

Министерство образования и науки  
Российской Федерации  
Федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тверской государственный университет»

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ИЗУЧЕНИЯ КЛАСТЕРОВ,  
НАНОСТРУКТУР  
И НАНОМАТЕРИАЛОВ**

***МЕЖВУЗОВСКИЙ СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ***

**выпуск 9**

**ТВЕРЬ 2017**

УДК 620.22:544+621.3.049.77+539.216.2:537.311.322: 530.145

ББК Ж36:Г5+В379

Ф50

Рецензирование статей осуществляется на основании Положения об рецензировании статей и материалов для опубликования в Межвузовском сборнике научных трудов «Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов».

**Официальный сайт издания в сети Интернет:**

**[www.physchemaspects.ru](http://www.physchemaspects.ru)**

**Ф50** Физико-химические аспекты изучения кластеров, наноструктур и наноматериалов [Текст]: межвуз. сб. науч. тр. / под общей редакцией В.М. Самсонова, Н.Ю. Сдобнякова. – Тверь: Твер. гос. ун-т, 2017. – Вып. 9. – 592 с.

ISBN 978-5-7609-1275-6

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 7747789 от 13.12.2011.

Сборник составлен из оригинальных статей теоретического и экспериментального характера, отражающих результаты исследований в области изучения физико-химических процессов с участием кластеров, наноструктур и наноматериалов физики, включая межфазные явления и нанотермодинамику. Сборник предназначен для научных и инженерно-технических работников, преподавателей ВУЗов, студентов и аспирантов. Издание подготовлено на кафедре общей физики Тверского государственного университета.

УДК 620.22:544+621.3.049.77+539.216.2:537.311.322: 530.145

ББК Ж36:Г5+В379

ISBN 978-5-7609-1275-6

ISSN 2226-4442

© Коллектив авторов, 2017

© Тверской государственной  
университет, 2017

УДК 537.621:615.014.6

**ОЦЕНКА СВОЙСТВ МЕЗОПОРИСТОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ,  
ДОПИРОВАННОГО ДИОКСИДОМ МАРГАНЦА, ПОЛУЧЕННОГО  
ИМПУЛЬСНЫМ ЭЛЕКТРОННЫМ ИСПАРЕНИЕМ,  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИМЕДИЦИНЕ**

О.А. Злыгостева<sup>1</sup>, С.Ю. Соковнин<sup>1,2</sup>, В.Г. Ильвес<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет  
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»  
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт электрофизики Уральского отделения РАН»  
620016, Россия, Екатеринбург, ул. Амундсена, 106

*zlygosteva13@mail.ru, sokovnin@iep.uran.ru, ilves@iep.uran.ru*

DOI: 10.26456/pcascnn/2017.9.199

**Аннотация:** В статье проанализированы основные свойства мезопористого  $SiO_2 - MnO_2$ , полученного импульсным электронным испарением, для возможности применения нанопорошка в биомедицине, в особенности для разработки системы адресной доставки лекарственных веществ. Представлены результаты цитотоксического воздействия нанопорошка на структуру клеток, эксперименты по внедрению лекарственного вещества «Амоксициллина» в поры образца.

*Ключевые слова:* мезопористый диоксид кремния, допированный диоксидом марганца, адресная доставка лекарств.

## 1. Введение

Современные тенденции развития биомедицинской сферы можно охарактеризовать переходом в наноразмерную область объектов исследования. Нанопорошки (НП), благодаря своим размерам, соизмеримым с клеточными структурами, уже используются в диагностике – контрастное вещество в магнитно-резонансной томографии, в терапии – агент для гипертермии, в протезировании и тканевой инженерии, а также в фармацевтике [1, 2]. Новым применением НП стала адресная доставка лекарственных веществ до целевой области в организме человека [3].

Перспективным материалом для разработки системы доставки является НП диоксида кремния, допированный диоксидом марганца ( $SiO_2 - MnO_2$ ). Диоксид кремния – бионейтральный материал, применяющийся в пищевой промышленности, а допант диоксид марганца, в малых концентрациях представляющий собой биологически значимый микроэлемент, необходимый для нормального функционирования организма, преобразует свойства НП  $SiO_2$  применительно к биомедицинской сфере [4].

