

Синтезированы биосовместимые нанокомпозиты  $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$  для прикрепления их к клеткам A431 (линии эпителиальной карциномы человека). Частицы обладали магнитными свойствами и оптической активностью, что позволяло их одновременное обнаружение магнитными и оптическими методами. Гибридные наночастицы характеризовались меньшим временем релаксации протонов  $T_2$ , поэтому они могут использоваться в качестве агентов для контрастного усиления при получении изображений методом магнитного резонанса. Поскольку нанокомпозиты  $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$  обладали сильным отражением при 590–650 нм, клетки A431, меченые ими, могут быть визуализированы при использовании сканирующего конфокального микроскопа. Внешнее магнитное поле может применяться для манипулирования мечеными клетками. Наночастицы  $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$  – перспективный новый тип мультифункциональных зондов для диагностических и терапевтических применений. Другим примером мультифункционального зонда являются гидрофильные наночастицы  $\text{Ag-Fe}_3\text{O}_4$ ,

обладающие флуоресцентными и магнитными свойствами, а также способностью связываться со специфическими рецепторами [21].

Комбинирование методов ультразвукового, фотоакустического и магнитоакустического получения изображений может использоваться для визуализации с помощью магнитных и оптических наночастиц с умеренной чувствительностью и контрастом. Эта методика получения изображений позволяет получать информацию о функциональном и морфологическом состоянии тканей и органов, а также выявлять отличие аномальных тканей от окружающих нормальных клеток и обнаруживать патологии, такие как рак, на ранних стадиях. В исследовании [22] композиты магнитных и плазмонных частиц использовались в качестве двойного (магнитного и фотоакустического) контрастирующего агента. Комбинирование фотоакустического и магнитоакустического методов получения изображений с применением гибридных наночастиц с магнитными и плазмонными свойствами позволит реализовать новые типы контрастирующих агентов для одновременной оценки анатомических, функциональных и биомеханических свойств патологических тканей, таких как опухолевые. Такое комбинирование обеспечивает умеренный контраст изображений, удовлетворительные пространственно-временное разрешение и чувствительность [22].

Для получения нанокompозитов Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> проводили термическое разложение Fe(CO)<sub>5</sub> с образованием железа на поверхности наночастиц золота и дальнейшее окисление полученных промежуточных продуктов [23]. 0,2 мМ раствор AuCl<sub>3</sub> в толуоле прибавляли к 4 мМ Fe(CO)<sub>5</sub> в присутствии 12 мМ олеиновой кислоты и 12 мМ олеиламина, нагревали при ~ 310 °С в течение 45 мин с использованием обратного холодильника. Размер наночастиц золота варьировали изменением температуры, при которой раствор AuCl<sub>3</sub> добавляли к смеси, или соотношения AuCl<sub>3</sub> к олеиламину. Например, при 180 °С образовывались наночастицы золота размером 6 нм, а при 120 °С – 3 нм. Полученную смесь затем окисляли на воздухе при комнатной температуре в течение 1 ч для завершения окисления наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Частицы отделяли прибавлением избытка изопропанола и центрифугированием в течение 5 мин при 3000 об/мин. Покрытые олеиновой кислотой наночастицы инкапсулировали при использовании конъюгированных с полиэтиленгликолем фосфолипидов с карбоксильными группами. Полученные стабильные в воде коллоиды гибридных наночастиц с концевыми карбоксильными группами далее модифицировали ковалентным прикреплением антител A33scFv с применением EDC (этил(диметиламинопропил)карбодиимид) и NHS (N-гидроксисукцинимид), затем вводили флуоресцентную метку Alexa Fluor 488.

Нанокompозиты Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> имели пик поглощения оптического спектра с максимумом при 525 нм, а наночастицы золота размером 8 нм – при 505 нм. По сравнению с однокомпонентными наночастицами Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> нанокompозиты обладали повышенным поглощением в ближней ИК-области, что связано с присутствием золота в их составе. Сдвиг поглощения нанокompозитов Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> в длинноволновую сторону объясняется эффектом взаимодействия между Au и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.

Возможность применения нанокompозитов для лечения рака и для получения изображений методом магнитного резонанса определяется их магнитными свойствами. В частности, магнитные суперпарамагнитные материалы могут использоваться в качестве контрастирующих агентов при получении изображений методом магнитного резонанса. На зависимости намагниченности наночастиц Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> от величины поля наблюдается отсутствие гистерезиса при комнатной температуре, что согласуется с суперпарамагнетизмом наночастиц оксида железа. Магнитный момент наночастиц Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> составлял 44 Гс см<sup>3</sup>/Г, а наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> – 81 Гс см<sup>3</sup>/Г. Нанокompозиты Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> обладали свойством контрастирующего агента при получении изображений методом

магнитного резонанса при значении релаксации  $r_2$  49,2  $\text{мМ}^{-1}\text{с}^{-1}$ , в то время как наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  обладали более сильным контрастирующим свойством: контрастирующий эффект получали при значении релаксации  $r_2$  69,0  $\text{мМ}^{-1}\text{с}^{-1}$ . Уменьшение значения релаксации  $r_2$  для  $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$  связано со слабым магнитным вкладом наночастиц  $\text{Au}$ .

Для использования наночастиц *in vitro* и *in vivo* требуется их биосовместимость. Синтезированные наноконкомпозиты были биосовместимыми и нетоксичными для клеток при добавлении их в количестве до 100  $\mu\text{кг}$ , в то время как конъюгаты наночастиц с антителами A33scFv обладали токсичностью для опухолевых клеток линии SW1222 [24].

Мультифункциональные наноконкомпозиты Mag-GNS, состоящие из наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и наноболочки золота, синтезированы в [25]. Монодисперсные наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  размером 7 нм стабилизировали 2-бromo-2-метилпропионовой кислотой и ковалентно прикрепляли к модифицированным  $\text{NH}_2$ -группами сферам кремнезема посредством прямой реакции нуклеофильного замещения между группами брома и аминогруппами. Зерна золота прикрепляли к конечным аминогруппам на сферах кремнезема. Затем завершали формирование оболочки золота вокруг сфер кремнезема. Для целенаправленного получения изображений магнитнорезонансным методом и фототермальной терапии опухолевых клеток с применением лазерного облучения в ближней ИК-области к Mag-GNS присоединяли антитела (Ab) к рецептору HER2/neu. Окруженные оболочкой наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  обеспечивали высокий контраст изображений, получаемых магнитнорезонансным методом, а наноболочки золота имели поперечное сечение оптического поглощения, достаточно высокое для фототермальной терапии с применением лазерного облучения в ИК-области.

Фототермальная терапия – новый способ обработки опухолевой ткани с минимальным вторжением в жизнедеятельность организма, заключающийся в применении наноматериалов, поглощающих в ИК-области спектра. Преимущество этого способа лечения онкологических заболеваний состоит в слабом воздействии на организм: излучение может проникать сквозь кожу с минимальным риском теплового повреждения нормальных тканей.

Опухолевые клетки, к которым присоединялись композитные наночастицы Mag-GNS-Ab HER2/neu, в условиях *in vitro* обнаруживались с применением коммерческой клинической системы для магнитнорезонансного получения изображений и быстро разрушались после кратковременного лазерного облучения в ближней ИК-области [25].

