

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАНОЧАСТИЦ МАРГАНЦЕВОГО ФЕРРИТА И МАГНЕТИТА В РАЗЛИЧНЫХ БУФЕРНЫХ СИСТЕМАХ

Е. В. Шилова, Е. Д. Скорбач, В. Г. Артюхов, И. А. Колтаков

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 05.09.2018 г.

Аннотация. В настоящее время магнитные наночастицы находят широкое применение в медицине. Материалы на основе оксидов таких металлов, как железо и марганец, являются перспективными в силу сниженной токсичности по сравнению с другими наночастицами. Одной из основных проблем получения наночастиц является сохранение их стабильности и защита от агрегации. В ходе исследований была проведена оценка устойчивости к агрегации магнитных наночастиц на основе оксидов металлов переменной валентности. О стабильности наночастиц марганцевого феррита и магнетита судили по величине ζ -потенциала. В работе использовали натрий-ацетатный буфер (рН 4.0-5.5), натрий-фосфатный буфер (рН 5.5-8.0), трис-глициновый буфер (рН 8.0-9.0) с концентрацией солей 100 ммоль/л. Было установлено, что при значениях рН (4.0-5.5) выявляются низкие значения ζ -потенциала, что свидетельствует о высокой нестабильности системы. Установлены оптимальные условия, при которых наблюдается минимальная агрегация магнитных наночастиц: для марганцевого феррита - трис-глициновый буфер со значениями рН 8.0-8.5, для магнетита - натрий-фосфатный буфер в диапазоне рН 6.5-8.0 и трис-глициновый буфер со значениями рН 8.0-8.5. Полученные результаты расширяют имеющиеся в литературе данные о получении магнитных наночастиц на основе оксидов металлов и могут быть использованы при их синтезе для применения как в диагностике заболеваний, так и в терапии для точного нацеливания лекарственных средств с помощью магнитного поля.

Ключевые слова: Магнитные наночастицы, марганцевый феррит, магнетит, дзета-потенциал

В настоящее время всё большее применение в медицинской практике находят различные наноматериалы. Основными сферами применения магнитных наночастиц являются диагностика и инструменты исследований (биосенсоры, МРТ, маркеры биомолекул, биосепарация и пробоподготовка, исследования молекулярного взаимодействия). Многообещающая область применения магнитных наночастиц – адресное терапевтическое воздействие (целевая доставка терапевтических молекул, управляемая локальная гипертермия опухолей) [1-7].

Важным этапом при их разработке является определение стабильности предполагаемых композиций в различных условиях. Для оптимизации этого исследовательского этапа можно использовать дзета-потенциал вновь создаваемых наночастиц в качестве параметра для проведения экспресс-оценки устойчивости системы [8].

Определение стабильности наночастиц на основе оксидов металлов является определяющей задачей при их синтезе вследствие их достаточно высокой реакционной способности. Поверхность наночастиц может взаимодействовать с различными молекулами, формирующими адсорбционный слой, играющий важную роль в их защите от агрегации [9-17]. Известно, например, что карбоксилаты способны оказывать существенное влияние на рост наночастиц оксида железа и их магнитные свойства [18]. Они могут адсорбироваться на поверхности магнитных наночастиц путем координации через карбоксильный функционал. Для получения стабильных ферритовых магнитных наночастиц могут использоваться также фосфат-ионы, которые имеют форму бидентатного комплекса с прилегающими участками на поверхности оксида железа [19,20]. Таким образом, важную роль в регуляции стабильности коллоидных систем играют природа ионов и их концентрация в растворе.

