ISSN 2079-1704. Хімія, фізика та технологія поверхні. 2015. Т. 6. № 3. С. 326-335

УДК 539.211 : 544.723+54.31 doi: 10.15407/hftp06.03.326

Є.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановська, С.П. Туранська, П.П. Горбик

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НАНОКОМПОЗИТІВ Fe_3O_4/ГІДРОКСОАПАТИТ/ПАМІДРОНОВА КИСЛОТА/ ДІЕТИЛЕНТРИАМІННПЕНТАОЦТОВА КИСЛОТА/Gd^{3+}

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

Відпрацьована методика синтезу нового Gd-вмісного магніточутливого нанокомпозиту на основі однодоменного магнетиту: Fe_3O_4/гідроксоапатит (ГА)/памідронова кислота (ПК)/ діетилентриамінпентаоцтова кислота (ДТПК)/гадоліній (ДТПК-Gd) (Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}). Методами ІЧ спектроскопії, рентгенофазового аналізу та ЯМР спектроскопії вивчено його склад та структуру. Синтезовані нанокомпозити можуть бути використані в медицині і біології, зокрема, в нейтронозахопній терапії, з функціями новітніх комплексних лікарських засобів радіотерапевтичної та діагностичної дії, цільової доставки в органи-мішені, накопичення та утримування за допомогою зовнішнього магнітного поля.

***Ключові слова**: наночастинки магнетиту, гадоліній, діетилентриамінпентаоцтова кислота, памідронова кислота, нейтронозахопна терапія*

ВСТУП

Перспективним напрямком розвитку сучасної терапії онкологічних захворювань є реалізація концепції хімічного конструювання магніточутливих нанокомпозитів з багаторівневою ієрархічною архітектурою та функціями медико-біологічних нанороботів (розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільова доставка лікарських препаратів до клітин та органів-мішеней і депонування; комплексна хіміо- та імуно-терапія радіаційними, нейтронозахопними, гіпертермічними методами та діагностика в режимі реального часу; адсорбція рештків клітинного розкладу та їх видалення з організму за допомогою зовнішнього магнітного поля), яка на сьогодні отримала наукове обґрунтування та експериментальне підтвердження [1–11].

Використання вказаних нанокомпозитів у нейтронозахопній терапії (НЗТ) пов'язане з доставкою в клітини пухлин ізотопів з великим перерізом захоплювання теплових нейтронів, наприклад, ^{10}B, ^{157}Gd [12]. Ізотопу гадолінію ^{157}Gd властиве найвище серед стабільних хімічних елементів значення перерізу захоплення теплових нейтронів – 255000 барн. Внаслідок взаємодії їх ядер з тепловими нейтронами відбувається утворення γ-квантів і електронів внутрішньої конверсії (індукована радіація), які створюють цитоксичний ефект, що приводить до загибелі клітин пухлини. Крім того, залізо- та гадолінійвмісні нанокомпозити використовують для медичної діагностичної візуалізації методами магніторезонансної томографії (МРТ) в режимах T_1/T_2 реального часу. Так, авторами [13] синтезовано частинки магнетиту інкорпоровані в мікросфери альбуміну розміром 1–5 мікрон. Вивчено біорозподіл та вплив на релаксацію протонів у МРТ.

Щоб запобігти токсичному впливу Gd на організм пацієнтів, його необхідно використовувати у зв'язаному стані, наприклад, утворенням координаційних сполук, зокрема, у комплексах з діетилентриамінпентаоцтовою кислотою (ДТПК) [14]. Вперше про синтез комплексу ДТКП-Gd повідомляється авторами [15], де вказується можливість його використання в МРТ завдяки високому парамагнетизму гадолінію. В роботі вивчено фармакокінетику та токсичність метилглумінової солі такого комплексу. Мічені йонами гадолінію нанорозмірні частинки магнетиту були отримані авторами [16], модифікуванням поверхні дофаміном та комплексотвірними групами. Автори [17] інкапсулювали

© Є.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановська, С.П. Туранська, П.П. Горбик, 2015

наночастинки магнетиту в червоні кров'яні тільця (еритроцити), що дозволяє продовжити циркуляцію наночастинок в крові, зменшуючи ймовірність їх знешкодження системою лімфоцитів-макрофагів. В літературі зустрічаються повідомлення про отримані методом співосадження колоїдні композити магнетит/гідроксоапатит з високою стабільністю [18]. Частинки ГА мали субмікронний розмір, в них були інкорпоровані частинки магнетиту розміром 5 нм.

Таким чином створення перспективних нанокомпозитів, формування навколо магніточутливих носіїв щільних оболонкових структур з високою біосумісністю та ефективним комплексоутворенням з іонами гадолінію є актуальним завданням як з наукової, так і практичної точок зору.