Конъюгированные с антителами наноконкомпозиты FePt-Au использовали как для контрастирования при получении изображений магнитнорезонансным методом на основе измерения  $T_2$ , так и в качестве биосенсора. Наноконкомпозиты FePt (сердцевина)/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (оболочка) были впервые синтезированы в процессе разложения и восстановления ацетилацетоната железа,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , в присутствии монодисперсных наночастиц FePt. Толщина оболочки изменялась от 0,5 до 5 нм при варьировании молярного соотношения наночастиц FePt и предшественника  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ . Механизм роста соответствовал гетероэпитаксиальному зарождению. Эпитаксиальная природа зародышеобразования подтверждалась методом просвечивающей электронной микроскопии высокого разрешения; на снимках на в FePt/ $\text{Fe}_3\text{O}_4$  наблюдались параллельные грани (111) решеток FePt и  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Синтез наноконкомпозитов Pt/ $\text{Fe}_2\text{O}_3$  проводили последовательным разложением  $\text{Pt}(\text{acac})_2$  и  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  [26].

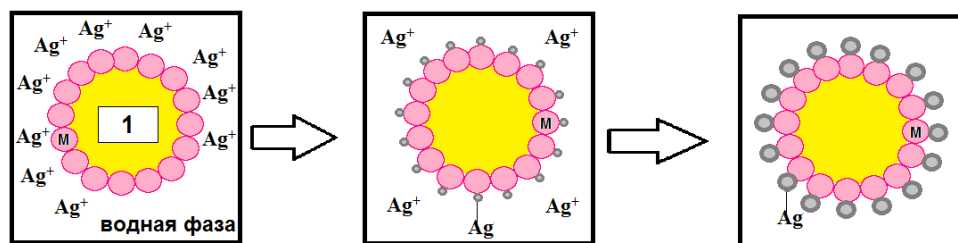
Поскольку ионы Au сравнительно легко восстанавливаются, при получении наночастиц типа магнитное ядро – металлическая оболочка, таких как  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ , необходимо предотвращать гомогенное зародышеобразование путем использования мягкого восстановления. Покрытие золотом поверхности наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  начинается восстановлением  $\text{HAuCl}_4$  в растворе олеиламина в хлороформе при комнатной

температуре. Олеиламин используется в качестве слабого восстановителя и сурфактанта. После синтеза наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$  в органической среде переносятся в воду, содержащую бромид цетриламмония (или гексадецилтриметиламмония), СТАВ. Коллоидные частицы нанокompозита в водной среде служат зародышами для формирования более толстых оболочек золота. Для этого добавляется большее количество  $\text{HAuCl}_4$  в раствор с восстановителем. С целью приготовления нанокompозитов  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}/\text{Ag}$  в реакционную смесь добавляли  $\text{AgNO}_3$ .

Нанокompозиты, состоящие из двух соединенных наночастиц, имеющих общую границу раздела фаз (гетеродимеры), получали в процессе зародышеобразования и роста второго компонента на предварительно образованных зародышах исходных наночастиц. Кроме таких экспериментальных параметров, как соотношение предшественников, концентрация раствора и режим нагревания, варьирование которых приводит к образованию наночастиц с различным строением, удобным способом воздействия на морфологию гетеродимеров может быть изменение полярности растворителя. Было предположено, что при зародышеобразовании на Au магнитного компонента, такого как  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , электроны будут переходить через границу раздела фаз с Au на  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Перенос заряда приводит к дефициту электронов на Au. При использовании в реакции полярного растворителя дефицит электронов на Au может восполняться за счет оттягивания их из растворителя, что способствует образованию многочисленных участков зародышеобразования. В процессе реакции эти участки растут и становятся связанными между собой, формируя непрерывную оболочку. В другом случае, при использовании неполярного растворителя, дефицит электронов на Au не может быть восполнен из растворителя, что предотвращает дальнейшее зародышеобразование и приводит к формированию гетеродимерных наночастиц.

Получение гетеродимеров  $\text{Ag}-\text{Fe}_3\text{O}_4$  производили через образование мицеллярных структур при обработке ультразвуком гетерогенного раствора, содержащего наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в органической фазе и  $\text{AgNO}_3$  в воде (рис. 5). Обработка ультразвуком поставляет энергию, требуемую для формирования микроэмульсии, стабилизируемой наночастицами, которые самоупорядочиваются на границе раздела жидкость/жидкость.

Присутствие  $\text{Fe(II)}$  выполняет роль каталитического центра для восстановления  $\text{Ag}^+$  в наночастицы серебра. Синтез нанокompозитов, имеющих гетеродимерное строение, определяется временем пребывания наночастиц в водной фазе и самокатализируемым восстановлением  $\text{Ag}^+$ . Процесс синтеза может быть применен для получения наночастиц  $\text{Ag}-\text{FePt}$  [21].



**Рис. 5.** Схематическое изображение мицеллярного синтеза гетеродимеров  $\text{Ag}-\text{Fe}_3\text{O}_4$ : 1 – органическая капля.

Композитные магнитные наночастицы сердцевина/оболочка  $\text{Fe}_3\text{O}_4-\text{Ag}$  синтезировали при использовании магнитных наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  в качестве зародышей. Ионы  $\text{Ag}^+$  восстанавливали в металлическое серебро тартаровой кислотой при

нагревании. При оптимальных условиях наноконпозиты  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Ag}$  обладали более сильными магнитными свойствами, чем наночастицы  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [27].

Плазмонные резонансные пики могут сдвигаться в широком диапазоне длин волн в зависимости от толщины оболочки серебра. Магнитные наночастицы, содержащие оболочку серебра, могут использоваться для фототермальной терапии и в качестве мультимодальных молекулярных зондов [28].

Выход продукта (гетеродимерных наночастиц – наноконпозитов, состоящих из магнетита и серебра) увеличивался при выращивании серебра на частицах магнетита в присутствии 1,2-додекандиола в качестве восстановителя. Время протекания этого процесса может быть сравнительно кратким, около 30 мин, если частицы магнетита были изготовлены нагреванием олеата железа, растворенного в октадецене ( $320^\circ\text{C}$ ). Олеат железа, растворенный в 1-октадецене, может нагреваться в присутствии олеиновой кислоты или олеата натрия. Частицы серебра могут быть выращены на частицах магнетита нагреванием раствора-предшественника, содержащего частицы магнетита, источник серебра, 1,2-додекандиол и органический растворитель при температуре от  $\sim 60$  до  $\sim 110^\circ\text{C}$  в течение  $\sim 10\text{--}60$  мин. Раствор-предшественник может также содержать олеиламин. В качестве органического растворителя может использоваться гексан или толуол, источника серебра – ацетат серебра. Для получения растворимых в воде гетеродимерных наночастиц к поверхности серебра прикрепляется глутатион, а к поверхности магнетита – гидроксид тетраметиламмония.