В связи с этим отдельный интерес представляет изучение стабильности наночастиц марганцевого феррита и магнетита в различных буферных системах на основе ацетат-, фосфат-ионов и трисгидрокси-аминометана, что и явилось целью наших исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подготовка образцов марганцевого феррита осуществлялась следующим образом: в 10 мл дистиллированной воды растворяли 540 мг FeCl_3 и 190 мг MnCl_2 . К 200 мкл полученного раствора добавляли 0.5 М раствор NaOH объёмом 50 мкл. Образцы инкубировали в твердотельном термостате «Биосан» в течение 120 минут при 50°C . Полученные наночастицы осаждали методом центрифугирования при 10 000 об/мин в течение 15 минут на центрифуге Minispin. Надосадочную жидкость удаляли, осадок наночастиц ресуспендировали в 1 мл буфера. В работе использовали натрий-ацетатный буфер (рН 4.0-5.5), натрий-фосфатный буфер (0,1М, рН 5.5-8.0), трис-глициновый буфер (рН 8.0-9.0). Измерение дзета-потенциала производили с помощью анализатора ZetasizerNanoZSP (Malvern, Англия).

Для приготовления наночастиц магнетита в 50 мл дистиллированной воды растворяли хлорид железа (III) и сульфат железа (II) с общей концентрацией солей железа 30 ммоль/л ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}=2:1$). После растворения компонентов добавляли 1% раствор аммиака в соотношении объёмов 2:1. Полученный раствор перемешивали в течение 1 минуты и собирали частицы путём их осаждения в постоянном магнитном поле. Надосадочную жидкость удаляли, а осадок наночастиц ресуспендировали в 1 мл буфера. В работе использовали натрий-ацетатный буфер (рН 4.0-5.5), натрий-фосфатный буфер (рН 5.5-8.0), трис-глициновый буфер (рН 8.0-9.0) с концентрацией солей 100 ммоль/л

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований было определено влияние окружения ионов в растворе на агрегационную устойчивость магнитных наночастиц.

В процессе получения наночастиц марганцевого феррита наименьшие значения ζ -потенциала наблюдались нами при использовании натрий-ацетатного буфера в диапазоне рН 4.0-5.5 (рис.1). При использовании натрий-фосфатного буфера со значением рН 5.5 наблюдалось большее значение величины ζ -потенциала наночастиц марганцевого феррита, чем при использовании натрий-ацетат-

ного буфера с тем же значением рН (14 мВ и 9.76 мВ соответственно). При увеличении рН натрий-фосфатного буфера до 6 происходит возрастание значения ζ -потенциала, в диапазоне рН 6.0-8.0 статистически значимых отличий не наблюдалось. В точке 8.0 при использовании трис-глицинового буфера значение ζ -потенциала наночастиц выше, чем в случае натрий-фосфатного буфера. При использовании трис-глицинового буфера с рН 9.0 значение ζ -потенциала статистически достоверно снижается относительно вышеописанных условий эксперимента (рис.1).

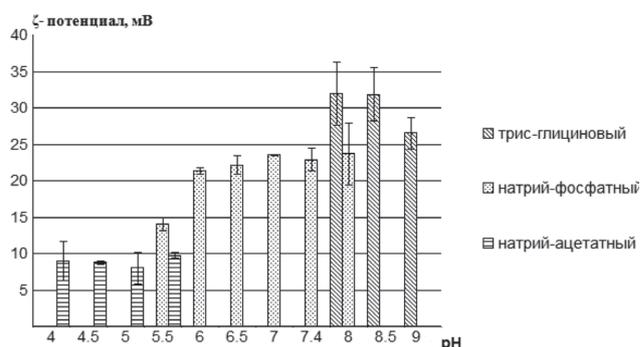


Рис. 1. Величины ζ -потенциала наночастиц марганцевого феррита в различных буферных системах

Наночастицы магнетита обладают более низкой стабильностью, чем наночастицы марганцевого феррита. При низких значениях рН в случае использования натрий-ацетатного буфера величина ζ -потенциала не превышает 10 мВ. (рис.2) При применении натрий-фосфатного буфера значение ζ -потенциала значительно возрастает. В буферах со значением рН 5.5 он возрастает с 5.5 мВ до 14.6 мВ.