Мета роботи – хімічне конструювання магніточутливого нанокомпозиту з оболонковою структурою в послідовності Fe_3O_4 → гідроксоапатит (ГА) → памідронова кислота (ПК) → діетилентриамінпентаоцтова кислота (ДТПК) → Gd^{3+}, перспективного для використання в нейтронозахопній терапії. Нанокомпозити з вказаним порядком організації наноархітектури можуть бути синтезовані методом поверхневої збірки, характеризуватись покращеною біосумісністю та виконувати функції цільової доставки лікарських препаратів до органів-мішеней і депонування за допомогою зовнішнього магнітного поля, комплексної терапії нейтронозахопними та гіпертермічними методами і МРТ-діагностики в бімодальному T_1/T_2 режимі реального часу.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Синтез магніточутливого нанорозмірного носія. Вибір нанорозмірного магнетиту як магніточутливого носія лікарських препаратів та вихідного матеріалу для побудови поліфункціонального нанокомпозиту обумовлено його унікальними фізико-хімічними властивостями, прийнятною біосумісністю, накопиченим досвідом у галузі модифікування поверхні, можливостями керування рухом наночастинок в біологічних середовищах за допомогою зовнішнього магнітного поля, застосування на стадії вилучення з організму методу магнітної сепарації тощо.

Синтез магніточутливого носія – нанорозмірного магнетиту здійснювали рідинно-фазовим методом [14]. Рентгенофазовим аналізом (дифрактометр ДРОН-4-07, випромінювання Cu-аноду, Ni-фільтр, відбиті промені, фокусування за Брегом-Брентано) встановлено фазу Fe_3O_4. Середній розмір кристалітів Fe_3O_4 визначали за розширенням найбільш інтенсивної лінії (311) по відношенню до інструментальної за рівнянням Шерера з використанням методу апроксимації її профілю та урахуванням дублетності (автоматизована методика). Розмір наночастинок Fe_3O_4 складав від 3 до 24 нм при середніх значеннях 7–10 нм. Вони мають однодоменну структуру і характеризуються практично нульовою залишковою намагніченістю (M_r). До особливостей однодоменного стану магнітних частинок можна віднести однорідність намагніченості при будь-яких значеннях і напрямках поля H, можливість існування не лише у твердотільних феро- і ферімагнітних сплавах і сполуках, але також в рідинах (суспензіях), які отримують диспергуванням відповідних однодоменних частинок в рідких середовищах. Для намагнічування до насичення зразків суспензій однодоменних феромагнітних частинок, розподілених в діамагнітних матрицях, потрібні поля значно меншої напруженості, ніж у випадку багатодоменних. Створення в таких системах магнітної текстури, при якій осі легкого намагнічення частинок орієнтовані в одному напрямку (вісь текстури), приводить до збільшення намагніченості і коерцитивної сили.

Більш детально магнітні властивості однодоменного магнетиту наведені в [19].

Дослідженнями висушених зразків методами атомної та магнітної силової мікроскопії встановлено, що наночастинки магнетиту утворюють агрегати, розмір яких досягає 500 нм, наявності немагнітних фаз не виявлено. Питома поверхня магнетиту, визначена за тепловою десорбцією аргону, становила S = 90–180 м^2/г.

Модифікування поверхні магнетиту гідроксоапатитом. Гідроксоапатиту (ГА) притаманна висока біологічна сумісність, завдяки чому він став необхідним компонентом при створенні медико-біологічних матеріалів широкого функціонального призначення. Нанокапсулювання нанорозмірного магнетиту

гідроксоапатитом та отримання наноструктур Fe_3O_4/ГА здійснювали золь-гель методом [20, 21].

Методами рентгенівської фотоелектронної спектроскопії встановлено, що молярне співвідношення Ca:P в покриттях близьке до стехіометричного для ГА і знаходиться в межах 1.67:1.75 (визначено за співвідношенням площ Fe2*p*-/Fe3*p* – ліній). Товщина шару гідроксоапатиту на поверхні наночастинок магнетиту, оцінена за приростом маси нанокомпозиту, становила ~ 4 нм.

Інфрачервоні Фур'є-спектри зразків реєстрували на спектрометрі Nicolet NEXUS FTIR з використанням приставки дифузного відбиття SMART Collector в діапазоні 400–4000 $см^{-1}$ (роздільна здатність 8 $см^{-1}$).

Синтез наноструктур магнетит/гідроксоапатит/памідронова кислота. Наступним етапом створення нанокомпозитів був синтез на поверхні структур Fe_3O_4/ГА покриття з похідних памідронової кислоти (амінобісфосфонату). Бісфосфонати відомі високою біосумісністю, селективним зв'язуванням з поверхнею ГА та наявністю вільних «якірних» груп, придатних до подальшої функціоналізації [22–24]. Отже, синтез покриття з похідних амінобісфосфонату на поверхні наноструктур Fe_3O_4/ГА, наприклад памідронової кислоти, та отримання нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК, приведе до покращення біосумісності структури, функціоналізації поверхні аміногрупами і, як наслідок, підвищить її реакційну здатність та надасть спейсерних властивостей для наступного модифікування діетилентриамінпентаоцтовою кислотою та зв'язування з нею іонів гадолінію шляхом утворення міцних і стабільних (lgK = 22–23) комплексів.

