

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ АВИАЦИОННЫЙ ИНСТИТУТ
(национальный исследовательский университет)»**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской
химии Российской академии наук»**

На правах рукописи



ДЗЕРАНОВ АРТУР АЛЬБЕРТОВИЧ

**рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МАГНИТНЫЕ МЕЗОПОРИСТЫЕ
СОРБЕНТЫ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА**

Научная специальность 1.4.4. - Физическая химия (химические науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., доцент
Кыдралиева К. А.

Москва 2025 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Магнитные мезопористые нанокомпозиты: состав, структура и биологические свойства компонентов	13
1.1.1. Влияние условий синтеза на физико-химические и биологические свойства магнитных наночастиц	14
1.1.2. Мезопористые наночастицы на основе производных диоксида кремния: влияние условий синтеза на физико-химические и биологические свойства	17
1.1.3. Гуминовые кислоты как компоненты pH-чувствительных функциональных агентов	21
1.2. Стимул-чувствительные системы доставки лекарств	23
1.2.1. pH-чувствительные системы доставки антибиотиков	26
1.2.2. Системы доставки лекарств, чувствительные к окислительно-восстановительным процессам	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	44
2.1. Получение наночастиц магнетита Fe_3O_4 (М)	44
2.2. Получение мезопористой аминоорганосилоксановой матрицы на основе тетраэтоксисилана и 3-аминопропилтриэтоксисилана (ТА)	44
2.3. Иммобилизация гуминовых кислот на аминоорганосилоксановой матрице (ТАГК)	46
2.4. Получение нанокомпозитов методом послойного нанесения полиэлектролитов (М- R_1R_2)	46
2.4.1. Получение <i>ex situ</i> модифицированных гуминовыми кислотами наночастиц магнетита (МГК)	46
2.4.2. Получение модифицированных аминоорганосилоксанами наночастиц магнетита (МТА)	47

2.4.3.	Получение модифицированных аминоорганосилоксанами и гуминовыми кислотами наночастиц магнетита (МТА-ГК).....	47
2.5.	Получение нанокompозитов методом <i>in statu nascendi</i> (R ₁ R ₂ -М)	47
2.5.1.	Получение <i>in situ</i> модифицированных гуминовыми кислотами наночастиц магнетита (ГКМ).....	47
2.5.2.	Получение наночастиц магнетита на поверхности мезопористой аминоорганосилоксановой матрицы (ТАМ)	48
2.5.3.	Получение наночастиц магнетита на поверхности аминоорганосилоксановой матрицы, модифицированной гуминовыми кислотами (ТАГК-М)	48
2.6.	Методология поверхности отклика.....	49
2.7.	Физико-химические методы анализа образцов наночастиц.....	49
2.8.	Сорбционные эксперименты.....	52
2.9.	Эксперименты по высвобождению ЦИП	54
2.10.	Эксперименты по каталитической деградации ЦИП.....	54
2.11.	Биологическая активность нанокompозитов по отношению к <i>Escherichia coli</i>	54
2.12.	Определение равновесной концентрации Fe ²⁺ /Fe ³⁺ в суспензии нанокompозитов.....	55
2.13.	Определение содержания активных форм кислорода в бактериальной суспензии.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ		58
3.1	Влияние условий золь-гель синтеза на физико-химические характеристики мезопористой аминоорганосилоксановой матрицы: многофакторный анализ методом планирования эксперимента	58
3.1.1.	Выбор модели.....	59
3.1.2.	Влияние условий реакции на выход продукта и ζ-потенциал	62
3.1.3.	Морфология и текстурные характеристики образцов ТА.....	65
3.1.4.	Влияние условий реакции на структуру образцов ТА.....	67
3.1.5.	Анализ функциональных групп образцов ТА	68

3.2. Физико-химическая характеристика мезопористых нанокомпозитов различных типов М- R_1R_2 и R_1R_2 -М.....	69
3.2.1. Состав и структура нанокомпозитов	69
3.2.2. Морфология поверхности полученных нанокомпозитов.....	79
3.2.3. Текстурные и магнитные характеристики нанокомпозитов	81
3.3. Сорбция ципрофлоксацина нанокомпозитами М- R_1R_2 и R_1R_2 -М	84
3.3.1. Дзета-потенциалы нанокомпозитов.....	84
3.3.2. Сорбция ципрофлоксацина на поверхности мезопористых нанокомпозитов.....	85
3.3.3. Кинетика сорбции ципрофлоксацина нанокомпозитами	94
3.3.4. Кинетика высвобождения ципрофлоксацина из нанокомпозитов М- R_1R_2 и R_1R_2 -М в физиологически релевантных условиях	96
3.4. Влияние нанокомпозитов М- R_1R_2 на жизнеспособность бактерий <i>Escherichia coli</i>	101
3.5. Окислительно-восстановительные свойства нанокомпозитов R_1R_2 -М.....	103
3.5.1. Кинетика деградации антибиотика в присутствии H_2O_2	104
3.5.2. Стабильность нанокомпозитов после сорбции и деградации ЦИП.	107
3.5.3. Образование АФК в среде нанокомпозита ТАГК-М в бактериальной суспензии	108
ВЫВОДЫ	111
ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПТЭС – 3-аминопропилтриэтоксисилан

АФК – активные формы кислорода

БДХ – метод Баррета-Джойнера-Халенды

БЭТ – метод Брунауэра-Эммета-Теллера

ВЧД – модель внутричастичной диффузии

ГК – гуминовые кислоты

ИПЭК – интерполиэлектrolитные комплексы

ИЭТ – изoeлектрическая точка

МНЧ – магнитные наночастицы

НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение

НЧ – наночастицы

ПВП – кинетика псевдо-второго порядка

ППП – кинетика псевдо-первого порядка

ПЭ – полиэлектролит

ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия

РФА – рентгенофазовый анализ

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

ТА – сополимер тетраэтоксисилана и 3-аминопропилтриэтоксисилана

ТЭОС – тетраэтоксисилан

ЦВА – циклическая вольтамперометрия

ЦИП – ципрофлоксацин

ANOVA – analysis of variance (дисперсионный анализ)

DOX – doxorubicin (доксорубин)

EC50 – концентрация образца, ингибирующая биолюминесценцию бактерий в пробах на 50%.

LEVO – levofloxacin (левофлоксацин)

MION – mesoporous iron oxide nanoparticles (мезопористые наночастицы оксида железа)

M-R₁R₂ – нанокомпозиты, полученные методом послойного нанесения полиэлектролитов

MSNs – mesoporous silica nanoparticles (мезопористые наночастицы диоксида кремния)

PDI – polydispersity index (индекс полидисперсности)

R₁R₂-M – образование комплексов с последующим формированием наночастиц

ROS – reactive oxygen species (Активные формы кислорода)

SPION – superparamagnetic iron oxide nanoparticles (суперпарамагнитные наночастицы оксидов железа)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Мезопористые нанокompозиты на основе наночастиц оксидов железа вызывают повышенный интерес для биомедицинских исследований, в частности, в качестве средств доставки лекарств, биосенсоров, ферроптоз-индуцирующих агентов и др. благодаря возможности получения на их основе так называемых стимул-чувствительных систем, обладающих контролируемым и пролонгируемым действием. К таким соединениям относятся системы, которые могут вызывать гипертермию в результате воздействия внешнего магнитного поля, запускать окислительно-восстановительные реакции при воспалительных процессах за счет выделяемого H_2O_2 , перезаряжать поверхность наночастиц, реагируя на изменение pH и т.д.

Использование структур за счет pH-чувствительных слоев полиэлектролитов (ПЭ), способных протонироваться/депротонироваться, к которым относят большое число неорганических молекул и биомолекул, позволяет направленно создавать умные биоматериалы с адаптивными полиэлектролитными интерфейсами, чувствительными к ионной силе, pH раствора и др. факторам окружающей среды. В этой связи перспективным является получение поверхностно-модифицированных нанокompозитов на основе наночастиц магнетита и интерполиэлектролитных комплексов разнозаряженных гуминовых кислот (ГК) и аминоорганосилоксанов, образующих сложную архитектуру пор и обеспечивающими управляемое высвобождение целевых препаратов. Перспективность использования полифункциональных ГК обусловлена известной собственной биологической активностью, например, их способностью к подавлению антибиотикорезистентности, обусловленной секрецией β -лактамаз. В контексте терапии заболеваний, вызванных инфекциями, в том числе COVID-19, актуальным является получение стимул-чувствительных систем с антибактериальной активностью, что предопределило исследование сорбционного потенциала нанокompозитов к ципрофлоксацину (ЦИП) для повышения его терапевтической эффективности и снижения риска развития резистентности.

Степень разработанности темы. Совокупность имеющихся на сегодняшний день результатов по разработке нанокompозитов путем модификации поверхностей неорганических наночастиц, включая оксиды кремния и железа, свидетельствует о разработанности темы, на что указывают проходящие успешные их доклинические испытания в виде конъюгатов с биологически активными и лекарственными веществами для разных биомедицинских целей. Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в области получения химически модифицированных наночастиц оксидов металлов, вопросы математического моделирования поверхности и формирования контролируемого сорбционного слоя также остаются актуальными. В контексте цели настоящего исследования имеются отдельные сведения об использовании модифицированных наночастиц магнетита катионным или анионным полиэлектролитами для связывания с амфотерным соединением – ципрофлоксацином. Вместе с тем изучение разнозаряженных интерполиэлектролитных нанокompозитов в качестве функциональных матриц представляет простор для управления свойствами этих соединений и получения стимул-чувствительных систем. Кроме того, в литературе открытым остается вопрос контроля высвобождения препарата в условиях изменчивой среды организма.

Цель настоящей работы состояла в установлении физико-химических закономерностей сорбции/десорбции ципрофлоксацина (модельного амфотерного лекарственного препарата) магнитными мезопористыми нанокompозитами и оценке практического применения получаемых соединений. В качестве магнитных мезопористых нанокompозитов в настоящей работе исследуются наночастицы магнетита, иммобилизованные на поверхности или инкапсулированные в мезопористую матрицу интерполиэлектролитных комплексов (ИПЭК) разнозаряженных молекул гуминовых кислот и аминоорганосилоксанов (неорганического сополимера тетраэтоксисилана, ТЭОС и 3-аминопропилтриэтоксисилана, АПТЭС).

Для достижения поставленной цели решались **следующие задачи:**

1. Оптимизация условий получения и характеристика мезопористой матрицы на основе ТЭОС и АПТЭС по показателям выхода продукта и дзета-потенциала поверхности с использованием многофакторного анализа;
2. Получение нанокомпозитов на основе наночастиц магнетита, аминоорганосилоксанов (R_1) и гуминовых кислот (R_2) различными методами: послойная сборка структур ядро-оболочка ($M-R_1R_2$) и *in statu nascendi* (R_1R_2-M) и их характеристика;
3. Исследование сорбционных свойств, определение кинетических параметров и механизмов сорбции нанокомпозитов при разных значениях pH в отношении ципрофлоксацина;
4. Исследование кинетики высвобождения ципрофлоксацина из нанокомпозитов в физиологически релевантных условиях (pH биологических сред организма, буферные растворы, 0,9 % NaCl);
5. Анализ антибактериальной активности нанокомпозитов ($M-R_1R_2$) по отношению к бактериям *Escherichia coli*;
6. Исследование окислительно-восстановительных свойств нанокомпозитов (R_1R_2-M): деградация ципрофлоксацина в реакции Фентона, анализ Fe^{3+}/Fe^{2+} , образование активных форм кислорода.

Научная новизна:

1. Установлена взаимосвязь между фазовым составом, морфологией и площадью поверхности наночастиц на основе оксидов железа, синтезированных методом *in statu nascendi* путем их формирования из образующихся комплексов ионов железа с ИПЭК аминоорганосилоксанов и ГК и прооксидантными свойствами нанокомпозитов.
2. Установлены корреляции между составом и архитектурой нанокомпозитов и скоростью сорбции и высвобождения ЦИП из полученных сорбентов при различных pH среды.
3. Показано, что направленная модификация и темплатный синтез наночастиц магнетита в мезопористой матрице интерполиэлектrolитных комплексов аминоорганосилоксанов и гуминовых кислот позволяет создать

нетоксичные рН-чувствительные нанокомпозиты в качестве носителей ципрофлоксацина.

4. Оценка деградации ципрофлоксацина в реакции Фентона наночастицами магнетита, иммобилизованных на поверхности мезопористой матрицы ИПЭК аминоорганосилоксанов и гуминовых кислот, показала высокую каталитическую активность нанокомпозитов.

Теоретическая и практическая значимость:

Теоретическая значимость результатов работы состоит в обосновании физико-химических принципов формирования мезопористых поверхностно-модифицированных нанокомпозитов регулируемой структуры (архитектуры) путем варьирования и контроля соотношения прекурсоров, условий реакции (температура, тип прекурсоров) с использованием наночастиц магнетита и интерполиэлектrolитных комплексов аминоорганосилоксанов и гуминовых кислот для связывания лекарственных препаратов. Варьирование структуры магнитных мезопористых нанокомпозитов путем направленной модификации и темплатному синтезу наночастиц магнетита в мезопористой матрице интерполиэлектrolитных комплексов аминоорганосилоксанов и гуминовых кислот позволяет получать стимул-чувствительные системы различного механизма действия. Полученные в работе нанокомпозиты, а также разработанные способы их синтеза представляют интерес в качестве основы для создания биологически активных препаратов с адаптивными покрытиями, например, стимул-чувствительных соединений, обладающих антибактериальными свойствами; ферроптоз-индуцирующих систем.

Методология и методы диссертационного исследования:

Фазовый состав и микроструктуру образцов нанокомпозитов изучали с использованием методов рентгенофазового анализа (РФА) и мёссбауэровской спектроскопии. Строение образцов исследовали методом ИК-спектроскопического анализа. Морфология нанокомпозитов исследовалась методами сканирующей (СЭМ) и просвечивающей (ПЭМ) электронной микроскопии. Магнитные свойства изучали с использованием вибрационного магнитометра. Удельную поверхность и

характеристики пористой структуры частиц определяли методом низкотемпературной сорбции/десорбции азота. Дзета-потенциалы НЧ определяли методом электрофоретического рассеяния света. Равновесные концентрации ципрофлоксацина в экспериментах по его сорбции, высвобождению и деградации определяли с использованием УФ-видимой спектроскопии, высвободившихся ионов $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ - комплексометрическими методами с использованием KSCN и о-фенантролина соответственно. Биологическую активность исследовали по отношению к *Escherichia coli* и *Photobacterium phosphoreum*.

Положения, выносимые на защиту:

1. Значимым параметром синтеза аминоорганосилоксановой матрицы с целевым дзета потенциалом является соотношение прекурсоров (ТЭОС/АПТЭС).
2. Формирование наночастиц магнетита на поверхности мезопористой матрицы приводит к изменению его фазового состава, морфологии, текстурных и магнитных параметров.
3. pH-чувствительность нанокомпозитов к сорбции и высвобождению ЦИП, в том числе пролонгированному, проявляется для структур ядро-оболочка с поверхностными гуминовыми кислотами вследствие электростатических взаимодействий нанокомпозита с ЦИП.
4. Результаты анализа каталитической активности нанокомпозита с иммобилизованными наночастицами магнетита (*in statu nascendi*) при деградации ЦИП в реакции Фентона.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных в работе данных обеспечивается использованием комплекса современных независимых физико-химических и биологических методов анализа. Основные положения и выводы диссертации были представлены в форме устных или стендовых докладов на международных и всероссийских научно-практических конференциях: международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2021, 2024), всероссийской школы молодых ученых «Научные школы большой химической физики» (Черноголовка, 2021), международной конференции по химии и физикохимии олигомеров «Олигомеры-

2022» (Суздаль, 2022), седьмой международной конференции стран СНГ «Зольгель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем» (Москва, 2023), всероссийской конференции «Поверхностные явления в дисперсных системах» (Москва, 2023), научной конференции-школы «Искусственный интеллект в химии и материаловедении» (Москва, 2023), молодежной конференции с международным участием "Биохимическая физика" (Москва, 2024).

Публикации. Опубликовано по теме диссертации 8 статей, входящих в перечень ВАК и включенных в международные системы цитирования (Scopus, Web of Science), а также 12 тезисов докладов в материалах конференций всероссийского и международного уровней.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов и списка литературы из 294 наименований. Работа изложена на 137 страницах и включает 45 рисунков и 21 таблицу.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Магнитные мезопористые нанокомпозиты: состав, структура и биологические свойства

Магнитные наночастицы (МНЧ) вызывают повышенный интерес благодаря возможности применения в различных областях биомедицины, включая магнитно-резонансную томографию, катализ, доставку лекарств и др. [1-3]. Для систем доставки лекарственных препаратов актуально применение суперпарамагнитных однодоменных частиц. Оксиды железа, такие как магнетит (Fe_3O_4) и маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) проявляют суперпарамагнитные свойства в диапазоне диаметров 5-20 нм [4, 5]. При таких малых размерах эти материалы образуют однодоменные структуры с высокой магнитной восприимчивостью в отличие от крупных магнитных материалов, демонстрирующих множественные домены [6]. Магнетит обладает гранецентрированной кубической решеткой и характеризуется структурой обращенной шпинели, образованной 32 ионами O_2^- , расположенными вдоль направления [111], где треть Fe^{3+} распределена в тетраэдрических позициях, а равные количества ионов Fe^{3+} и Fe^{2+} занимают октаэдрические позиции. Структуры маггемита и магнетита преобразуются друг в друга постепенным окислением Fe_3O_4 в $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, переходящим обратно в магнетит при нагревании в вакууме до 250°C [7].

При рассмотрении применения *in vivo*, помимо магнитных свойств, решающее значение приобретают дополнительные параметры, такие как гидродинамический диаметр, время циркуляции, биораспределение и др. Гидродинамический диаметр частицы – это размер, который она принимает при нахождении в растворителе с учётом параметров сольватации, агрегации и любых поверхностных покрытий или модификаций. В суспензии наночастицы (НЧ) взаимодействуют друг с другом и с окружающей средой посредством межмолекулярных взаимодействий, что влияет на их введение, распределение и выведение из организма [8].

Другим контролируемым фактором, влияющим на характеристики НЧ, является их морфология [9], принимающая сферическую, кубическую,

стержнеобразную, звездообразную и др. формы [10]. Известно, что размер и форма НЧ являются факторами, напрямую зависящими от условий реакции, таких как температура, pH раствора, концентрация реагентов, типы растворителей и восстановителей [10-12]. Эффективность нагрева суперпарамагнитных наночастиц оксидов железа (superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) показывает прямую зависимость от формы кристалла и магнитной анизотропии, например, кубические SPION проявляют большую намагниченность по сравнению со сферическими из-за уменьшения поверхностной анизотропии у последних. Другой характеристикой НЧ, на которую могут влиять различная морфология, является токсичность.

Таким образом, выбор методов и условий синтеза SPION играет ключевую роль в придании наночастицам определённых характеристик.

1.1.1. Влияние условий синтеза на физико-химические и биологические свойства магнитных наночастиц

Выбор метода синтеза МНЧ для применения, например, в качестве систем доставки лекарств (*in vitro/in vivo*) существенно влияет на достижение целевых характеристик. В недавно опубликованном обзоре Samrot и др. [13], посвящённых SPION, представлен сравнительный анализ различных методов их синтеза (физических, химических и биологических), физико-химических характеристик наночастиц и их применения в различных областях биомедицины. Несколько методов синтеза, таких как термическое разложение [14, 15], гидротермальный синтез [14] и золь-гель методы [16], позволяют получать МНЧ различного размера, формы и степени кристалличности, при этом контроль этих параметров осуществляется с различной степенью точности. Метод термического разложения позволяет получать частицы контролируемого размера с высокой степенью кристалличности, однако, часто наблюдаются структурные дефекты и поликристалличность, что снижает магнитные свойства наночастиц [17]. Кроме того, образование немагнитных фаз, таких как вюстит, в условиях дефицита

кислорода является еще одним ограничением этого метода [17]. Гидротермальный синтез позволяет получать монофазные частицы, но часто приводит к неконтролируемым размерам частиц, требует более длительного времени реакции и проводится при высоких давлениях, что является нетехнологичным в сравнении с методом соосаждения солей железа [18]. Процесс соосаждения солей железа (II/III) в щелочной среде не приводит к образованию токсичных промежуточных продуктов, не требует использования комплексов-предшественников, протекает при температурах ниже 100 °C и позволяет регулировать свойства получаемых НЧ путём варьирования условий синтеза. В результате образуются НЧ с целевыми магнитными свойствами для последующих применений, таких как визуализация и терапия.

Несмотря на огромный пул работ по получению и характеристике наночастиц магнетита (всего по состоянию на период 2005-2025 гг. только в базе данных ScienceDirect представлено более 35000 статей), **систематических исследований** анализа влияний условий синтеза НЧ магнетита на фазовый состав, морфологию, размер и другие параметры проводится незначительное количество. Так, S. Schwaminger и коллеги (Medical University of Graz) [19] занимаются оптимизацией условий синтеза НЧ магнетита методом соосаждения путем варьирования концентрации солей Fe(II)/Fe(III) и NaOH, температуры (30-80 °C), скорости перемешивания (0-1000 об/мин) и скорости дозирования щелочи (10-600 с) для контроля размера и динамики роста НЧ различными методами. Показано методом малоуглового рентгеновского рассеяния (Small-Angle X-ray Scattering, SAXS), что увеличение температуры с 53 до 67 °C и концентрации Fe(III) с 0,519 до 1,037 г приводит к увеличению размеров частиц с ~55 до ~90 нм, в то время как увеличение скорости перемешивания (с 136 до 860 об/мин) и концентрации NaOH (с 0,18 до 0,36 М) – к ускорению зародышеобразования и снижению агрегации за счёт увеличения массопереноса и затруднения созревания Оствальда соответственно. Увеличение молярности щелочи с 0,18 до 0,36 М при 80 °C и 1000 об/мин приводит к увеличению размеров частиц с 19,2 до 22,8 нм, что согласуется также с [20, 21]. Siregar и др. [21] показали, что изменение концентрации NaOH от

0,5 до 6 М приводит к увеличению намагниченности насыщения наночастиц $\text{Mn}_{0,5}\text{Zn}_{0,5}\text{Fe}_2\text{O}_4$ с 10,4 до 11,6 эме/г, а изменение температуры синтеза от 30 до 120 °С - с 7,9 до 15,7 эме/г соответственно. Отмечается [22], что для образования суперпарамагнитных наночастиц требуется концентрация NaOH выше критического порога, равного 5,5 М. Влияние температуры на агрегацию частиц продемонстрировано также и Qu и др. [23]. Показано, что увеличение температуры реакции с 40 до 100 °С приводит к увеличению размера наночастиц CoFe_2O_4 с 9 до 47 нм. Siregar и др. [21] подтвердили эту тенденцию, показав, что размеры кристаллитов увеличились с 14,1 нм до 26,7 нм по мере повышения температуры с 30 до 120 °С.

Как нативные, так и поверхностно-модифицированные НЧ магнетита проявляют разную биологическую активность, в частности, антибактериальные и противоопухолевые свойства, часто с низкой токсичностью для здоровых клеток [24-26]. НЧ магнетита проявляют антибактериальную активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, при этом усиление эффекта наблюдается при функционализации металлами, такими как серебро и цинк [25-27] или полиэлектролитами типа хитозана, пектина или гуминовыми кислотами [28]. Минимальные ингибирующие концентрации часто значительно ниже цитотоксических доз для клеток млекопитающих, что указывает на благоприятный терапевтический эффект [25, 27]. Так, максимальная антибактериальная активность с зоной ингибирования 15 мм по отношению к *Staphylococcus aureus* показана для концентрации 500 мкг/мл НЧ Fe_3O_4 [26]. Индекс цитотоксичности в экспериментах по ингибированию роста клеток опухоли молочной железы MDA-MB-231 изменялся с 20 до 89 % при концентрациях НЧ Fe_3O_4 , равных 3,125 и 100 мкг/мл соответственно.

В присутствии НЧ оксидов железа образуются активные формы кислорода (АФК), способные повреждать генетический материал и вызывать генетические мутации, сшивание ДНК и разрывы цепей [29, 30]. Кроме того, НЧ повышают генерацию АФК посредством активации нейтрофилов и других воспалительных клеток [31]. Высокая концентрация АФК приводит к генотоксичности и усиливает

окислительный стресс [32]. Образование АФК, опосредованное наночастицами, является результатом воспалительной реакции, контакта с клеткой-мишенью.

Помимо приведенных выше некоторых примеров проявления биологической активности нативных наночастиц магнетита, следует также отметить, что немодифицированные (naked) наночастицы проявляют склонность к агрегации, а химически неинертный материал в дисперсном состоянии становится ещё более реакционноспособным, что вызывает различные проблемы. Например, окисление НЧ Fe_3O_4 на воздухе или в кислородсодержащих средах приводит к изменению их магнитных и биологических свойств, что вызывает необходимость разработки различных методов их стабилизации, управления их составом, строением и свойствами.

1.1.2. Мезопористые наночастицы на основе производных диоксида кремния: влияние условий синтеза на физико-химические и биологические свойства

В улучшении стабильности, фармакокинетики, биораспределения и биосовместимости МНЧ, в частности, суперпарамагнитных наночастиц оксидов железа ключевую роль играет поиск эффективных соединений для их функционализации. Для этих целей широко используются МНЧ, модифицированные производными диоксида кремния [33-35], благодаря возможности регулирования структуры и размеров пор [36-38] и дальнейшего использования в качестве магнитных мезопористых носителей, например, для доставки терапевтических препаратов. В частности, регулирование размера и структуры пор мезопористых наночастиц диоксида кремния (mesoporous silica nanoparticles, MSNs) обеспечивает большую емкость для загрузки и доставки антибиотиков, пептидов, ферментов, металлосодержащих наночастиц [39]. Ndayishimiye и др. синтезировали MSNs с различными размерами пор (2 и 9 нм) и показали, что MSNs с крупными порами демонстрируют более высокую емкость загрузки 18 и 29 мас.% соответственно для ванкомицина, широко используемого природного антимикробного пептида [40].

Использование различных методов синтеза MSNs позволяет получать НЧ размером от 10 до 500 нм с различными формами и физико-химическими свойствами. Наиболее часто используемыми методами синтеза MSNs являются метод Штобера и метод микроэмульсий (Рисунок 1.1 а, б) [35].

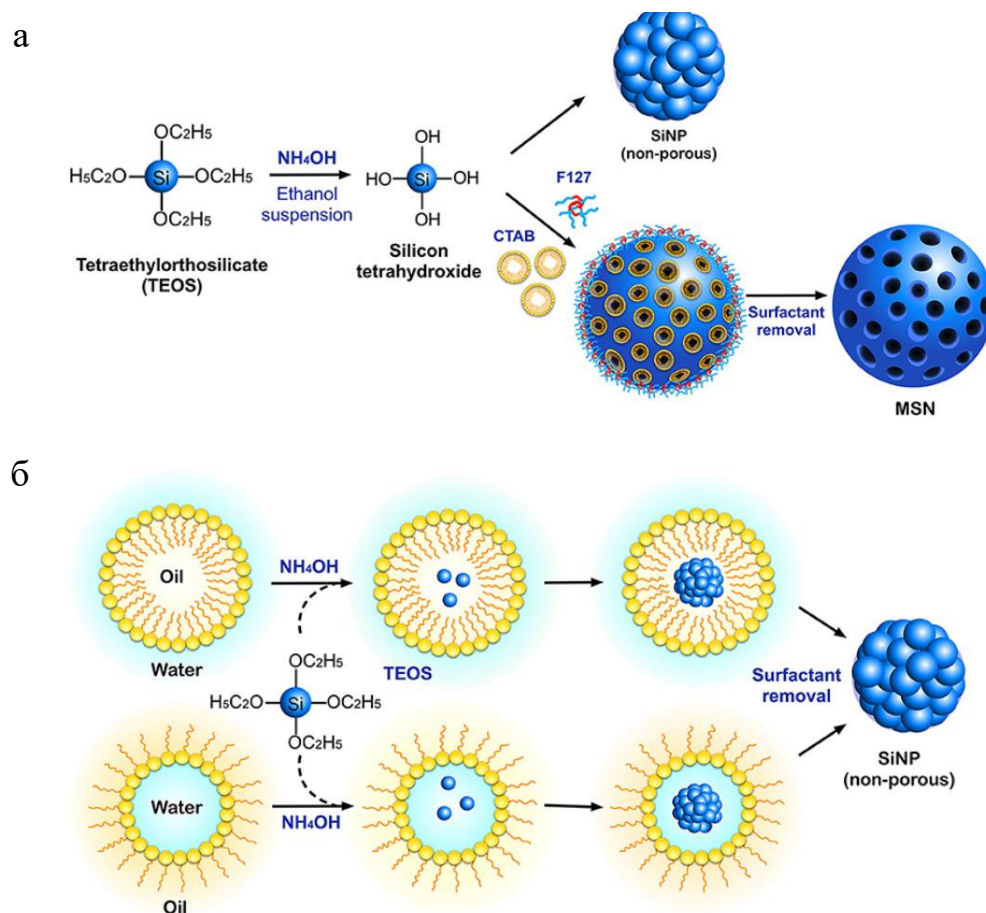


Рисунок 1.1 – Схематическое изображение различных способов синтеза MSNs: (а) метод Штобера и (б) микроэмульсионный метод [35]

Метод Штобера, предложенный в 1968 г. для синтеза монодисперсных частиц SiO_2 субмикронного диапазона (размером менее 200 нм), основан на контролируемом гидролизе и конденсации алкоксидов кремния (например, тетраэтилортосиликата (tetraethyl orthosilicate, TEOS) или раствора силиката натрия [41, 42] в спиртовой среде в присутствии NH_4OH , который выступает в роли катализатора. В результате поверхность полученных частиц насыщается силанольными $\text{Si}-\text{OH}$ -группами, которые используются в качестве якорных групп для последующей модификации поверхности связующими агентами, например, 3-аминопропилтриэтоксисиланом или (3-меркаптопропил)триметоксисиланом [43] для загрузки бимолекул.