## 2. Экспериментальная часть

Мезопористый НП  $SiO_2 - MnO_2$  был получен испарением мишеней импульсным электронным пучком в газе низкого давления на установке

НАНОБИМ-2 [5, 6]. После испарения НП был собран со стеклянных подложек, установленных в камере сбора порошка для предотвращения впитывания в НП материала кристаллизатора. Мишени изготавливались из субмикронных порошков диоксида кремния (AEROSIL 90) и диоксида марганца [7], в массовой концентрации диоксида марганца 0,1;3;5 %.

Анализ свойств НП проводился с использованием аналитических методов диагностики. Определение фазового состава НП проводили методом рентгенофазового анализа на дифрактометре XRD 7000. Используя методы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрии (ТГ) на синхронном термоанализаторе Demo-STA-409-PC, для всех образцов были получены термограммы нагрева/охлаждения и масс-спектры. Размер и объем пор, площадь удельной поверхности НП устанавливали методом Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ) [5]. Изотермы адсорбции/десорбции азота записывали на установке Micromeritics TriStar 3000. Магнитные свойства определялись на вибрационном магнитометре Cryogenic CFS-9T-CVTI.

Применение системы в биомедицине подразумевает отсутствие негативного цитотоксического воздействия на клетки организма. В экспериментах использовали первичную культуру дермальных фибробластов человека, выделенных из биоптата кожи в Институте медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург. Контрольная клеточная культура и образец, содержащий водную суспензию НП  $SiO_2 - 3\%MnO_2$  с концентрацией 500 мкг/мл инкубировали в течение 72 часов при температуре  $(35 \pm 2^\circ C)$ . Оценка цитотоксичности проводилась путем подсчета на универсальном микроскопе МБИ-15 в камере Горяева живых (неокрашенных) и погибших (окрашенных) подготовленных клеток [8]. Индекс цитотоксичности суспензий НП вычислялся как отношение числа погибших клеток к общему числу подсчитанных клеток и сравнивался с контрольным образцом.

Спектрофотометрическим методом оценивали взаимодействие лекарственного вещества «Амоксициллина» с НП. Были приготовлены образцы суспензий НП с концентрацией 500 мкг/мл с добавлением 250 мг лекарственного вещества и контрольные образцы. Часть образцов подвергалась предварительной УЗ обработке в течение 40 минут путем погружения пробирок в УЗ-ванночку ПСБ-ГАЛС до добавления «Амоксициллина», часть обрабатывалась после добавления. Качественный анализ взаимодействия проводили путем измерения оптической плотности суспензий на спектрофотометре Экрос ПЭ-5400ВИ на длине волны 315 нм, соответствующей максимуму поглощения «Амоксициллина».

### 3. Результаты и обсуждения

Согласно полученным дифрактограммам (см. рис. 1) НП  $SiO_2 - MnO_2$  с различной концентрацией допанта аморфные, фазы оксидов марганца не наблюдаются.