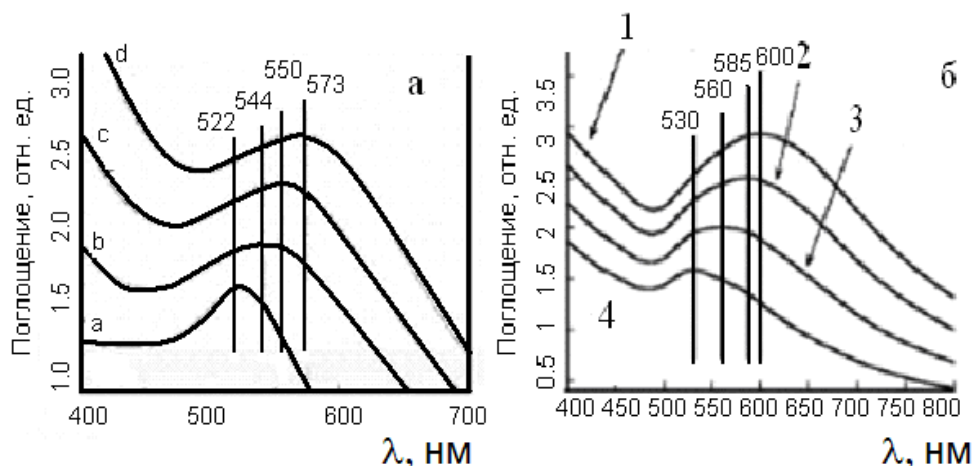
Показано, что гетеродимерные наночастицы типа магнетит/серебро могут быть использованы в двухфотонной флуоресценции для детектирования или получения изображения меченых биологических структур. Гетеродимерная частица облучается светом определенной длины волны для возбуждения двухфотонной флуоресценции. Двухфотонная эмиссия возникает в результате возбуждения электронов при почти одновременном поглощении двух возбуждающих фотонов, которые в комбинации обеспечивают требуемую энергию. Вероятность двухфотонного излучения зависит от структуры и формы частицы. Возбуждающее излучение в двухфотонной флуоресценции может быть инфракрасным, а испускаемое – видимым. Двухфотонная флуоресценция может применяться в различных областях, например с целью обнаружения или получения изображений медицинских или биологических мишеней, включая клетки [29].

Более сложные бифункциональные гетероструктуры могут быть получены соединением зародышей гетеродимеров. Такие гетероструктуры как  $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Au-Fe}_3\text{O}_4$  получали нагреванием гетеродимеров  $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$  в присутствии серы. Димеризация двух гетеродимеров  $\text{Au-Fe}_3\text{O}_4$  достигается образованием химической связи между двумя поверхностями Au через S [21].

Наночастицы  $\text{Au/Fe}_3\text{O}_4$  типа сердцевина/оболочка проявляют поверхностный плазмонный резонанс (SPR), как у наночастиц золота, но резонансные частоты значительно сдвигаются в длинноволновую сторону. Такой эффект наблюдался для наночастиц  $\text{Au/Fe}_3\text{O}_4$  сердцевина/оболочка с размером сердцевины 10 нм, в то время как наночастицы Au намного меньшего размера (3 нм) имели слабое поглощение SPR, или такое поглощение вообще отсутствовало. Как показано на рис. 6, а, наночастицы золота размером 10 нм имели пик SPR при 520 нм. При покрытии сердцевины золота  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  пик резонансного поглощения смещается до 546 нм (в случае незавершенной оболочки), 559 нм при оболочке  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  2 нм, или 573 нм при толщине указанной оболочки 3 нм. Поскольку на SPR-поглощение влияет диэлектрическая проницаемость среды, сдвиг частоты SPR может использоваться для получения сенсоров, позволяющих обнаруживать, например, адсорбцию биомолекул на поверхности наночастиц. В связи с высоким показателем преломления магнетита (2,4), воздействие его на частоту SPR

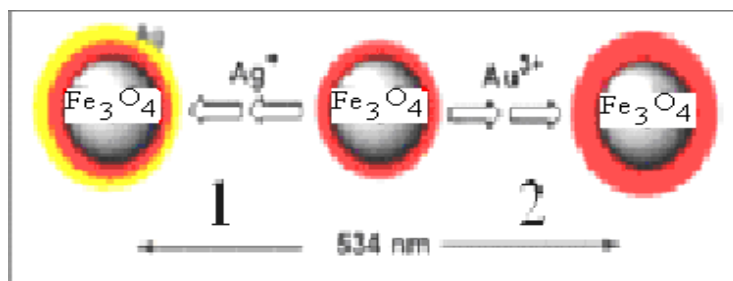
существенно. Для сферических структур типа сердцевина/оболочка эффективность экстинкции может быть рассчитана из теории Ми.

Заряд оболочки Au может также влиять на SPR; при дефиците электронов поглощение сдвигается в длинноволновую сторону. Однако частота резонанса пропорциональна  $N^{1/2}$ , где  $N$  – количество свободных электронов, так что для 10 %-ного сдвига в красную сторону от 520 до 573 нм потребуется 20 %-ное уменьшение общего количества свободных электронов.



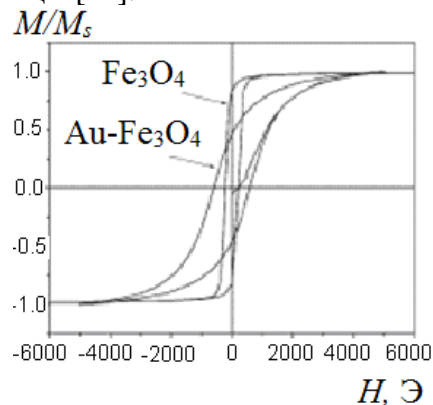
**Рис. 6.** Спектры поглощения нанокompозитов Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> типа сердцевина/оболочка: *a* – измеренные; *б* – рассчитанные; 1 – 10 нм Au/ 3 нм Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; 2 – 10 нм Au/ 2 нм Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; 3 – 10 нм Au/ 1 нм Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; 4 – 10 нм Au.

При покрытии Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> сначала оболочкой Au, затем Ag, в зависимости от толщины оболочки SPR может сдвигаться в длинноволновую или коротковолновую сторону (рис. 7). Контролируемое покрытие золотом или серебром наночастиц магнетита позволяет управлять плазмонными свойствами нанокompозитов типа сердцевина/оболочка. Например, исходный нанокompозит Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Au имел пик поглощения при 534 нм. При формировании более толстой оболочки золота пик поглощения смещался в длинноволновую сторону, в то время как наращивание серебра на зародышевых частицах приводило к смещению пика поглощения в сторону коротких волн. При толщине оболочки Au ~ 3 нм максимум полосы поглощения соответствовал 561 нм, при оболочке Ag толщиной 2 нм – 501 нм [21]. Пик оптического поглощения композитов Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Au может сдвигаться в широком спектральном диапазоне от видимого до ближнего ИК при изменении диаметра Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [19].



**Рис. 7.** Схематическое изображение сдвига поглощения нанокompозитов Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au (посередине и справа) и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au-Ag (слева): 1 – в коротковолновую; 2 – в длинноволновую сторону. Первоначальные нанокompозиты Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-Au (посередине) имели пик поглощения при 534 нм.