Модифицированный процесс Штобера с включением поверхностно-активных веществ, таких как бромид цетилтриметиламмония, широко используется для синтеза MSNs с размером пор от 2 до 50 нм [44].

Другим стандартным методом синтеза MSNs является метод микроэмульсий, включающий образование мицелл типа «масло в воде» или обратных мицелл типа «вода в масле» [45, 46]. Эти мицеллы, стабилизированные поверхностно-активными веществами, такими как твины или плуроники, действуют как нанореакторы, в которых происходит путем гидролиза и конденсации прекурсоров кремния контролируемый синтез наночастиц SiO_2 и от объема которых зависит их размер.

В настоящее время для создания каталитически или сорбционно-активных кремниевых частиц используются различные типы связующих с терминальными группами, такими как $-\text{NH}_2$ [47] и $-\text{SH}$ [48] или с использованием поверхностного агента, например, хитозана, содержащего NH_2 -группы [49, 50].

Влияние на содержание поверхностных групп при золь-гель синтезе оказывает и количество алкоксидных групп в прекурсор кремния. Vini и др. [51] синтезировали SPION, модифицированные алкоксисиланами, с различным содержанием алкоксильных и этильных групп: 3-аминопропил-триэтоксисилан (АПТЭС), 3-аминопропил-этил-диэтоксисилан (АПДЭС) и 3-аминопропил-диэтил-этоксисилан (АПЭС) соответственно. Авторы показали, что уменьшение количества алкоксидных групп ($-\text{OR}$) снижает концентрацию свободных аминогрупп на поверхности SPION, что обусловлено стерическими затруднениями и образованием сети водородных связей между аминными и этильными группами, присутствующими в молекулах АПДЭС и АПЭС.

В настоящее время применяется два основных способа фиксации аминоорганосиланов на поверхности частиц SiO_2 : добавление *ex situ* и *in situ* в процессе золь-гель синтеза. При сравнении методов *ex situ* и *in situ* модификации MSNs аминосоединениями Ajiz и др. [52] показали, что модификация *in situ* обеспечивала высокую концентрацию аминогрупп, достигающую 1,2845 ммоль/г MSNs, по сравнению с методом *ex situ* (0,9610 ммоль/г MSNs) за счет диффузионных ограничений в процессе импрегнирования аминосоединения в полимерную матрицу.

Анализ литературы по условиям получения магнитных мезопористых наночастиц, функционализированных аминоорганосиланами, на примере АПТЭС, трудно систематизировать с связи с использованием различными исследователями разных условий синтеза. Так, Safari и др. [53] МНЧ суспендировали в АПТЭС, затем добавляли C_2H_5OH , Vini и др. [51] – в предварительно приготовленном водно-спиртовом растворе АПТЭС. Варьируются и другие параметры полимеризации, такие как атмосфера (инертная или воздушная), температура и время реакции. Safari и др. [53] проводили полимеризацию при 40 °С в течение 24 часов, Dodi и др. [54] - при 40 °С в течение 12 часов, Feng и др. [55] - при 60 °С в течение 3 часов, Dhavale и др. [56] встряхивали раствор при 70 °С в течение 24 часов, Rowley и др. [57] - при 65 °С в течение 2 часов, Sosa Acosta и др. [58] использовали более высокую температуру (90 °С) в течение 5 часов, Zhang и др. [59] - в течение 24 часов при 65 °С, Araghi и др. [60] использовали интенсивное перемешивание в течение 30 минут при 35 °С. В большинстве работ конечные продукты промывали этанолом [56, 57] или смесью этанола с водой [53, 55] и сушили в вакууме при комнатной температуре [53, 58], при 60°С в течение 12 часов [61] или в течение суток [57].

Показано, что при золь-гель синтезе изменение условий реакции оказывает существенное влияние на микроструктуру и размер модифицируемых ядер, их текстурные характеристики, содержание поверхностных функциональных групп и т.д. [62]. В то же время, работ, посвященных оценке влияния различных условий синтеза на глубину протекания реакции или определение содержания поверхностных аминогрупп, имеется ограниченное количество. Chen и др. [63] варьировали соотношение компонентов АПТЭС/ТЭОС (1:0,1, 1:1, 1:2 мас.%) при неизменных температуре и времени перемешивания (в течение 1 часа при комнатной температуре). Обнаружено, что размер частиц и их агрегация зависят от изменения концентрации АПТЭС. Так, невысокое содержание АПТЭС (0,45 ммоль) приводило к образованию сфер размером около 300-400 нм, а увеличение содержание АПТЭС до 9 ммоль приводило к образованию агрегированных частиц неправильной формы, с размером 100-170 нм.

Мезопористые наночастицы производных SiO_2 (MSNs) признаны «безопасными» (Generally Recognized As Safe) Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (United States Food and Drug Administration, USFDA) [64]. Более того, MSNs биоразлагаемы, полная деградация которых происходит в течение одного месяца в физиологически релевантных условиях [65] вследствие гидролиза [66]. MSNs устойчивы к различным агрессивным воздействиям, таким как pH, механические и термические воздействия [65] и широко применяются в наномедицине, включая тканевую инженерию, заживление ран и антибактериальную активность [67-69], биовизуализацию [70, 71], исследования стволовых клеток [72, 73] и противоопухолевую терапию [74, 75].

1.1.3. Гуминовые кислоты – pH-чувствительные функциональные соединения

Гуминовые кислоты – полифункциональные высокомолекулярные вещества природного происхождения, характеризующиеся сложной, часто разветвленной молекулярной структурой и высокой плотностью реакционноспособных функциональных групп [76], что обеспечивает коллоидную стабильность при модификации МНЧ [77, 78]. Полифункциональность ГК благодаря многочисленным карбоксильным и гидроксильным группам обуславливает свойства анионных ПЭ, отрицательный заряд которых способствует циркуляции в биологических жидкостях и снижает неспецифическую адгезию к белкам [79]. ГК изменяют свою конформационную структуру вследствие депротонирования, приводящего к электростатическому отталкиванию отрицательно заряженных функциональных групп и дальнейшего сжатия молекулы при снижении pH до кислого [80-82]. В результате линейная конформация ГК обеспечивает доступные места адсорбции, что дополнительно приводит к усилению связывания лекарственных препаратов за счет электростатических взаимодействий, водородных, π - π взаимодействий [83]. Благодаря различию проницаемости ГК в развернутой и сжатой конформации, проявляется чувствительность к изменению pH, что является перспективным для контролируемой сорбции и высвобождения субстратов.

Bondarenko и др. [77] показали возможность изменения знака дзета-потенциала НЧ Fe_3O_4 от положительного до отрицательного при разных рН путём добавления различных концентраций ГК. Увеличение концентрации ГК с 0 до 0,039 г на 1 г магнетита приводило к смещению рН изоэлектрической точки (ИЭТ) НЧ магнетита от 6,8 в кислую область до ~ 2 , «перезарядке» поверхности магнетита и увеличению коллоидной стабильности: значения дзета-потенциала изменялось с +15 для нативных НЧ Fe_3O_4 до -40 мВ для Fe_3O_4 -ГК. При высоких концентрациях ГК предполагается «полное покрытие» поверхности НЧ анионным ПЭ, проявляющееся в постоянном значении дзета-потенциала (-40 мВ) во всем диапазоне рН. Таким образом, варьирование концентрации ПЭ и рН среды, приводящие к «перезарядке» поверхности МНЧ, позволяет получать рН-чувствительные соединения, способные управлять сорбцией и высвобождением лекарственных препаратов при различных значениях рН среды.

Гуминовые кислоты обладают собственной биологической активностью, в частности, способностью к подавлению антибиотикорезистентности, обусловленной секрецией β -лактамаз [84], благодаря многофункциональной супрамолекулярной структуре ГК, способной вступать в различные типы взаимодействий с существующими ингибиторами β -лактамаз. ГК проявляют преимущественно десмутагенные эффекты, то есть способны нейтрализовать мутагены вступления их в контакт с клетками. Это проявляется в их способности ингибировать мутагенность таких соединений, как бензапирен, 3-аминоантрацен, митомицин С и малеиновый гидразид, особенно при смешивании ГК с мутагенами до воздействия на биологические системы [85-87]. Присутствие карбоксильных и фенольных групп в составе ГК увеличивает количество водородных связей с мембранами бактериальных клеток [88-90], что приводит к необратимым изменениям в структуре липидов [91] и вызывает повышенную проницаемость для АФК.

Выбор носителей с оптимальными характеристиками позволяет загружать необходимые лекарства и, таким образом, устраняет барьеры в их физиологическом применении [92]. Например, гибкая настраиваемость их размера, формы, поверхностной гидрофобности/гидрофильности и заряда облегчает проникновение в

бактериальные биопленки и безопасную циркуляцию в кровотоке. В частности, размер в нанодиапазоне соответствует размерам заполненных водой каналов в структурах биопленок, а отрицательно заряженный внеклеточный матрикс имеет высокое сродство с положительно заряженными материалами. Более того, реакция на изменение внешних и внутренних факторов наделяет наноносители способностью высвобождать лекарства в ответ на изменение окружающей среды, что усиливает накопление бактерицидных агентов в участках биопленок, снижает токсичность для окружающих тканей и, таким образом, повышает эффективность лекарств [93, 94].

1.2. Стимул-чувствительные системы доставки лекарств

На сегодняшний день лечение и профилактика социально значимых заболеваний, таких как злокачественные новообразования, вирусные или другие заболевания предполагает эффективным использование систем доставки лекарственных препаратов на основе наночастиц. Такие системы повышают эффективность терапии путем улучшения фармакокинетики и защиты от разрушения со стороны внешних факторов среды. Одними из наиболее перспективных для применения в клинической практике для достижения контролируемого высвобождения препаратов в органе мишени являются стимул-чувствительные системы их доставки [33, 95], которые способны высвобождать биологически активные соединения в ответ на внешние или внутренние воздействия в клетках и тканях организма.

Применение стимул-чувствительных систем доставки антимикробных препаратов – подход, который появился в качестве подходящей альтернативы борьбе с множественной лекарственной устойчивостью, повышающий терапевтическую эффективность и приводящий к снижению побочных эффектов [96, 97]. В настоящее время используются редокс-чувствительные системы, реагирующие на окислительно-восстановительные процессы в клетках, например, на основе полимеров, содержащих дисульфидные связи, которые высвобождают лекарственное вещество в ответ на высокий внутриклеточный уровень глутатиона [98]. Фермент-чувствительные

системы, ориентированные на расщепление определённых химических связей, таких как эфиры [99], чувствительные к липазе. Модификация MSNs термочувствительными полимерами, например, поли(N-изопропилакриламидом) [100] позволяет использовать температуру в качестве внешнего фактора для высвобождения препарата за счёт изменения конформации полимера. Отдельный интерес представляют системы, чувствительные к внешнему магнитному полю. МНЧ способны накапливаться в биоплёночном окружении и оказывать механическое воздействие путем нарушения целостности структуры матрицы и всей архитектоники биопленки [101-103], приводя к выведению персистирующих клеток из состояния покоя. Nickel и др. [104] использовали биоцид цетилтриметиламмония бромид (cetyltrimethylammonium bromide, CTAB), загруженный в НЧ оксида железа сферической, кубической и тетраподовой форм. Поскольку биоцид обладает собственной низкой проникающей способностью в биопленки, применение вращающегося магнитного поля, вызывающего вертикальное и горизонтальное движение носителя внутри матрицы, позволило соединению диффундировать через образовавшиеся каналы и способствовало его эффективности в разрушении метициллин-резистентного *S. aureus*. Воздействие вращающегося магнитного поля в течение 10 минут на НЧ сферической формы (5 мг/мл), загруженные CTAB, продемонстрировали сокращение биоплёнки с $14,19 \pm 0,06$ до $7,3 \pm 0,2 \log_{10}$, в то время как изменение формы частиц на кубические и тетраподовые НЧ привело к полному разрушению биопленок. Álvarez и др. [105] разработали MSNs, покрытые полиэтиленгликолем (polyethylene glycol, PEG) и термочувствительным полимерным защитным слоем поли-N-изопропилакриламидом (poly-N-isopropylacrylamide, PNIPAM), загруженные левофлоксацином (LEVO) (Рисунок 1.2) и интеркалированные на внешней поверхности SPION, с целью применения магнитной гипертермии в сочетании с контролируемой доставкой антибиотиков для комбинированной терапии против биопленок *Escherichia coli*.

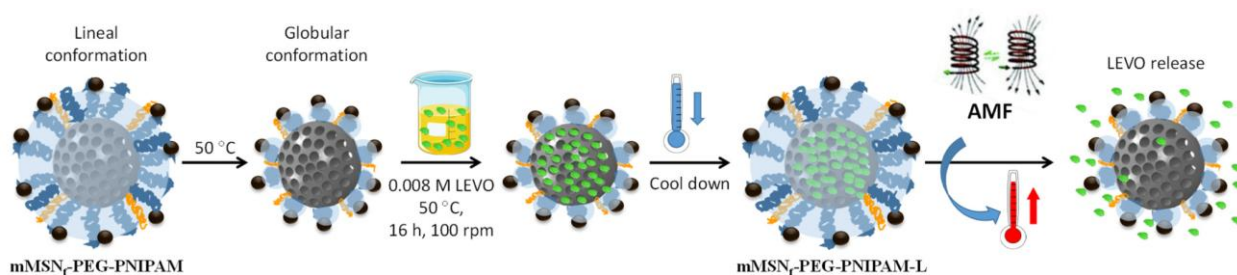


Рисунок 1.2 – Схематическое изображение экспериментальных процедур, проведенных для сорбции и высвобождения LEVO из наносистемы mMSN_r-PEG-PNIPAM: 1) наносистему погружали в раствор LEVO в этаноле при 50 °C для придания полимеру глобулярной конформации и обеспечения загрузки LEVO в мезопоры, 2) охлаждение способствует переходу полимера в свернутую конформацию, что позволяет закрыть поры и предотвратить высвобождение антибиотика, 3) применение ПМП приводит к повышению локальной температуры, что вызывает изменение конформации полимера с линейной на глобулярную и запускает процесс открытия пор и высвобождение LEVO [105]

Воздействие переменного магнитного поля (ПМП) (202 кГц, 30 мТл) приводило к нагреву НЧ до 50 °C, изменению конформации PNIPAM с линейной на глобулярную и увеличению концентрации высвободившегося за 240 мин LEVO с 24 до 30 мкг/мг по сравнению с наносистемой без воздействия ПМП. Микробиологические исследования показали, что воздействие наносистемы на биоплёнки *E. coli* в концентрации 200 мкг/мл и применение ПМП снижали количество жизнеспособных бактерий с 7,8 до 3,5 log₁₀ по сравнению с контрольной группой. Получение наносистем, в которых SPION располагаются на внешней поверхности, обеспечивает контакт МНЧ с биопленкой, улучшая бактерицидный эффект, поскольку нагрев осуществляется непосредственно в зоне биопленки и не экранируется структурой кремнезема. Однако, использование одной только гипертермии остается ограниченным из-за потенциального термического повреждения тканей «хозяина», поскольку для полного уничтожения бактериальных патогенов часто требуются более высокие тепловые дозы [106, 107].

Использование стимул-чувствительных систем приобретает особую значимость и распространение для борьбы с патогенными бактериями, обладающими способностью образовывать биопленки, которые являются причиной 80% всех бактериальных инфекций человека [108]. Это сообщество микроорганизмов, окруженных внеклеточным матриксом полисахаридов [109, 110], приводящее к

повышенной устойчивости к противомикробным препаратам и являющихся одним из наиболее важных факторов развития толерантности к противомикробным препаратам [111]. В данном случае в качестве стимул-чувствительных систем применяются соединения, вызывающие гипертермию в результате воздействия внешнего магнитного поля [112, 113], активирующиеся ближним инфракрасным излучением для фототермической и антибиотикосинергетической терапии [114], запускающие окислительно-восстановительные реакции [115] при воспалительных процессах за счет выделяемой H_2O_2 , перезаряжающие поверхность НЧ, реагирующие на изменение рН [105, 116] и т.д. (Рисунок 1.3).

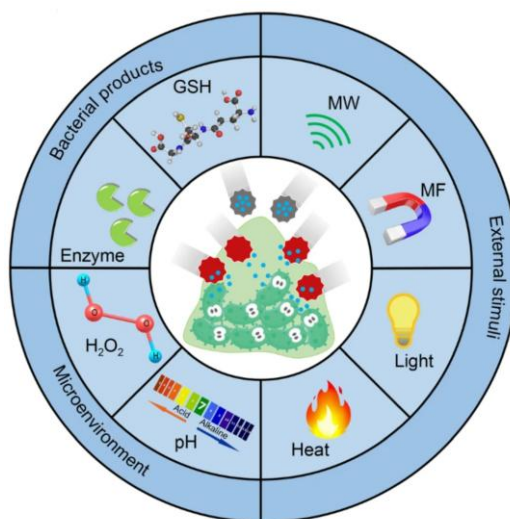


Рисунок 1.3 – Внешние и внутренние факторы, используемые для борьбы с бактериальными биопленками [79]

рН-чувствительные материалы представляют большой интерес для создания адаптивных интерфейсов благодаря многообразию способов получения градиента рН на границах раздела. Важными представителями класса рН-чувствительных материалов являются полиэлектролиты (ПЭ) – заряженные полимеры, содержащие множество ионных групп. Такие молекулы чувствительны к ионной силе раствора, в котором они находятся [117], а слабые ПЭ – дополнительно и к рН [118].

1.2.1. рН-чувствительные системы доставки антибиотиков

Использование рН-чувствительных структур за счет рН-чувствительных слоев ПЭ, способных протонироваться/депротонироваться, к которым относят большое

число неорганических молекул и биомолекул, (липиды, пептиды, ГК и др.) и неорганических молекул типа полисилоксанов, позволяет направленно создавать умные биоматериалы: биосенсоры [119], средства сорбции [120, 121] и доставки лекарственных препаратов [122, 123], биологически активные покрытия [124]. Такие молекулы чувствительны к ионной силе [117], pH раствора [118] и др. факторам окружающей среды. Получение многослойных нанокомпозитов методом послойной адсорбции (Layer-by-layer, LbL) путём попеременного нанесения полианионов и поликатионов на заряженную поверхность позволяет формировать ПЭ мультислои с контролируемой структурой, составом и свойствами на нанометровом уровне [125-129]. Свойства покрытий, сформированных таким образом, определяются используемыми компонентами и их функциональностью [130, 131], а также свойствами раствора, в котором они находятся или из которого были ранее осаждены [132, 133]. Различные параметры, такие как ионная сила [134], плотность заряда [135], pH и температура [136] влияют на внутреннюю структуру ПЭ слоев. Сообщается об исследованиях по использованию ПЭ мультислоев, чьи свойства проницаемости переключаются за счет изменений pH окружающей среды, что дополнительно подтверждает их потенциал в таких приложениях, как доставка лекарств, биосенсорика и ремедиация окружающей среды [137, 138].

Déjugnat и Sukhorukov [139] сообщили о pH-чувствительных свойствах ПЭ микрокапсул, изготовленных из поли(стиролсульфоната) натрия и поли(аллиламингидрохлорида) с использованием в качестве шаблонов различных «жертвенных» ядер, таких как неорганические частицы (MnCO_3 , CaCO_3) или частицы латекса (полистирол). Полиэлектролитные мультислои реагировали на изменение pH, что приводило к набуханию капсул при pH 12 размером до 20 мкм вследствие депротонирования полиаллиламингидрохлорида и электростатического отталкивания между оставшимися сульфонатными фрагментами и дальнейшему сжатию до 10 мкм при снижении pH до 7.

Учитывая, что биоплёнка представляет собой преимущественно полианионный матрикс [140, 141], инкапсуляция патогенов во внеклеточный полимерный матрикс создает высококислотные ниши (pH 4,5) [115, 142, 143]. Более

того, внутри биопленок обычно наблюдается гипоксия, что заставляет клетки внутреннего слоя «бродить» и производить кислые продукты метаболизма [93]. На основе этой характеристики создаются различные наносистемы доставки лекарств, чувствительные к изменению pH среды.

Перспективным решением являются разрабатываемые pH-чувствительные наночастицы, которые в основном делят на три категории, различающиеся механизмом действия:

Первый механизм pH-чувствительного действия: протонируемые НЧ, проявляющие терапевтическое действие за счёт электростатических взаимодействий отрицательно заряженной стенки бактерий и биопленки с НЧ [144] при pH среды биоплёнки. Перспектива использования поликатионов и катионных поверхностно-активных веществ связана с электростатическим взаимодействием с фосфолипидными бислоями мембран бактерий, что приводит к нарушению метаболических процессов или вызывает перфорацию мембраны [145, 146]. В частности, при использовании MSNs, функционализированных N-(2-аминоэтил)-3-аминопропилтриметоксисиланом (DAMO) в качестве рецептора и загруженных LEVO, показан значительный терапевтический эффект, то есть ингибирование развития биопленки *S. aureus* [144]. При использовании MSNs, функционализированных полипропилениминовым дендримером третьего поколения (G3) (Рисунок 1.4) и загруженных LEVO, показана способность препарата проникать через клеточную мембрану *E. coli* [147], обусловленная наличием положительно заряженных дендримеров G3 на поверхности MSNs и способностью взаимодействовать с отрицательно заряженной мембраной бактериальной клетки.

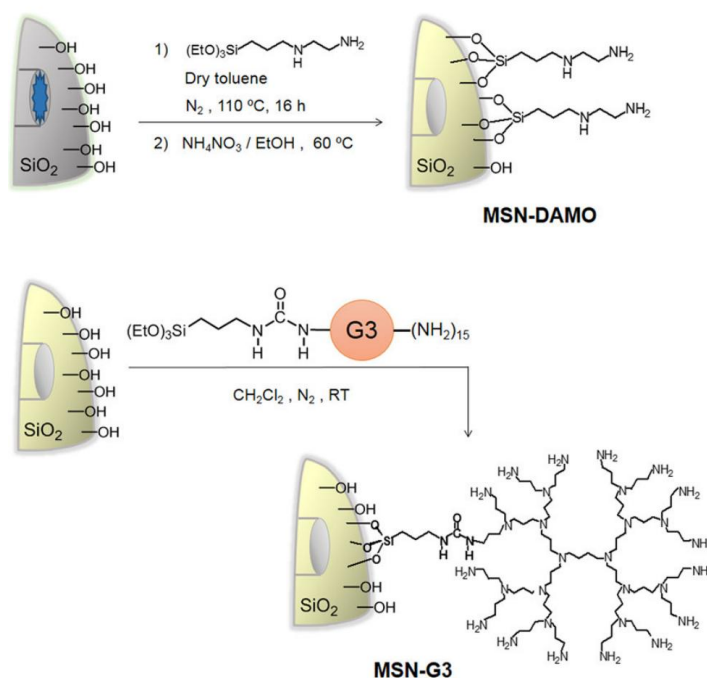


Рисунок 1.4 – Функционализация MSNs дендримером [147]

Сопоставимые результаты получены также Ruiz-Rico и др. [148] для грамположительных *Listeria monocytogene* с использованием MSNs, функционализированных полиаминами. Электростатическое взаимодействие между положительными аминами (+43 мВ в растворе Риингера – 0,22% NaCl, 0,011% KCl, 0,012% CaCl_2 и 0,005% NaHCO_3 в дистиллированной воде), закрепленными на внешней поверхности MSNs, и отрицательными зарядами в бактериальной мембране вызывало разрушение клеточной мембраны. Для полного ингибирования популяции бактерий *L. monocytogenes* требовалось 2000 мкг/л свободных аминов или 18 мкг/л аминов, закрепленных на MSNs, что указывает на усиленный антимикробный потенциал последних. Lage и др. [149] получили мезопористые наночастицы оксида железа (mesoporous iron oxide nanoparticles, MION), модифицированные АПТЭС ((3-aminopropyl)triethoxysilane, APTES), со средним размером менее 100 нм, удельной площадью поверхности 186 м²/г и дзета потенциалом +5,76 мВ, и далее функционализированные ципрофлоксацином (ЦИП). Образец MIONs@APTES демонстрирует замедление скорости высвобождения препарата по сравнению с образцом MION (Рисунок 1.5) и отсутствие цитотоксичности по отношению к здоровым клеткам фибробластов человека HEK-293.

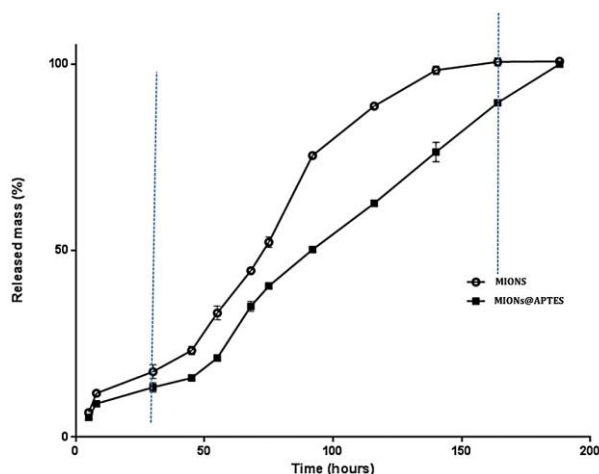


Рисунок 1.5 – Кривые высвобождения ЦИП из матриц MIONs и MIONs@APTES через 166 ч. Значимые различия между кривыми наблюдаются в области между пунктирными линиями на уровне не менее $p < 0,5$ [149]

Fullriede и др. [150] разработали поверхностно-модифицированные MSNs поли(4-винилпиридином) для доставки хлоргексидина. Дзета-потенциал в кислой среде (из-за протонирования пиридиновых групп) равен $\sim +38$ мВ в сверхчистой воде при pH 4. Хлоргексидин высвобождался в течение 5 дней независимо от значения pH среды, однако количество хлоргексидина увеличивалось с 220 до 270 мкг/мг при снижении с pH 7,4 до 4,0 (Рисунок 1.6). Сравнение немодифицированных частиц и pH-чувствительного носителя показало, что покрытие уменьшало количество хлоргексидина с 1,6 до 1,3 мг/мл, высвобождаемого с течением времени при нейтральном pH. Тем не менее, антибактериальная активность в отношении ацидогенных *S. mutans* наблюдалась при высоком значении pH.