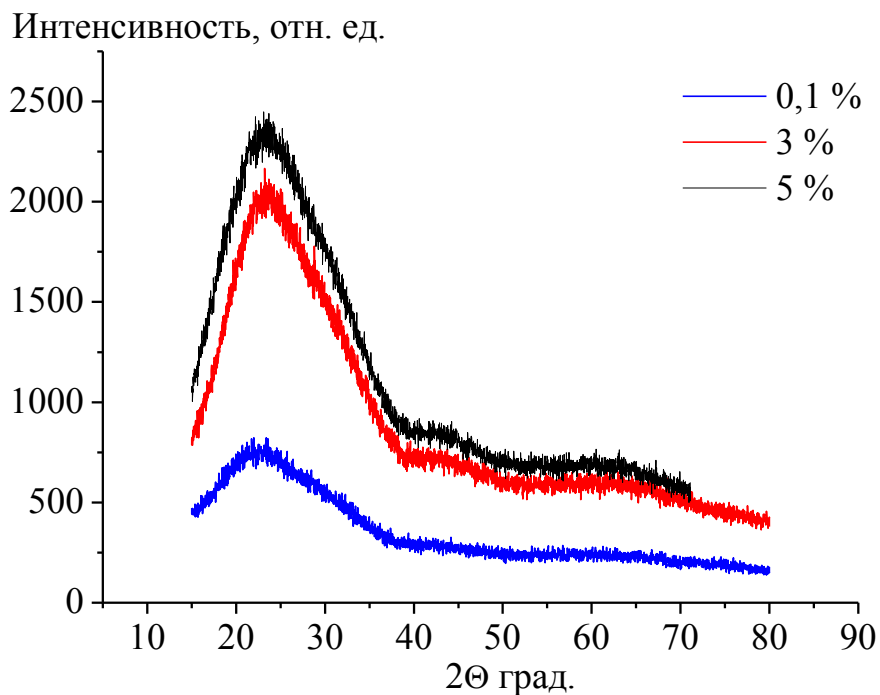


Рис. 1. Дифрактограммы НП  $SiO_2 - MnO_2$ .

По термограммам зафиксирован прирост массы до 50 % в диапазоне температур от 40 до  $1400^\circ C$ , что может быть связано с окислением восстановленного при испарении кремния (см. рис. 2 а).

В Таблице 1 приведены результаты измерения текстурных свойств и удельной поверхности образцов. Видно, что с ростом концентрации допанта удельная поверхность образцов монотонно увеличивалась. Полученные НП обладают высокой пористостью [9], объем пор достигает  $0,88 \text{ см}^3/\text{г}$  при диаметре пор в диапазоне 20–27 нм.

Таблица 1. Текстурные свойства НП  $SiO_2 - MnO_2$ , полученные методом БЭТ

Массовое содержание $MnO_2$ , %	Размер пор, нм	$S_{red}$ , $\text{м}^2/\text{г}$	$V_p$ , $\text{см}^3/\text{г}$
0,1	20,6	75,8	0,36
3	26,4	134,2	0,88
5	20,8	176,4	0,52

Полученные изотермы соответствуют адсорбции типа IV, ассоциирующейся с капиллярной конденсацией в мезопорах, что

характеризуется увеличенной крутизной при повышенном относительном давлении (см. рис. 2 б). Изотермы демонстрируют гистерезис типа С между изотермами адсорбции и десорбции, что свидетельствует о клиновидных порах с открытыми концами. Зависимости вида изотерм от концентрации допанта не наблюдается.

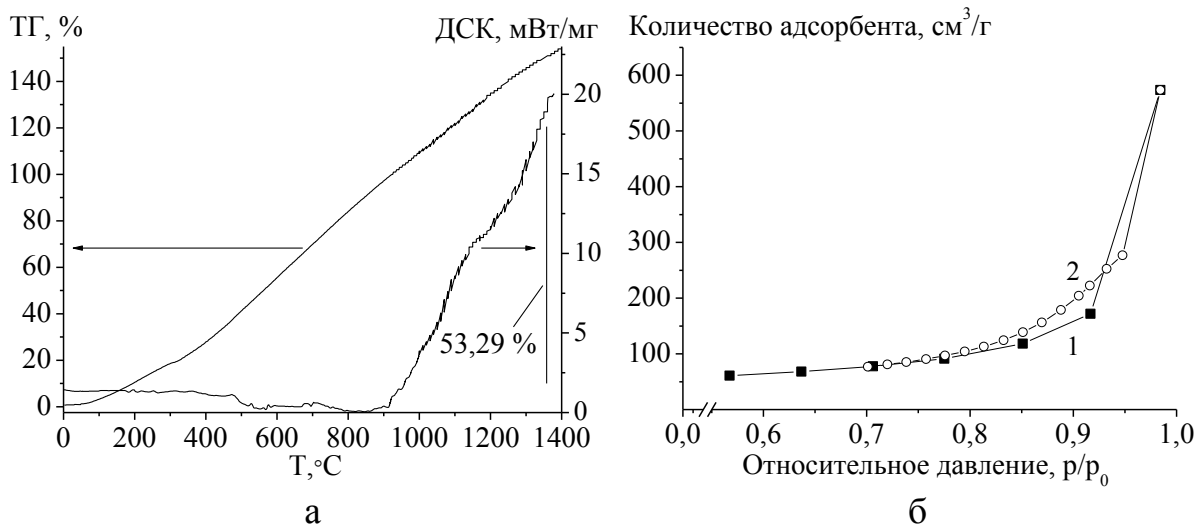


Рис. 2. Типичная кривая нагрева ДСК-ТГ НП (а), изотерма адсорбции (кривая 1)/десорбции (кривая 2) образца НП  $\text{SiO}_2 - 3\% \text{MnO}_2$  (б).