Петли гистерезиса наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  размером 10 нм и нанокомпозитов  $\text{Au}/\text{Fe}_3\text{O}_4$  размером 10 нм с сердцевинной  $\text{Au}$  размером 3 нм, измеренные при 10 К, показаны на рис. 8. Наблюдается десятикратное увеличение поля насыщения, от 1 кЭ ( $1 \text{ Э} = 10^3/4\pi \text{ А м}^{-1}$ ) для чистого  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  до 10 кЭ для  $\text{Au}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Коэрцитивная сила ( $H_c$ ) также возрастает от 200 до 800 Э. Соотношение остаточной намагниченности ( $S = \text{остаточная намагниченность}/\text{намагниченность насыщения}$ ) для чистого  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  составляет около 0,8; типичное значение для ансамбля случайно ориентированных наночастиц с кубической анизотропией. Для нанокомпозитов типа сердцевина/оболочка  $\text{Au}/\text{Fe}_3\text{O}_4$   $S$  уменьшается до 0,5 – значение, ожидаемое для случайно ориентированных частиц с одноосной анизотропией. Такое поведение объясняется образованием новой поверхностной анизотропии, обусловленной структурой системы типа сердцевина/оболочка: атомы  $\text{Fe}$  на границе раздела  $\text{Au}/\text{Fe}_3\text{O}_4$  имеют уменьшенное количество ближайших соседей, что приводит к уменьшению межатомного обменного взаимодействия. Таким образом, спины на границе раздела насыщаются только при очень высоких полях. Это обуславливает эффективную одноосную анизотропию, значительным образом напоминающую поверхностную анизотропию в тонких пленках, которая преобладает над кубической анизотропией. В случае нанокомпозита немагнитная сердцевина  $\text{Au}$  действует как шаблон для зарождения магнитной оболочка, в которой спиновая структура и намагниченность может значительно отличаться от соответствующих характеристик твердой наночастицы [21].



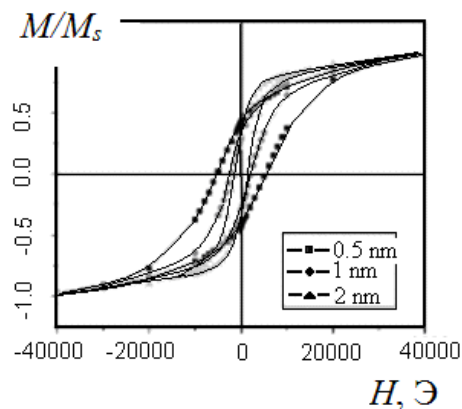
**Рис. 8.** Петли гистерезиса наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и нанокомпозитов  $\text{Au}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ .

Интерес представляют свойства бимагнитных нанокомпозитов типа сердцевина/оболочка, таких как  $\text{FePt}/\text{Fe}_3\text{O}_4$ . При измерении коэрцитивной силы установлено, что при 10 К для  $\text{FePt}$  размером 3,5 нм  $H_c$  составляла около 5,5 кЭ, для наночастиц  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  размером 4 нм – 200 Э, размером 16 нм – 450 Э. Таким образом, ансамбль наночастиц  $\text{FePt}/\text{Fe}_3\text{O}_4$  типа сердцевина/оболочка состоит из двух фаз: магнитно твердой и магнитно мягкой фазы, где  $\text{FePt}$  – магнитно твердая фаза (высокая коэрцитивная сила) и  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  – магнитно мягкая фаза (низкая  $H_c$ ). Близкий контакт между сердцевинной  $\text{FePt}$  и оболочкой  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  обеспечивает сильное межфазное обменное взаимодействие. Конъюгированные с антителами нанокомпозиты  $\text{FePt}/\text{Au}$  использовали как для контрастирования при получении изображений магнитнорезонансным методом на основе измерения  $T_2$ , так и в качестве биосенсора [26]. Бимагнитные нанокомпозиты  $\text{FePt}/\text{Fe}_3\text{O}_4$  синтезированы восстановительным разложением ацетилацетоната железа,  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , в присутствии монодисперсных наночастиц  $\text{FePt}$ . Толщина оболочки изменялась от 0,5 до 5 нм при варьировании молярного соотношения наночастиц  $\text{FePt}$  и предшественника  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ .

На рис. 9 показаны петли гистерезиса, измеренные при 10 К, для наночастиц  $\text{FePt}/\text{Fe}_3\text{O}_4$  с сердцевинной  $\text{FePt}$  размером 3,5 нм и оболочкой  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  размером 0,5 – 3 нм.



Из рисунка видно, что все петли гистерезиса обладают поведением однофазной системы, намагниченность которой плавно изменяется с изменением напряженности приложенного магнитного поля. Значения коэрцитивной силы – промежуточные между  $H_c$  чистых FePt и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.



**Рис. 9.** Петли магнитного гистерезиса, измеренные при 10 К, для наночастиц FePt/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> с толщиной оболочки 0,5 нм, 1 нм и 3 нм.

Предварительные расчеты показывают, что для перемагничивания нанокompозитной системы из твердой и мягкой фаз критический размер мягкой фазы ( $t_s$ ) должен быть меньше двойной ширины доменной стенки ( $\delta_w$ ) твердой фазы в предположении, что мягкая фаза имеет пренебрежимо малую анизотропию. Коэрцитивная сила наночастиц FePt/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> зависит только от соотношения объемов сердцевина/оболочка, а не от реального размера или толщины сердцевина и оболочки [21].

Для экспрессного выявления бактерий в ультранизких концентрациях разработана простая методика, использующая конъюгированные с ванкомицином (Van) наночастицы FePt. Эта методика позволяет связывать и обнаруживать патогенные микроорганизмы, такие как устойчивые к ванкомицину энтерококки и другие грамположительные бактерии, в крайне низких концентрациях. Смешивание конъюгатов FePt@Van с суспензией микроорганизмов приводит к связыванию большого количества магнитных наночастиц с бактериальными клетками посредством сильных взаимодействий, например, поливалентных между Van и D-Ala-D-Ala (аминокислотными остатками D-аланина) на поверхности бактериальной клетки.

Бифункциональные нанокompозиты типа сердцевина/оболочка FePt/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> обладают цитотоксичными свойствами, а также могут использоваться в качестве эффективных контрастирующих средств при получении изображений методом магнитного резонанса. Нанокристаллы платины в наноструктурах Pt/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> стабильны вследствие относительной инертности благородного металла Pt. Сердцевина FePt в нанокompозитах FePt/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> весьма стабильна благодаря биосовместимой и компактной оболочке Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, предотвращающей окисление сердцевин FePt.

Для того чтобы подобные наноструктуры могли быть использованы в качестве эффективных противоопухолевых средств, композитные наночастицы должны содержать относительно реакционноспособную сердцевину; оболочки должны обладать хорошей проницаемостью для обеспечения прохождения сквозь них ионов или комплексов металла.

В связи с возможностью поверхностной функционализации нанокompозитов типа сердцевина/оболочка специфичными к опухолевым клеткам молекулами, на их основе разрабатывают перспективные для разностороннего биомедицинского применения мультифункциональные системы, обладающие специфичностью к определенной ткани,



функциями адресной доставки лекарственных препаратов и мониторинга трансформации опухоли методом магнитнорезонансной томографии.