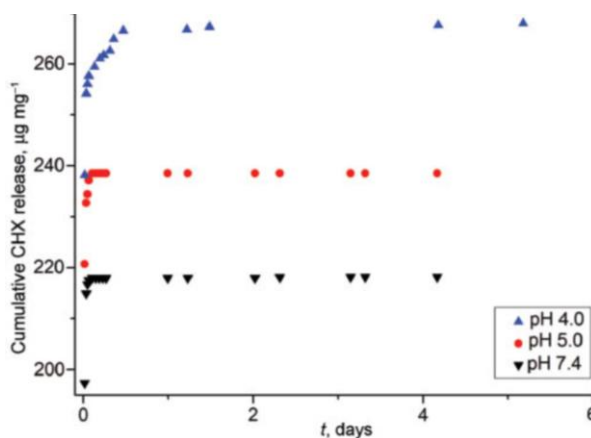


Рисунок 1.6 – Высвобождение хлоргексидина из модифицированных поли(4-винилпиридином) НЧ SiO₂ в фосфатном буферном солевом растворе (pH 7,4) и в водных растворах HCl с различными значениями pH [150]

Несмотря на большой вклад кулоновских взаимодействий в ингибирование биопленок, катионные соединения вызывают высокие скорости гемолиза и приводят к образованию тромбов, вследствие чего данная стратегия в основном подходит для дезинфекции материалов и поверхностей, что является не менее важным, так как помимо бактериальных инфекций образование биоплёнок ускоряет коррозию металлов, приводит в негодность медицинское оборудование и к ухудшению санитарно-гигиенической обстановки. Создание гибридных композитов путем послойного нанесения отрицательно заряженного монтмориллонита на поверхность MSNs, модифицированных четвертичными аммониевыми соединениями, позволило Wang и др. [151] расширить эффективность ингибирования как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий *S. aureus* и *E. coli* соответственно до 100% в течение 7 часов. Michailidis и др. [152] сообщили о параллельной стратегии покрытия частиц MCM-48 (Mobil Composition of Matter, MCM) алкилзамещенными четвертичными аммониевыми солями C-18 и C-14 (диметилоктадецил [3-(триметоксисилил)пропил]аммония хлорида и диметилтетрадецил [3-(триэтоксисилил)пропил]аммония хлорида), загруженными биоцидом широкого спектра действия на основе бензизотиазолона – Parmetol S15 и о возможности противостоять биообрастанию в морской воде в течение более пяти месяцев. Модифицированный четвертичными аммониевыми солями MCM-48, загруженный биоцидом Parmetol S15, продемонстрировал 100-ное % ингибирование активности грамотрицательных и грамположительных бактерий (*E. coli* и *S. aureus*) после 3 часов инкубации. Аналогичный эффект также отмечен Bai и др. [153], которые обнаружили антибактериальный эффект по отношению к *E. coli*, *S. aureus* и *Porphyromonas gingivalis* с использованием полых MSNs, декорированных алкилзамещенными четвертичными аммониевыми солями C-18 и загруженных метронидазолом.

Второй механизм pH-чувствительного действия НЧ возможен за счет снижения электростатических взаимодействий катионного препарата (например, доксорубицина) и анионных полимеров, например, на основе карбоновых кислот (полиакриловая кислота, полиметакриловая кислота и полиглутаминовая кислота),

вследствие протонирования полимерных карбоксилатных групп в кислых средах, ослабляющих взаимодействие разнозаряженных компонентов (Рисунок 1.7а) [154-156]. В частности, Zhang и др. [157], используя полипептиды, содержащие анионный метоксиполиэтиленгликоль-полиглутаминовую кислоту (mPEG-PGA), в виде наностержней и положительно заряженный препарат гидрохлорид доксорубина ($\text{DOX} \cdot \text{HCl}$), используемый для ингибирования роста опухолевых клеток A549, показали эффективную инкапсуляцию препарата (90,2 %) за счет электростатического взаимодействия между катионным DOX и анионным полимером mPEG-PGA. Кумулятивное высвобождение DOX через 48 ч из наностержней в фосфатном буферном растворе достигло 74,2 и 49,9 % для pH 5,0 и pH 7,4 соответственно, что указывает на pH-чувствительное высвобождение DOX. Более того, цитотоксичность (EC_{50}) «наностержней», нагруженных DOX, в 8,76 раза ниже (0,4073 мг/мл) в сравнении со свободным DOX (3,569 мг/мл) после через 72 ч.

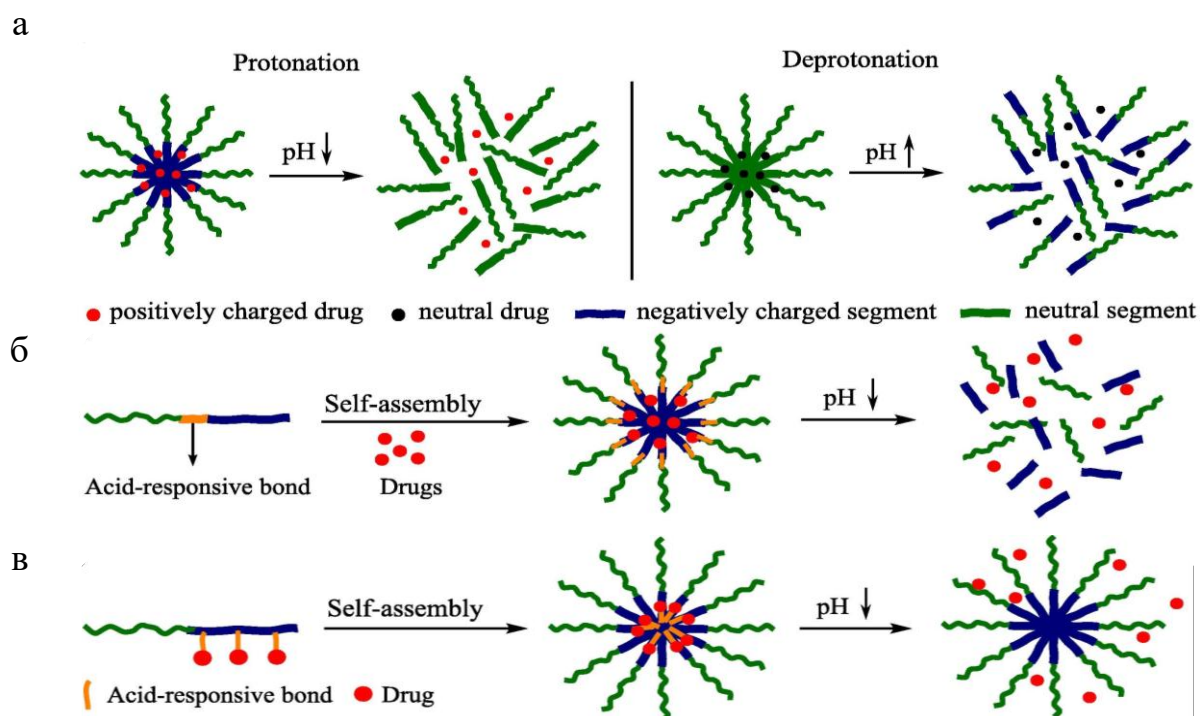


Рисунок 1.7 – Схематическое изображение механизмов высвобождения лекарственных средств, зависящих от pH и инициируемых изменениями pH среды. (а) Протонирование (слева) или депротонирование (справа) полимеров приводит к разрушению структуры наноносителей; (б) Разрыв кислоточувствительных связей внутри полимера при кислом pH приводит к повреждению амфифильных блоков; (в) Разрыв кислоточувствительной связи между лекарственным препаратом и полимером [95]

Третий возможный механизм pH-чувствительного действия связан кислоторазлагаемыми НЧ, содержащими кислоточувствительные связи в структурах [158, 159]. Эти связи между лекарственным препаратом и полимером или амфифильным блок-сополимером разрушаются при кислом значении pH, приводя к высвобождению лекарственного средства, конъюгированного с наноносителями или инкапсулированного в них [160-162]. Типичными расщепляемыми кислоточувствительными связями, которые включают в полимерные наноносители, являются гидразоновые, гидразидные, иминные, ацетальные, оксимные, ортоэфирные и винилэфирные [163, 164]. В частности, мицеллы, образующиеся в результате самосборки блок-сополимеров, могут быть связаны химическими связями, чувствительными к pH. В кислой среде кислоточувствительные связи в этих полимерах, стабильных обычно при pH 7,4, гидролизуются, разрушая при этом структуру мицеллы «ядро-корона» и высвобождая инкапсулированные лекарства (Рисунок 1.7б). Ху и др. [165] получили биоразлагаемый pH-чувствительный амфифильный блок-сополимер на основе гидразон-содержащего полиэтиленгликоля (ПЭГ) и сополимера молочной и гликолевой кислоты (mPEG-Hyde-PLGA) в качестве системы доставки DOX. pH-чувствительная гидразоновая связь включена в основную цепь блок-сополимера, соединяя гидрофильный PEG и гидрофобную PLGA. Исследования высвобождения *in vitro* показали, что высвобождение DOX из мицелл критически зависит от pH среды из-за расщепляемой кислотой связи, при этом более быстрое высвобождение лекарства наблюдалось при pH 4,0 и 5,0 (высвобождение 85 и 70 %) по сравнению с таковым при pH 7,4 (40 %). Для нанокомпозиов, в которых лекарство связано с полимерной матрицей, чувствительная часть обычно используется для непосредственного присоединения молекул лекарства к матрице (Рисунок 1.7с). Liao и др. [166] связали DOX с гиалуроновой кислотой с использованием гидразоновых связей в качестве pH-чувствительных соединительных сегментов. Системы продемонстрировали pH-чувствительное высвобождение DOX, достигающее 15, 25 и 55 % при pH 7,4, 6,5 и 5,0 соответственно.

Помимо поликатионных типов нанокompозитов, цвиттер-ионные полиионы также проявляют антибактериальные свойства: ингибирование адгезии к поверхностям и, таким образом, предотвращение образования биопленки [167]. Отрицательный заряд полианионов способствует циркуляции НЧ в биологических жидкостях и снижает неспецифическую адгезию к белкам. Так, Abdelbar и др. [168] сообщили о синтезе MSNs, функционализированных аминогруппами (SBA15@NH₂, Santa Barbara Amorphous-15@NH₂) и загруженных LEVO, покрытых полимолочной кислотой (PLA) в качестве биоразлагаемого pH-чувствительного рецептора. Структура нанооболочек PLA зависела от pH окружающей среды. При кислом pH до 2 нанооболочка гидролизовалась и разрушалась, что позволяло LEVO высвобождаться из открытых мезопор в концентрации 11 мг/мл. При нейтральном pH 7 нанооболочки PLA становились нерастворимыми и разрушались на поверхности MSNs, создавая поверхностный слой, замедляющий скорость и снижающий концентрацию высвобождаемого LEVO до 5,8 мг/мл. Антимикробная эффективность этой наносистемы продемонстрирована *in vitro* по отношению к *S. aureus*, *E. coli* и *Candida albicans*. Izquierdo-Barba и др. [169] описывают кремниевые наночастицы SBA-15 (Santa Barbara Amorphous-15), функционализированные NH₂ и/или COOH, проявляющие цвиттер-ионный характер благодаря наличию NH₃⁺/COO⁻ или -NH₃⁺/SiO⁻-групп соответственно. Модифицированный карбоксильными соединениями SBA-15 не обеспечивал эффективной антибактериальной адгезии при pH 5,5 после 120 мин инкубации в бактериальной суспензии *E. coli*, в то время как SBA-15 с концевыми аминогруппами и модифицированный цвиттер-ионными группами приводили к ожидаемому антимикробному эффекту посредством гидратационного слоя, образованного за счет сольватации заряженных концевых групп.

Brezoiu и др. [170] исследовали влияние нескольких металлсодержащих наносистем MCM-41 на загрузку и высвобождение гидрохлорида ломефлоксацина (LFX). Присутствие катионов (Mg²⁺, Fe²⁺, Ce³⁺ и Zn²⁺) на стенках мезопор приводило к снижению и изменению профилей кривых

высвобождения LFX с 91% для исходного препарата (вследствие растворимости) до 87, 82, 66, 88 и 62 % для MCM-41, модифицированных Ce^{3+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} и Fe^{2+} соответственно (Рисунок 1.8). Присутствие Zn^{2+} и Mg^{2+} в носителях типа MCM-41 определило более медленную кинетику высвобождения, в то время как присутствие фазы кристаллического оксида в случае носителей, модифицированных железом и церием, привело к более быстрой кинетике.

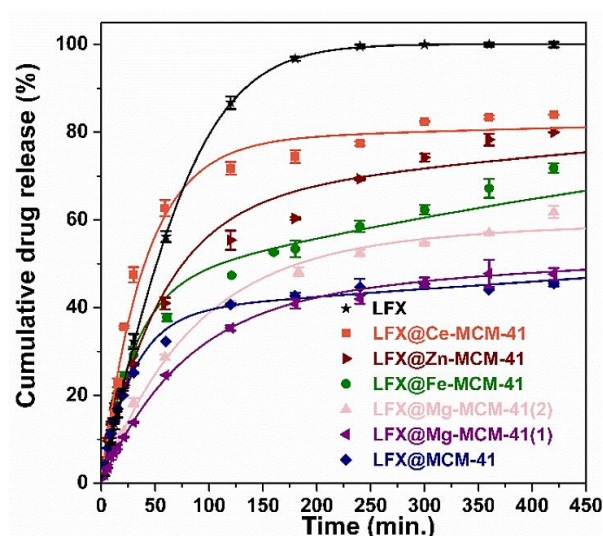


Рисунок 1.8 – Профили высвобождения ломефлоксацина из модифицированных носителей типа MCM-41 [170]

1.2.2. Системы доставки лекарств, чувствительные к окислительно-восстановительным процессам

Редокс-чувствительные системы доставки терапевтических агентов или визуализации опухолевых клеток представляют интерес благодаря способности долго циркулировать в крови, где уровень глутатиона относительно низкий, и разрушаться в клетках опухоли, высвобождая загруженные лекарственные препараты [171]. Известно, что места инфицирования биопленки, помимо кислой среды, также имеют более высокий уровень АФК (супероксид $\text{O}_2^{\cdot-}$, перекись водорода H_2O_2 , гидроксил радикал $\text{OH}^{\cdot}$ и т.д.) по сравнению со здоровой тканью, главным образом, за счет фагоцитоза [172]. Показано, что бактерии также продуцируют H_2O_2 для ингибирования многобелковых олигомерных комплексов

– инфламмасом, отвечающих за активацию воспалительного ответа [173]. Локальные уровни H_2O_2 в клетках респираторной выстилки носа и пазух составляют $0,1-1 \times 10^{-6}$ М, в то время как в случае воспалительных заболеваний легких, например, хроническая обструктивная болезнь легких и острая гипоксемическая дыхательная недостаточность, уровень повышается в 20 раз [174]. АФК, токсичные для патогенов, используются в качестве инструмента для предотвращения колонизации тканей патогенными микроорганизмами [175]. В отличие от резистентных клеток, которые выживают после воздействия антибиотиков, метаболически неактивные персистентные клетки, образующиеся внутри матрикса биоплёнки, переносят воздействие антибиотиков вследствие физиологического состояния покоя [176]. Не подвергаясь генетическим мутациям, эти клетки выживают в течение длительных периодов времени, поскольку большинство антибиотиков имеют клеточные мишени в делящихся клетках. В результате популяции персистирующих клеток являются основными источниками рецидивирующих инфекций [177]. В качестве альтернативного способа борьбы с персистирующими клетками предлагается использование железосодержащих нанокомпозитов, обладающих каталитическими свойствами, в частности, способностью запускать реакцию Фентона в присутствии H_2O_2 с образованием короткоживущих ОН-радикалов. Последние обладают высокой токсичностью и вызывают необратимые повреждения нуклеиновых кислот, липидов и белков.

Системы чувствительные к окислительно-восстановительным процессам, в частности, к присутствию АФК, подразделяются на:

1. Ферроптоз-индуцирующие системы. В данном случае MSNs выступают в качестве систем доставки ионов и молекул, например, $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, способных индуцировать выработку АФК и перекисное окисление липидов, что в итоге приводит к ферроптозу у бактерий. Ферроптоз — форма гибели клеток, характеризующаяся железозависимым перекисным окислением липидов и накоплением АФК. В отличие от традиционных механизмов гибели клеток, таких как апоптоз, ферроптоз менее подвержен развитию резистентности. При

этом кислая среда бактериальной биоплёнки является дополнительным стимулом, усиливающим образование АФК. Оптимальный уровень pH для запуска ферроптоза обычно составляет от 3,0 до 4,0 [178]. Вызывая ферроптоз, НЧ потенциально могут нарушить формирование и выживание биопленки, а также стать эффективным средством борьбы против персистирующих клеток. Несмотря то, что железосодержащие системы генерируют АФК, исследований, подтверждающих напрямую роль ферроптоза в качестве основного механизма действия против бактериальных биопленок ограниченное количество. Так, Zhao и др. [179] показали, что ферроптоз приводит к ингибированию выживаемости *Enterococcus faecalis* и ее биопленки, стимулируемой мезопористыми кальциево-силикатными наночастицами (mesoporous calcium-silicate nanoparticles, MCSN), функционализированными ультрамалыми наночастицами берлинской лазури $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$ (Ultrasmall Prussian blue nanoparticles, UPBNP), через бактериальный окислительно-восстановительный путь АФК (reactive oxygen species, ROS)/глутатион (glutathione, GSH).

UPBNP-MCSN запускали ферроптоз у бактерий (концентрация высвободившихся ионов железа достигала значений 1200 ммоль/л) путем индуцирования продукции бактериями АФК и перекисного окисления липидов, а также снижая уровень GSH (Рисунок 1.9).

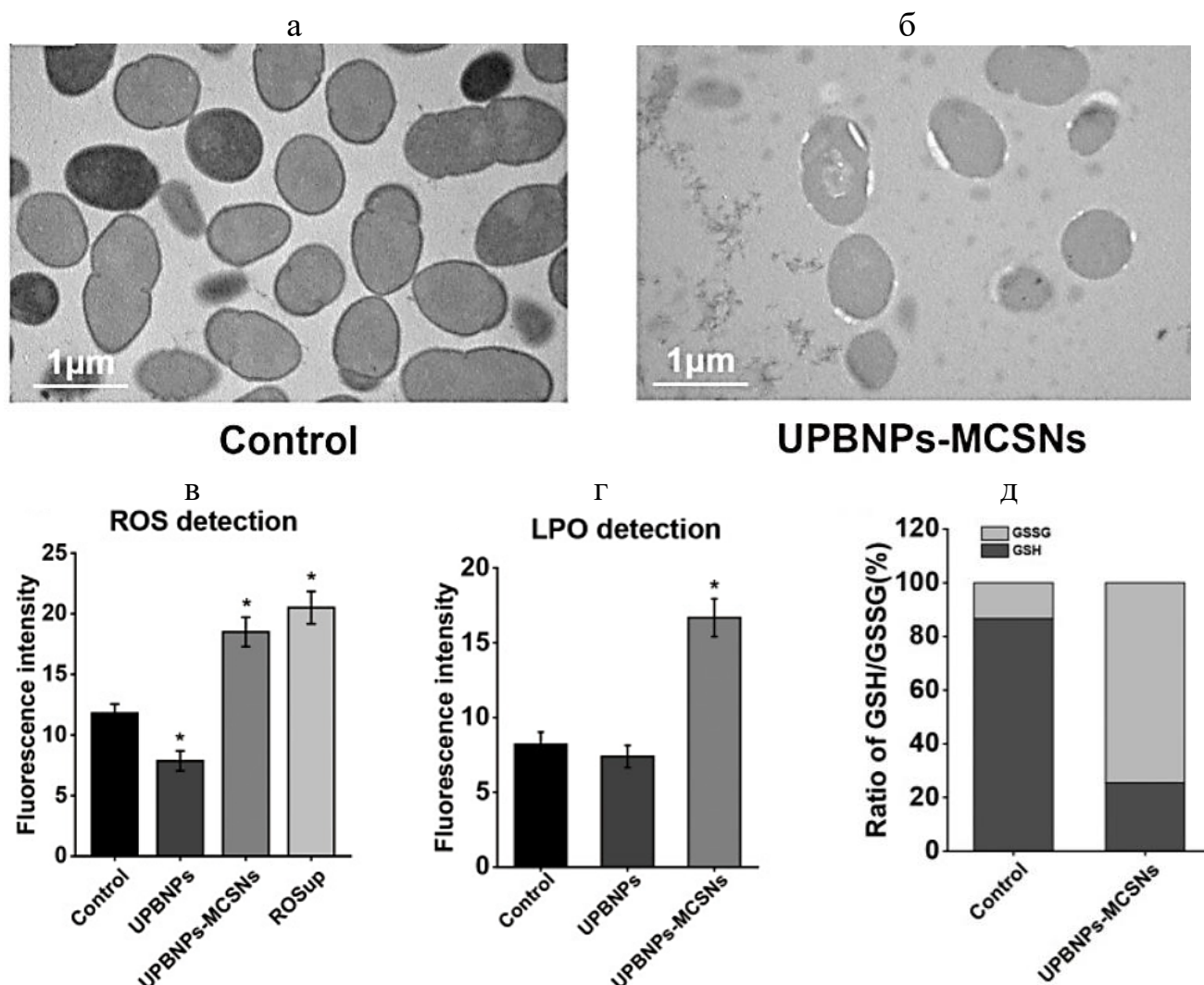


Рисунок 1.9 – Механизм ингибирования выживаемости бактерий, вызванного UPBNPs-MCSNs. (а, б) Микрофотографии исходных и *E. faecalis*, обработанных UPBNPs-MCSNs, полученные с помощью ПЭМ; Обнаружение АФК (в) и LPO (г) в *E. faecalis*, обработанных материалами, включая контрольную группу, группу UPBNPs, группу UPBNPs-MCSNs и группу положительного контроля (ROSup).

* $P < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; (д) Баланс GSH/окисленный глутатион (GSSG) в *E. faecalis*, обработанных UPBNPs-MCSNs, включая контрольную группу и группу UPBNPs-MCSNs [179]

Dong и др. [180] получили и активировали вращающимся магнитным полем ассоциаты частиц («микророй», microswarm) γ - Fe_3O_4 (Рисунок 1.10), продемонстрировавшие способность к устранению биопленки благодаря синергетическому эффекту химических и физических процессов.

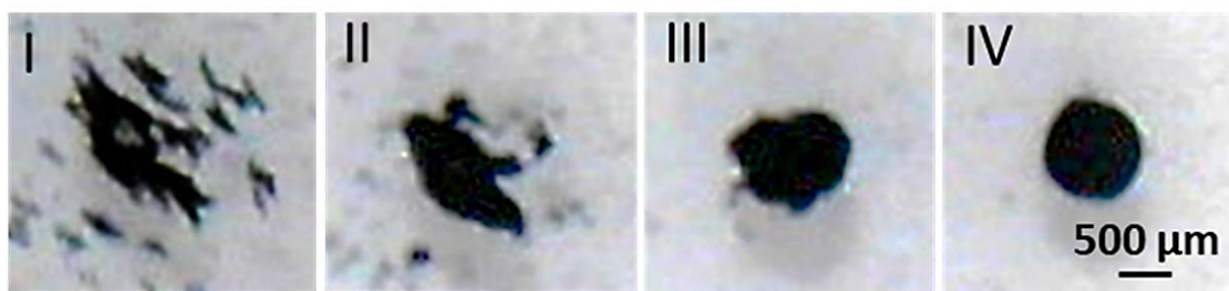


Рисунок 1.10 – Процесс формирования округлого «микророя» $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ [180]

В частности, ассоциаты $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ проявляли более высокую пероксидазоподобную активность по сравнению с нативными НЧ (Рисунок 1.11а), что объясняется высокой удельной площадью поверхности (48 и 21 $\text{м}^2/\text{г}$ для $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ и исходных Fe_3O_4). Использование вращающегося магнитного поля в экспериментах по разрушению биоплёнок *E. coli* в присутствии $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ привело к постепенному снижению размеров биоплёнки, толщина которой уменьшилась с 60 до 5 $\mu\text{м}$ (Рисунок 1.11б).

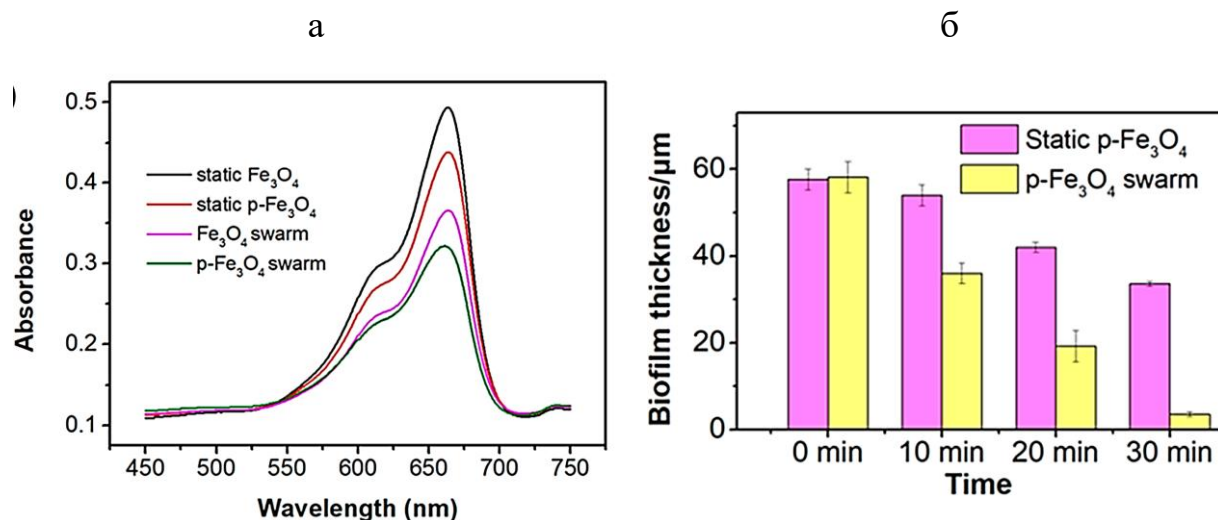


Рисунок 1.11 – (а) Спектры поглощения метиленового синего (МС), обработанного Fe_3O_4 , и $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ в статическом режиме, и Fe_3O_4 и $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ во вращающемся магнитном поле (1 мл раствора МС с концентрацией 5 ppm содержал 5 мкг частиц и 100 мМ H_2O_2 , время деградации – 30 мин); (б) Толщина биопленки *E. coli*, обработанной $p\text{-Fe}_3\text{O}_4$ и Fe_3O_4 в течение разного времени [180]

2. Использование повышенного содержания АФК для расщепления линкера. Для исследования АФК-чувствительных наносистем доставки противомикробных препаратов все большее внимание привлекает избыточное

производство АФК в местах бактериальной инфекции. Li и др. [181] разработали наносистему, состоящую из аминифункционизированных MSNs, загруженных ванкомицином (Van) и метокси-поли(этиленгликолем) с тиокеталем (mPEG-TK) в качестве АФК-чувствительного рецептора. Взаимодействие наносистемы с АФК в микроокружении запускает расщепление линкера ТК и деградацию полимерного слоя, что приводит к раскрытию пор и высвобождению инкапсулированного Van (Рисунок 1.12).

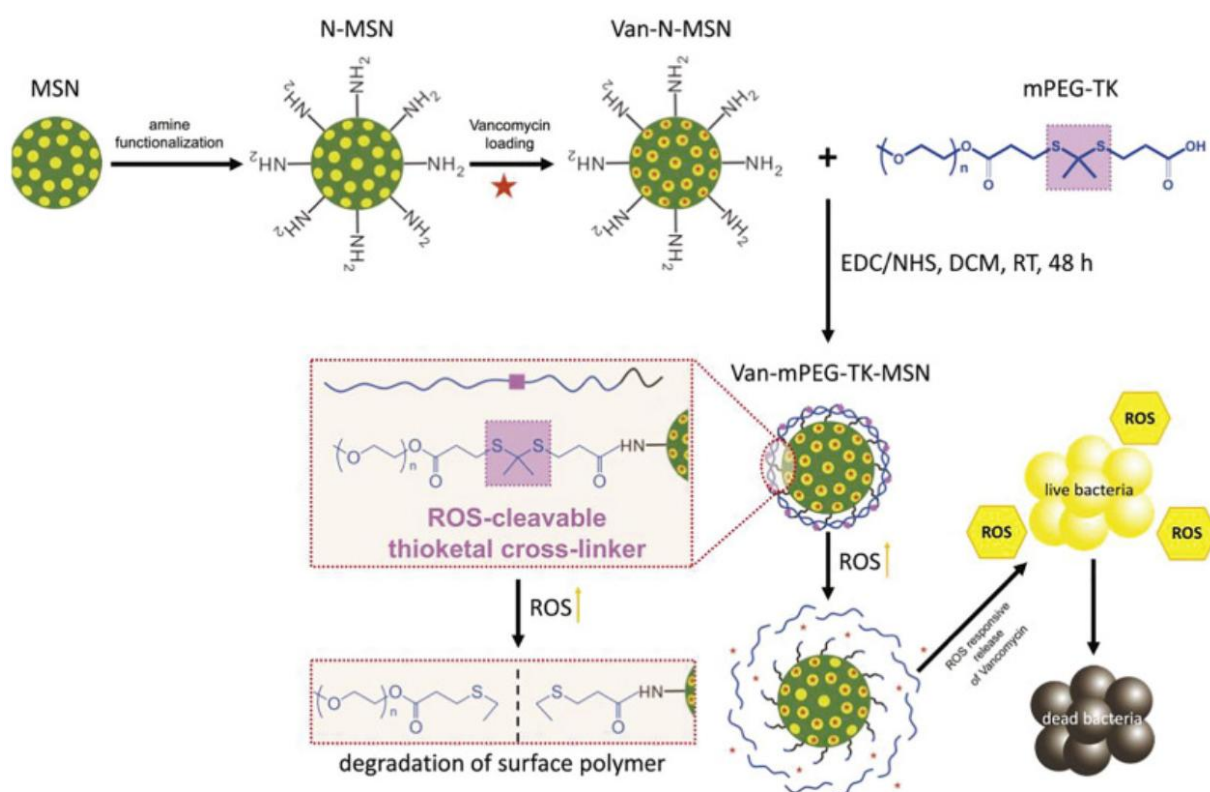


Рисунок 1.12 – Синтез поверхностно функционализированных MSN и их АФК-чувствительное высвобождение антибактериального препарата [181]

Высвобождение Van из Van-MSN достигло почти 100% в течение 6 ч и не зависела от концентрации H_2O_2 в растворе, тогда как для системы Van-mPEG-TK-MSN высвобождение экспоненциально увеличивалось с ростом концентрации H_2O_2 (Рисунок 1.13).