Взаимодействие лекарственного вещества и НП при инкапсуляции носит поверхностный характер. Объем пор  $V_p$  и удельная поверхность  $S_{red}$  являются одними из определяющих характеристик грузочной способности НП в качестве системы доставки [10], поэтому для дальнейших экспериментов использовался образец с концентрацией допанта 3 %, имеющий максимальные размер и объем пор.

Помимо возможности загрузки большого объема лекарственного вещества в НП к потенциальным системам адресной доставки предъявляется требование возможности доставки до целевой области в организме человека. Такая возможность существует при использовании магнитных НП.

Из кривых намагничивания (см. рис. 3) следует, что все НП  $\text{SiO}_2 - \text{MnO}_2$  обладают ферромагнитными свойствами [11]. При увеличении концентрации допанта диоксида марганца наблюдали усиление ферромагнитного отклика, что могло быть вызвано возрастанием дефектности структуры.

Благодаря наличию магнитных свойств НП  $\text{SiO}_2 - \text{MnO}_2$ , одним из возможных способов доставки лекарственного вещества является использование экзогенного стимула – внешнего высокоградиентного

магнитного поля.

В результате экспериментов по цитотоксичности рассчитанный индекс цитотоксичности суспензий НП составил 40 % (контроль 36 %), следовательно, можно сделать вывод о низком цитотоксическом воздействии суспензий даже с высокой концентрацией (500 мкг/мл) НП  $\text{SiO}_2 - 3\% \text{MnO}_2$  на клеточную культуру.

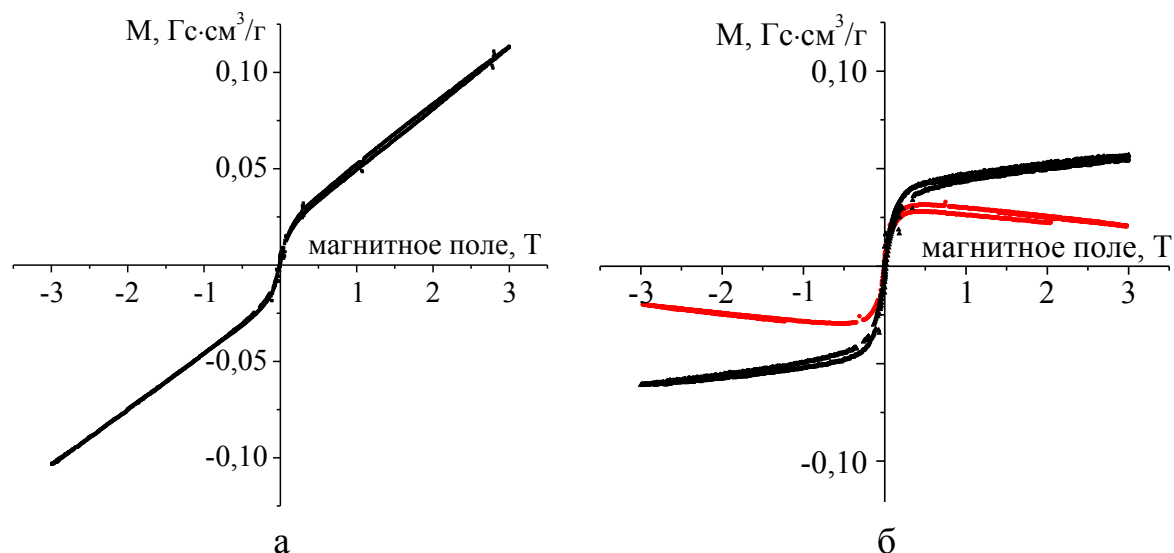


Рис. 3. Кривые намагничивания в магнитном поле  $\pm 3T$  НП  $\text{SiO}_2$ , допированных: а) 0,1 %  $\text{MnO}_2$ , б) 3 % (красная кривая) и 5 %  $\text{MnO}_2$  (черная кривая).