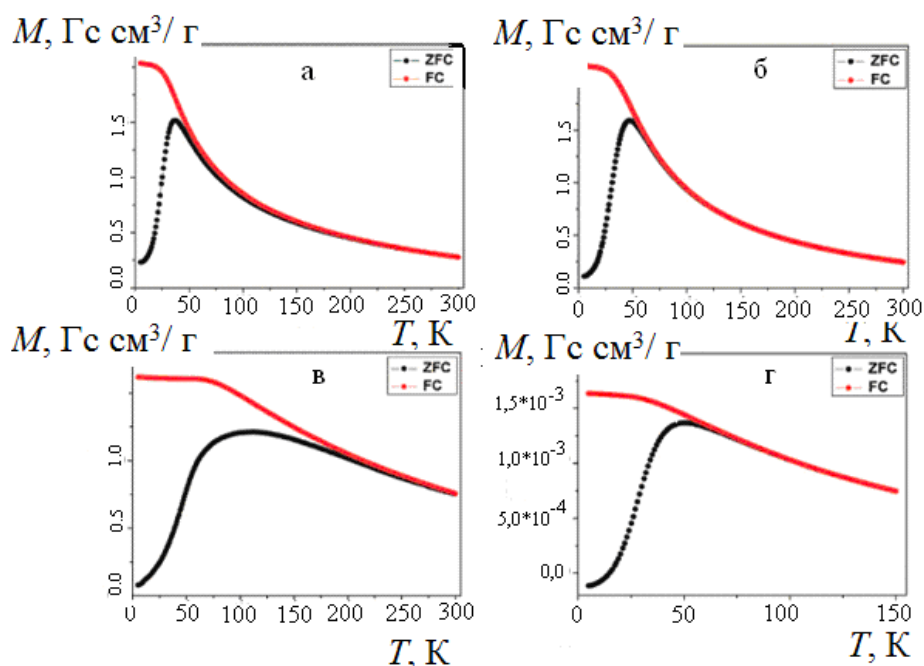
Для биомедицинских применений *in vivo* важное значение имеют чистота, дисперсность и стабильность мультифункциональных магнитных наноконпозитов в физиологическом окружении. Гетерогенная природа подобных наносистем остается главной проблемой, поэтому необходима разработка соответствующих научных подходов с целью получения наноконпозитов, обладающих точным заданным составом, однородной и воспроизводимой функционализацией [30].

Наноконпозиты FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> типа сердцевина/оболочка синтезировали при использовании в качестве зародышей наночастицы FePt (диаметром около 3 нм). Раствор Fe(CO)<sub>5</sub> прибавляли к раствору 1-октадецена, содержащего олеиламин и наночастицы FePt, используя обратный холодильник. В результате получали наночастицы типа сердцевина/оболочка FePt-Fe. Далее эти наночастицы нагревали в 1-октадеcene до 180 °С в потоке O<sub>2</sub>, движущегося со скоростью 2 м<sup>3</sup>/ч. Через 2 ч в результате окисления получали наноконпозитные частицы типа сердцевина/оболочка FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, отделяли их в процессе центрифугирования. Сердцевинны FePt были достаточно устойчивы в органическом растворителе в условиях окисления.

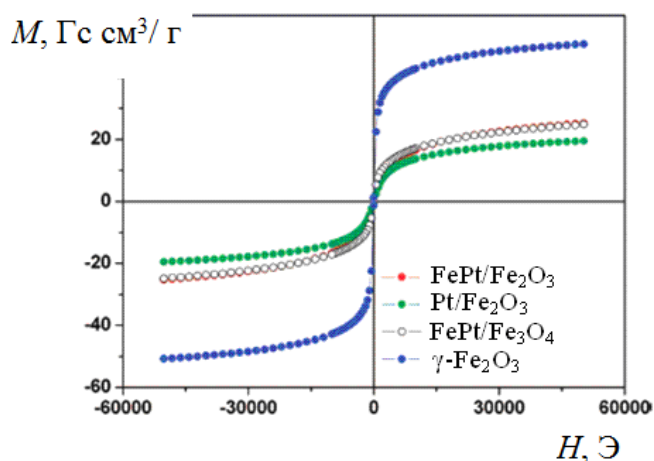
Стандартными измерениями при охлаждении в отсутствие поля (ZFC) и в магнитном поле (FC) показано, что блокирующие температуры для наноконпозитов типа сердцевина/оболочка составляют около 36 К (FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) и 46 К (Pt/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), что свидетельствует об их суперпарамагнитных свойствах при комнатной температуре. Общий размер наночастиц FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (диаметр ~ 8 нм) был меньше, чем наночастиц Pt/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (диаметр ~ 10 нм), что приводило к несколько меньшей их блокирующей температуре, чем для системы FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. На рис. 10 показана зависимость намагниченности четырех типов образцов в отсутствие поля и в магнитном поле от температуры. Острые пики свидетельствуют об узком распределении наночастиц по размеру. Широкий пик при 110 К для композитных наночастиц FePt/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> может свидетельствовать о наличии сильных магнитных диполь-дипольных и/или обменных взаимодействий между частицами, сердцевинами FePt и оболочками Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Блокирующая температура наночастиц  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – около 50 К, с острым пиком, вследствие большого размера (диаметр ~ 12 нм) и развитой кристаллической структуры наночастиц.

Измерениями намагничения в поле установлено, что все четыре типа наноматериалов обладают суперпарамагнитными свойствами, при комнатной температуре отсутствуют петли гистерезиса (рис. 11). Намагниченность насыщения ( $M_S$ ) наночастиц  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – около 50,8 Гс см<sup>3</sup>/г, наибольшее значение среди этих четырех образцов, что связано с их кристаллической структурой. Значения  $M_S$  для наночастиц типа сердцевина/оболочка FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, FePt-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> составляют 25,2; 19,5; 24,8 Гс см<sup>3</sup>/г, соответственно.

Для иммобилизации функциональных молекул на наночастицах оксида железа использовали производные 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (L-доп) (например, допамин) в качестве линкерных соединений. L-доп, или его аналоги могут служить стабильными, гидрофильными поверхностными модификаторами наночастиц оксида железа, обеспечивая очень хорошую диспергируемость в воде наноконпозитов типа сердцевина/оболочка FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, FePt-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> и наночастиц  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.



**Рис. 10.** Температурная зависимость намагниченности ZFC/FC (в магнитном поле величиной 100 Э) наночастиц типа сердцевина/оболочка FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (а), Pt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (б), FePt-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (в) и наночастиц  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (г) в растворе гексана.



**Рис. 11.** Измерения намагниченности в зависимости от поля нанокомпозитов FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, FePt-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> и наночастиц  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> при комнатной температуре.

Наноконпозиты типа сердцевина/оболочка FePt-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> потенциально могут использоваться в качестве нового эффективного контрастирующего агента, усиливающего магнитную релаксацию. Примечательно, что пустотелые магнитные наночастицы имеют преимущества для усиления магнитнорезонансной релаксации благодаря их уникальной геометрии. Граница раздела между пустотелой наночастицей оксида железа и водной фазой намного больше, чем для сплошных наночастиц оксида железа при тех же концентрациях, что может способствовать большему контрастному усилению магнитного резонанса в перерасчете на единицу веса [31].