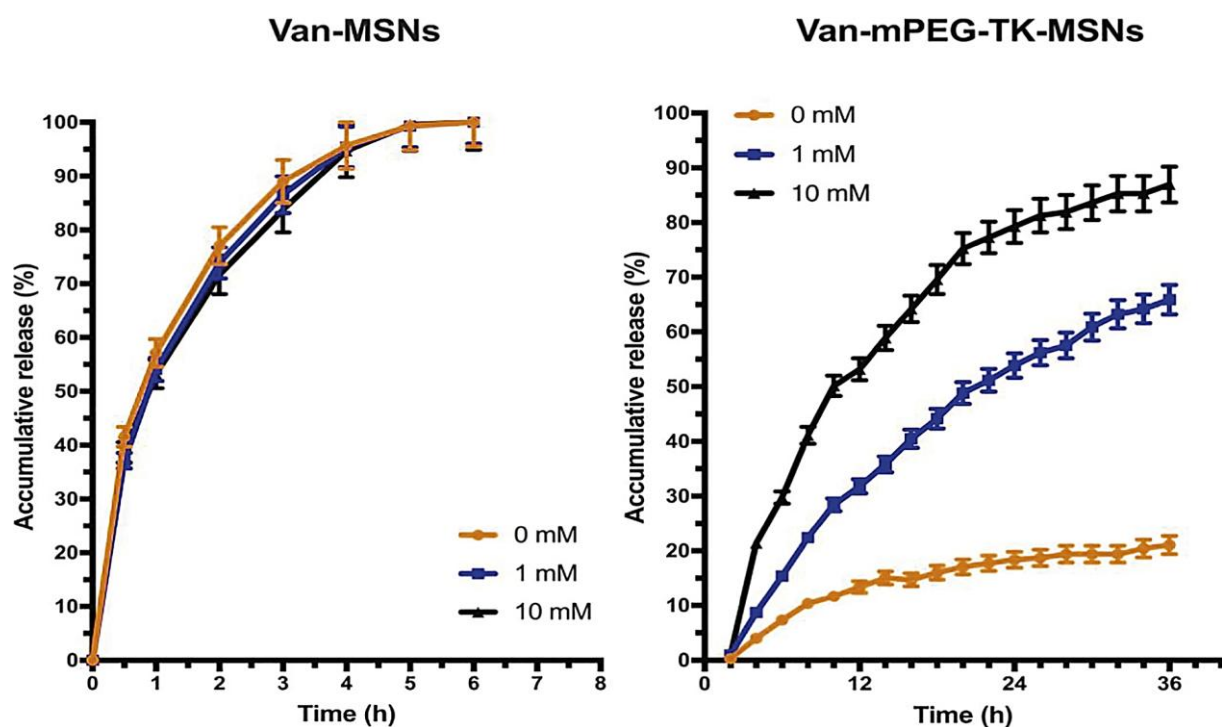


Рисунок 1.13 – Кумулятивное высвобождение Van из Van-MSN и Van-mPEG-TK-MSN в PBS, содержащем H_2O_2 в концентрации 0-10 мМ [181]

Испытания антибактериальной эффективности *in vitro* против *S. aureus* показали, что количество бактерий было снижено путем обработки Van-mPEG-TK-MSN до 70% благодаря разрушению бактериальной мембраны. Ji и др. [182] разработали систему, состоящую из покрытых гиалуроновой кислотой (hyaluronic acid, HA) графеново-мезопористых наноллистов кремния (graphene-mesoporous silica, GS), загруженных аскорбиновой кислотой (ascorbic acid, AA), к которым прикреплены МНЧ (magnetic nanoparticles, MNPs), покрытые ванкомицином (Рисунок 1.14).

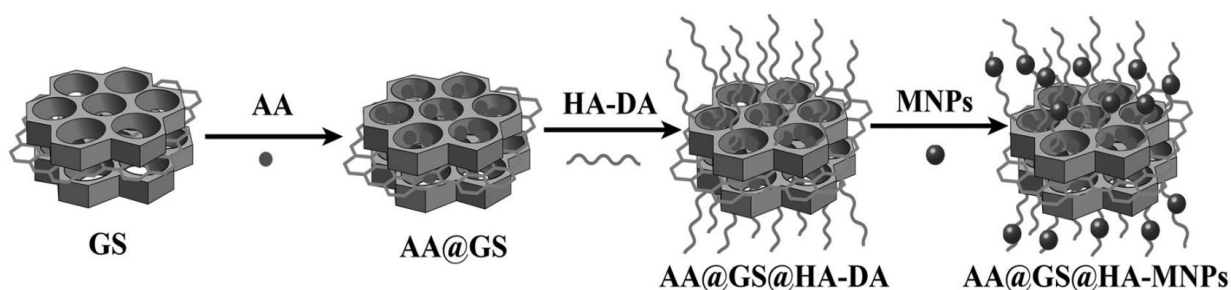


Рисунок 1.14 – Графеново-мезопористые наноллисты кремния для доставки AA и Van [182]

Воздействие гиалуронидазы вызывало деградацию конъюгатов гиалуроновой кислоты с дофамином (hyaluronic acid-dopamine conjugates, HA-DA), тем самым обеспечивая высвобождение АА в ответ на изменение окружающей среды. Образование $\text{OH}^\bullet$ в присутствии АА подтверждалось использованием флуоресцентного зонда – терефталевой кислоты (ТК). Инкубация АА@GS@HA-MNPs с ТК в течение 12 ч привела к усилению флуоресценции в 7 раз по сравнению с АА+ТК, вследствие медленного разложения образующейся H_2O_2 . Кроме того, благодаря свойствам графена поглощать в ближнем инфракрасном (БИК) диапазоне, система продемонстрировала хемотермический эффект. Температура раствора увеличилась на 19 °C и достигла 44 °C при мощности излучения 6 Вт/см², концентрации GS 200 мкг/мл. Ингибирование выживаемости *E. coli* при воздействии излучения БИК в течение 5 мин достигало 85% в присутствии GS@HA-MNP в концентрации 200 мкг/мл и более 90% при инкапсуляции 1,7 мг/мл АА.

Рассмотренные литературные сведения отражают интерес многих авторов к области магнитных мезопористых соединений на основе алкоксисиланов, в частности, для применения в качестве носителей целевых лекарственных препаратов, а также других биомедицинских приложений. При этом недостаточно данных по сопоставлению условий поликонденсации широко используемых прекурсоров-мономеров аминоорганосилоксанов для получения мезопористых сополимеров с параметрами, определяющими целевой параметр, в частности, ζ -потенциал, и в итоге, характер связывания с целевым препаратом. Отсутствует сравнительная характеристика между условиями синтеза сополимеров и физико-химическими свойствами, что затрудняет понимание механизмов регулирования конечных свойств. Имеющиеся сведения по получению нанокомпозитов в предложенных условиях не позволяют оценить механизм и кинетику процессов связывания (сорбции) и высвобождения целевого препарата. На примере амфотерного ципрофлоксацина имеются отрывочные сведения об использовании в

отдельности катионного полиэлектролита – аминоорганосилоксанов или анионного полиэлектролита – гуминовых кислот в качестве спейсера в составе магнитного нанокompозита для связывания с амфотерным соединением – ципрофлоксацином. Вместе с тем изучение разнозаряженных интерполиэлектролитных магнитных нанокompозитов на основе аминоорганосилоксанов с полифункциональными гуминовыми кислотами в качестве функциональных матриц с заданными свойствами представляет простор для управления свойствами этих соединений и получения стимул-чувствительных систем. Особый интерес вызывают фазовые превращения при функционализации НЧ магнетита, ведущие к изменению их морфологии и текстурных характеристик. На основании анализа имеющихся данных представляло интерес провести исследование физико-химических и сорбционных/десорбционных свойств магнитных мезопористых нанокompозитов по отношению к ципрофлоксацину при варьировании условий синтеза и среды использования, а также исследование кинетики высвобождения ципрофлоксацина в физиологически релевантных условиях. Варьирование порядка внесения компонентов (последовательное внесение полиэлектролитов для получения нанокompозитов со структурой «магнитное ядро-оболочка» или формирование нанокompозитов с поверхностными НЧ магнетита через стадии формирования комплексов и реакции восстановления ионов металлов с образованием наноразмерных частиц) позволяет получать структуры с различной полифункциональностью. Выяснению этих проблем и посвящена настоящая работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Получение наночастиц магнетита Fe_3O_4 (М)

НЧ Fe_3O_4 получали методом соосаждения, описанным в [183]. Навески 46,6 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 17,1 г $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 500 мл деионизированной H_2O при интенсивном перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки при 700 об/мин, далее раствор нагрели до 60 °С и добавили 270 мл 10% раствора NaOH (рН 9). Образовавшийся осадок Fe_3O_4 черного цвета отделили от раствора с использованием магнита (0,3 Тл, Nd), приложив его к стенке реакционной колбы. Для удаления ионов Na^+ и Cl^- осадок промыли 3 раза 450 мл деионизированной H_2O и выдержали в течение 10 мин в 250 мл этанола (рН 6-7). Осадок отделили с использованием магнита (0,3 Тл) и сушили в термостате при 40 °С в течение 4-х дней. Выход составил 20,7 г.

2.2. Получение мезопористой аминоорганосилоксановой матрицы на основе тетраэтоксисилана и 3-аминопропилтриэтоксисилана (ТА)

С целью получения нанокompозита катионного типа проводился подбор условий золь-гель синтеза аминоорганосилоксановой матрицы методом планирования эксперимента с использованием в качестве прекурсоров тетраэтоксисилана (ТЭОС, Т) и 3-аминопропилтриэтоксисилана (АПТЭС, А). В качестве целевых параметров выбраны высокие значения дзета-потенциала и выхода продукта реакции. Потенциально значимыми факторами для анализа и оптимизации процесса получения неорганического сополимера ТЭОС и АПТЭС являлись их соотношение (X1), температура реакции (X2) и время реакции (X3). Расчётное количество ТЭОС и АПТЭС растворяли в 100 мл деионизированной H_2O и непрерывно перемешивали при 150 об/мин на орбитальном шейкере. Время реакции, температуру и соотношение прекурсоров устанавливали в соответствии с планом матрицы эксперимента, представленным в таблица 2.1. Полученный осадок затем промывали деионизированной водой до рН 8 и центрифугировали (3000 об/мин, 10

мин, 4 цикла). Получившийся осадок высушивали в термостате при 105 °С в течение 12 ч, а затем при 140 °С в течение 4 часов.

Таблица 2.1 – Условия проведения синтеза ТА

Образец	Температура, °С	Время, ч	Соотношение АПТЭС/ТЭОС
ТА1	20	1	0,25
ТА2	20	3	0,5
ТА3	20	6	1
ТА4	20	18	1,5
ТА5	20	24	2
ТА6	30	1	0,5
ТА7	30	3	1
ТА8	30	6	1,5
ТА9	30	18	2
ТА10	30	24	0,25
ТА11	40	1	1
ТА12	40	3	1,5
ТА13	40	6	2
ТА14	40	18	0,25
ТА15	40	24	0,5
ТА16	50	1	1,5
ТА17	50	3	2
ТА18	50	6	0,25
ТА19	50	18	0,5
ТА20	50	24	1
ТА21	60	1	2
ТА22	60	3	0,25
ТА23	60	6	0,5
ТА24	60	18	1
ТА25	60	24	1,5

Согласно многофакторному анализу методом планирования эксперимента проведен синтез ТА при выбранных оптимальных условиях реакции. 10 мл ТЭОС и 4,2 мл АПТЭС (мольное соотношение Т:А = 1:0,5) добавили в 150 мл деионизированной воды при непрерывном перемешивании в течение 10 мин при 600 об/мин с использованием верхнеприводной мешалки, затем встряхивали в течение 24 ч при 150 об/мин на орбитальном шейкере при комнатной температуре. Полученный осадок затем промывали деионизированной водой до pH 8 и отделяли

центрифугированием (3000 об/мин, 10 мин, 4 цикла). Влажный осадок высушивали на сублимационной сушилке при -37°C . Выход продукта составил 4,57 г.

2.3. Иммобилизация гуминовых кислот на аминоорганосилоксановой матрице (ТАГК)

Иммобилизацию ГК на аминоорганосилоксановой матрице ТА проводили с использованием серии растворов, содержащих ГК (PowHumus, Humintech, элементный состав, вес. %: С – 62,7, Н – 4,43, О – 31,90, Н/С – 0,85, О/С – 0,38, содержание кислых групп, ммоль/г, COOH – 4,2, OH – 1,1, средневесовая молекулярная масса, M_w – 8 кД) разной концентрации 0,025-1 г/л для сорбции неорганическим сополимером ТА (1 г/л) при pH 8. Предварительно суспензию после добавления ТА подвергали ультразвуковому воздействию в УЗ-ванне при 30 кГц в течение 10 мин для диспергирования ТА. Затем суспензию перемешивали на орбитальном шейкере при 170 об/мин в течение 24 ч при комнатной температуре, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Образец высушивали на воздухе при комнатной температуре до постоянного веса.

2.4. Получение нанокомпозитов методом послойного нанесения полиэлектролитов ($M-R_1R_2$)

2.4.1. Получение *ex situ* модифицированных гуминовыми кислотами наночастиц магнетита (МГК)

В суспензию НЧ Fe_3O_4 (20 г/840 г H_2O , pH ~9), полученных согласно п. 2.1, при постоянном перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки (700 об/мин) добавили 4 г ГК (80:20 для М:ГК, мас. %) согласно [77, 78] и выдерживали 30 мин. Осадок дважды промыли 450 мл деионизированной H_2O и выдерживали в течение 10 мин в 300 мл этанола (pH 6). Образец отделили с использованием магнита и высушивали на воздухе в течение 4 дней. Выход составил 20,9 г.

2.4.2. Получение модифицированных аминоорганосилоксанами наночастиц магнетита (МТА)

К суспензии Fe_3O_4 (20 г/600 мл H_2O , pH ~9), полученной по п. 2.1, добавили 80 мл ТЭОС и 33,6 мл АПТЭС (мольное соотношение $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{:T:A} = 0,125\text{:1:0,5}$) при постоянном перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки при 700 об/мин и выдерживали 60 мин при комнатной температуре. Выбор соотношения Т:А основан на экспериментах, посвященных влиянию условий золь-гель синтеза в многофакторном эксперименте (п. 2.2.). Осадок промывали 250 мл этанола при перемешивании (200 об/мин, 15 мин, 2 цикла) и высушивали на роторном испарителе (55 °С). Выход составил 24,0 г.

2.4.3. Получение модифицированных аминоорганосилоксанами и гуминовыми кислотами наночастиц магнетита (МТА-ГК)

К суспензии МТА (10 г/250 мл H_2O), полученной согласно п. 2.4.2, при постоянном перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки добавили 0,115 г ГК (0,007 г ГК на 1 г МТА) и выдерживали 60 мин при 500 об/мин. Осадок дважды промывали 250 мл деионизированной воды и выдерживали 15 мин в 250 мл этанола (pH 6). Осадок высушивали на воздухе при 40 °С в течение 4 суток. Выход составил 16,2 г.

2.5. Получение нанокомпозитов методом *in statu nascendi* ($\text{R}_1\text{R}_2\text{-M}$)

2.5.1. Получение *in situ* модифицированных гуминовыми кислотами наночастиц магнетита (ГКМ)

Навески 46,6 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 17,1 г $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и 4,5 г ГК растворили в 640 мл деионизированной H_2O при постоянном перемешивании при 700 об/мин в течение 30 мин, затем добавили 10% раствора NaOH (pH 9). Суспензию перемешивали в течение 18 часов, затем осадок дважды промыли 450 мл деионизированной воды (до pH 8), выдерживали в течение 10 мин в 300 мл этанола (pH ~7), отделили с

использованием магнита и далее высушивали на воздухе в течение 4-х дней. Выход составил 23,5 г.

2.5.2. Получение наночастиц магнетита на поверхности мезопористой аминоорганосилоксановой матрицы (ТАМ)

Навески солей $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,93 г) и $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,52 г) в атмосфере аргона, растворили в 200 мл деионизированной H_2O при перемешивании с использованием верхнеприводной мешалки (1400-1500 об/мин, 5 мин), далее добавили 2 г ТА и перемешивали в течение 10 мин, и затем прилили 2,5 мл раствора 25% NH_4OH из расчета $\text{ТА}:\text{Fe}_3\text{O}_4=1:0,5$ (мас. %). Суспензию непрерывно перемешивали в течение 30 мин при 1400-1500 об/мин. Осадок отделяли с помощью бумажного фильтра, промывали дегазированной дистиллированной водой и высушивали в динамическом вакууме. Выход составил 2,55 г.

2.5.3. Получение наночастиц магнетита на поверхности аминоорганосилоксановой матрицы, модифицированной гуминовыми кислотами (ТАГК-М)

Навески 2 г ТА и 0,2 г ГК смешивали с 200 мл дегазированной дистиллированной водой в атмосфере аргона из расчета соотношения компонентов ТА:ГК:М как 1:0,1:0,5 (мас. %) при 1400-1500 об/мин в течение 30 мин. Концентрация НЧ магнетита, как источника ионов железа (II/III), рассчитана с 10-кратным избытком Fe^{3+} к ГК согласно [185]. Навески $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ добавляли в расчёте на концентрацию функциональных групп в составе ГК (5 ммоль/г COOH и OH -групп/1 г ГК): 2,7 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0,99 г $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и 6 мл 25% раствора NH_4OH . Остальные этапы, включая осаждение и очистку, аналогичны п. 2.5.2. Выход продукта составил 4,74 г.

2.6. Методология поверхности отклика

В процессе планирования статистического эксперимента и анализа данных использовалось программное обеспечение Design Expert (версия 13, Stat-Ease, Inc., США), методология поверхности отклика – для оптимизации данных. Для проверки адекватности модели и анализа значимости независимых параметров использовались следующие статистические характеристики: F-критерий Фишера, уровень значимости p , ошибка неадекватности математической модели объекта измерения (отсутствие соответствия), значение R^2 , рассчитанные с помощью дисперсионного анализа.

Для выявления различий между средними экспериментальными группами использовали известный статистический инструмент дисперсионный анализ (analysis of variance, ANOVA) [186], который основан на линейной регрессии и общих линейных моделях, определяющих связь между зависимой и независимой переменной(ыми). Факторы названы независимыми переменными, а уровни — группами внутри каждого фактора.

2.7. Физико-химические методы анализа образцов наночастиц

Фазовый состав и первичный размер частиц образцов определяли с использованием рентгенофазового анализа (РФА) в геометрии Брэгга-Брентано с использованием дифрактометра Philips X-pert (Philips Analytical, Эйндховен, Нидерланды, излучение $\text{CuK}\alpha_1$, $\lambda = 1,54059 \text{ \AA}$) в диапазоне углов 2θ от 25 до 60° (шаг сканирования по $2\theta - 0,003^\circ/\text{с}$) методом Ритвельда (программа Match!3).

Мёссбауэровские спектры поглощения ^{57}Fe измеряли в геометрии пропускания с подвижным источником и треугольным опорным сигналом скорости на экспрессном мёссбауэровском спектрометре – MS1104EM (ЗАО «Кордон», Ростов-на-Дону, Россия) при температурах 296 ± 3 и $77,7 \pm 0,3 \text{ К}$ с использованием криостата замкнутого цикла CFPR-221-MESS. При этом источник γ -излучения в виде ^{57}Co в матрице металлического родия активностью 10 мКи (ООО «Циклотрон», Обнинск, Россия) находился при комнатной температуре. Для калибровки скорости использовался стандартный поглотитель из фольги $\alpha\text{-Fe}$.

Отношение шум/сигнал не превышало 2%. Математическая обработка экспериментальных мёссбауэровских спектров проводилась для спектров высокого разрешения (1024 точки) с использованием программы SpectRelax 2.8 (МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия). Значения изомерных сдвигов указаны относительно α -Fe при 296 К.

ИК-спектры поглощения образцов и спектры нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) регистрировали на спектрометре (Bruker Tensor 37) в диапазоне 400-4000 см^{-1} с шагом сканирования 2 см^{-1} . Образцы прессовали в таблетки $\varnothing=13$ мм со спектрально-чистым KBr (усилие прессования 6 тонн) из расчета 1 мг порошка исследуемого вещества на 150 мг KBr. Все необходимые коррекции выполнялись с использованием программного обеспечения Origin Pro 2018 (OriginLab Corporation, Великобритания).

Морфология нанокмпозитов исследовали с помощью сканирующей и просвечивающей электронной микроскопии (СЭМ и ПЭМ). Перед получением изображений СЭМ на образцы методом напыления наносили тонкую пленку (приблизительно 10 нм) сплава золота с палладием (Au-Pd) с помощью установки Bal-Tec SCD500. Морфологию образцов исследовали с помощью микроскопа Sigma 500 VP FE-SEM (Carl Zeiss, Оберкохен, Германия) с ускоряющим напряжением 3 кВ. Для получения изображений поверхностных структур высокого разрешения использовали метод детектирования вторичных электронов. Перед получением изображений в ПЭМ НЧ были диспергированы в деионизированной воде с использованием ультразвукового процессора (Fisherbrand, США), установленного на амплитуду 75%, чтобы облегчить гомогенизацию и предотвратить агрегацию частиц. Аликвоту суспензии объемом 10 мкл наносили на медную сетку с углеродным покрытием 200 меш (Ted Pella Inc., США), предварительно обработанную системой очистки тлеющим разрядом (PELCO Inc., США) для улучшения адгезии образца. После инкубации в течение одной минуты при комнатной температуре избыток жидкости осторожно удаляли фильтровальной бумагой. Подготовленные сетки затем устанавливали на столик ПЭМ для дальнейшего анализа. Изображения ПЭМ получали с помощью

просвечивающего электронного микроскопа Tescan G2-20 (FEI Company, Хиллсборо, штат Орегон, США) с ускоряющим напряжением 120 кВ. Распределение размеров частиц определяли путем анализа не менее 600 частиц на изображение с помощью программного обеспечения ImageJ.

Удельную поверхность и характеристики пористой структуры частиц определяли на сорбтометре Сорбтометр-М (Катакон, Россия). В ходе испытаний для построения изотерм сорбции азота сорбентами измеряли объем газа-сорбата (азот), сорбированного поверхностью исследуемых образцов при пропускании через них стационарного потока газовой (He-N_2) смеси заданного состава (объемная доля N_2 изменяется от 0 до ~ 1) при температуре жидкого азота (77 К) и десорбированного при нагревании (приблизительно до 100 °С). Аналогично для построения изотерм десорбции измеряли объем азота, десорбированного с поверхности исследуемых образцов при снижении его объемной доли в газовой смеси от ~ 1 до 0. Величины удельной поверхности и характеристик пористой структуры образцов рассчитывали на основании изотерм сорбции-десорбции с помощью методов Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ) и Баррета-Джойнера-Халенды (БДХ).

Магнитные свойства образцов анализировали с помощью вибрационного магнитометра Oxford Instruments Vibrating Sample Magnetometer. Диапазон значений магнитной индукции поля составлял от -10000 до +10000 Э при температуре 25°С, что позволило определить намагниченность насыщения (σ_s), остаточную намагниченность (σ_r) и коэрцитивную силу (H_c) для каждого образца.

Измерения методом электрофоретического рассеяния света проводили с помощью анализатора частиц NanoBrook Omni (Институт прикладной механики РАН, г. Москва) при длине волны 633 нм с твердотельным He–Ne лазером при угле рассеяния 15° при 25°С. Для анализа каждый образец разбавляли до концентрации 0,1 г/л. Все измерения выполняли через равные интервалы времени: диспергирование 10 с в ультразвуковой ванне и дополнительное ожидание равновесия в течение 100 с. Эксперименты проводили при $25 \pm 0,1$ °С в пластиковых одноразовых кюветах BI-SCP из полистирола. К суспензии добавляли небольшие

количества 0,1 М HCl или NaOH для регулирования pH в диапазоне от 2 до 10. Регулировку pH контролировали с помощью pH-электрода (Mettler Toledo InLab Expert Pro-ISMO) и pH-метра (SevenExcellence S400).

Электрохимическое поведение образцов методом циклической вольтамперометрии (ЦВА) изучали на стандартной трёхэлектродной установке, подключённой к потенциостату IPC-PRO (Россия), управляемому персональным компьютером. Рабочим электродом служил стеклоуглеродный диск с определённой площадью поверхности 0,03 см², а противоэлектродом служила платиновая пластина большего размера. Измерения проводили в растворе электролита, содержащем 0,05 М NaCl и 0,1 М KН₂РO₂. В качестве электрода сравнения использовали насыщенный хлоридсеребряный электрод. Скорость развёртки потенциала во время измерений составляла 100 мВ/с.

2.8. Сорбционные эксперименты

Для построения изотерм сорбции приготовили растворы ЦИП различной концентрации (2,5, 8, 20, 50, 75, 100, 150 и 200 мг/л) в деионизированной H₂O при различных значениях pH (5, 7 и 9), соответствующих pK_a ионизации функциональных групп (pK_{a1} = 5,9 и pK_{a2} = 8,8) и pH_{иэт} ЦИП (7,2). Сорбционные эксперименты проводили в конических колбах объемом 100 мл, в которые добавляли 40 мл раствора ЦИП с деионизированной H₂O, обрабатывали в УЗ-ванне при 30 кГц в течение 30 сек для диспергирования сорбента и далее перемешивали на шейкере при 150 об/мин в течение 24 ч. Количество сорбента было постоянным во всех экспериментах (1 г/л).

Кинетику сорбции изучали при постоянной концентрации ЦИП (200 мг/л). При этом, аликвоты отбирали через определённые промежутки времени (10, 30, 60, 90, 120, 180 мин и 24 ч). Все растворы перемешивали со скоростью 250 об/мин в темноте на орбитальном шейкере при комнатной температуре. Равновесные концентрации ЦИП в супернатанте определяли с помощью УФ-видимой спектроскопии на приборе Agilent Technologies Cary Series UV-Vis-NIR по калибровочным кривым для ЦИП. Измерения проводили в спектральном

диапазоне 200-600 нм с интервалом 1 нм с использованием кварцевых кювет с длиной оптического пути 10 мм. В расчётах использовали значение оптической плотности при длинах волн 271-276 нм, в зависимости от рН среды. Эксперименты проводились в трехкратной повторности. Изотермы и кинетика сорбции описывались с использованием моделей, представленных в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Математические модели для описания кривых сорбции ЦИП

Модель	Уравнение	Параметры
Ленгмюра	$q_e = \frac{q_m K_L C_e}{1 + K_L C_e}$	C_e (мг/л): концентрация сорбата в точке равновесия; q_e (мг/г): равновесная сорбционная ёмкость сорбентов; q_m (мг/г): максимальная сорбционная ёмкость сорбентов, необходимая для образования монослоя;
Фрейндлиха	$q_e = K_F C_e^n$	K_L (л/мг): константа Ленгмюра, связанная со скоростью сорбции. K_F (мг/г) и n : константы уравнения Фрейндлиха.
Редлиха-Петерсона	$q_e = \frac{k \cdot C_e}{1 + a \cdot C_e^b}$	k и a : константы модели Редлиха-Петерсона, b : экспоненциальный параметр.
Дубинина-Радushкевича	$q_e = q_m \cdot e^{-K \left(RT \ln \left(\frac{C_s}{C_e} \right) \right)^2},$ $E = \frac{1}{\sqrt{2K}}$	K (моль ² /кДж ²): константа Дубинина-Радushкевича; R (8,314 Дж/(моль·К)): универсальная газовая постоянная; T (К): абсолютная температура; C_s (мг/л): растворимость; E (кДж/моль): средняя энергия сорбции.
Кинетические модели сорбции		
Кинетика псевдо-первого порядка (ППП)	$q_t = q_e (1 - e^{-K_1 t})$	q_t (мг/г): сорбционная емкость в момент времени t (мин);
Кинетика псевдо-второго порядка (ПВП)	$q_t = \frac{q_e^2 K_2 t}{q_e K_2 t + 1}$	K_1 (мин ⁻¹), K_2 (г/(мг·мин)) и K_p (г/(мг·мин ^{0,5})): константы скорости сорбции для трех кинетических моделей;
Внутричастичной диффузии (ВЧД)	$q_t = K_p t^{1/2} + C$	C (мг/г): степень сорбции СР.
Число эквивалентных поверхностных монослоев (Θ) сорбции СР		
$\Theta = \frac{0,001 q_e N \sigma}{M_w S_{уд}}$	N (6,02214076 · 10 ²³): число Авогадро; M_w (г/моль): молекулярная масса сорбата; $S_{уд}$ (м ² /г): удельная площадь поверхности сорбента; σ (2,8551 · 10 ⁻¹⁸ м ² /молекула): площадь поверхности молекулы сорбата.	