При увеличении значения рН до 6.5 происходит увеличение ζ -потенциала до 19.5 мВ. Дальнейшее увеличение рН не приводило к статистически значимым изменениям ζ -потенциала (рис.2).

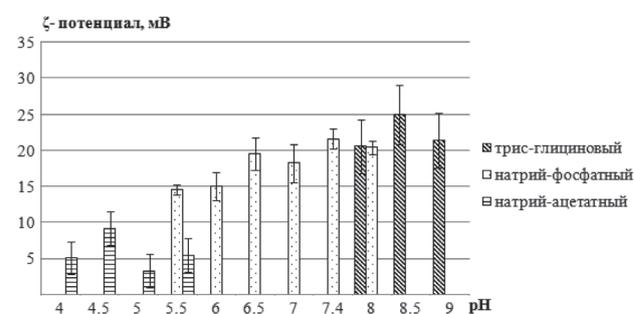


Рис. 2. Величины ζ -потенциала наночастиц магнетита в различных буферных системах

Из полученных данных следует, что наночастицы на основе оксидов металлов при значениях

pH 4.0-5.5 обладают низкой стабильностью в силу процессов их окисления. Оптимальными условиями для марганцевого феррита является трис-глицериновый буфер со значениями pH 8.0-8.5. Для магнетита оптимальным является более широкий диапазон значений pH: 6.5-8.0 для натрий фосфатного и 8.0-8.5 для трис-глицеринового буферов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследований определена стабильность наночастиц марганцевого феррита и магнетита в различных буферных системах. Установлены оптимальные значения pH для получения стабильных наночастиц. Полученные результаты могут быть использованы при синтезе магнитных наночастиц с целью снижения их агрегации. Стабильность синтезируемых наночастиц будет являться решающим параметром при их применении как в диагностике, так и в терапии посредством адресной доставки лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егунова О. Р., Константинова Т. А., Штыков С. Н. // Изв. Сарат. Ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2014. Т. 14, вып. 4. С. 27–34.
2. Наквасина М.А., Артюхов В.Г. Бионанотехнологии: достижения, проблемы, перспективы развития : учебное пособие. Воронеж : Издательский дом ВГУ. 2015. С. 146-151
3. Hajba L., Guttman A. // *Biotechnol. Adv.* 2016. Vol. 34. P. 354 – 361.
4. Lin M.M., Kim D. K., El Haj A. J., Dobson J. // *IEEE Trans. Nanobioscience*, 2008, Т. 7, No 4, С. 298 – 117.
5. Prijic S. // *Radiol. Oncol.*, 2011, Т. 45, No 1. С. 1 – 16.
6. Mura S. // *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2012, Т. 64, No 13, С. 1394 – 1416.
7. Santhosh P.B. // *Cancer Lett.*, 2013, Т. 336, No 1, С. 8 – 17.
8. Honary S., F. Zahir // *Trop. J. Pharm. Res.*, 2013, Т. 12, No 2, С. 255 – 264.
9. Zou P., Yu Y., Wang Y. A., Zhong Y., Welton A., Galbeen C., Wang S., Sun D. // *Mol. Pharm.*, 2010, Т. 7, No 6, С. 1974 – 1984.
10. Zhou J., Zhang J., Gao W. // *Int. J. Nanomedicine.*, 2014, Т. 9, No 1, С. 2905 – 2917.
11. Kazimirova K. O., Shtykov S. N. // *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology* 2018, vol. 18, iss. 2, pp. 126 – 133 (in Russian). DOI:10.18500/1816 9775-2018-18-2-126-133.
12. Бычкова А. В., Сорокина О. Н., Розенфельд М. А., Коварский А. Л. // *Успехи химии* . 2012. Т. 81, No11. С. 1026 – 1050.
13. Казимирова К. О., Штыков С. Н. // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2018. Т. 18, вып. 2. С. 126 – 133. DOI: 10.18500/1816 9775- 2018-18-2-126-133.
14. Сорокина И.Д., Дресвянников А.Ф., Петрова Е.В., Камалиева А.Р. // *Вестник казанского технологического университета.*, 2012 Т. 15. №7. С. 43-45.
15. Liu J., Sun Z., Deng Y., Zou Y., Li C. , Guo X., Xiong L., Gao Y., Li F., Zhao D. // *Angew. Chemie Int. Ed.* 2009. Т. 48. No 32. С. 5875–5879.
16. Neuberger B., Schöpf H., Hofmann M., Hofmann B. // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 293 (2005) P. 483 - 496. doi:10.1016/J. JMMM.2005.01.064.
17. Voinov M.A., Paga J.O.S., Morrison E., Smirnova T.I., Smirnov A.I. // *Journal of the American Chemical Society* . 2011. No 11. С. 35–41.
18. Ayala V., Herrera A. P., Latorre-Esteves M., Torres-Lugo M., Rinaldi C. // *J. Nanoparticle Res.* 2013. Т. 15. No 8. С. 1874 - 1888.
19. Sahoo Y., Pizem H., Fried T., Golodnitsky D., Burstein L., Sukenik C. N., Markovich G. // *Langmuir*. 2001. Т. 17. No 23. С. 7907–7911.
20. Dai L., Liu Y., Wang Z., Guo F., Shi D., Zhang B. // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2014. Т. 41. С. 161–167.