Для отримання ПК було синтезовано памідронат натрію (ПАМ-Na). Синтез здійснювали наступним чином. В тригорлий реактор об'ємом 250 мл, обладнаний механічною мішалкою, термо-парою та прикрапувальною лійкою, поміщали 4-амінобутанову кислоту (10 г, 0.19 моль), фосфорну кислоту (8 г, 0.19 моль) та метансульфонову кислоту (40 мл). Отриману суміш нагрівали до 65 °С, прикрапували PCl_3 (17.5 мл, 0.4 моль) протягом 20 хв. Потім реакційну суміш витримували при 65 °С протягом 20 год. Отриманий прозорий безбарвний розчин охолоджували до 25 °С та вилили в 100 мл охолодженої до 0 °С води (при енергійному перемішуванні). До отриманого розчину доливали ще 50 мл води та кип'ятили протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, доводили до pH = 4.3 за допомогою 50-% р-ру NaOH. Отриману суспензію поміщали в холодильник на 2 год за температури 5 °С. Продукт фільтрували та промивали холодною дистильованою водою та 95 % етиловим спиртом; висушували у вакуумі при 40 °С. В результаті отримували 1.96 г памідронату натрію. Процесу синтезу памідронату натрію відповідає схема:

$$C_3H_7O_2N + 2\ PCl_3 + 8\ NaOH = \\ = Na_2C_3H_9P_2O_7N + 6\ NaCl + 3\ H_2O$$

Для ідентифікування ПАМ-Na було вивчено ІЧ- та ЯМР-спектри (^1H та ^{13}C) отриманого продукту (рис. 1).

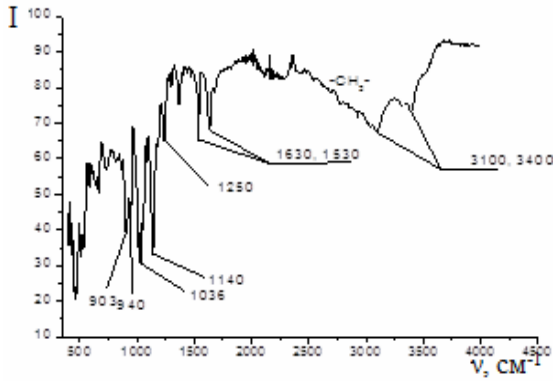


Рис. 1. ІЧ-Фур'є спектр памідронату натрію

Смуги в діапазоні 900–1200 $см^{-1}$ відповідають коливанням зв'язків C–P, P–O, C–O та P=O. Смуги 3000–3400 $см^{-1}$ можна віднести до коливань валентних зв'язків C–H, O–H та N–H, 1500–1650 $см^{-1}$ – деформаційних коливань зв'язків N–H. Смуги при 1630, 1437, 1250 належать коливанням (P=O), 1140 $см^{-1}$ (P–O–C), 810, 720 $см^{-1}$ (P–C).

На спектрах ^1H ЯМР були присутні два сигнали: 2.1 та 3.2 м.ч. протонів ядер атомів вуглецю 1 та 2 відповідно. На спектрі ^{13}C спостерігались 3 сигнали – 30, 38 та 74 м.ч., які відповідають ядрам атомів вуглецю 3, 2 та 1 відповідно.

Модифікування нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА памідроновою кислотою. Наступним стадією було покриття поверхні частинки Fe_3O_4/ГА памідроновою кислотою. До 3.4 г нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА додавали розчин 0.4 г памідронату натрію в 100 мл води. Отриману суспензію перемішували протягом

1 год. Промивали 3 рази дистильованою водою та висушували. В результаті отримували нанокомпозит Fe_3O_4/ГА/ПК. Схематично модель поверхні гідроксоапатиту, модифікованого памідроновою кислотою представлено на (рис. 2). Видно, що адсорбція памідронату на поверхні гідроксоапатиту відбувається за рахунок утворення водневих зв'язків між протонами аміногруп і гідроксильних груп на поверхні та координування атома кальцію і фосфатних груп. Тому для памідронату спостерігається висока спорідненість і міцний зв'язок з поверхнею гідроксоапатиту. Отже, отриманий композит Fe_3O_4/ГА/ПК може бути надійною основою для подальшого закріплення до ПК необхідних лігандів.

Як видно з рис. 3, смуга поглинання (СП) 1455 $см^{-1}$ свідчить про наявність валентних коливань груп CO_3^{2-} в структурі гідроксоапатиту. СП в області 1045 $см^{-1}$ належить коливанням груп PO_4^{3-} і HPO_4^{2-} структури гідроксоапатиту. СП в області 800–400 $см^{-1}$ обумовлені деформаційними коливаннями тетраедрів PO_4^{3-}.