2.9. Эксперименты по высвобождению ЦИП

Кинетику высвобождения ЦИП исследовали в физиологически релевантных условиях – при 37 °С с использованием трех буферных систем, имитирующих условия биологических сред организма: pH 3,8 (0,01 М ацетатный буфер, 0,9% NaCl, среда желудка); pH 4,5 (0,01 М ацетатный буфер, 0,9% NaCl, микросреда биопленки); и pH 7,4 (0,01 М фосфатный буфер, 0,9% NaCl, среда кровяного русла).

Образец суспендировали в 10 мл буферного раствора с концентрацией 1 г/л. Кинетику высвобождения изучали через определенные промежутки времени: 10, 40, 70 и 190 мин, 24 ч. Все растворы непрерывно перемешивали при 250 об/мин в темноте с помощью орбитального шейкера. НЧ отделяли от супернатанта с помощью шприцевого фильтра (0,22 мкм). Кинетические кривые высвобождения аппроксимировали с использованием математической модели Корсмейера-Пеппаса:

$$\alpha = K_{KP} t^P, \quad (2.1)$$

где α – степень превращения, K_{KP} – константа скорости процесса, t (мин) – время, P – параметр высвобождения.

2.10. Эксперименты по каталитической деградации ЦИП

Эксперименты по оценке деградации ЦИП проводили в условиях, аналогичных сорбционным экспериментам ($C_{\text{ЦИП}} = 200$ мг/л, $C_{\text{сорбент}} = 1$ г/л, 30 сек УЗ, 24 °С, 250 об/мин) в деионизированной H_2O при pH 5, 7 и 9 в присутствии 100 mM H_2O_2 . В заданные промежутки времени (через 0, 30, 60, 180 минут и 48 часов) отбирали аликвоты растворов из пробирок и определяли концентрация ЦИП.

2.11. Биологическая активность нанокомпозитов по отношению к *Escherichia coli*

Антибактериальную активность полученных препаратов оценивали в отношении люминесцирующих бактерий *Escherichia coli*. Измеряемым параметром является биолюминесценция в видимой области спектра. Перед началом биотестирования флакон с лиофилизированным биореагентом вскрывали и добавляли 10 см³ охлажденной дистиллированной H_2O с pH 6,8-7,4. Полученную бактериальную суспензию выдерживали в течение 30 минут, периодически

помешивая. Для определения антибактериальной активности нанокомпозитов с иммобилизованным на поверхности ЦИП использовали водную вытяжку из данного образца в четырех разведениях. Исследование проводили в трехкратной повторности, результаты сравнивали с контролем.

В контрольные кюветы добавляют по 0,9 см³ дистиллированной воды (рН 6,8-7,4). В опытные кюветы добавляют по 0,9 см³ тестируемой пробы. Из флакона с культурой отбирают по 0,1 см³ суспензии бактерий и вносили в три кюветы люминометра с дистиллированной Н₂О – контроль и три кюветы с образцом. Интенсивность биолюминесценции измеряли с помощью прибора «Биотокс» в стандартном исполнении после 30 минут экспозиции. Результаты измерений токсичности обрабатывали путем расчета среднего арифметического индекса токсичности «Т» по формуле:

$$T = \frac{T_1 + T_2 + T_3}{3} \quad (2.2)$$

где T_1 - T_3 – повторности опытной пробы. Значения T_1 , T_2 и T_3 получали из трех параллельных измерений контроль-опыт за короткий промежуток времени.

2.12. Определение равновесной концентрации Fe^{2+}/Fe^{3+} в суспензии нанокомпозитов

Для исследования равновесной концентрации высвободившихся Fe^{2+} применяли фотометрический о-фенантролиновый метод [187], основанный на способности Fe^{2+} образовывать с о-фенантролином комплексы красно-оранжевого цвета с максимумом светопоглощения при $\lambda=510$ нм (Рисунок 2.1).

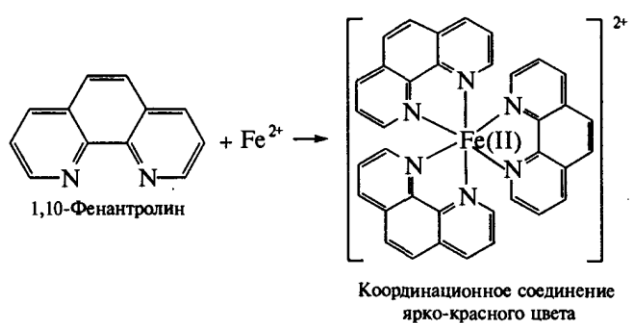


Рисунок 2.1 – Комплексная реакция Fe^{2+} и фенантролина

Для определения Fe^{2+} к 5 мл супернатанта приливали 2 мл фенантролина $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,5% раствор) и 600 мкл буферного раствора ацетата аммония (250 мл NH_4OH и 900 мл ледяной уксусной кислоты). Далее раствор выдерживали в течение 20 минут для достижения равновесия и исследовали УФ-спектрофотометром при 510 нм.

Для обнаружения Fe^{3+} к 5 мл супернатанта приливали 200 мкл KSCN (50% раствор) и 200 мкл HCl (18,25% раствор) (Рисунок 2.2) [187].

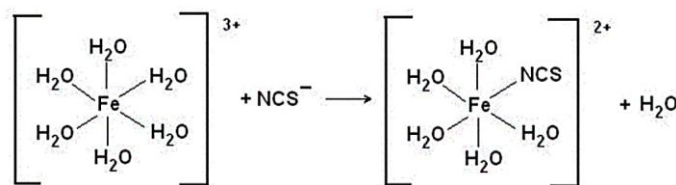


Рисунок 2.2 – Комплексная реакция Fe^{3+} и KSCN

Затем раствор выдерживали 20 минут до достижения равновесия, и измеряли оптическую плотность при 490 нм.

2.13. Определение содержания активных форм кислорода в бактериальной суспензии

В качестве тест-организма использовали интактные морские светящиеся бактерии *Photobacterium phosphoreum*, штамм 1883 IBSO из коллекции светящихся бактерий CCIBSO 863 Института биофизики СО РАН. Для оценки содержания активных форм кислорода (АФК) в экспериментальных бактериальных суспензиях использовали метод хемилюминесценции с люминолом [188, 189]. Метод использовался для определения интегрального содержания АФК в предположении динамического равновесия между различными формами АФК. На первом этапе была определена зависимость интенсивности хемилюминесценции от концентрации H_2O_2 в 3% растворе NaCl для бактериальной люминесцентной системы. Результаты были использованы в качестве калибровочных зависимостей для оценки содержания АФК во всех экспериментальных образцах.

Относительное содержание АФК, ROS^{rel} :

$$ROS^{rel} = \frac{ROS_{HЧ}}{ROS_{contr}}, \quad (2.3)$$

где ROS_{contr} – содержание АФК в контроле, $ROS_{HЧ}$ – содержание АФК в присутствии НЧ или компонента.

Интенсивность хемилюминесценции измеряли с помощью биолуминофора Luminoskan Ascent (Thermo Electron Corporation, Солон, Огайо, США), оснащенного инжекторной системой. Все измерения проводили при температуре 25°C без предварительной инкубации. Спектры поглощения бактериальных суспензий измеряли с помощью спектрофотометра UVIKON 943 Double Beam UV/VIS (Kontron Instruments, Милан, Италия). Ультразвуковую обработку проводили с помощью ванны Elmasonic EASY 10 (Elma Schmidbauer GmbH, Зинген, Баден-Вюртемберг, Германия). Все измерения хемилюминесценции повторяли 5 раз для каждой суспензии/раствора. Значения стандартного отклонения (SD) для всех параметров рассчитывали с помощью GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США), и они оставались в пределах 20% (за исключением Irel Bq при 22%). Для каждой переменной проводили дисперсионный анализ (ANOVA) для расчета р-значений. Кроме того, для оценки р-значений для нескольких независимых выборочных распределений был использован критерий Краскела-Уоллиса.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Влияние условий золь-гель синтеза на физико-химические характеристики мезопористой аминоорганосилоксановой матрицы: многофакторный анализ методом планирования эксперимента

В данном разделе используются результаты, опубликованные в соавторстве [190]. Для получения катионного ПЭ на основе органосилоксанов проводился подбор условий золь-гель синтеза с целью получения неорганического сополимера ТЭОС и АПТЭС (ТА) с высокими значениями выхода продукта (Y1) и дзета-потенциала поверхности (Y2) за счет терминальных аминогрупп. Результаты золь-гель синтеза ТА представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Выход продукта и результаты измерения ζ -потенциала ТА

Образец	Выход продукта, г	ζ -потенциал, мВ
ТА 1	2,054	1,4
ТА 2	4,169	7,1
ТА 3	3,687	3,5
ТА 4	2,666	21,8
ТА 5	2,092	-11,5
ТА 6	4,162	28,2
ТА 7	4,303	4,6
ТА 8	3,873	9,6
ТА 9	1,886	19,4
ТА 10	2,887	12,6
ТА 11	4,542	17,5
ТА 12	2,981	6,9
ТА 13	0,012	-13,2
ТА 14	2,684	23,9
ТА 15	4,390	-6,4
ТА 16	3,755	19,7
ТА 17	0,055	11,4
ТА 18	2,784	30,0
ТА 19	4,123	6,0
ТА 20	4,119	-6,4
ТА 21	0,036	29,1
ТА 22	2,911	15,8
ТА 23	4,118	11,7
ТА 24	4,046	7,8
ТА 25	2,852	-9,9

3.1.1. Выбор модели

В таблице 3.2 представлены значения коэффициентов детерминации и р-критерия значимости для различных степеней модели влияния параметров эксперимента на выход продукта реакции (Y1) (линейная, квадратичная, кубическая).

Таблица 3.2 – Значения статистических характеристик для выбора степени модели влияния параметров эксперимента (Y1)

Степень модели влияния параметров	р-критерий значимости	R ² скорректированный	R ² прогнозируемый
Линейная	0,033	0,239	0,053
Квадратичная	<0,0001	0,845	0,687
Кубическая	0,267	0,899	-1,598

Аналогичный анализ статистических характеристик для дзета-потенциала (Y2) по выбранной квадратичной модели представлен в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Значения статистических характеристик для выбора степени модели влияния параметров эксперимента (Y2)

Степень модели влияния параметров	р-критерий значимости	R ² скорректированный	R ² прогнозируемый
Линейная	0,161	0,101	-0,156
Квадратичная	0,0002	0,733	0,586
Кубическая	0,852	0,589	-18,510

На основании полученных статистических характеристик для Y1 и Y2 выбрана квадратичная модель со значениями коэффициентов детерминации (скорректированных R²) – 0,84 и 0,73, согласующиеся с прогнозируемыми 0,687 и 0,586 (Δ менее 0,2).

В результате проведения проверки значимости регрессионной математической модели при помощи дисперсионного анализа в программном обеспечении Design Expert получены значения статистических характеристик (для

выявления влияния условий эксперимента на выход готового продукта реакции), представленные в таблице 3.4:

Таблица 3.4 – Результат ANOVA-анализа для выхода готового продукта реакции

	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F-критерий	p-уровень значимости
Модель	40,67	9	4,52	15,54	< 0,0001
А-температура	0,16	1	0,16	0,58	0,45
В-время	0,16	1	0,16	0,55	0,47
С-АПТЭС	12,73	1	12,73	43,77	< 0,0001
AB	0,07	1	0,07	0,26	0,62
AC	0,08	1	0,08	0,27	0,60
BC	0,15	1	0,15	0,53	0,47
A ²	0,35	1	0,35	1,22	0,29
B ²	0,12	1	0,12	0,42	0,52
C ²	10,19	1	10,19	35,06	< 0,0001
Остаток	4,36	15	0,29		
Cor Total	45,03	24			

Значение F-критерия модели, равное 15,54, указывает на адекватность модели. Вероятность того, что такое большое значение F может возникнуть из-за ошибки, составляет всего 0,01%. В этом случае наиболее значимыми параметрами модели являются соотношение АПТЭС/ТЭОС. Значения остальных параметров выше 0,1 указывают на то, что эти параметры не являются статистически значимыми в условиях данной модели.

Значения статистических характеристик, полученных с использованием аналогичного ANOVA-анализа для значений дзета-потенциала частиц, представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Результаты ANOVA-анализа для ζ -потенциала

	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F-критерий	p-уровень значимости
Модель	3191,13	9	354,57	8,31	0,0002
А-температура	283,89	1	283,89	6,66	0,021
В-время	152,08	1	152,08	3,57	0,08
С-АПТЭС	574,31	1	574,31	13,47	0,0023
AB	2073,57	1	2073,57	48,62	< 0,0001
AC	1558,59	1	1558,59	36,54	< 0,0001
BC	1172,52	1	1172,52	27,49	< 0,0001
A ²	906,54	1	906,54	21,25	0,0003
B ²	1525,73	1	1525,73	35,77	< 0,0001
C ²	849,75	1	849,75	19,92	0,0005
Остаток	639,77	15	42,65		
Cor Total	3830,9	24			

Как видно из данных таблицы 3.5, значения статистических характеристик подтверждают значимость полученных моделей.

Проведенный контрольный эксперимент при 40 °С, мольном соотношении АПТЭС/ТЭОС=0,5:1 в течение 60 мин, показал дзета-потенциал, равный +34 мВ, напротив предсказанного моделью при тех же параметрах, +30,6 мВ. Незначительная разница в 3,4 мВ может быть обусловлена факторами, включая например влияние пробоподготовки, пост-обработки образцов, стандартное отклонение модели. Оценка значений дзета-потенциалов, полученных другими авторами, также позволяет подтвердить адекватность используемой модели. Так, Yang и др. [191] при проведении реакции сополимеризации АПТЭС/ТЭОС при мольном соотношении компонентов 1:0,5, при 20 °С в течение 20 ч получили ζ -потенциал +46 мВ (в предсказанной моделью значение дзета-потенциала составляет +56 мВ).

Зависимость ожидаемого значения выхода продукта реакции от фактического показана на рисунке 3.1:

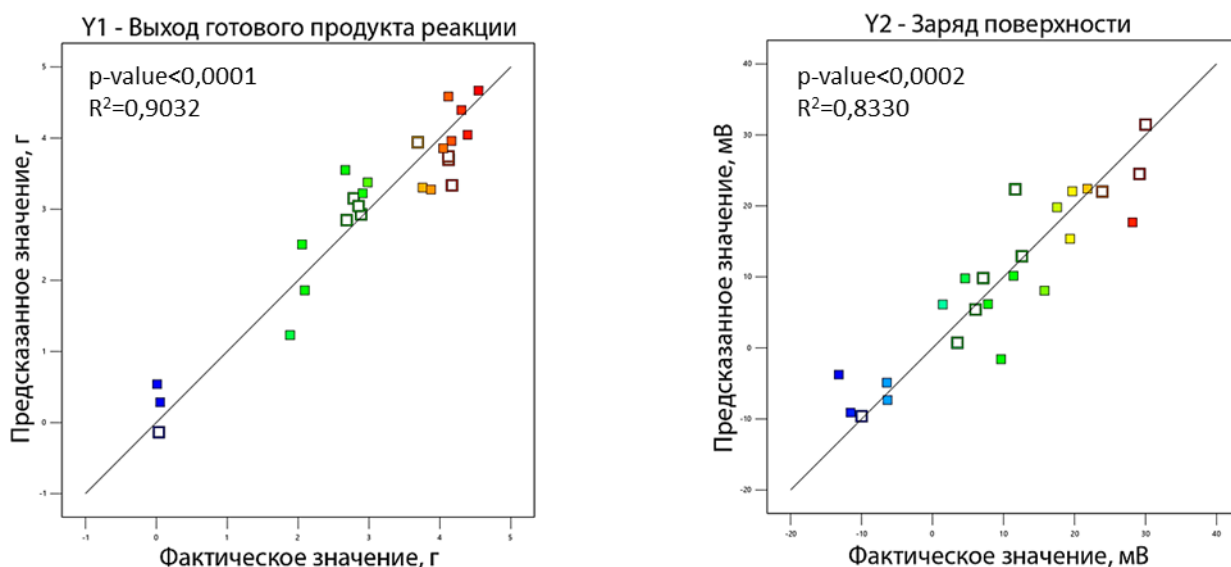


Рисунок 3.1 – Зависимость предсказанных моделью значений выхода продукта реакции (прямая линия) от экспериментальных (квадраты)

Близкое расположение экспериментальных точек к прямой линии указывает на высокую значимость полученной модели.

3.1.2. Влияние условий реакции на выход продукта и ζ -потенциал

По результатам статистического анализа влияния условий реакции на целевые параметры построены поверхности отклика для значений выхода готового продукта реакции и ζ -потенциала частиц, а также коэффициенты регрессии, представленные в таблице 3.6:

Таблица 3.6 – Значение коэффициентов регрессии

Выход продукта реакции (Y1)		Дзета-потенциал (Y2)	
Параметр	Значение коэффициента	Параметр	Значение коэффициента
А-температура	-2,52	А- температура	5,7
В-время	-0,14	В-время	4,75
С-АПТЭС	0,15	С-АПТЭС	-7,21
AB	-1,07	AB	-42,24
AC	-0,25	AC	47,38
BC	-0,34	BC	31,54
A ²	0,36	A ²	-23,82
B ²	-0,47	B ²	-40,36
C ²	0,36	C ²	-22,98
Остаточный коэф.	4,3	Остаточный коэф.	59,84

Согласно полученным коэффициентам составлены следующие уравнения регрессии, которые позволили оценить влияние конкретного фактора и взаимодействие между тремя факторами на выход продукта реакции и ζ -потенциал:

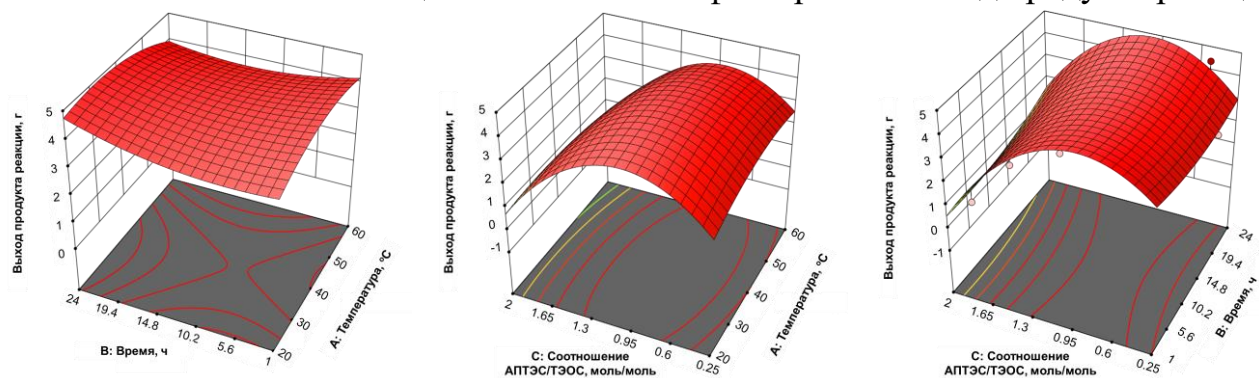
$$Y_1 = 4,3 - 0,14A + 0,15B - 1,07C - 0,25AB - 0,34AC + 0,36BC - 0,47A^2 + 0,36B^2 - 2,52C^2 \quad (1)$$

$$Y_2 = 59,84 + 5,7A + 4,75B - 7,21C - 42,24AB + 47,38AC + 31,54BC - 23,82A^2 - 40,36B^2 - 22,98C^2 \quad (2)$$

где A, B и C представляют собой температуру, время реакции и соотношение АПТЭС/ТЭОС соответственно.

Соотношение АПТЭС/ТЭОС является наиболее значимым параметром как для выхода, так и для ζ -потенциала частиц. На рисунке 3.2 изображены графики поверхностей откликов Y_1 и Y_2 .

Влияние изменения потенциально значимых факторов на выход продукта реакции



Влияние изменения потенциально значимых факторов на дзета-потенциал частиц

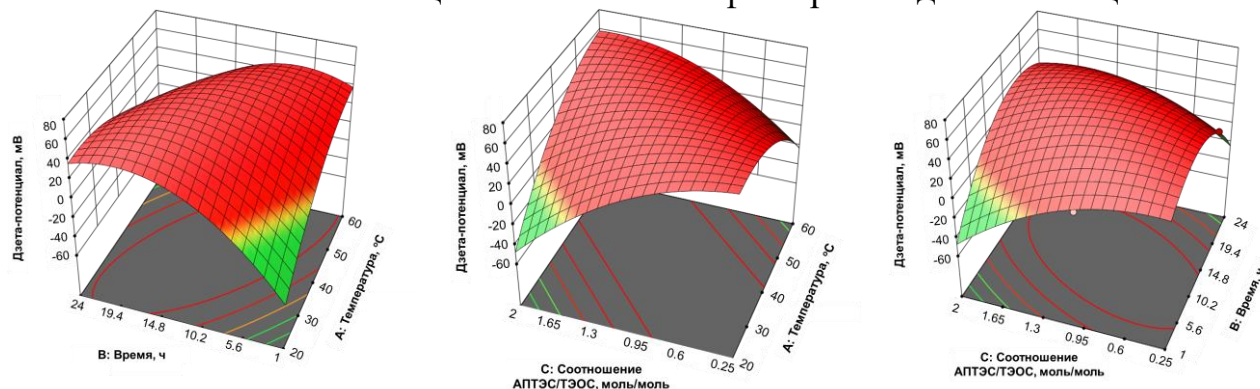


Рисунок 3.2 – Поверхности отклика для значений выхода готового продукта реакции и дзета-потенциала частиц. Красный цвет поверхности отклика выделяет область оптимальных значений параметров эксперимента для получения максимального выхода продукта реакции

Как видно из представленных графиков, при изменении температуры и времени реакции, выход продукта реакции практически не изменяется, однако значение ζ -потенциала существенно изменяется при изменении всех комбинаций параметров. Значения критических точек поверхностей представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Оптимальные условия реакции для получения максимального выхода готового продукта реакции

Параметры	Минимальное значение	Оптимальное значение	Максимальное значение
Время реакции, ч	1	11	24
Температура реакции, °C	20	39	60
Соотношение АПТЭС/ТЭОС	0,25	0,93	2

Зависимость дзета-потенциала и соотношения АПТЭС/ТЭОС имеет вид, близкий к обратной пропорциональности при 20 °C (Рисунок 3.3) и прямой пропорциональности при 60 °C. Так, при 20 °C увеличение объема АПТЭС с 2,3 до 18,4 мл при объеме ТЭОС 10 мл приводит к снижению дзета-потенциала с +61,2 до -48,8 мВ согласно модельным данным. В свою очередь, повышение температуры приводит к противоположному эффекту: увеличение соотношения АПТЭС/ТЭОС с 0,25 до 2 приводит к росту дзета-потенциала с -20,1 до +59,1 мВ.

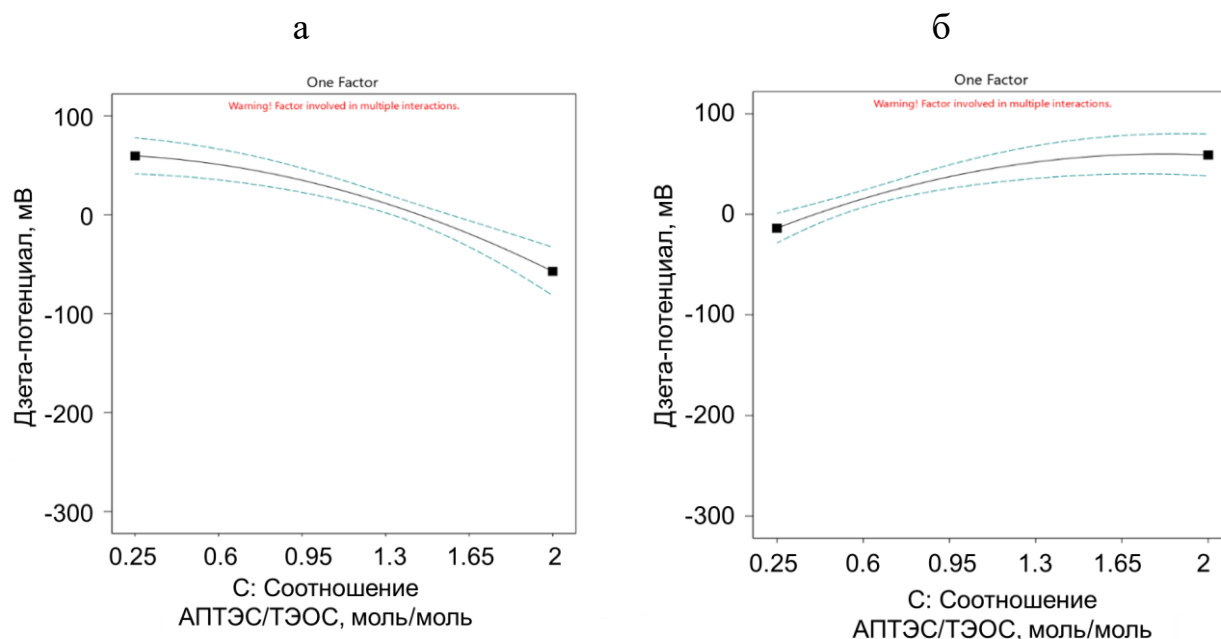


Рисунок 3.3 – Зависимость дзета-потенциала от соотношения АПТЭС/ТЭОС при минимальной (а, 20°C) и максимальной (б, 60°C) температурах (время реакции 12 ч)

Наибольший ζ -потенциал ($\sim +30$ мВ) определен для образца с параметрами температуры, времени реакции и соотношения прекурсоров: 50 °С, 6 часов, 1:0,25 моль/моль соответственно; наименьший ($-13,2$ мВ) – при 40 °С, 6 часах и соотношении 1:2 моль/моль.

3.1.3. Морфология и текстурные характеристики образцов ТА

Для изучения физико-химических характеристик были отобраны образцы с наибольшим и наименьшим дзета-потенциалом. Условия синтеза и результаты физико-химического анализа образцов представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Результаты исследования морфологии, текстурных характеристик и элементного анализа образцов ТА

Образец	T, °C	t, ч	ТА, моль/моль	D _{СЭМ} , нм	S _{уд} [*] , м ² /г	V _{пор} , см ³ /г	D _{пор} ^{**} , нм	Si, мас. %	N, мас. %
ТА 6	30	1	0,5	56	75,1	0,54	24,3	35,69	6,06
ТА 14	40	18	0,25	104	30,0	0,08	3,5	35,41	4,99
ТА 15	40	24	0,5	67	71,8	0,63	33,9	35,82	5,66
ТА 18	50	6	0,25	110	23,0	0,53	3,5	36,28	4,94
ТА 25	60	24	1,5	91	33,6	0,2	15,5	34,75	6,27

*БЭТ – метод Брунауэра-Эммета-Теллера

**БДХ – метод Баррета-Джойнера-Халенды

На рисунке 3.4 представлены микрофотографии СЭМ и построенные гистограммы распределения размеров частиц для пяти отобранных образцов. Как видно из микрофотографий СЭМ, все частицы имеют сферическую форму. Размер частиц и индекс полидисперсности PDI (polydispersity index), рассчитанный по формуле (1), представлены в таблице 3.8 и на рисунке 3.4.

$$PDI = \delta / \Delta, \quad (1)$$

где PDI — степень полидисперсности, δ — средневзвешенный диаметр (рассчитанный с учетом доли каждой частицы), Δ — среднеарифметический диаметр.