Синтез композитных наночастиц FePt осуществляли следующим образом. Сначала получали наночастицы железа, которые служили зародышами для дальнейшего роста наноконпозита при добавлении атомов платины. 0,05 мл Fe(CO)<sub>5</sub> прибавляли к 10 мл фенилового эфира в присутствии 0,08 мл олеиновой кислоты при 180 °С в атмосфере

аргона. Раствор выдерживали при этой температуре 0,5 ч, затем к нему прибавляли смесь, состоящую из 0,1 г Pt(acac)<sub>2</sub>, 0,12 мл олеиламина и 0,2 г 1,2-гексадекандиола. Раствор нагревали при 259 °С с обратным холодильником в течение 1 ч. В результате реакции получали наночастицы FePt размером 4 нм. Полученные частицы FePt имели химически неупорядоченную кристаллическую структуру и суперпарамагнитные свойства при комнатной температуре [10].

### **Некоторые другие типы перспективных наноструктур**

Наноструктуры золота, в частности – сферические, в виде нанопрутов, наноклетей, нанооболочек, используются для усиления радиационного повреждения тканей, в качестве носителей лекарственных препаратов, с целью повышения эффективности противоопухолевых лекарств, а также для генерации тепловой энергии в тканях [32]. Наноструктуры золота позволяют улучшить содержание и контролируемый выход лекарственных препаратов, прикрепление специфических к мишени молекул для снижения побочных эффектов высокотоксичных противоопухолевых препаратов, используемых в химиотерапии и фотодинамической терапии. Фотодинамическая терапия – метод, основанный на применении чувствительных к свету соединений, при облучении которых светом определенной длины волны и при наличии молекулярного кислорода образуются свободные радикалы, разрушающие клетку в результате окисления липидов и белков, входящих в состав внутриклеточных мембран. Усиление радиационного повреждения тканей обусловлено следующими свойствами наноструктур золота: повышенным локальным поглощением рентгеновских лучей; эффективным выходом электронов низкой энергии из наночастиц; эффективной передачей энергии молекулам воды, в результате чего образуются радикалы и электроны. При наличии в тканях наночастиц золота, электроны, выходящие из этих наночастиц, приводят к образованию большего количества радикалов.

Традиционные сферические золотые наночастицы диаметром от 5 до 100 нм имеют плазмонный резонанс (520–560 нм), попадающий в полосу поглощения хромофоров клетки, что существенно ограничивает проникновение лазерного излучения без повреждения нормальных биотканей. Наночастицы, состоящие из диэлектрического сферического ядра и металлической нанооболочки, представляют интерес для фототермальной терапии и оптической визуализации раковых клеток. Принципиальным преимуществом золотых нанооболочек перед обычными коллоидными частицами золота является возможность настройки максимумов плазмонного резонанса поглощения и светорассеяния в спектральном диапазоне от видимого до ИК за счет изменения размера ядра и толщины оболочки, а также благодаря возможности конструирования нанокомпозитов с заданными спектральными коэффициентами поглощения в ближней ИК-области, соответствующим спектрам излучения наиболее распространенных и недорогих полупроводниковых инъекционных лазеров. Управление спектральными свойствами возможно реализовать также применением золотых наностержней, изменяя соотношение длина–диаметр. Конъюгирование золотых нанооболочек с различными типами биополимеров позволяет повысить их биодоступность и селективность накопления наночастиц в опухолевых клетках и тканях, при этом экспериментальные данные подтверждают эффективность использования нанооболочек в качестве меток для лазерной гипертермии раковых клеток. Впервые фотодеструкция раковых клеток с помощью золотых наносфер и нанооболочек была продемонстрирована в [33].

Металлические никелевые, золотые, а также биметаллические нанопроволоки, состоящие из никеля и золота (длиной 10–25 мкм, диаметр 200 нм), получали в процессе шаблонного электролитического осаждения в нанопористых мембранах алюминия. Поверхность золота функционализировали алкантиолами с терминальными группами

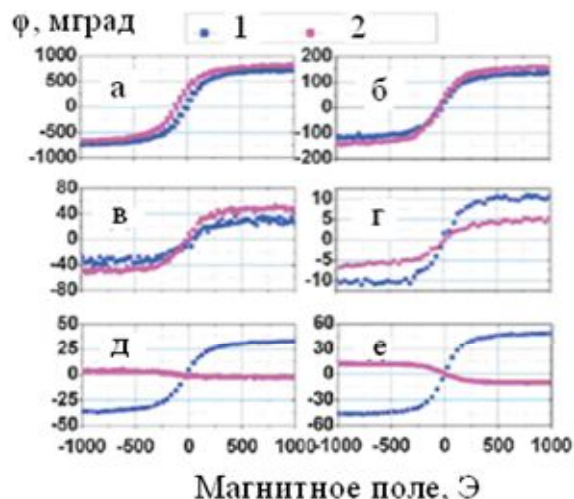
гекса(этиленгликоль) (EG<sub>6</sub>), а поверхность никеля – пальмитиновой кислотой (жирная кислота, содержащая 16 углеродных атомов). При взаимодействии с флуоресцентно меченым белком гидрофобизированные никелевые проволоки обнаруживались по их яркой флуоресценции в отличие от золотых проволок с терминальными EG<sub>6</sub>, что указывало на отсутствие адсорбции белка на функционализированных EG<sub>6</sub> нанопроволоках. В случае биметаллических нанопроволок интенсивная флуоресценция наблюдалась только на никелевых сегментах этих проволок, что указывало на селективную адсорбцию белка на гидрофобных никелевых сегментах этих мультikomпонентных наноструктур [34].

Регулярное применение мотора F<sub>1</sub>-АТФазы в значительной мере зависит от особенностей получения и функционализации его пропеллеров. Для возможного решения этой проблемы использовались многокомпонентные нанопроволоки с тремя сегментами: Ni-Au-Ni, полученные электрохимическим осаждением. Проволоки селективно функционализировали модифицированной тиолом одноцепочечной ДНК и биотинилированным пептидом на сегментах золота и никеля, соответственно. Прикрепление мотора F<sub>1</sub>-АТФазы достигалось через никелевый сегмент нанопроволоки посредством связи биотин–стрептавидин [35].

Гибридные неорганo-биологические системы нанопрутов имеют значительный потенциал для применений в областях доставки генов и лекарственных препаратов. Двухсегментные нанопруты золото-никель селективно функционализировали лигандом, связывающимся с клеточной поверхностью, – трансферрином на сегменте золота, и плазмидной ДНК – на никелевом сегменте. Для электростатического присоединения ДНК к никелю нанопруты суспендировали в 0,1 М растворе 3-[(2-аминоэтил)дитио]пропионовой кислотой (AEDP). Конец карбоксильной группы AEDP присоединяли к нативному оксиду на никелевом сегменте, образовывались первичные аминные конечные группы, разделенные способными к восстановлению дисульфидными связями. После взаимодействия трансферрина с рецепторами на поверхности клетки происходил эндоцитоз (поглощение клеткой). Для подтверждения присутствия и локализации нанопрутов в трансфицированных клетках к трансферрину также присоединяли родамин. Было установлено, что трансферрин и плазмидная ДНК не взаимодействуют друг с другом, а нанопруты проникают внутрь клетки и локализуются в цитоплазме или кислотных органеллах. Дальнейшее повышение поглощения нанопрутов клетками может достигаться при приложении магнитного поля, притягивающего никелевые сегменты нанопрутов к клеточной поверхности.