Воронежский государственный университет
*Шилова Е. В., аспирант кафедры биофизики
и биотехнологии
E-mail: zinkovae@list.ru

Артюхов В. Г., д.б.н., профессор заведующий
кафедрой биофизики и биотехнологии
E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

Voronezh State University
*Shilova E. V., post-graduate student, Department
of Biophysics and biotechnology
E-mail: zinkovae@list.ru

Artyukhov V. G., PhD, DSci, Full Professor, Head
of Biophysics and biotechnology department
E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

Скорбач Е.Д., студент кафедры биофизики и биотехнологии
E-mail: liza2020@icloud.com

Skorbach E. D., student of Biophysics and biotechnology department
E-mail: liza2020@icloud.com

Колтаков И.А., к.б.н., доцент кафедры биофизики и биотехнологии,
E-mail: koltakov@bio.vsu.ru

Koltakov I.A., PhD, Associate Professor, Department of Biophysics and biotechnology
E-mail: koltakov@bio.vsu.ru

STUDY OF STABILITY OF NANOPARTICLES OF MANGANESE FERRITE AND MAGNETITE IN VARIOUS BUFFER SYSTEMS

E. V. Shilova, E. D. Skorbach, V. G. Artyukhov, I. A. Koltakov
Voronezh State University

Abstract. Currently, magnetic nanoparticles are widely used in medicine. Materials based on oxides of metals such as iron and manganese are promising due to their reduced toxicity compared with other nanoparticles. One of the main problems of obtaining nanoparticles is the preservation of their stability and protection against aggregation. In the course of research, an assessment was made of the resistance to aggregation of magnetic nanoparticles based on metal oxides of variable valence. The stability of nanoparticles of manganese ferrite and magnetite was judged by the value of the ζ -potential. Sodium acetate buffer (pH 4.0-5.5), sodium phosphate buffer (pH 5.5-8.0), Tris-glycine buffer (pH 8.0-9.0) with salt concentration of 100 mmol / l were used in the work. It was found that at pH values (4.0-5.5) low values of ζ -potential are detected, which indicates a high instability of the system. The optimal conditions under which the minimum aggregation of magnetic nanoparticles is observed: for manganese ferrite - Tris-glycine buffer with pH 8.0-8.5, for magnetite - sodium phosphate buffer in the pH range 6.5-8.0 and Tris-glycine buffer with pH 8.0- 8.5. The results obtained expand the available literature on the production of magnetic nanoparticles based on metal oxides and can be used in their synthesis for use both in the diagnosis of diseases and in therapy for precise targeting of drugs using a magnetic field.