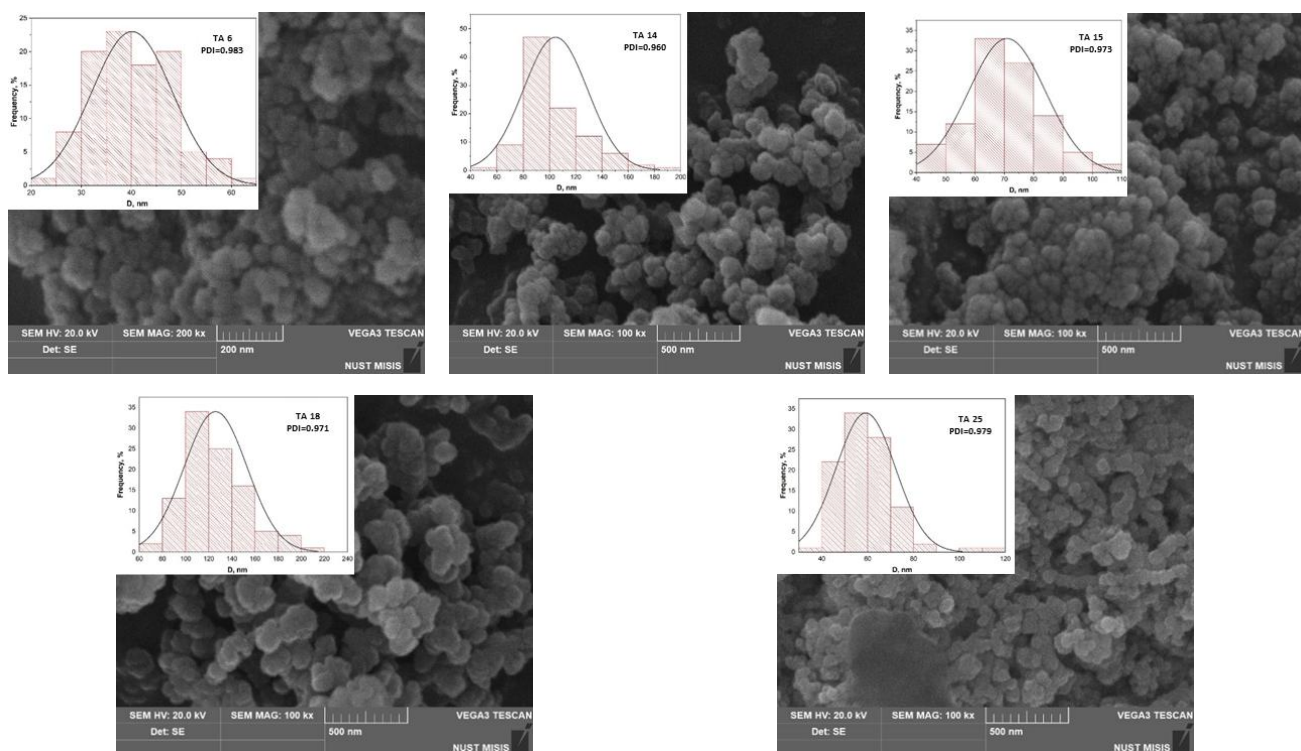


Рисунок 3.4 – Микрофотографии СЭМ образцов ТА и гистограммы распределения частиц по размерам

По результатам оценки влияния условий реакции на размер частиц, рассчитанный по данным СЭМ, сделано заключение о наибольшем влиянии соотношения АПТЭС/ТЭОС на размер НЧ. Так, наименьший размер частиц (56 и 67 нм) имеют частицы, полученные при мольном соотношении компонентов 1:0,5. Уменьшение соотношения АПТЭС/ТЭОС приводит к увеличению размера до 104-110 нм. Эта тенденция коррелирует с данными Chen и др. [63], которые показали, что при полимеризации в течение 1 часа при комнатной температуре уменьшение содержания АПТЭС в АПТЭС/ТЭОС от 2:1 до 0,1:1 приводит к увеличению размера частиц от 150 до 350 нм.

Исследование удельной площади поверхности выбранных образцов показало корреляционную зависимость между площадью поверхности и размером частиц. Так, образцы, полученные при соотношении АПТЭС/ТЭОС 1:2, имели наибольшую площадь поверхности, 71,8 и 75,1 м²/г, с размером пор 33,9 и 24,3 нм соответственно. Полученные значения размера пор позволяют отнести все полученные материалы к мезопористым.

3.1.4. Влияние условий реакции на структуру образцов ТА

Анализ полноты протекания реакции, а также поверхностных групп образцов ТА, полученных в различных условиях синтеза, проведен с использованием метода ИК-спектроскопии, включая с нарушенным полным внутренним отражением (НПВО). На рисунке 3.5а,б представлены ИК-спектры образцов ТА6, ТА14, ТА15, ТА18 и ТА25.

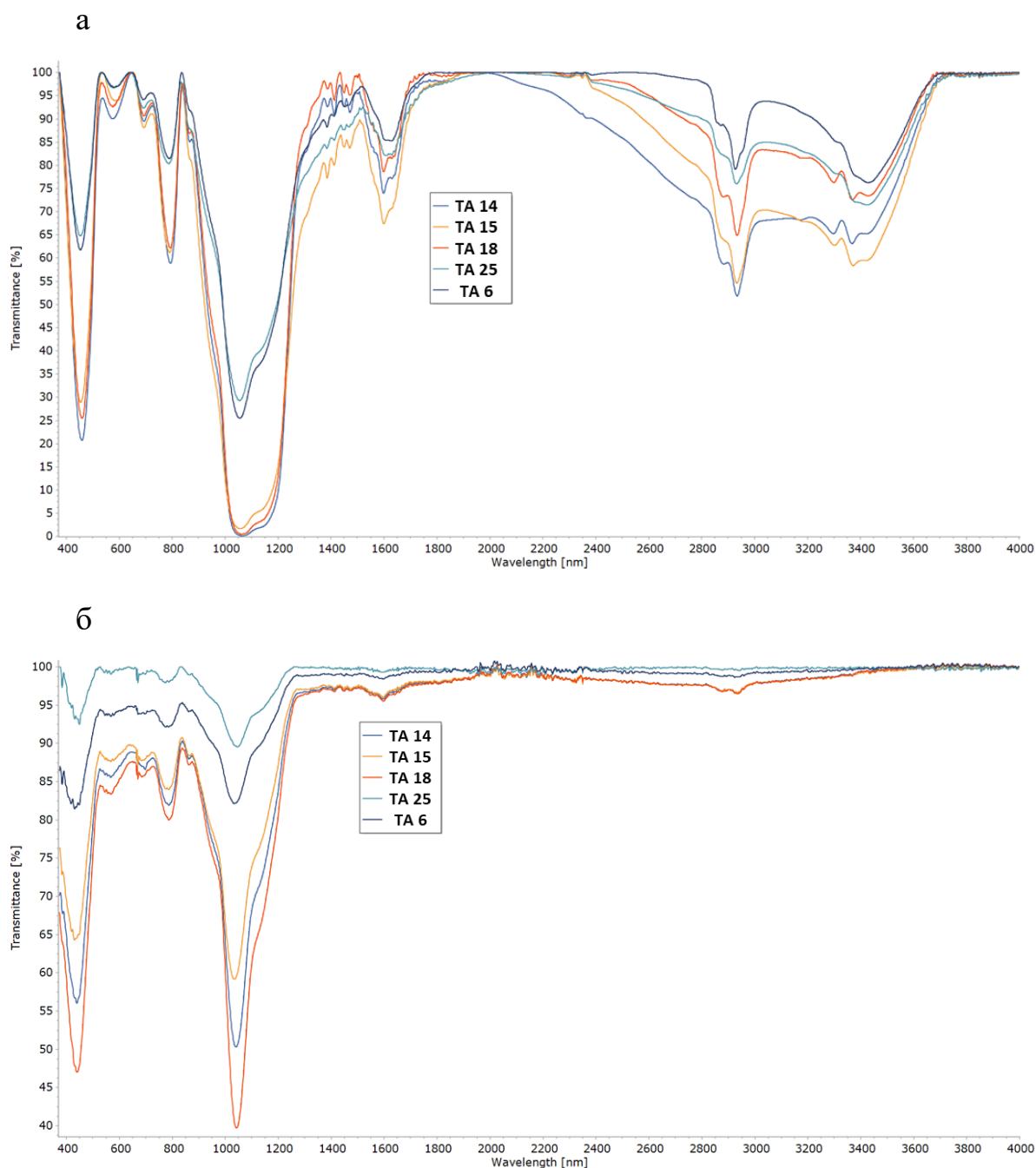


Рисунок 3.5 – (а) ИК-спектры образцов; (б) НПВО-спектры образцов

Для оценки полноты протекания реакции оценены площади интенсивных полос поглощения в области $1300\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Выраженные полосы в области $1300\text{--}400\text{ см}^{-1}$ можно отнести полосам поглощения кремнеземной матрицы: полоса 954 см^{-1} относят к Si–O–Si в тетраэдре SiO_4 , 800 см^{-1} – к колебаниям связей O–Si–O) [192]. Результаты расчета суммы средних значений площадей поглощения по пяти выбранных образцов представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Площади полос поглощения ИК-спектров в образцах ТА

Образец	Si–O–Si		–CH ₂		NH ₂ –		OH–	
	ИК-Фурье	НПВО	ИК-Фурье	НПВО	ИК-Фурье	НПВО	ИК-Фурье	НПВО
ТА 6	82,87	41,04	10,55	1,02	10,66	-	20,2	1,05
ТА14	155,54	96,34	37,59	2,67	6,48	-	38,34	3,05
ТА15	149,07	83,50	33,69	2,65	20,8	-	46,05	2,88
ТА18	142,96	110,94	22,87	2,73	2,74	-	26,49	3,28
ТА25	84,81	10,45	17,08	0,24	15,54	-	29,01	0,33

3.1.5. Анализ функциональных групп в образцах ТА

Присутствие АПТЭС в соединении ТА определяется наличием аминогрупп, находящихся в том числе на поверхности частиц, которые служат якорными группами для дальнейшей функционализации образцов: полосы при 3361 , 1572 , 1498 и 692 см^{-1} соответствуют валентным и деформационным колебаниям аминогрупп [193]. Полосу около 1600 см^{-1} приписывают колебаниям N–H свободных аминогрупп на поверхности [194]. Согласно Henry и др. [195] небольшое плечо при 3370 см^{-1} может соответствовать растяжению связей N–H. Широкие полосы при 3424 и 1628 см^{-1} относят к колебаниям молекул воды [196], что усложняет интерпретацию полученных данных ИК-спектроскопии. Sandor и др. [192] также показали, что полоса 1491 см^{-1} может быть отнесена к колебаниям N–H в группе NH_2 . Chen и др. [63] указывают, что при проведении полимеризации ТЭОС и АПТЭС появляются полоса аминогрупп ($\delta\text{N–H}$ групп NH_2) при 1543 см^{-1} и широкая полоса при 3400 см^{-1} ($\nu\text{N–H}$ аминогрупп), которая также может быть отнесена к сорбированной воде и силанольным группам [197, 198] Таким образом, очевидным является факт об отсутствии единообразия в оценке свободных аминогрупп.

Корреляция данных ИК-спектроскопии и элементного анализа позволила отнести полосу при 1380 см^{-1} к наличию аминогрупп в неорганическом сополимере. Расчет площади полосы поглощения на ИК-спектрах (Таблица 3.9) коррелирует с результатами элементного анализа на основе процентного содержания азота в образцах (Таблица 3.8). Так, образцы ТА6, ТА15 и ТА25 с содержанием азота 5,6-6,3% имеют наибольшую площадь в области полосы 1380 см^{-1} (10,66-20,80%, Таблица 3.9), а образцы ТА14 и ТА18 с содержанием азота 4,94-4,99% – меньшую площадь. Однако, указанное содержание азота, как и площадь полос поглощения не для всех образцов коррелирует с ζ -потенциалом. Так, образцы ТА15 и ТА25, несмотря на высокую концентрацию азота (5,66 и 6,27% относительно других исследованных образцов неорганических сополимеров), имеют отрицательный дзета-потенциал (-6,43 и -9,99 мВ соответственно), что вероятно связано с локализацией аминогрупп в объеме образца. Таким образом, условия синтеза образца ТА6 (30 °С, 1 час и соотношение АПТЭС/ТЭОС=1:2) позволили получить образец с высокой концентрацией аминогрупп на поверхности. Однако анализ поверхностных спектров не позволяет однозначно определить концентрацию аминогрупп на поверхности из-за малой интенсивности полос поглощения в области 1300 см^{-1} . Широкие полосы при 1600 и 3400 см^{-1} можно отнести и к ОН-группам. Согласно ИК-спектрам (НПВО) полосы в области 1600 и 3400 см^{-1} низкой интенсивности свидетельствует о наличии сорбированной воды в объеме образца.

3.2. Физико-химическая характеристика мезопористых нанокompозитов различных типов $M-R_1R_2$ и R_1R_2-M

3.2.1. Состав и структура нанокompозитов

В данном разделе используются результаты, опубликованные в соавторстве [199-203]. Фазовый состав полученных образцов, исследованный методом РФА и идентифицированный с использованием базы данных Crystallography Open Database (Рисунок 3.6), показал, что основной кристаллической фазой полученных образцов

является смесь магнетита (Fe_3O_4) и маггемита ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Методом Ритвельда определены основные структурные параметры НЧ (Таблица 3.10).

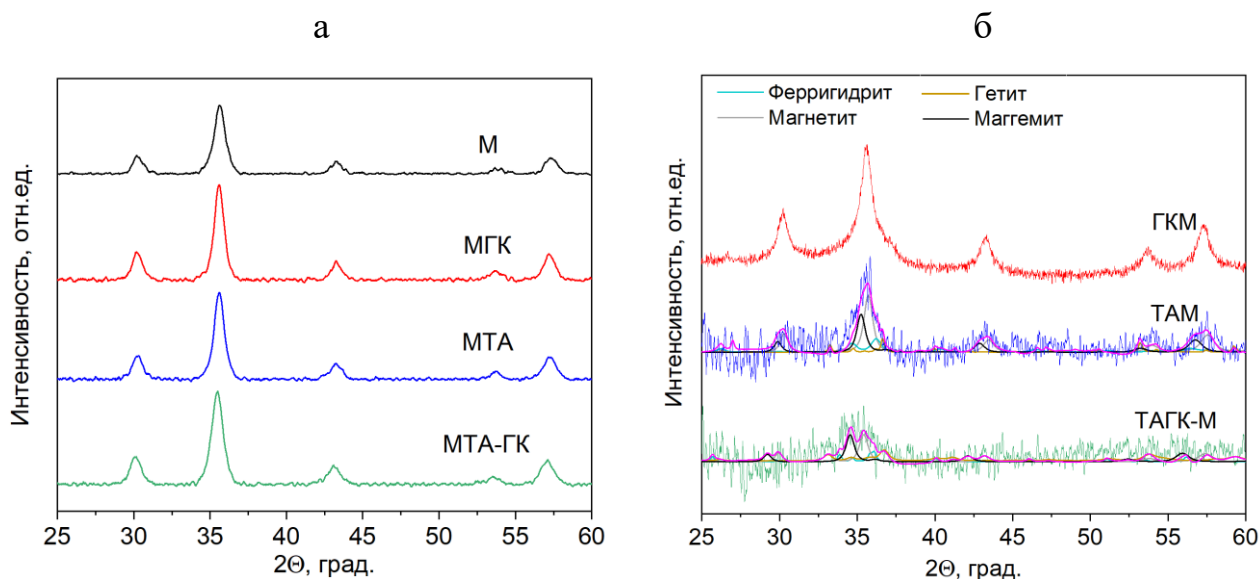


Рисунок 3.6 – Дифрактограммы образцов $\text{M-R}_1\text{R}_2$ (а) и $\text{R}_1\text{R}_2\text{-M}$ (б)

Рассчитанные параметры элементарной ячейки для исходных и модифицированных НЧ магнетита представлены в таблице 3.10. Частичное окисление Fe_3O_4 до фазы $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ и появление других фаз связано с условиями получения НЧ в среде воздуха и их функционализацией. Изменение параметров решетки свидетельствует об образовании нестехиометрического магнетита $\text{Fe}_{3-\delta}\text{O}_4$ с соотношением $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ от 0 для Fe_2O_3 до 1/2 для Fe_3O_4 . Согласно Gorski и др. [204], стехиометрия преобразуется в следующее соотношение:

$$X = \frac{\text{Fe}^{2+}}{\text{Fe}^{3+}} = \frac{1-3\delta}{2+2\delta}, \quad (3.1)$$

Функционализация ГК приводит к меньшему окислению Fe_3O_4 в процессе синтеза [28]. Средний размер кристаллитов, рассчитанный по области когерентного рассеяния (ОКР) электронов с использованием уравнения Дебая-Шеррера, различался незначительно и составил $10,7 \pm 0,9$ нм.

Таблица 3.10 – Результаты количественного анализа фазового состава образцов методом Ритвельда

Образец	a, Å	b, Å	c, Å	Состав	Размер ОКР, нм
М	8,345	-	-	$\text{Fe}_{2,70}\text{O}_4$	10,0±0,2
МГК*	8,356	-	-	$\text{Fe}_{2,74}\text{O}_4$	10,6±0,4
МТА	8,355	-	-	$\text{Fe}_{2,70}\text{O}_4$	10,6±1,3
МТА-ГК	8,357	-	-	$\text{Fe}_{2,71}\text{O}_4$	9,2±0,4
ГКМ**	8,358	-	-	$\text{Fe}_{2,72}\text{O}_4$	11,4±0,6
ТАМ	8,360	-	-	67% $\text{Fe}_{2,75}\text{O}_4$	12,0±2
	5,928		8,950	17% $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	
	4,612	9,870	3,009	16% $\alpha\text{-FeOOH}$	
ТАГК-М	8,363	-	-	59% $\text{Fe}_{2,75}\text{O}_4$	11,2±1,7
	5,870	-	9,074	15% $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	
	4,505	9,860	2,970	26% $\alpha\text{-FeOOH}$	

МГК* - ex situ синтез НЧ магнетита в среде ГК

ГКМ** - in situ синтез НЧ магнетита в среде ГК

Вследствие наложения пиков на дифракционных картинах Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, метод РФА не позволяет точно оценить фазовый состав МНЧ [205]. Мёссбауэровская спектроскопия является мощным инструментом для идентификации как электронного состояния атомов железа, так и состава и геометрии их ближайшего окружения в различных соединениях, поэтому можно ожидать регистрации различий в физико-химических свойствах для относительно схожих фаз Fe_3O_4 и $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ [206, 207].

Мёссбауэровские спектры нанокмпозитов демонстрируют сильную температурную зависимость. Так, экспериментальные спектры, полученные при температуре кипения азота, представляют собой искаженные асимметричные секстеты, которые при комнатной температуре существенно искажаются, прежде всего, из-за сильного уширения резонансных линий во внутреннюю область спектра, и проявления в центральной части дополнительных линий дублета (Рисунок 3.7). Такой профиль спектров и их температурная зависимость являются характерными для наноразмерных материалов на основе Fe_3O_4 с температурой блокировки выше комнатной температуры [208, 209], причем температура блокировки у образца М очевидно выше таковой для образца МГК.

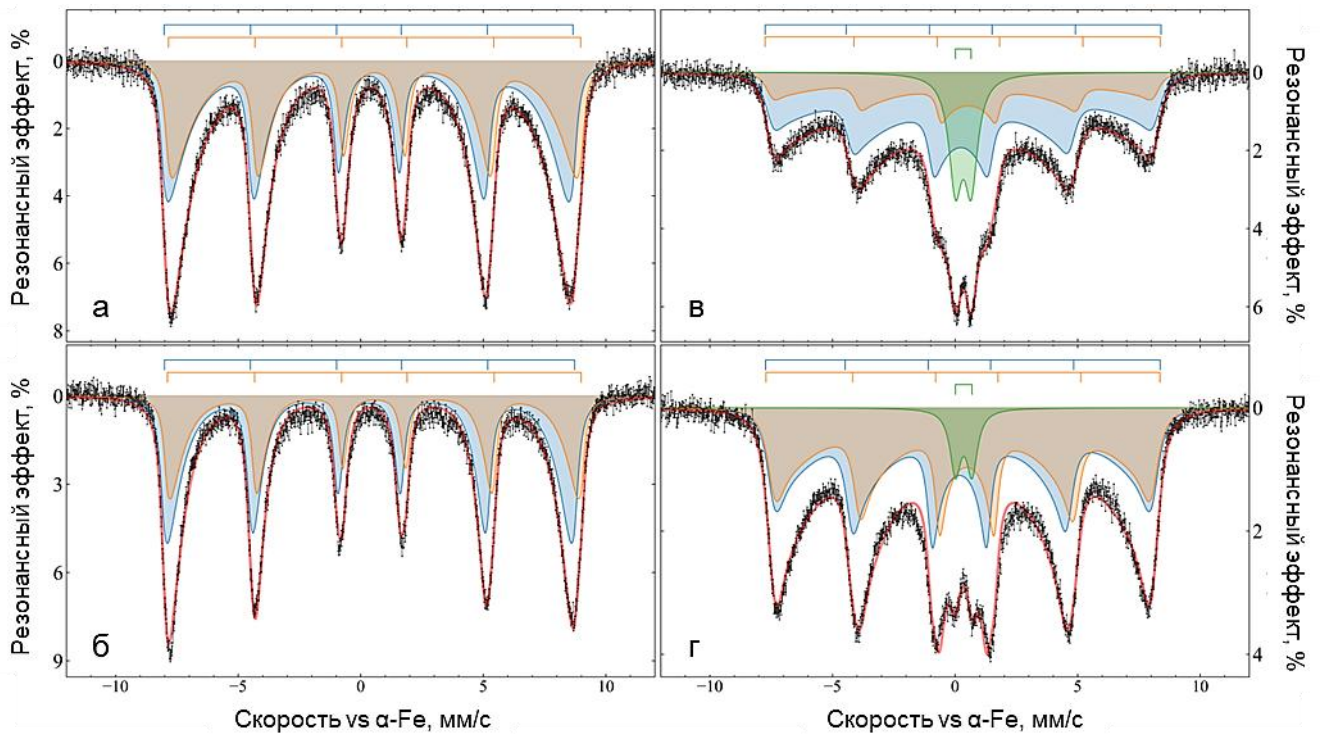


Рисунок 3.7 – Мёссбауэровские спектры образцов М (а, в) и МГК (б, г), полученные при 78 (а, б) и 296 К (в, г) и результаты их модельного описания. Погрешности экспериментальных точек указаны на рисунке

Мёссбауэровские спектры образцов М и МГК при 78 К были удовлетворительно аппроксимированы с использованием единой модели, основанной на суперпозиции двух секстетов. Формы линий этих секстетов были определены в соответствии с многоуровневой суперпарамагнитной релаксационной моделью. Для низкотемпературных спектров образцов МТА и МТА-ГК, а также всех спектров, зарегистрированных при 296 К, в модель аппроксимации был включен дополнительный дублетный компонент (Рисунок 3.8). При этом внутри каждой модели оба секстета были связаны между собой релаксационными параметрами.

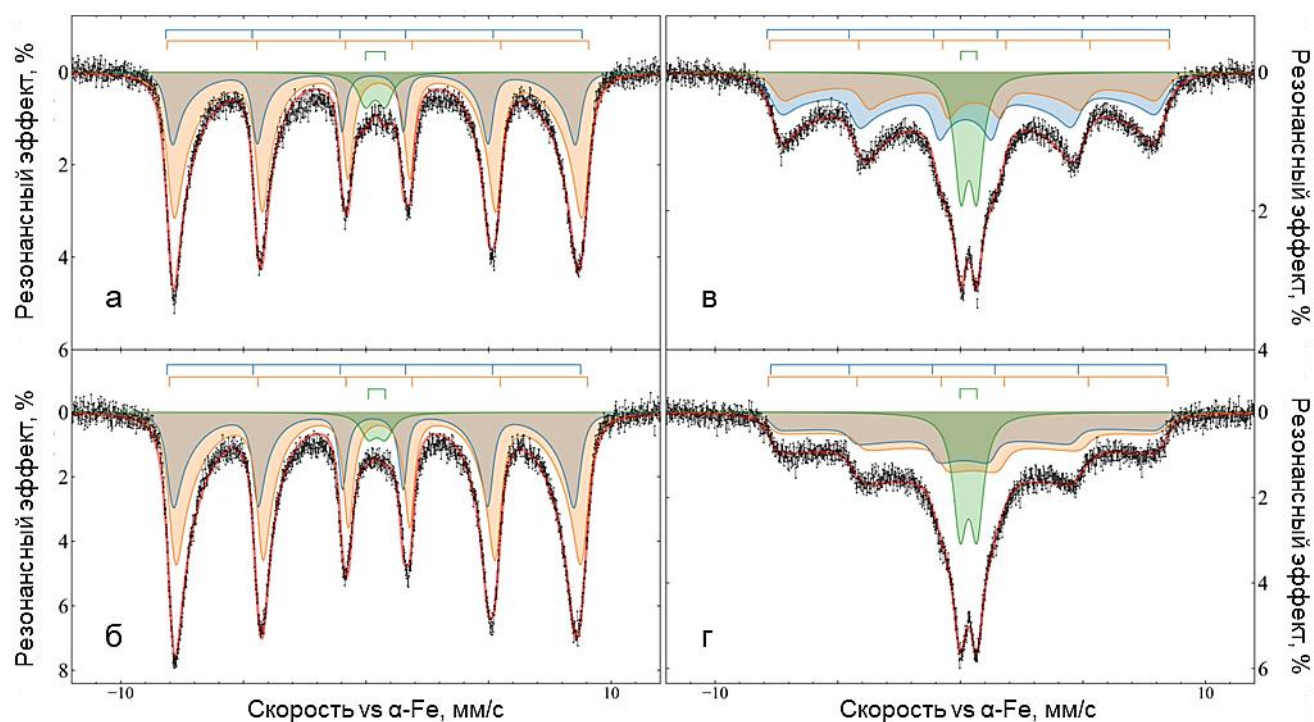


Рисунок 3.8 – Мёссбауэровские спектры образцов МТА (а, в) и МТА-ГК (б, г), полученные при 78 (а, б) и 296 К (в, г) и результаты их модельного описания.

Погрешности экспериментальных точек указаны на рисунке

Мёссбауэровские спектры образцов R_1R_2 -М при 78 и 296 К (Рисунок 3.9) можно разложить на комбинацию симметричных дублетов (профили которых описывались функцией псевдо-Фойгта) и секстетов (профили которых описывались в рамках многоуровневой модели суперпарамагнитной релаксации). Спектр образца ТАМ (Рисунок 3.9б, д) демонстрирует комбинацию парамагнитных (ПМ) и ферромагнитных (ФМ) компонентов. ПМ компонент доминирует, составляя до 58% площади при 77,7 К (Таблица 3.11). Анализ показывает наличие в этих структурах как Fe^{3+} , так и частично восстановленного $Fe^{2.5+}$ (Таблица 3.11). Сравнение полученных сверхтонких магнитных параметров с литературными данными показывает, что образцы ТАМ и ТАГК-М содержат смесь оксидов и (оксигидр)оксидов железа [28]. Параметры ферромагнитной компоненты при 77,7 К, включая низкий квадрупольный сдвиг, характерны для Fe_3O_4 или γ - Fe_2O_3 [208]. Вклад ПМ в спектрах, возможно, может быть отнесен к $5Fe_2O_3 \cdot 9H_2O$ [210].