Синтезированы нанопруты золото-никель, содержащие овальбумин (модельный белковый антиген) на сегментах золота и иммуностимулирующую последовательность CpG на никелевых сегментах. В данном случае обеспечивается доставка антигена (чужеродного белка, распознаваемого и элиминируемого иммунной системой) и иммуностимулятора к одной и той же клетке. Такие мультikomпонентные нанопруты обладают значительным потенциалом для использования в составе иммунотерапевтических противоопухолевых вакцин [36].

Изучалось магнито-оптическое вращение Фарадея в коллоидном растворе физически соединенных пар наночастиц, состоящих из ферромагнитного материала CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и благородного металла Ag [21]. Как видно из рис. 12, при коротких длинах волн величина вращения и форма петель гистерезиса сравнимы для двух типов частиц (димеров Ag-CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и мономеров CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) при одинаковой концентрации. Значительные различия появляются между магнито-оптическим ответом димеров Ag-CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> и мономеров CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> при больших длинах волн, вне режима доминирования междуполосного перехода CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.



**Рис. 12.** Магнито-оптическое вращение Фарадея димеров и мономеров в гексане при длине волны лазерного излучения: 1 – димер, 2 – мономер, а - 385, б - 421, в - 455, г - 532, д - 633, е - 850 нм.

Хотя общая величина вращения Фарадея уменьшается за пределами края поглощения  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ , вращение значительно усиливается для димеров, по сравнению с мономерами почти на порядок величины, вблизи 633 нм. Этот диапазон длин волн соответствует изменению знака эффекта Фарадея для наночастиц мономера, в то время как для димеров подобные изменения отсутствуют. Предполагается, что столь сильное отличие в спектральном поведении связано с взаимодействием компонентов в нанокompозите  $\text{Ag-CoFe}_2\text{O}_4$  [21].

Используя аналогичные подходы, сконструированы мультифункциональные нанокompозитные частицы  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ , заключенные в оболочку золота, перспективные для одновременного получения изображений магнитнорезонансным методом и фототермальной терапии. Оболочки золота формировались на частицах  $\text{SiO}_2$ , содержащих несколько наночастиц  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ . Конъюгированные с антителами нанокompозиты имели терапевтическую эффективность при гипертермии, достигаемой в результате воздействия лазерного облучения в ближней ИК-области; также такие нанокompозиты обладали свойством усиливать контраст при получении изображений магнитнорезонансным методом на основе измерения  $T_2$  [26].

Разработаны нанокompозиты типа сердцевина/оболочка  $\text{FePt-CoS}_2$  для контролируемой доставки соединений платины, обладающих противоопухолевыми свойствами. После поглощения клетками посредством эндоцитоза в кислой среде сердцевина  $\text{FePt}$  композитных наночастиц окисляется (вероятно, взаимодействие с  $\text{O}_2$  в присутствии внутриклеточной оксидазы) и разрушается, что приводит к образованию соединений платины (II). Проницаемость оболочки  $\text{CoS}_2$  способствует диффузии этих соединений Pt(II) и выходу их за ее пределы, проникновению в ядра и митохондрии, повреждению двойных цепей ДНК, что приводит к апоптозу (программируемой гибели) клеток HeLa [30].

## Заключение

Выполнен обзор новых иностранных работ по синтезу, исследованию свойств и медико-биологическому применению нанокompозитов, содержащих магниточувствительные компоненты ( $\text{Fe}$ ,  $\text{Co}$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ,  $\text{CoS}_2$ , сплавы) и благородные металлы (моно- и биметаллические наночастицы, слои,

нанопроволоки). Приведенные данные позволяют оценить современное состояние и перспективы развития указанного научного направления.

### Литература

1. Cheng G., Hight Walker A.R. Synthesis, characterization and manipulation of cobalt nanoparticles // Nanotechnology conference and Expo – Nanotech 2010.
2. Kayal S., Ramanujan R.V. Anti-cancer drug loaded iron–gold core–shell nanoparticles (Fe and Au) for magnetic drug targeting // J. Nanosci. Nanotech. – 2010. – V. 10. – P. 1–13.
3. Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics, Chemistry, and Applications / Eds. A.P. Shpak, P.P. Gorbyk. – Dordrecht Heidelberg London New York: Springer, 2009. – P. 63 – 78.
4. Faraji M., Yamini Y., Rezaee M. Magnetic nanoparticles: synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications // J. Iran. Chem. Soc. – 2010. – V. 7, N 1. – P. 1–37.
5. Jaganathan H., Gieseck R.L., Ivanisevic A. Characterizing proton relaxation times for metallic and magnetic layer-by-layer coated, DNA-templated nanoparticle chains // Nanotechnology. – 2010. – V. 21. – P. 1 – 7.
6. Cho S.-J., Jarrett B.R., Louie A.Y., Kauzlarich S.M. Gold-coated iron nanoparticles: a novel magnetic resonance agent for  $T_1$  and  $T_2$  weighted imaging // Nanotechnology. – 2006. – V. 17. – P. 640–644.
7. Aaron J.S. Plasmon resonance coupling as a tool for detecting epidermal growth factor receptor expression in cancer // Dissertation. – 2007. – The University of Texas at Austin.
8. Bao Y., Krishnan K.M. Preparation of functionalized and gold-coated cobalt nanocrystals for biomedical applications // J. Magn. Magn. Mater. – 2005. – V. 293. – P. 15–19.
9. Cobalt palladium seeds for thermal treatment of tumors // United States Patent. – 1995. – Application Number: 08/164468.
10. Bao Y., Pakhomov A.B., Krishnan K.M. A general approach to synthesis of nanoparticles with controlled morphologies and magnetic properties // J. Appl. Phys. – 2005. – V. 97. – P. 1–3.
11. Robinson I., Tung Le D., Maenosono S., Walti C., Thanh N.T.K. Synthesis of core-shell gold coated magnetic nanoparticles and their interaction with thiolated DNA // Nanoscale. – 2010. – V. 2. – P. 2624 – 2630.
12. Bao Y., Calderon H., Krishnan K.M. Synthesis and characterization of magnetic-optical co-au core-shell nanoparticles // J. Phys. Chem. C. – 2007. – V. 111. – P. 1941–1944.
13. O'Connor C.J. Bio-Magnetics Interfacing Concepts: A Microfluidic System using Magnetic Nanoparticles for Quantitative Detection of Biological Species // DARPA Grant No. MDA972-03-C-0100. Final technical report. – 2004. – University of New Orleans.
14. Wang X.X., Huang S., Shan Z., Yang W.S. Preparation of  $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$  nano-composites by self-assembly technique for immobilization of glucose oxidase // Chinese Sci. Bull. – 2009. – V. 54, N 7. – P. 1176–1181.
15. Tamer U., Gündoğdu Y., Hakk Boyac I., Pekmez K. Synthesis of magnetic core–shell  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ –Au nanoparticle for biomolecule immobilization and detection // J. Nanoparticle Research. – 2010. – V. 12, N 4. – P. 1187–1196.
16. Pham T.T., Cao C., Sim S.J. Application of citrate-stabilized gold-coated ferric oxide composite nanoparticles for biological separations // J. Magn. Magn. Mater. – 2008. – V. 320, N 15. – P. 2049–2055.
17. Xu C., Wang B., Sun S. Dumbbell-like  $Au$ – $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles for Target-Specific Platin Delivery // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – V. 131, N 12. – P. 4216–4217.