Keywords: Magnetic nanoparticles, manganese ferrite, magnetite, zeta potential

REFERENCES

1. Egunova O. R., Konstantinova T. A., Shtykov S. N. *Izv. Sarat. Un-ta. Nov. ser. Ser. Himiya. Biologiya. Ekologiya.* 2014. T. 14. vyp. 4. S. 27–34.
2. Nakvasina M.A., Artyuhov V.G. *Bionanotekhnologii: dostizheniya, problemy, perspektivy razvitiya : uchebnoe posobie.* Voronezh: Izdatel'skij dom VGU. 2015. S. 146-151
3. Hajba L., Guttman A. *Biotechnol. Adv.* 2016. Vol. 34. P. 354–361.
4. Lin M.M., Kim D. K., El Haj A. J., Dobson J. *IEEE Trans. Nanobioscience.* 2008. T. 7. No 4. C. 298–117.
5. Prijic S. *Radiol. Oncol.* 2011. T. 45, No 1. C. 1–16.
6. Mura S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012. T. 64. No 13. S. 1394 – 1416.
7. Santhosh P.B. *Cancer Lett.* 2013. T. 336. No 1. S. 8 – 17.
8. Honary S., F. Zahir *Trop. J. Pharm. Res.* 2013. T. 12. No 2, S. 255 – 264.
9. Zou P., Yu Y., Wang Y. A., Zhong Y., Welton A., Galbeen C., Wang S., Sun D. *Mol. Pharm.* 2010. T. 7. No 6. S. 1974 – 1984.
10. Zhou J., Zhang J., Gao W. *Int. J. Nanomedicine.* 2014. T. 9. No 1. S. 2905 – 2917.
11. Kazimirova K. O., Shtykov S. N. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology* 2018. vol. 18. iss. 2. pp. 126 – 133 (in Russian). DOI:10.18500/1816 9775-2018-18-2-126-133.
12. Bychkova A. V., Sorokina O. N., Rozenfel'd M. A., Kovarskiy A. L. *Uspekhi khimii* . 2012. T. 81., No11. S. 1026 – 1050.
13. Kazimirova K. O., Shtykov S. N. *Izv. Sarat. un-ta. Nov. ser. Ser. Khimiya. Biologiya. Ekologiya.* 2018. T. 18, vyp. 2. S. 126 – 133. DOI: 10.18500/1816 9775- 2018-18-2-126-133.
14. Sorokina I.D., Dresvyannikov A.F., Petrova Ye.V., Kamaliyeva A.R. *Vestnik kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta.* T. 15. №7. 2012. S. 43-45.
15. Liu J., Sun Z., Deng Y., Zou Y., Li C. , Guo X., Xiong L., Gao Y., Li F., Zhao D. *Angew. Chemie Int.*

Ed. 2009. T. 48. No 32. S. 5875–5879.

16. Neuberger B., Schöpf H., Hofmann M., Hofmann B. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 293 (2005) P. 483 - 496. doi:10.1016/J.JMMM.2005.01.064.

17. Voinov M.A., Paga J.O.S., Morrison E., Smirnova T.I., Smirnov A.I. *Journal of the American Chemical Society* . 2011. No 11. S. 35–41.

18. Ayala V., Herrera A. P., Latorre-Esteves M., Torres-Lugo M., Rinaldi C. J. *Nanoparticle Res.* 2013. T. 15. No 8. S. 1874 - 1888.

19. Sahoo Y., Pizem H., Fried T., Golodnitsky D., Burstein L., Sukenik C. N., Markovich G. *Langmuir*. 2001. T. 17. No 23. S. 7907–7911.

20. Dai L., Liu Y., Wang Z., Guo F., Shi D., Zhang B. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2014. T. 41. S. 161–167.