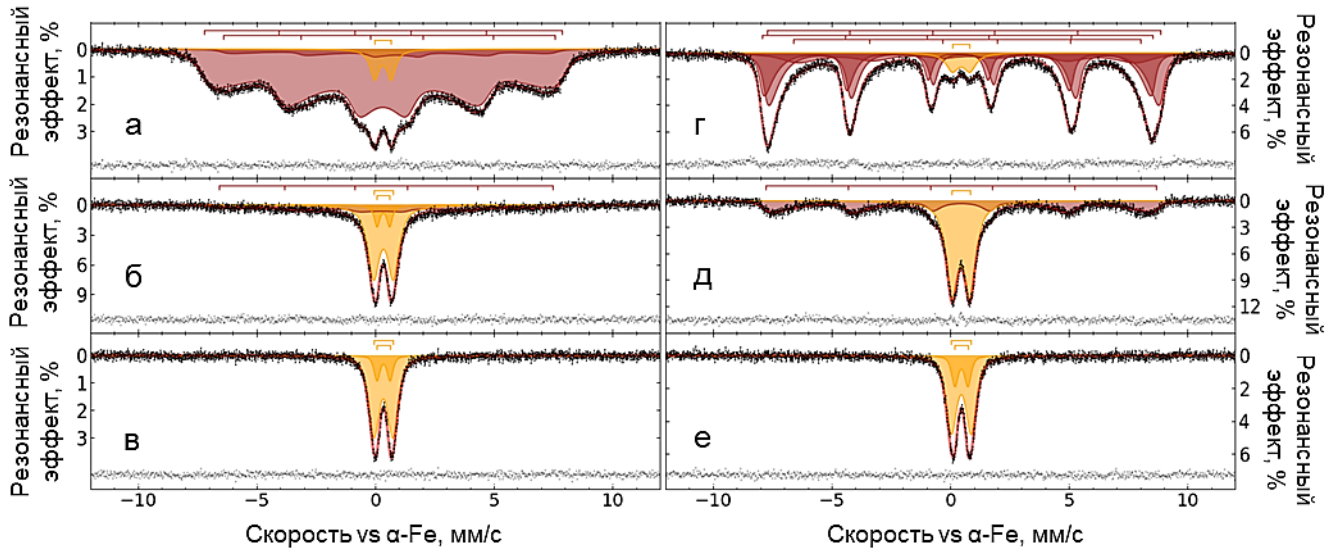


Рисунок 3.9 – Мёссбауэровские спектры образцов ГКМ (а, г), ТАМ (б, д) и ТАГК-М (в, е) полученные при 296 (а, б, в) и 78 К (г, д, е) и результаты их модельного описания. Погрешности экспериментальных точек указаны на рисунке

Кроме того, для каждого образца учитывалась температурная зависимость параметра релаксационной модели – α равного отношению энергии анизотропии частицы к тепловой энергии:

$$\alpha = \frac{KV}{k_B T}, \quad (3.2)$$

где K – константа магнитной анизотропии, V – объем магнитного домена, k_B – постоянная Больцмана, T – температура. (Таблица 3.11), согласно уравнению:

$$\alpha(T_1) = \frac{\alpha(T_2)T_2}{T_1}. \quad (3.3)$$

Таблица 3.11 – Параметры мёссбауэровских спектров для наноккомпозитов

Температура , К		77,7 ± 0,3								296 ± 3							
Образец	№	δ	ε	Γ _{exp}	H _{eff}	S	α	D	Состав	δ	ε (Δ=2ε)	Γ _{exp}	H _{eff}	S	α	D	Состав
		мм/с			кЭ	%	-	нМ		мм/с			кЭ	%	-	нМ	
М	1	0,33 ±0,01	-0,01 ±0,01	0,41 ±0,01	517,2 ±0,3	55±4	5,30 ±0,03	12,8 ±0,5	Fe _{2,69} O ₄	0,28 ±0,04	0,05 ±0,05	0,40 ±0,03	501±1	60±10	1,39 ±0,03	12,60 ±0,05	Fe _{2,702} O ₄
	2	0,56 ±0,01	0,01 ±0,01	0,38 ±0,02	521,4 ±0,3	45±4				0,43 ±0,09	-0,11 ±0,08	0,30 ±0,07	500±2	30±10			
	3									0,34 ±0,01	(0,64 ±0,01)	0,65 ±0,01		12,9 ±0,2			
МГК	1	0,35 ±0,01	0,01 ±0,01	0,41 ±0,01	518,7 ±0,3	60±4	8,23 ±0,07	15,0 ±0,6	Fe _{2,68} O ₄	0,25 ±0,05	0,07 ±0,05	0,33 ±0,02	499,1 ±0,5	51±5	2,16 ±0,07	14,72 ±0,06	Fe _{2,700} O ₄
	2	0,56 ±0,01	0,00 ±0,01	0,35 ±0,02	523,3 ±0,3	40±4				0,40 ±0,05	-0,08 ±0,05	0,31 ±0,02	498,3 ±0,6	45±5			
	3									0,35 ±0,01	(0,67 ±0,01)	0,54 ±0,02		4,26 ±0,08			
МТА	1	0,30 ±0,01	0,03 ±0,01	0,29 ±0,02	526,2 ±0,8	28±4	5,87 ±0,09	13,40 ±0,12	Fe _{2,681} O ₄	0,27 ±0,05	0,06 ±0,04	0,47 ±0,06	508,8 ±2,4	51±12	1,54 ±0,07	12,9 ±0,5	Fe _{2,71} O ₄
	2	0,51 ±0,01	-0,02 ±0,01	0,41 ±0,01	533,0 ±0,6	66±4				0,47 ±0,06	-0,10 ±0,06	0,38 ±0,09	505,3 ±2,8	33±12			
	3	0,38 ±0,02	(0,80 ±0,01)	0,74 ±0,04		5,13 ±0,23				0,35 ±0,01	(0,64 ±0,01)	0,63 ±0,01		16,2 ±0,5			
МТА-ГК	1	0,30 ±0,01	0,02 ±0,01	0,33 ±0,02	523,1 ±0,6	35±4	5,57 ±0,07	13,05 ±0,10	Fe _{2,688} O ₄	0,24 ±0,07	0,09 ±0,07	0,48 ±0,09	500±5	37±5	0,56 ±0,09	9,4 ±0,7	Fe _{2,69} O ₄
	2	0,52 ±0,01	-0,01 ±0,01	0,41 ±0,01	529,1 ±0,5	62±4				0,41 ±0,07	-0,09 ±0,07	0,63 ±0,10	505±4	46±5			
	3	0,45 ±0,02	(0,69 ±0,04)	0,78 ±0,04		3,45 ±0,22				0,33 ±0,01	(0,69 ±0,01)	0,67 ±0,02		17,6 ±0,7			
ГКМ	1	0,51 ±0,02	0,02± 0,01	0,42 ±0,01	514,7 ±0,3	45±3	11,3 ±0,3	13,3 ±0,1	Fe _{2,8} O ₄	0,33 ±0,01	0,01 ±0,01	0,82 ±0,02	468,5 ±0,7	87±2	1,61 ±0,02	10,6 ±0,3	
	2	0,31 ±0,01	-0,01 ±0,01	0,35 ±0,02	500,1 ±0,3	32±2											
	3	0,71 ±0,03	-0,05 ±0,02	1,67 ±0,06	449±3	18±1				0,70 ±0,05	-0,15 ±0,03	0,5 ±0,1	432±2	8±2			

	4	0,41 ±0,02	(0,72 ±0,02)	0,59 ±0,04		6 ±0,2				0,31 ±0,01	(0,7 ±0,02)	0,44 ±0,01		4,6 ±0,1			
ТАМ	1	0,45 ±0,01	-0,01 ±0,01	0,53 ±0,04	510±1	42,5 ±0,7	4,0 ±0,2	9,4 ±0,1	Fe ₃ O ₄	0,35 ±0,01	0,10 ±0,04	0,58 ±0,01	436±4	32±1	1,1 ±0,2	9,4 ±0,1	
	2	0,44 ±0,01	(0,75 ±0,01)	0,58 ±0,01		57,5 ±0,7			5Fe ₂ O ₃ ·9H ₂ O	0,35 ±0,01	(0,82 ±0,04)	0,58 ±0,01		59±7			
	3									0,34 ±0,01	(0,53 ±0,02)	0,28 ±0,09		9±7			
ТАГК- М	1	0,46 ±0,04	-0,01 ±0,04	0,4 ±0,1	511,2 ±0,2	24±1	1,2 ±0,2	6,3 ±0,4	Fe ₃ O ₄	0,35 ±0,01	(0,53 ±0,02)	0,3 ±0,09		10 ±10			
	2	0,46 ±0,01	(0,81 ±0,01)	0,65 ±0,01		76±1			5Fe ₂ O ₃ ·9H ₂ O	0,34 ±0,01	(0,84 ±0,04)	0,6 ±0,01		90 ±10			

δ – изомерный сдвиг, ε ($\Delta=2\varepsilon$) – квадрупольное смещение (расщепление), Γ_{exp} – ширина линии, H_{eff} – сверхтонкое магнитное поле, S — относительная площадь подспектра, α – отношение энергии анизотропии частицы к тепловой энергии, D – диаметр магнитного домена.

Полученные сверхтонкие параметры для систем типа ядро-оболочка и ГКМ относятся к частично окисленному Fe_3O_4 , состав, которого можно выразить формулой $\text{Fe}_{3-\delta}\text{O}_4$ [207, 211]. Секстет с меньшим значением изомерного сдвига (подспектр 1, Таблица 3.11) соответствует ионам Fe^{3+} в тетраэдрических позициях структуры шпинели, а секстет с большим значением изомерного сдвига (подспектр 2, Таблица 3.11) ионам Fe^{2+} и Fe^{3+} в октаэдрических позициях структуры шпинели [209]. Соотношение количества ионов различного заряда в октаэдрических позициях определяет среднюю величину степени окисления атомов железа и как результат, наблюдаемый в мёссбауэровских спектрах изомерный сдвиг [210]. Можно показать, что параметр нестехиометрии δ [199] нестехиометричного магнетита $\text{Fe}_{3-\delta}\text{O}_4$ связан с площадью парциальных спектров в октаэдрических позициях (S_i) и соответствующих им изомерных сдвигов (δ_i) следующим выражением :

$$\delta = \frac{(\delta_2 - 3\delta_i + 2\delta_3)S_i + (\delta_2 - \delta_3)S_j}{(3\delta_2 - \delta_i + 2\delta_3)S_i + 3(\delta_2 - \delta_3)S_j}, \quad (3.4)$$

где S_j относительная площадь остальных подспектров, $\delta_2 = 1,33 \pm 0,09$ (или $1,16 \pm 0,06$) mm/s и $\delta_3 = 0,49 \pm 0,04$ (или $0,37 \pm 0,04$) mm/s – изомерные сдвиги для ионов Fe^{2+} и Fe^{3+} при 78 (или 296) К в октаэдрическом кислородном окружении [210]. Из данных таблицы 3.11 видно, что все образцы следует считать достаточно глубоко окисленными.

Делая допущение, что K из уравнения (3.2) не зависит от температуры, но является аддитивной функцией, зависящей от состава материала:

$$K = K(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3) + X \cdot (K(\text{Fe}_3\text{O}_4) - K(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3)), \quad (3.5)$$

где $K(\text{Fe}_3\text{O}_4) = 1,35 \cdot 10^4$ Дж/м³ [213] и $K(\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3) = 4,7 \cdot 10^3$ Дж/м³ [214] константы магнитной анизотропии для чистых оксидов железа, а X – мольная

доля Fe_3O_4 в материале, которая связана с параметром нестехиометрии δ выражением [199]:

$$X = \frac{2 \cdot (1 - 3\delta)}{2 + 2\delta} \quad (3.6)$$

где δ – параметр нестехиометрии, рассчитанный согласно (3), и используя упрощенную модель частиц сферической формы, можно оценить размеры магнитных доменов (Таблица 3.11). Параметры нестехиометрии для материалов и размеры магнитных доменов, рассчитанные согласно указанным выше гипотезам для различных температур, хорошо согласуются между собой в пределах указанных погрешностей (Таблица 3.11).

Механизм стабилизации и функционализации НЧ магнетита аминоорганосилоксанами и ГК оценивали методом ИК-спектроскопии (НПВО) (Рисунок 3.10). Полоса в области в области 1250 см^{-1} относится к валентным колебаниям С–О фенольных и карбоксильных групп, полосы в области 1100 см^{-1} соответствуют колебаниям связи С–О спиртовых групп [215], полоса при 1030 см^{-1} характерна для валентных колебаний эфиров [216]. Наличие этих полос указывает на присутствие различных кислородсодержащих функциональных групп ГК на поверхности магнетита после функционализации. Спектры НЧ МГК (Рисунок 3.10) также имеют полосы в области 540 см^{-1} (валентные колебания металла в тетраэдрической позиции Fe–O [217], 1375 см^{-1} (C–H), 1570 см^{-1} (C=O) [218], $3400\text{--}3000 \text{ см}^{-1}$ (валентные колебания O–H в фенольных и/или спиртовых группах, связанных внутри- или межмолекулярными водородными связями) [207].

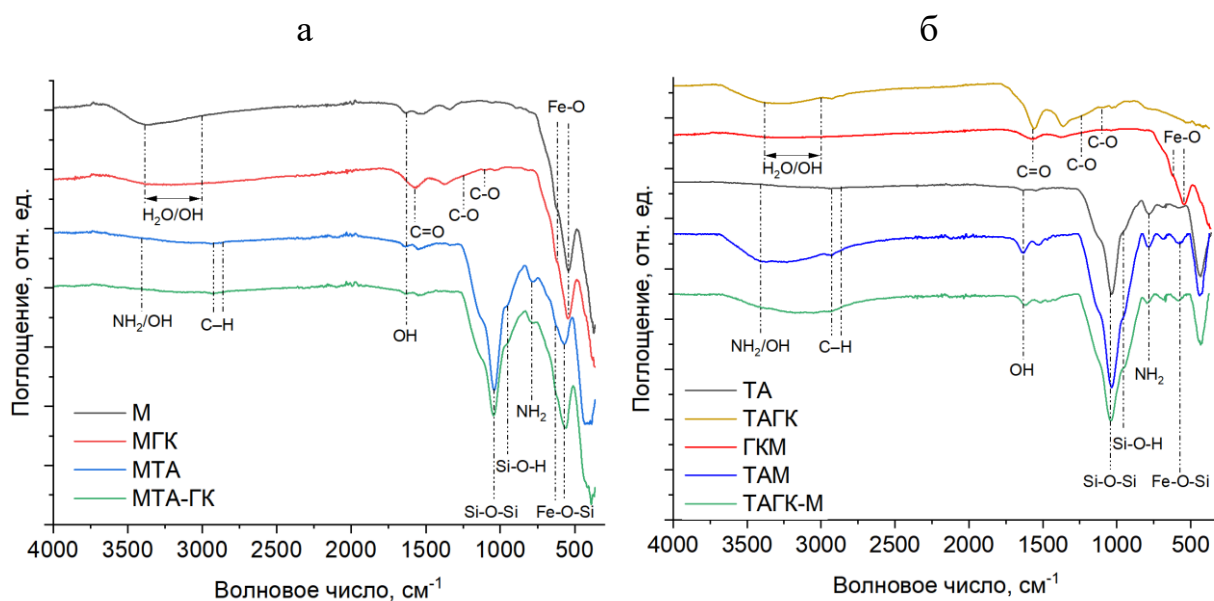


Рисунок 3.10 – ИК спектры (НПВО) нанокомпозитов $M-R_1R_2$ (а) и R_1R_2-M (б)

Функционализация НЧ алкоксисиланами (Рисунок 3.10) подтверждается наличием полос поглощения для $Fe-O-Si$ связей (630 см^{-1} , 570 см^{-1}), свидетельствующих о возникновении ковалентных связей между кремнийорганической поверхностью и Fe_3O_4 ; $Si-O-Si$ связей (1060 см^{-1}); полосы поглощения в области 3424 и 790 см^{-1} могут относиться к колебаниям свободных и связанных аминогрупп [51, 217].

3.2.2. Морфология поверхности полученных нанокомпозитов

Исследование морфологии образцов с помощью ПЭМ показало, что для систем $M-R_1R_2$ наблюдалось получение НЧ магнетита с более однородным распределением по размерам: PDI увеличился с 0,58 для М до 0,9, 0,88 и 0,93 для МГК, МТА и МТА-ГК соответственно (Рисунок 3.11), что согласуется с данными [219, 220] ($PDI=1$ – монодисперсное распределение; $PDI=0$ – полидисперсное распределение). Ассоциаты ГК могут быть разрушены до некоторых небольших молекул в процессе образования более прочной, чем межмолекулярные силы между молекулярными компонентами гуминовых кислот, химической связи с поверхностью НЧ [221, 222].

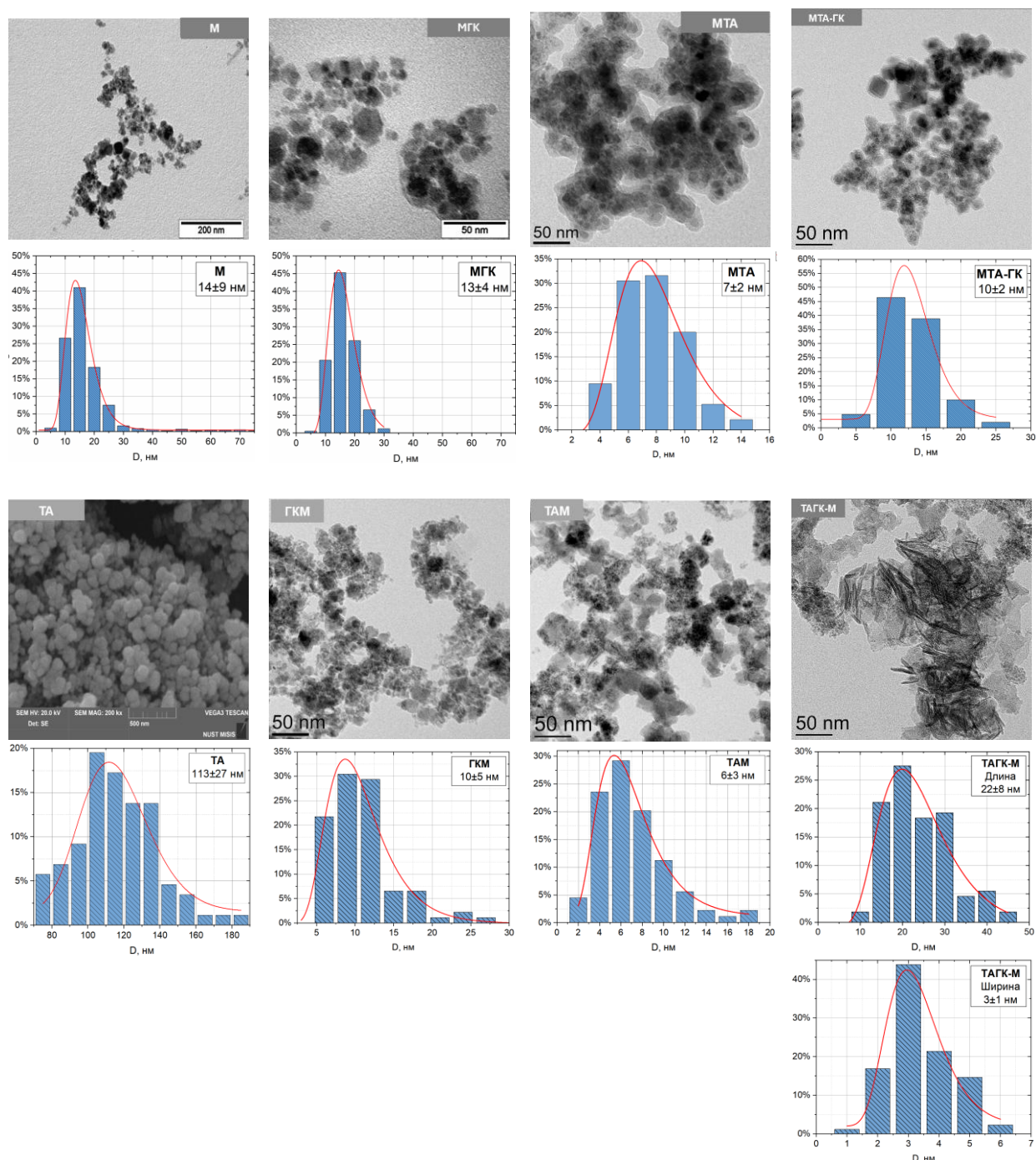


Рисунок 3.11 – Микрофотографии СЭМ и ПЭМ и гистограммы распределения НЧ по размерам

Анализ ПЭМ нанокмпозитов ТАМ и ТАГК-М показал, что НЧ Fe_3O_4 , внедренные в матрицу ТА, имеют сферическую форму и размеры 6 ± 3 нм (Рисунок 3.11). На микрофотографиях образца ТАГК-М видны аморфные структуры, относящиеся к ассоциатам ГК, и пластинчатые включения со средними размерами 22 ± 8 нм в длину и 3 ± 1 нм в ширину (Рисунок 3.11), не характерные для систем магнетит-гуминовые кислоты [223, 224].

Значительное изменение формы и размера частиц в присутствии ГК можно объяснить несколькими факторами. Высокомолекулярная природа и частичные заряды ГК, вероятно, создают диффузионные барьеры для ионных фрагментов, тем самым влияя на формирование частиц путем блокировки развивающихся граней и созданием диффузионных ограничений для ионных компонентов [225]. Кроме того, наблюдается образование дополнительной фазы $5\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, что подтверждается данными методов РФА и мёссбауэровской спектроскопии (Таблицы 3.10 и 3.11).

3.2.3. Текстульные и магнитные характеристики нанокомпозитов

В данном разделе используются результаты, опубликованные в соавторстве [203]. Исследование пористости полученных образцов (Рисунок 3.12), показало, что поверхность частиц представляет собой мезопористую структуру, характерным признаком которой является наличие гистерезиса на изотерме сорбции/десорбции азота. Модификация НЧ магнетита ТА и ГК (системы ядро-оболочка) привела к снижению удельной площади поверхности по сравнению с нативными с 134 до 97, 41 и 67 м²/г для М, МГК, МТА и МТА-ГК соответственно (Таблица 3.12), что согласуется с данными [226]. Изотермы сорбции/десорбции азота образцов (Рисунок 3.12а,б) относятся к изотермам IV типа, что указывает на возникновение полимолекулярной сорбции и наличие капиллярной конденсации в мезопорах. Наличие крутого подъёма на изотерме при малых давлениях свидетельствует о наличии микропор. Согласно классификации Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) петли гистерезиса образцов М, МГК, ГКМ и ТАМ относятся к типу H2b, что характерно для материалов со сложной структурой мезопор и с широким распределением входов в мезопоры по размерам [227]. Для нанокомпозитов R₁R₂-М наблюдалось значительное увеличение удельной площади поверхности, связанное с образованием дополнительной фазы и изменением формы частиц, на что указывают данные мёссбауэровской

спектроскопии и ПЭМ. Wakeman [228] предположил, что объем частицы и площадь поверхности в основном зависят от формы частицы. Также показано, что анизотропные несферические формы могут иметь более высокую степень адгезии к целевым поверхностям из-за более высокой площади поверхности взаимодействия [229]. Значительное увеличение площади поверхности с 750 до 1200 м²/г показано для активированного угля после модификации поверхности НЧ магнетита методом *in statu nascendi*.

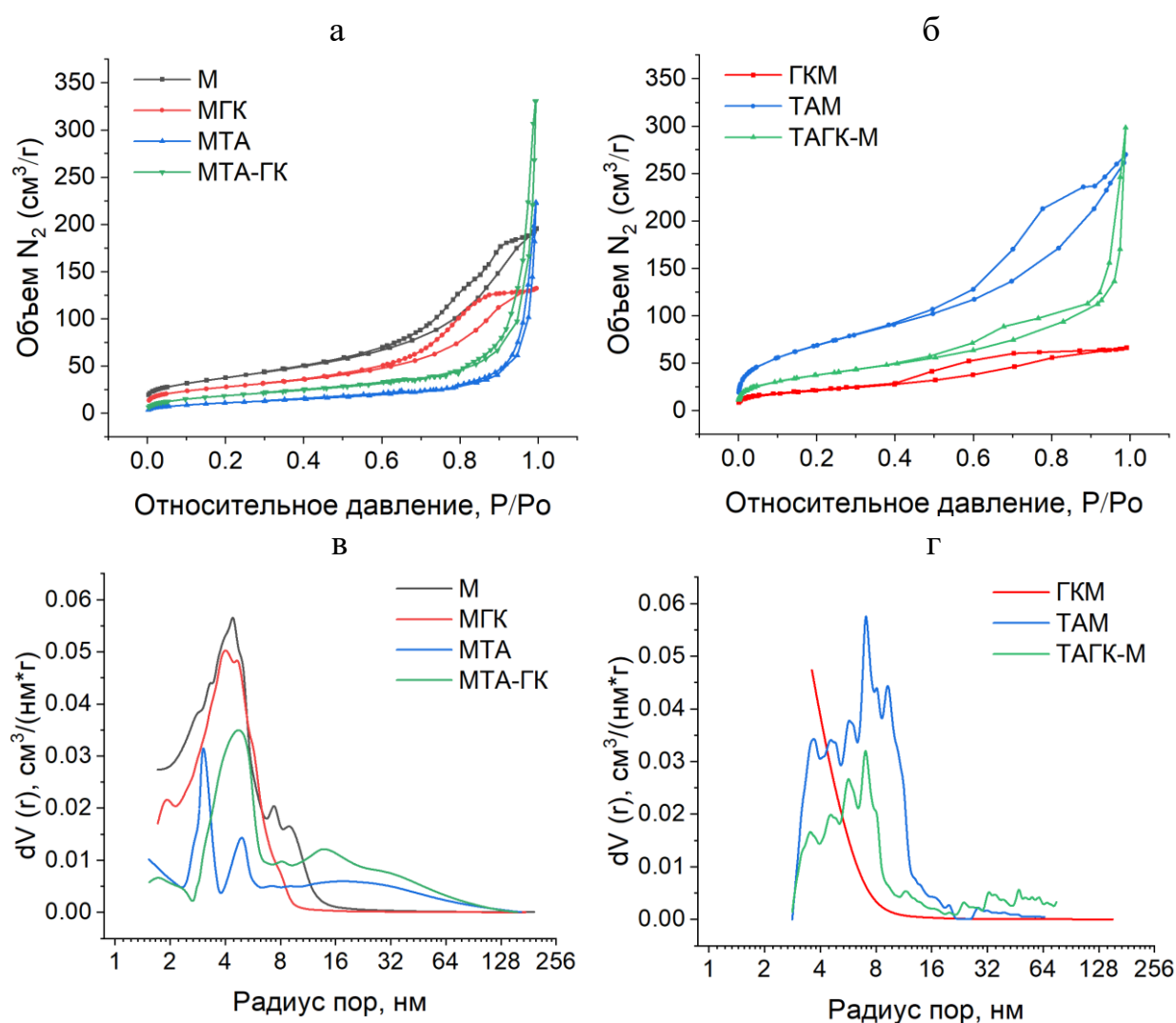


Рисунок 3.12 – Изотермы сорбции и десорбции азота (а,б) и распределение пор по размеру (в, г) нанокмпозитов М- R_1R_2 (а,в) и R_1R_2 -М (б,г)

Таблица 3.12 – Текстульные характеристики образцов

Образец	$S_{уд}$ (м ² /г)	$R_{пор}$ (нм)	$V_{пор}$ (см ³ /г)
	БЭТ*	БДХ**	
М	134	4,4	0,29
МГК	97	3,9	0,20

МТА	41	2,9	0,35
МТА-ГК	67	4,6	0,52
ТА	87	32,7	0,57
ТАГК	48	33,1	0,18
ГКМ	78	3,5	0,10
ТАМ	256	7,2	0,39
ТАГК-М	137	7,0	0,34

*БЭТ – метод Брунауэра-Эммета-Теллера

**БДХ – метод Баррета-Джойнера-Халенды

Магнитные характеристики образцов показывают их закономерное изменение, связанное с модификацией НЧ магнетита различными соединениями (Рисунок 3.13 и Таблица 3.13).

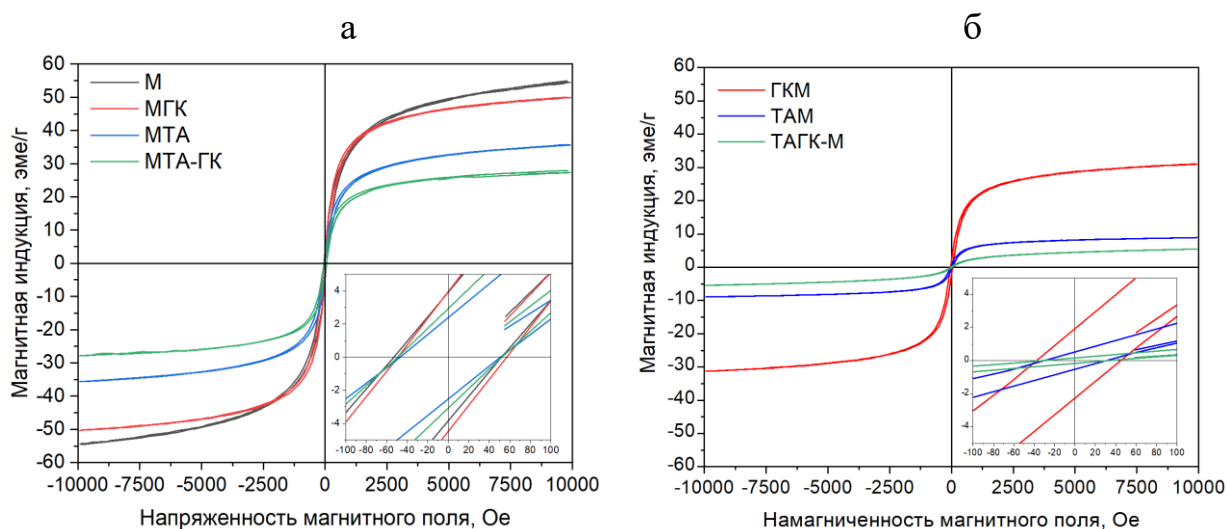


Рисунок 3.13 – Петли гистерезиса для НЧ типа М- R_1R_2 (а) и R_1R_2 -М (б), измеренные при 300 К

Таблица 3.13 – Магнитные характеристики образцов

Образец	Намагниченность насыщения σ_s , эмс/г	Остаточная намагниченность σ_r , эмс/г	Коэрцитивная сила H_c , Э
М	54,2	3,9	52
МГК	50,0	4,0	51
МТА	36,0	2,0	52
МТА-ГК	27,5	1,6	52
ГКМ	50,0	4,0	51
ТАМ	8,9	0,5	31
ТАГК-М	6,2	0,3	30

При этом, значения намагниченности насыщения образцов являются достаточными для управления внешним магнитным полем [230, 231].