18. Goon I.Y., Lai L.M.H., Lim M., Munroe P., Gooding J. Justin, Amal R. Fabrication and dispersion of gold-shell-protected magnetite nanoparticles: systematic control using polyethyleneimine // *Chem. Mater.* – 2009. – V. 21, N 4. – P. 673–681.
19. Wang Y., Shen Y., Xie A., Li S., Wang X., Cai Y. A simple method to construct bifunctional Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Au hybrid nanostructures and tune their optical properties in the near-infrared region // *J. Phys. Chem. C.* – 2010. – V. 114, N 10. – P. 4297–4301.
20. Andronescu E., Fica M., Voicu G., Fica D., Maganu M., Fica A. Synthesis and characterization of collagen/hydroxyapatite: magnetite composite material for bone cancer treatment // *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine.* – 2010. – V. 21, N 7. – P. 2237–2242.
21. Zeng H., Sun S. Syntheses, properties, and potential applications of multicomponent magnetic nanoparticles // *Adv. Funct. Mater.* – 2008. – V. 18. – P. 391–400.
22. Qu M., Mallidi S., Mehrmohammadi M., Ma L.L., Johnston K.P., Sokolov K., Emelianov S. Combined photoacoustic and magneto-acoustic imaging // 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS. – Minneapolis, Minnesota, USA. – 2009.
23. Sobhal K., Surendranath K., Meena V., Jwala T. Keerthi, Swetha N., Latha K.S.M. Emerging trends in nanobiotechnology // *Biotechnol. Mol. Biol. Rev.* – 2010. – V. 5, N 1. – P. 1–12.
24. Kirui D.K., Rey D.A., Batt C.A. Gold hybrid nanoparticles for targeted phototherapy and cancer imaging // *Nanotechnology.* – 2010. – V. 21. – P. 1–10.
25. Kim J., Park S., Lee J.E., Jin S.M., Lee J.H., Lee I.S., Yang I., Kim J.-S., Kim S.K., Cho M.-H., Hyeon T. Designed fabrication of multifunctional magnetic gold nanoshells and their applications to magnetic resonance imaging and photothermal therapy // *Angew. Chem.* – 2006. – V. 45. – P. 7754–7758.
26. Kim J., Piao Y., Hyeon T. Multifunctional nanostructured materials for multimodal imaging, and simultaneous imaging and therapy // *Chem. Soc. Rev.* – 2009. – V. 38. – P. 372–390.
27. Liu C.H., Zhou Z.D., Yu X., Lv B.Q., Mao J.F., Xiao D. Preparation and characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Ag composite magnetic nanoparticles // *Неорган. материалы.* – 2008. – Т. 44, № 3. – С. 345–349.
28. Chen M., Kim Y.N., Lee H.M., Li C., Cho S.O. Multifunctional magnetic silver nanoshells with sandwichlike nanostructures // *J. Phys. Chem. C.* – 2008. – V. 112, N 24. – P. 8870–8874.
29. Magnetite-silver heterodimer nanoparticles and their preparation and use for two-photon fluorescence // *WIPO Patent Application.* – 2009. – WO/2009/078818.
30. Gao J., Gu H.W., Xu B. Multifunctional magnetic nanoparticles: design, synthesis, and biomedical applications // *Accounts Chem. Research.* – 2009. – V. 42, N 8. – P. 1097–1107.
31. Gao J., Liang G., Cheung J.S., Pan Y., Kuang Y., Zhao F., Zhang B., Zhang X., Wu Ed. X., Xu B. Multifunctional yolk-shell nanoparticles: a potential MRI contrast and anticancer agent // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 11828–11833.
32. Jelveh S., Chithrani D.B. Gold nanostructures as a platform for combinational therapy in future cancer therapeutics // *Cancers.* – 2011. – V. 3. – P. 1081–1110.
33. Акчурин Г.Г. ИК лазерная инактивация клеток и фотоповреждение биотканей, сенсibilизированных плазмонно-резонансными золотыми наночастицами и красителями. – Автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. – Саратов. – 2009. – 167 с.
34. Birenbaum N.S., Lai B.T., Chen C.S., Reich D.H., Meyer G.J. Selective noncovalent adsorption of protein to bifunctional metallic nanowire surfaces // *Langmuir.* – 2003. – V. 19. – P. 9580–9582.

35. Ren Q., Zhao Y.P., Yue J.C., Cui Y.B. Biological application of multi-component nanowires in hybrid devices powered by F-1-ATPase motors // Biomedical Microdevices. – 2006. – V. 8. – P. 201–208.
36. Pearce M.E., Melanko J.B., Salem A.K. Multifunctional nanorods for biomedical applications // Pharm. Research. – 2007. – V. 24, N 12. – P. 2335–2352.

**СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ І ЗАСТОСУВАННЯ  
В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕДИЦИНІ ТА БІОЛОГІЇ МАГНІТОЧУТЛИВИХ  
НАНОКОМПОЗИТІВ, ЩО МІСТЯТЬ БЛАГОРОДНІ МЕТАЛИ**

**С.П. Туранська, А.Д. Четиркін, І.В. Дубровін, В.В. Туров, П.П. Горбик**

*Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка Національної академії наук України  
вул. Генерала Наумова, 17, Київ, 03164, Україна*

*Виконано огляд нових іноземних робіт у напрямку синтезу, досліджень властивостей і медико-біологічних застосувань наноконкомпозитів, що містять магніточутливі компоненти (Fe, Co, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoS<sub>2</sub>, сплави), а також благородні метали (моно- і біметальні наночастинки, шари, нанодропи). Наведені дані дозволяють оцінити сучасний стан і перспективи розвитку вказаного напрямку.*

**SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATIONS  
OF MAGNETOSENSITIVE NANOCOMPOSITES CONTAINING NOBLE METALS  
IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY**

**S.P. Turanska, A.D. Chetyrkin, I.V. Dubrovin, V.V. Turov, P.P. Gorbyk**

*Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine  
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine*

*A review of the new articles on synthesis, investigations of properties and biomedical applications of nanocomposites containing magnetosensitive components (Fe, Co, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CoS<sub>2</sub>, alloys) and noble metals (mono- and bimetallic nanoparticles, layers, nanowires) has been performed. On the basis of the reviewed data we evaluated the present situation and the prospects of researches in this sphere.*