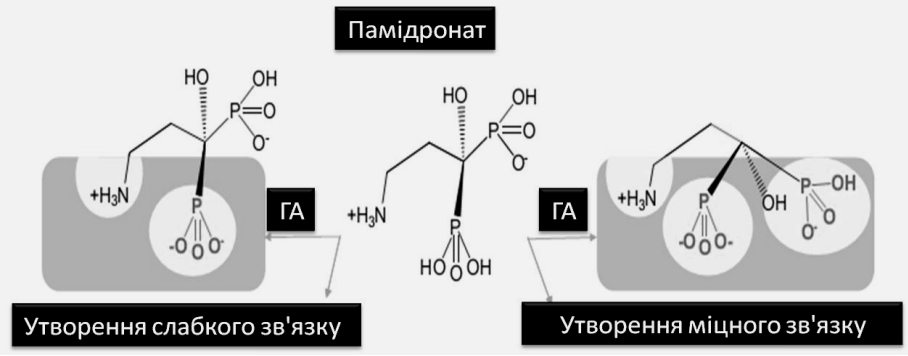


Рис. 2. Модель поверхні гідроксоапатиту, модифікованого памідроновою кислотою

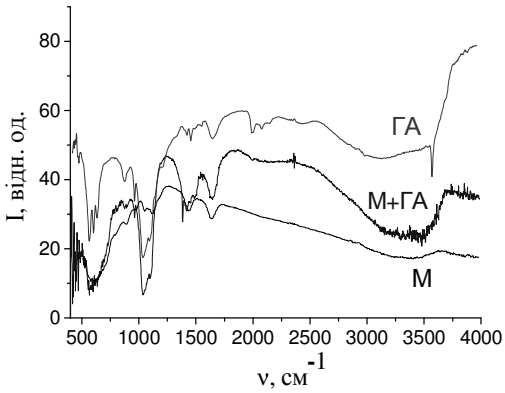


Рис. 3. ІЧ Фур'є-спектри вихідного магнетиту (М), гідроксіапатиту (ГА) і нанокомпозиту магнетит/гідроксіапатит (М+ГА)

З рис. 4 видно, що порівняно зі спектром Fe_3O_4/ГА спостерігається зсув смуги поглинання у високочастотній області, який можна пояснити наявністю додаткових зв'язків О–Н в структурі памідронової кислоти. Також з'являється смуга поглинання при 3210 $см^{-1}$, яка пояснюється утворенням водневих зв'язків між аміногрупою памідронату та гідроксильною групою гідроксоапатиту. Зберігається смуга поглинання при 1630 $см^{-1}$, яку можна віднести до деформаційних коливань зв'язків N–H памідронату.

Таким чином, наведені дані свідчать про утворення нанокомпозитів магнетит/гідроксоапатит/памідронова кислота (структура Fe_3O_4/ГА/ПК).

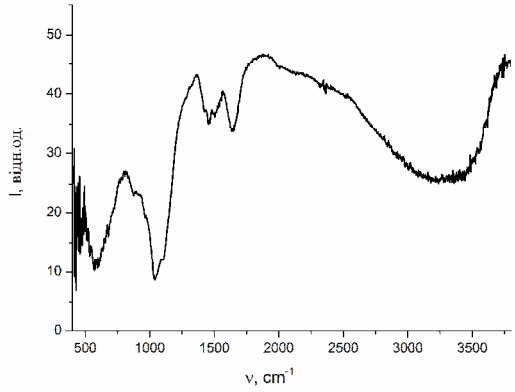


Рис. 4. ІЧ Фур'є-спектр нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК

Синтез наноструктур Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК. Для приєднання діетилтриамінпентаоцтової кислоти до поверхні нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК необхідно було виготовити її ангідрид (ДТПК-А).

Синтез біс-ангідриду діетилтриамінпентаоцтової кислоти (ДТПК-А). Для синтезу ДТПК-А 5 г. ДТПК марки «х.ч.» (0.0125 моль) диспергували в 6.8 г піридину марки «х.ч.» (0.086 моль), додавали 6.4 г оцтового ангідриду марки «х.ч.» (0.063 моль) і нагрівали до 65 °С та витримували при даній температурі протягом 6 год. Розчин набував жовтого кольору та з часом ставав коричневим. Випадав коричневий осад, який відфільтровували, промивали ацетонітрилом та діетиловим ефіром. Отримували продукт – 3 г коричневого порошку, для якого $T_{пл}$ = 178 °С. Мольне співвідношення ДТПК: Ру: Ac_2O = 1:6.8:5.

Для ідентифікації ДТПК-А було проведено дослідження синтезованого продукту методом ІЧ-спектроскопії (рис. 5). Зміщення смуги поглинання карбонільної групи в спектрі з 1730 до 1636 $см^{-1}$ підтверджує утворення ангідриду. Смуга поглинання в проміжку 3017–2900 $см^{-1}$ відповідає коливанням зв'язків С–Н. Смуга поглинання в діапазоні 3300–3800 $см^{-1}$ пов'язана з фізично адсорбованими молекулами води.

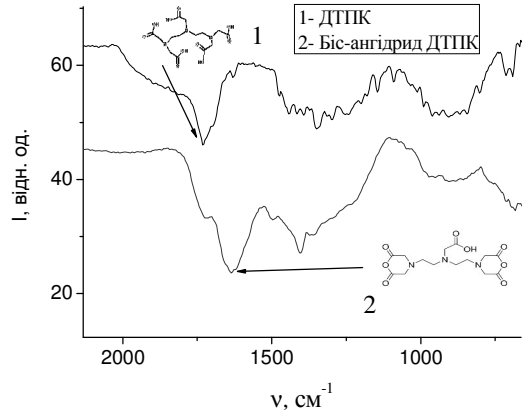


Рис. 5. ІЧ Фур'є-спектр ДТПК (1) та ДТПК-А (2)

Приєднання ДТПК-А до нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК. Для приєднання ДТПК-А до поверхні нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК в суспензії до 1 г його в 25 мл диметилформаміду (ДМФ) додавали 0.3 г біс-ангідриду ДТПК. Перемішували протягом 6 год при температурі 60 °С. Отриманий розчин фільтрували, промивали ацетонітрилом, етиловим спиртом, водою до безбарвного кольору. Висушували при 95 °С протягом 3 год. В результаті отримали 1.1 г нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК-А.

Перетворення Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК-А в Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК. Для перетворення Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК-А в Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК нанокомпозит кип'ятили у дистильованій воді протягом 3 год для повного гідролізу всіх ангідридних груп. Після цього розчин фільтрували та висушували. Підтвердження утворення саме нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК здійснювали методом ІЧ-спектроскопії (рис. 6).