Спектрофотометрическим методом было доказано качественное взаимодействие лекарственного вещества «Амоксициллин» с НП, что может быть обусловлено как поверхностным взаимодействием, так и внедрением в мезопоры НП. Для дальнейших исследований необходимо оценить именно объем инкапсулированного лекарственного вещества и определить способ высвобождения его из мезопор при достижении целевой области.

Таким образом, аморфные мезопористые НП  $\text{SiO}_2 - \text{MnO}_2$ , полученные импульсным электронным испарением, обладающие высокой пористостью, ферромагнитными свойствами и низкой цитотоксичностью, являются перспективными материалами для разработки системы адресной доставки лекарств в биомедицине.

Авторы благодарят м.н.с. Т.М. Демину Института электрофизики УрО РАН за измерение теплофизических и текстурных свойств НП, сотрудников Института металлургии УрО РАН, к.ф.м.н Упорова С.А. за измерение магнитных характеристик, к.х.н. Пряничникова С.В. за РФА анализ.

*Работа выполнена в рамках темы государственного задания № 0389-2014-0005 и при частичной поддержке РФФИ (грант № 15-08-01381).*

### **Библиографический список:**

1. **Ito, A.** Medical application of functionalized magnetic nanoparticles / A. Ito, M. Shinkai, H. Honda, T. Kobayashi // Journal Of Bioscience And Bioengineering. – 2005. – V. 100. – I. 1. – С. 1-11.
2. **Guillet-Nicolas, R.** Manganese-impregnated mesoporous silica nanoparticles for signal enhancement in MRI cell labelling studies / R. Guillet-Nicolas, M. Laprise-Pelletier, M.M. Nair et al. // Nanoscale. – 2013. – V. 5. – I. 23. – P. 11499-11511.
3. **Arruebo, M.** Magnetic nanoparticles for drug delivery / M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. Ricardo Ibarra, J. Santamaría // Nanotoday. – 2017. – V. 2. – I. 3. – P. 22-32.
4. **Song, Y.** Mesoporous silica nanoparticles for stimuli - responsive controlled drug delivery: advances, challenges, and outlook / Y. Song, Y. Li, Q. Xu, Z. Liu // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – V. 12. – P. 87-110.
5. **Соковнин, С.Ю.** Применение импульсного электронного пучка для получения нанопорошков некоторых оксидов металлов / С.Ю. Соковнин, В.Г. Ильвес. – Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2011. – 318 с.
6. **Sokovnin, S.** Production of nanopowders using pulsed electron beam / S.Yu. Sokovnin, V.G. Il'ves // Ferroelectrics. – 2012. – V. 436. – I. 1. – P. 101-107.
7. Реактивы. Марганца (IV) окись. Технические условия: ГОСТ 4470-79. – Взамен ГОСТ 4470-70; введ. 01.01.1980.
8. **Черкасова, Е.И.** Работа с культурами клеток: учебно-методическое пособие / Е.И. Черкасова, А.А. Брилкина; под общ. ред. И.М. Швеца. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегородского ун-та, 2015. – 57 с.
9. **Злыгостева, О.А.** Перспективы применения мезопористого диоксида кремния, допированного диоксидом марганца, в медико-фармацевтической сфере / О.А. Злыгостева, С.Ю. Соковнин // Проблемы спектроскопии и спектрометрии: сборник статей. – Екатеринбург: Изд-во УрФУ, 2017. – Вып. 37. – С. 28-32.
10. **Lee, J.** A review on current nanomaterials and their drug conjugate for targeted breast cancer treatment / J. Lee, L. S. Yazan, C.A.C. Abdullah // International Journal of Nanomedicine. – 2017. – V. 12. – P. 2373-2384.
11. **Ильвес, В.Г.** Свойства аморфного нанопорошка диоксида кремния, полученного импульсным электронным испарением / В.Г. Ильвес, М.Г. Зуев, С.Ю. Соковнин, А.М. Мурзакаев // Физика твердого тела. – 2015. – Т. 57. – Вып. 12. – С. 2439-2445.