На рис. 6 спостерігається смуга поглинання при 1630 $см^{-1}$, яка відповідає карбонільній групі, а поглинання в діапазоні 1380–1420 $см^{-1}$ пов'язане з деформаційним коливанням груп О–Н карбоксильного залишку, що підтверджує утворення структури ДТПК.

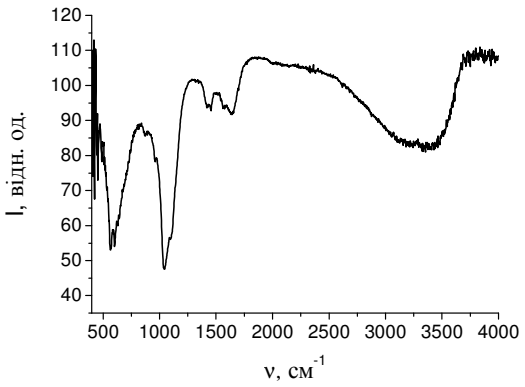


Рис. 6. ІЧ Фур'є-спектр нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК

Адсорбція гадолінію (комплексоутворення). Заключний етап синтезу нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+} зводився до адсорбції гадолінію з водного розчину нітрату гадолінію(III) марки «х.ч.» та утворення координаційних комплексів Gd^{3+} (координаційне число гадолінію 9) з карбоксильними групами та нітрогеном залишку ДТПК (рис. 7). Варто зазначити, що у звичайному комплексі ДТПК-Gd аніон $ДТПК^{5-}$ зв'язується з Gd^{3+} п'ятьма атомами кисню карбоксильних груп та трьома нітрогенами аміногруп, дев'яте координаційне місце займає вода [25]. У випадку нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+} одна карбоксильна

група приймає участь в утворенням амідного зв'язку, тому ми вважаємо, що залишок ДТПК займає 7 координаційних місць, інші 2 – вода.

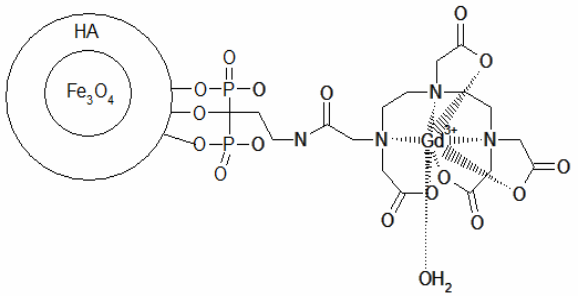


Рис. 7. Схема нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}

Підтвердження утворення комплексів гадолінію в структурі нанокомпозитів Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+} отримано методом ІЧ-спектроскопії (рис. 8). Наявний зсув смуги поглинання карбоксильних груп (з 1630 до 1608 $см^{-1}$), свідчить про утворення комплексу гадолінію в структурі нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}.

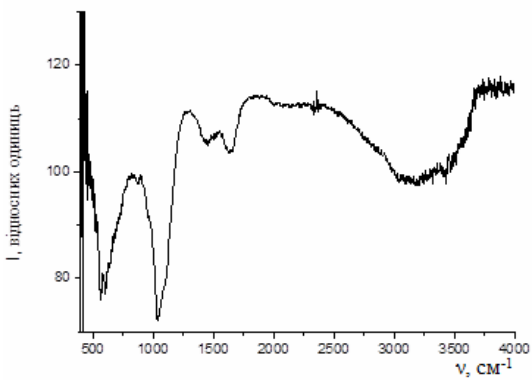
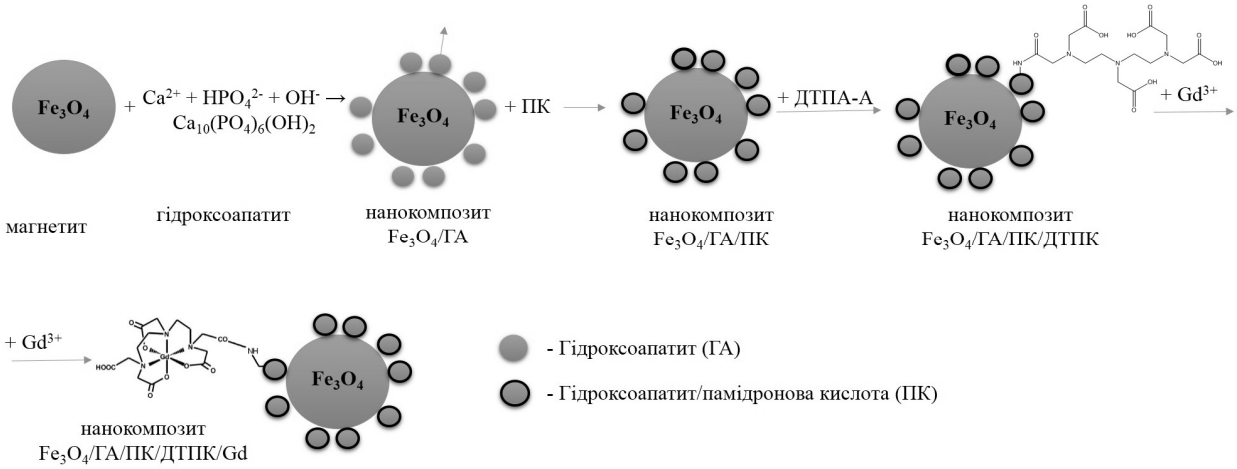


Рис. 8. ІЧ Фур'є-спектр нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}

Загалом схему утворення нанокомпозиту можна представити наступним чином:



Дослідження біосумісності нанокомпозиту. Дослідження біосумісності нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+} оцінювали за його впливом на життєздатність клітин хлібопекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. ЇЇ визначали цитохімічним методом [26]. Для досліджень використовували суспензії, у яких об'єм води складав 7 мл, наважка дріжджів становила 0.5 г, нанокомпозиту – 30 мг. Величину наважок розраховували за умови рівності значень площ поверхні клітин дріжджів і нанокомпозиту Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}. Суспензію витримували протягом 5 діб при кімнатній температурі. Експериментальні результати свідчать про високу біосумісність клітин дріжджів з нанокомпозитом Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}. Після 5 діб витримки життєздатність дріжджів у дослідних суспензіях знаходилась на рівні 98 %.

ВИСНОВКИ

Методом поверхневої збірки синтезовано новий нанокомпозит магнетит/гідроксоапатит/памідронова кислота/діетилтриамінпентаоцтова кислота/гадоліній$^{3+}$. Комплексом фізико-хімічних методів досліджено структуру нанокомпозиту на всіх стадіях його синтезу. Отриманий нанокомпозит може бути

перспективним для використання в методах нейтронозахватної терапії, мультимодальної МРТ-діагностики та у їх комбінаціях як засіб для цільової доставки в органи-мішені, накопичення та утримування в організмі за допомогою зовнішнього магнітного поля.

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

Синтез и свойства нанокомпозитов Fe_3O_4/гидроксиапатит/памидроновая кислота/диэтилентриаминпентауксусная кислота/Gd^{3+}

Е.В. Пилипчук, Ю.О. Зубчук, А.Л. Петрановская, С.П. Туранская, П.П. Горбик

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

Отработана методика синтеза нового Gd-содержащего магниточувствительного нанокомпозита на основе однодоменного магнетита: Fe_3O_4/гидроксиапатит (ГА)/памидроновая кислота (ПК)/диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПК)/гадолиний (ДТПК-Gd) (Fe_3O_4/ГА/ПК/ДТПК/Gd^{3+}). Методами ИК Фурье-спектроскопии, рентгенофазового анализа и ЯМР изучен состав и структура нанокомпозита. Синтезированные нанокомпозиты могут быть использованы в медицине и биологии, в частности, в нейтронозахватной терапии, с функциями новейших комплексных лекарственных средств радиотерапевтического и диагностического действия, целевой доставки в органы – мишени, накопления и удержания с помощью внешнего магнитного поля.

Ключевые слова: *наночастицы магнетита, гадолиний, диэтилентриаминпентауксусная кислота, памидроновая кислота, нейтронозахватная терапия*

Synthesis and properties of Fe_3O_4/hydroxyapatite/pamidronic acid/diethylenetriaminepentaacetic acid/Gd^{3+} nanocomposites

Ie.V. Pylypchuk, Yu.O.Zubchuk, A.L. Petranovskaya, S.P. Turanska, P.P. Gorbyk

Chuiko Institute of Surface Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine
17 General Naumov Str., Kyiv, 03164, Ukraine, y.zubchuk@ukr.net

The novel Gd- containing magnetically sensitive nanocomposites were synthesized using the single-domain magnetite (Fe_3O_4), hydroxyapatite (HA), pamidronic acid (PA), diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), gadolinium. We attached constituents sequentially to the surface of the compound that was synthesized in the previous reaction. Finally we synthesized nanocomposite Fe_3O_4/hydroxyapatite (HA)/ pamidronic acid (PA)/diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)/gadolinium (Gd). Composition and structure of the nanocomposites were studied by FTIR spectroscopy, XRD and NMR. The synthesized nanocomposites can be used in medicine and biology, particularly in neutron capture therapy. They can serve as a multifunctional radio therapeutic drugs and diagnostic tools for targeted delivery, accumulation and retention of an external magnetic field.

Keywords: *magnetite nanoparticles, gadolinium, diethylenetriaminepentaacetic acid, pamidronic acid, neutron capture therapy*

ЛІТЕРАТУРА

1. *Roco M.C., Williams R.S., Alivisatos P.* Nanotechnology research directions. Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade. – Dordrecht: Kluw. acad. publ. – 2002. – 171 p.
2. *Levy L., Sahoo Y., Kim K.-S., J. Bergey E.* Nanochemistry: Synthesis and Characterization of Multifunctional Nanoclinics for Biological Applications // Chemical Materials. – 2002. – V. 14. – P. 3715–3721.
3. *Gorbyk P.P., Chekhun V.F.* Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology // Functional materials. – 2012. – V. 19, N 2. – P. 145–156.
4. *Горбик П.П., Шпак А.П.* (ред.) Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур. В 2 т. - Киев: Наукова думка. – 2007. – 866 с.
5. *Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Petranovska A.L. et al.* Chemical Construction of Polyfunctional Nanocomposites and Nanorobots for Medico-biological Applications // Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics, Chemistry, and Applications. – Nederlands: Springer. – 2009. – P. 63–78.
6. *Горбик П.П., Чехун В.Ф., Шпак А.П.* Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных нанокомпозитов и нанороботов // Наноструктурные материалы – получение, свойства, применение. – Минск: Белорусская наука. – 2009. – С. 131–139.
7. *Горбик П.П., Туров В.В.* (под редакцией Шпака А.П., Чехуна В.Ф.). Наноматериалы и нанокомпозиты в медицине, биологии, экологии. – Киев: Наукова думка. – 2011. – 444 с.
8. *Горбик П.П., Горобець С.В., Турелик М.П.* Біофункціоналізація наноматеріалів і нанокомпозитів. – Київ: Національна академія наук України, Український науково - технологічний центр. – Київ: Наукова думка. – 2011. – 294 с.
9. *Горбик П.П., Покутний С.И.* Современные проблемы физики и химии поверхности: Магниточувствительные нанокомпозиты с функциями нанороботов и атомоподобные

REFERENCES

1. Roco M.C., Williams R.S., Alivisatos P. *Nanotechnology Research Directions. Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade.* (Dordrecht: Kluw. Acad. Publ., 2002).
2. Levy L., Sahoo Y., Kim K.-S., Bergey E.J. Nanochemistry: synthesis and characterization of multifunctional nanoclinics for biological applications. *Chem. Mater*. 2002. **14**(9): 3715.
3. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology. *Functional materials*. 2012. **19**(2): 145.
4. Shpak A.P., Gorbyk P.P. (ed.) *Physical Chemistry of Nanomaterials and Supramolecular Structures.* (Kyiv: Naukova Dumka, 2007) [in Russian].
5. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Petranovska A.L., Abramov N.V., Usov D.G., Storozhuk L.P., Turanska S.P., Turelyk M.P., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Shpak A.P., Korduban O.M. Chemical Construction of Polyfunctional Nanocomposites and Nanorobots for Medico-biological Applications. In: *Nanomaterials and Supramolecular Structures: Physics, Chemistry, and Applications.* (Springer Nederlands, 2009).
6. Gorbyk P.P., Chekhun V.F., Shpak A.P. In: *Nanostructure materials: Preparation, Properties, Applications* (Minsk: Belarus. navuka, 2009) [in Russian].
7. Gorbyk P.P., Turov V.V. *Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology.* (Kyiv: Naukova Dumka, 2011) [in Russian].
8. Gorbyk P.P., Gorobets S.V., Turelyk M.P. *Biofunctionalisation of Nanomaterials and Nanocomposites.* (Kyiv: Naukova Dumka, 2007) [in Ukrainian].
9. Gorbyk P.P., Pokutnyi S.I. *Contemporary Issues of Physics and Chemistry of Surface* (Palmarium Acad. Publ., 2013).

наноструктуры. – Монография. – Palmarium Academic Publishing. – 2013. – 212 с.

10. *Горбик П.П., Турелик М.П., Горобець С.В. та ін.* Біофункціоналізовані наноматеріали і нанокомпозити: наукові основи та напрями застосування. – Київ: навчальний посібник (електронне видання НМУ № Е 12/13-090). Київ: НТТУ (КПІ). – 2013. – 480 с.
11. *Горбик П.П.* Нанокомпозити з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 323–436.
12. *Туранская С.П., Турелик М.П., Петрановская А.Л.* Нанокомпозиты в нейтронзахватной терапии // Сб. Поверхность. – 2010. – вып. 2 (17). – С. 355–374.
13. *Widder D.J., Greif W.L., Widder K.J. et al.* Magnetite albumin microspheres: a new MR contrast material // Am. J. Roentgenol. – 1987. – V. 148. – P. 399.
14. *Пилипчук Е.В., Петрановская А.Л., Горбик П.П.* Синтез и свойства нанокомпозитов на основе магнетита, модифицированного диэтилентриаминпентауксусной кислотой // Наноструктурное материаловедение. – 2012. – № 3. – С. 47–48.
15. *Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E.* Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. // Am. J. Roentgenol. –1984. – V. 142. – P. 619–624. doi:10.2214/AJR.07.3549.
16. *Bae K.H., Kim Y.B., Lee Y. et al.* Bioinspired synthesis and characterization of gadolinium-labeled magnetite nanoparticles for dual contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging // Bioconjug. Chem. – 2010. – N 21. – P. 505–512. doi:10.1021/bc900424u.
17. *Brähler M., Georgieva R., Buske N. et al.* Magnetite-loaded carrier erythrocytes as contrast agents for magnetic resonance imaging // Nano Lett. – 2006. – V. 6. – P. 2505–2509. doi:10.1021/nl0618501.J.
18. *Ansar E. B., Ajeesh M., Yokogawa Y. et al.* Synthesis and Characterization of Iron Oxide Embedded Hydroxyapatite Bioceramics // Am. Ceram. Soc. – 2012. – V. 95. – P. 2695–2699.
19. *Камінський О.М., Кусяк Н.В., Петра-*

10. Gorbyk P.P., Turelyk M.P., Gorobets S.V. *Biofunctionalized Nanomaterials and Nanocomposites fundamentals and applications.* (Kyiv: NTUU KPI, 2013) [in Ukrainian].
11. Gorbyk P.P. *Nanosystemy, nanomaterialy, nanotekhnolohiyi (Nanosystems, nanomaterials and nanotechnologies)*. 2013. **11**(2): 323 [in Ukrainian].
12. Turanska S.P., Turelyk M.P., Petranovska A.L., Turov V.V., Gorbyk P.P. Nanocomposites in neutron capture therapy. *Poverkhnost' (Surface)*. 2010. (2): 355 [in Russian].
13. Widder D.J., Greif W.L., Widder K.J., Edelman R.R., Brady T.J. Magnetite albumin microspheres: a new MR contrast material. *Am. J. Roentgenol*. 1987. **148**(2): 399.
14. Pylypchuk E.V., Petranovska A.L., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of nanocomposites based on magnetite modified with DTPA *Nanostrukturnoye materialovedeniye (Nanostructural Material Science).* 2012. **3**: 47. [in Russian].
15. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am. J. Roentgenol.* 1984. **142**(3): 619. doi:10.2214/AJR.07.3549.
16. Bae K.H., Kim Y.B., Lee Y., Hwang J., Park H., Park T.G. Bioinspired synthesis and characterization of gadolinium-labeled magnetite nanoparticles for dual contrast T_1- and T_2-weighted magnetic resonance imaging. *Bioconjug. Chem*. 2010. **21**(3): 505. doi:10.1021/bc900424u.
17. Brähler M., Georgieva R., Buske N., Müller A., Müller S., Pinkernelle J., Teichgräber U., Voigt A., Bäumler H. Magnetite-loaded carrier erythrocytes as contrast agents for magnetic resonance imaging. *Nano Lett*. 2006. **6**(11): 2505. doi:10.1021/nl0618501.J.
18. Ansar E.B., Ajeesh M., Yokogawa Y., Wunderlich W., Varma H. Synthesis and characterization of iron oxide embedded hydroxyapatite bioceramics. *Am. Ceram. Soc*. 2012. **95**(9): 2695.
19. Kaminskiy O.M., Kusyak N.V., Petranovska

новська А.Л. та ін. Адсорбція комплексів цис-дихлородіамінплатини наноструктурами на основі магнетиту // Металлофизика и новейшие технологи. – 2013. – Т. 35, № 3. – С. 389–406.

20. *Горбик П.П., Міщенко В.Н., Петрановська А.Л. та ін.* Синтез нанокомпозитів магнетит/гідроксоапатит та дослідження їх властивостей // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 1273–1281.
21. *Петрановська А.Л., Міщенко В.М., Турелик М.П. та ін.* Особливості процесів іммобілізації імуноглобуліну на поверхні магніточутливого нанокомпозиту магнетит/гідроксоапатит // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 182–186.
22. *Поворознюк В.В.* Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза // Здоров'я України. – 2007. – № 5 (162) – С. 57–58.
23. *Fleish H.* Bisphosphonates in Bone Disease. From the laboratory to the patients. – London: Academic Press, 2000. – 208 p.
24. *Watts NB, Harris S.T., Genant H.K.* Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. – 1990. – V. 323(2). – P. 73–79. doi:10.1097/00006254-199101000-00023.
25. *Dean Sherry A., Caravan P., Lenkinski R.E.* Primer on Gadolinium Chemistry // J. Magnetic Resonance. – 2009. – V. 30. – P. 1240–1248. doi:10.1002/jmri.21966; http://en.wikipedia.org/wiki/Gadopentetic_acid.
26. *Lee S.S. Robinson F.M., Wang H.G.*, Rapid determination of yeast viability // Biotechn. Bioeng. Symp. – 1981. – N 11. – P. 641–649.

A.L., Abramov N.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Adsorption of cis-dichlorodiamineplatinum with magnetite based nanostructures. *Metallofiz. Noveishie Tekhnol.* 2013. **35**(3): 389 [in Ukrainian].

20. Gorbyk P.P., Mishchenko V.N., Petranovska A.L., Demchenko Yu.O., Kordubun O.M., Karbovskiy V.L., Shpak A.P. *Nanosystemy, nanomaterialy, nanotekhnolohiyi (Nanosystems, nanomaterials and nanotechnologies)*. 2008. **6**(4): 1273 [in Russian].
21. Petranovska A.L., Mishchenko V.N., Turelyk M.P., Gun'a G.M., Gorbyk P.P. The features of immunoglobulin immobilization processes on the surface of magnetite/hydroxyapatite magnetosensitive nanocomposite. *Hìm. Fìz. Tehnol. Poverhnì.* 2010. **1**(2): 182.
22. Povoroznyuk V.V. Bis-phosphonates: role of ibandronic acid in therapy of postmenopausal osteoporosis. *Zdorov'ya Ukrayiny* 2007. **5**(162): 57 [in Ukrainian]. http://health-ua.com/article/1681.html.
23. Fleish H. *Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patients.* (London: Academic Press, 2000).
24. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K., Wasnich R.D., Miller P.D., Jackson R.D., Licata A.A., Ross P. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 1990. **323**(2): 73. doi:10.1097/00006254-199101000-00023.
25. Sherry A.D., Caravan P., Lenkinski R.E. Primer on Gadolinium Chemistry. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2009. **30**(6): 1240. doi:10.1002/jmri.21966.
26. Lee S.S. Robinson F.M., Wang H.G. Rapid determination of yeast viability. In: *Proc. Biotechn. Bioeng. Symp*. 1981. **11**: 641.

Надійшла 06.04.2014, прийнята 19.06.2015