3.3. Сорбция ципрофлоксацина нанокompозитами $M-R_1R_2$ и R_1R_2-M

3.3.1. Дзета-потенциалы нанокompозитов

Для понимания механизма сорбции ЦИП наночастицами при различных значениях pH проанализированы дзета-потенциалы НЧ в широком диапазоне pH с использованием метода электрофоретического рассеяния света (Рисунок 3.14).

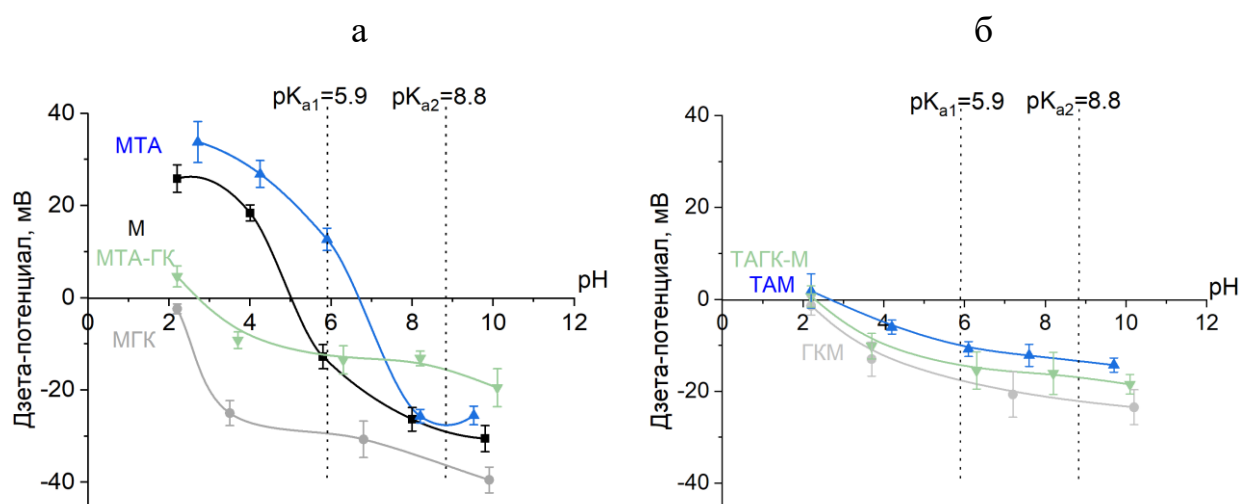


Рисунок 3.14 – Зависимость дзета-потенциала от pH для нанокompозитов $M-R_1R_2$ (а) и R_1R_2-M (б) (показаны положения pKa ЦИП)

pH ИЭТ ($pH_{ИЭТ} = 5,01$) синтезированных НЧ магнетита ниже такового для Fe_3O_4 [78] и близко к значению $pH_{ИЭТ}$ $\gamma-Fe_2O_3$. Согласно [234], ГК имеет отрицательный ζ -потенциал во всем исследованном диапазоне pH 3-10. Сорбция полианионных ГК на поверхности НЧ Fe_3O_4 вызывает инверсию дзета-потенциалов в кислой области, на поверхности НЧ доминируют отрицательные заряды во всем интервале pH (3-10), что указывает на «полное покрытие» поверхности НЧ гуминовыми кислотами. Максимальное значение отрицательного дзета-потенциала, которое может быть достигнуто при увеличении концентрации ГК, составляет -40 мВ [77]. Модификация НЧ магнетита аминооргано-силоксанами позволила получить системы поликатионного типа с дзета потенциалом +33,7 мВ при pH=2,7, последующее нанесение гуминовых кислот (образец МТА-ГК система $M-R_1R_2$) - системы полиионного типа.

Для систем R_1R_2 -М наблюдались низкие значения дзета-потенциалов, указывающие на низкое содержание свободных функциональных групп на поверхности. В таблице 3.14 представлены значения дзета потенциала в условиях сорбционных экспериментов (рН 5, 7 и 9).

Таблица 3.14 – Дзета-потенциалы при различных рН и рН_{ИЭТ} образцов

Образец	Дзета-потенциал, мВ			ИЭТ
	рН=5	рН=7	рН=9	
М	0,1	-21,4	-29,4	5,0
МГК	-28,7	-31,2	-36,8	< 2,2
МТА	21,1	-6,7	-25,8	6,7
МТА-ГК	-11,1	-13,2	-15,9	2,7
ГКМ	-15,4	-19,7	-22,3	< 2,2
ТАМ	-7,9	-11,6	-13,6	2,7
ТАГК-М	-12,5	-15,6	-17,2	2,3

3.3.2. Сорбция ципрофлоксацина на поверхности мезопористых нанокомпозитов

В данном разделе используются результаты, опубликованные в соавторстве [235, 236]. В структуре ЦИП присутствует несколько ионогенных групп, состояние которых сильно зависит от рН (Рисунок 3.15), в первую очередь, это расположенные на противоположных концах молекулы ЦИП COOH -группа и NH -группа [237].

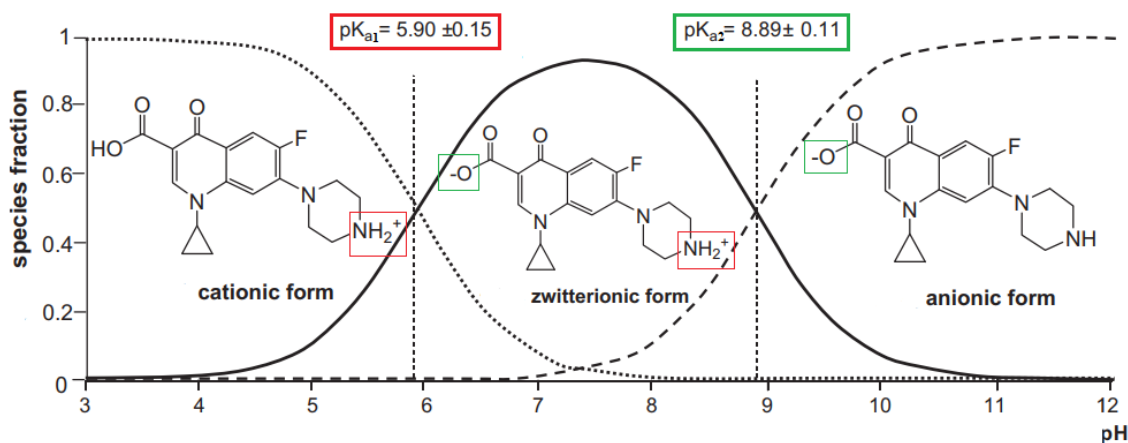
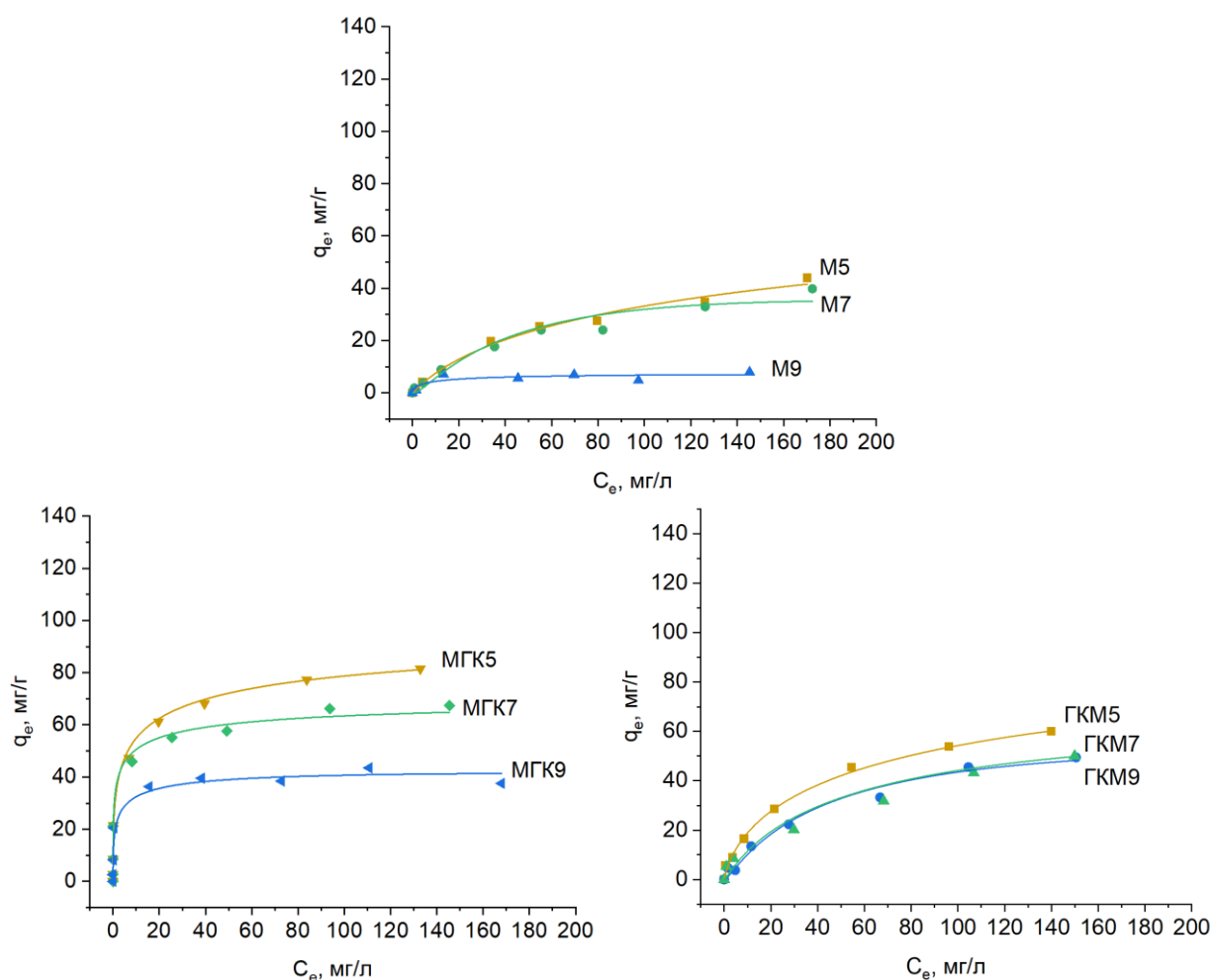


Рисунок 3.15 – Ионные формы ЦИП согласно pK_a (показаны состояния функциональных групп при протонировании и депротонировании) [237]

Сорбцию проводили при различных значениях pH, близких к константам ионизации и цвиттер-ионной форме ЦИП ($pK_{a1}=5,9$, $pK_{a2}=8,8$, $pH_{изт} = 7$) [238]. Экспериментально полученные изотермы сорбции (Рисунок 3.16) в виде зависимости сорбционной емкости q_e от равновесной концентрации (C_e) показали, что для образцов M-R₁R₂ наблюдалась более высокая сорбционная емкость по отношению к ЦИП в сравнении с исходными НЧ Fe₃O₄ (44 мг/л), достигающая значений 81, 125 и 101 мг/л для МГК, МТА и МТА-ГК соответственно при концентрации 200 мг/л ЦИП и pH 7. Для нанокмозитов R₁R₂-М наблюдалась низкая сорбционная ёмкость в сравнении с образцами типа M-R₁R₂.



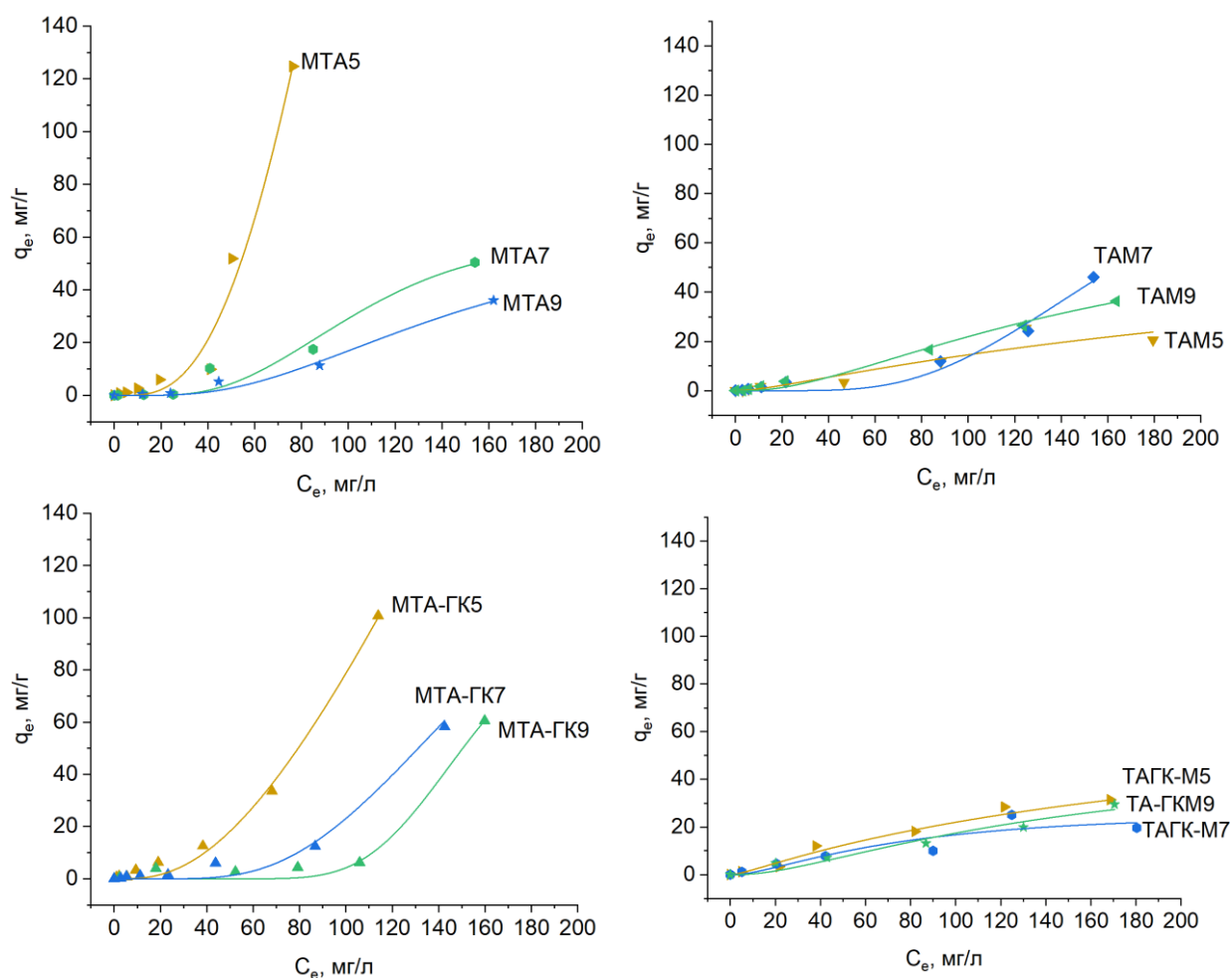


Рисунок 3.16 – Описание изотерм сорбции ЦИП моделью Дубинина-Радускевича ($C_{\text{ЦИП}}$: 1,5-200 мг/л, $C_{\text{сорбент}} = 1$ г/л, 30 сек УЗ, 24 °С, 250 об/мин, цифры в наименовании образцов указывают на pH сорбции)

Линеаризация изотерм сорбции ЦИП исходными наночастицами магнетита и нанокомпозитами $M-R_1R_2$ и R_1R_2-M с использованием моделей Ленгмюра и Фрейндлиха (Рисунок 3.17), показала удовлетворительное их описание моделью сорбции Ленгмюра, предполагающей, что процесс сорбции осуществляется путем монослойной сорбции молекул ЦИП на энергетически однородных центрах сорбентов.

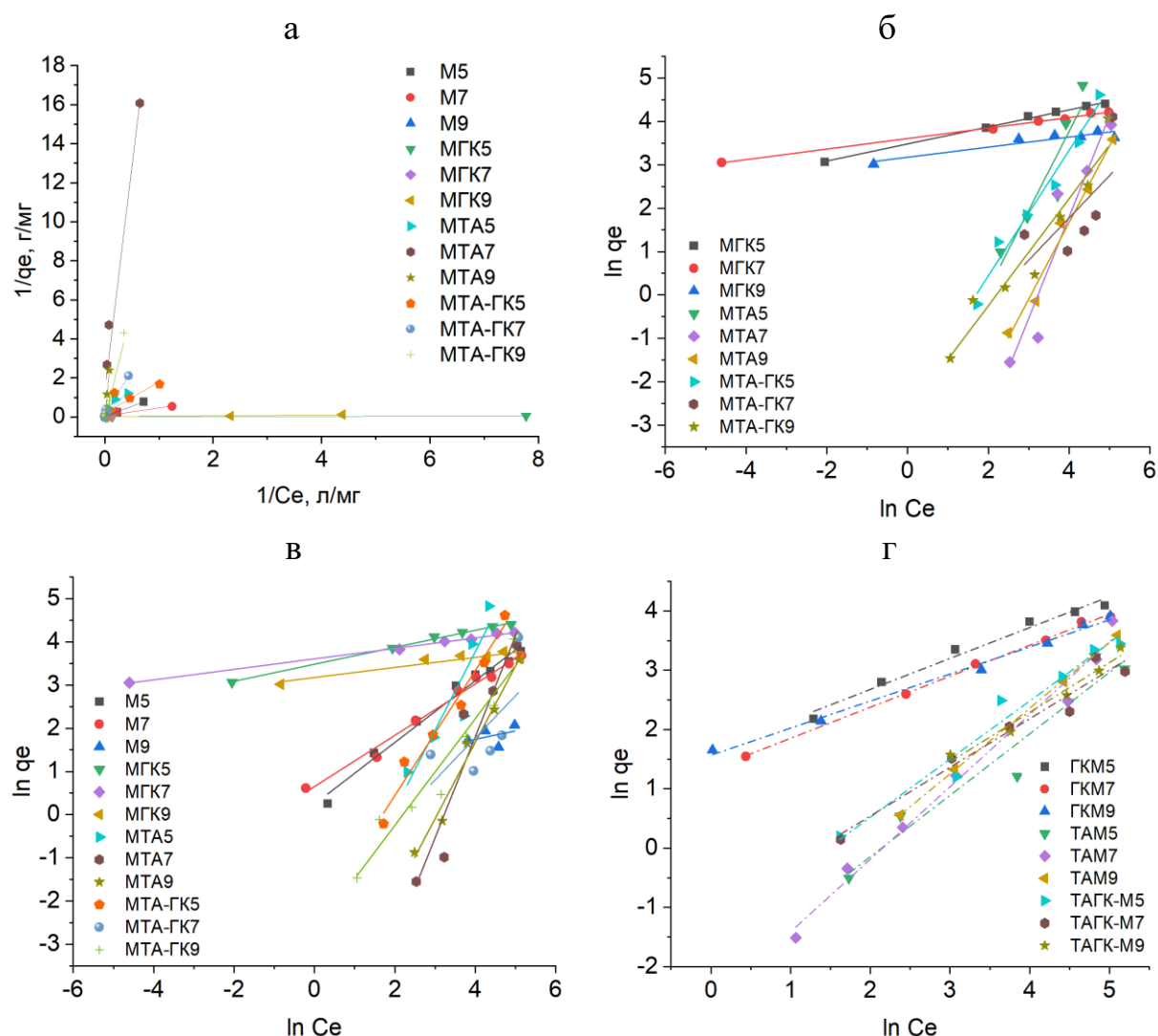


Рисунок 3.17 – Линеаризация изотерм с использованием моделей Ленгмюра (а, в) и Фрейндлиха (б, г) (обработка в OriginPro)

Параметры сорбции приведены в таблице 3.15. Значения коэффициента разделения R_L указывают на неблагоприятное протекание процесса сорбции ($R_L > 1$), линейное ($R_L = 1$), благоприятное/предпочтительное ($1 > R_L > 0$) и необратимое ($R_L = 0$) [239, 240]. Значение R_L , соответствующее $1 > R_L > 0$, указывает на благоприятный процесс сорбции. Повышенные значения констант сорбции и величина $R_L \rightarrow 0$ для системы МГК указывает на протекание хемосорбции. Согласно модели изотермы сорбции Ленгмюра максимальные значения q_e составляют 50 и 108 мг/г для М и МГК соответственно при pH 5. Таким образом, модификация гуминовыми кислотами поверхности Fe_3O_4 приводит к увеличению сорбционной ёмкости

по отношению к ЦИП более чем в 2 раза при всех значениях pH, несмотря на снижение $S_{уд}$ на ~30 %.

Таблица 3.15 – Параметры изотерм Ленгмюра и Фрейндлиха

Образец	Модель Ленгмюра				Модель Фрейндлиха		
	$q_{\text{макс}}, \text{мг/г}$	$K_L, \text{л/мг}$	R_L	R^2	$K_f, \text{мг/г}$	n	R^2
M5	50	0,02	0,206	0,999	1,28	1,41	0,979
M7	17	0,14	0,034	0,904	1,91	1,69	0,985
M9	8	0,11	0,053	0,979	0,93	1,96	0,639
МГК5	108	1,68	0,003	0,970	21,05	3,13	0,878
МГК7	65	0,25	0,019	0,892	33,38	7,14	0,975
МГК9	39	1,25	0,004	0,894	16,27	5,26	0,714
МТА5	25	0,01	0,273	0,917	1,01	0,55	0,867
МТА7	0,7	0,06	0,078	0,961	1,06	0,43	0,894
МТА9	-	-	-	-	0,99	0,57	0,980
МТА-ГК5	5,5	0,11	0,043	0,758	1,12	0,69	0,972
МТА-ГК7	9	0,02	0,170	0,981	1,02	1,03	0,435
МТА-ГК9	-	-	-	-	0,99	0,81	0,932
ГКМ5	62	0,05	0,356	0,997	5,12	1,92	0,980
ГКМ7	35	0,10	0,289	0,975	3,77	1,91	0,998
ГКМ9	41	0,07	0,375	0,965	4,79	2,19	0,993
ТАМ5	-	-	-	-	0,11	0,96	0,944
ТАМ7	-	-	-	-	0,07	0,82	0,986
ТАМ9	-	-	-	-	0,13	0,90	1,000
ТАГК-М5	58	0,004	4,114	0,976	0,24	1,02	0,964
ТАГК-М7	39	0,006	4,273	0,997	0,33	1,22	0,955
ТАГК-М9	38	0,007	3,852	0,950	0,35	1,19	0,972

* индексы в наименовании образцов указывают на значения pH сорбции

Несмотря на отрицательный ζ -потенциал МГК (-36 мВ) при pH 9 (Рисунок 3.14 и Таблица 3.14), сродство по отношению к ЦИП выше в сравнении с pH 5 и 7, на что указывает резкий подъём начального участка на изотермах сорбции ЦИП за счет дополнительного вклада гидрофобных взаимодействий и водородных связей [241]. При pH 7 наиболее удовлетворительно результаты сорбции нанокompозита МГК по отношению к ЦИП описывала модель Фрейндлиха, используемая для описания сорбции на гетерогенной поверхности при энергетической неоднородности сорбционных центров связывания. Это, вероятно, связано с тем, что сорбция ЦИП в цвиттер-ионной форме происходит

преимущественно не монослоем и/или сорбционные центры материалов энергетически неоднородны. Значения n связаны с возможностью протекания процесса сорбции, где $n > 1$ относится к благоприятной сорбции, и чем выше константа n , тем более неоднородная поверхность [242] и выше стремится быть поверхностная энергия. При $n=1$ данные описываются изотермой Ленгмюра.

Имеются данные о максимальной сорбционной емкости нативных (24 мг/г) и модифицированных гуминовыми кислотами наночастиц Fe_3O_4 (60 мг/г) в широком диапазоне [215]. Сорбция ЦИП на НЧ Fe_3O_4 соответствовала модели Фрейндлиха при всех значениях pH. Сообщается также о сорбции ЦИП мезопористыми наночастицами производных SiO_2 согласно модели Ленгмюра до 24,45 мг/г и кинетической модели псевдвторого порядка [244].

Для описания полученных изотерм сорбции ЦИП разными соединениями также использованы математические модели Редлиха-Петерсона [245, 246] и Дубинина-Радускевича. Модель Редлиха-Петерсона является трехпараметрической эмпирической моделью, которая объединяет характеристики двух фундаментальных моделей и способна описывать одновременно сорбцию на гетерогенных поверхностях при низких концентрациях (модель Фрейндлиха) и насыщение поверхности при высоких концентрациях (модель Ленгмюра), обеспечивая аппроксимацию всей кривой изотермы [250, 251]. В таблице 3.16 представлены значения экспоненциального параметра (b) для всех образцов сорбентов при различных pH. При низких концентрациях сорбата или в случае приближения экспоненциального параметра b к 0, модель Редлиха-Петерсона приближается к модели Фрейндлиха на начальном участке кривых сорбции, где еще много доступных центров с высокой энергией. В случае $b = 1$, модель Редлиха-Петерсона упрощается до уравнения Ленгмюра, что характерно для конечного участка кривых, когда все доступные центры заняты. Поскольку все коэффициенты b для всех кривых больше 0, описание изотерм моделью Фрейндлиха является некорректным. При высоких значениях pH параметр b преимущественно стремится к 1, что позволяет использовать модель Ленгмюра.

Таблица 3.16 – Параметры математического описания изотерм сорбции ЦИП моделями Редлиха-Петерсона и Дубинина-Радускевича при различных значениях pH

Сорбент и pH	модель Редлиха-Петерсона		модель Дубинина-Радускевича		
	b	R ²	K, моль ² /кДж ²	E, кДж/моль	R ²
M5	0,64 ± 0,17	0,989	0,07 ± 0,04	2,7	0,987
M7	0,45 ± 0,11	0,986	0,2 ± 0,10	1,7	0,942
M9	1,0 ± 0,25	0,748	0,04 ± 0,08	3,6	0,684
МГK5	0,837 ± 0,016	0,996	0,017 ± 0,005	5	0,989
МГK7	0,87 ± 0,05	0,959	0,013 ± 0,007	6	0,953
МГK9	0,99 ± 0,04	0,973	0,020 ± 0,009	5	0,959
MTA5	0,0 ± 0,5	0,673	0,3 ± 2,2	1,2	0,968
MTA7	0,00 ± 0,27	0,892	1,1 ± 1,9	0,7	0,942
MTA9	0,0 ± 0,4	0,857	0,8 ± 1,2	0,8	0,976
MTA-ГK5	0,00 ± 0,28	0,863	0,3 ± 0,5	1,3	0,992
MTA-ГK7	0,00 ± 1,02	0,386	5 ± 33	0,31	0,979
MTA-ГK9	0,0 ± 0,4	0,748	1 ± 6	0,6	0,978
ГKM5	0,77 ± 0,16	0,989	0,048 ± 0,019	3	0,995
ГKM7	0,52 ± 0,25	0,984	0,12 ± 0,05	2,03	0,985
ГKM9	0,48 ± 0,08	0,994	0,09 ± 0,09	2,3	0,957
TAM5	0 ± 0	0,862	0,1 ± 0,5	1,9	0,889
TAM7	0,00 ± 0,07	0,947	1,3 ± 1,9	0,6	0,979
TAM9	0,00 ± 0,29	0,994	0,32 ± 0,26	1,4	0,992
ТАГK-M5	1,0 ± 1,8	0,971	0,11 ± 0,15	2,1	0,979
ТАГK-M7	1 ± 3	0,782	0,2 ± 0,4	1,4	0,855
ТАГK-M9	0,0 ± 0,4	0,978	0,3 ± 0,4	1,4	0,956

Таким образом, модель Редлиха-Петерсона позволяет описать как поведение сорбции на гетерогенных поверхностях при низких концентрациях, так и насыщение сорбционных центров при высоких концентрациях, обеспечивая более полное и адекватное описание изотермы для систем с комплексными механизмами сорбции, характерными для НЧ оксидов железа. Примеры применения моделей Ленгмюра и Фрейндлиха для описания сорбции на неорганических сорбентах, включая оксиды, широко представлены в литературе [252, 253].

Теоретическая основа модели Дубинина-Радускевича базируется на теории объемного заполнения пор Поляни, предполагающей, что сорбция происходит преимущественно за счет заполнения объема микропор, а не образования монослоя на внешней поверхности. В уравнении Дубинина-Радускевича параметр C_s представляет собой растворимость сорбата при

заданной температуре согласно [255, 256] и составляет для ЦИП 1900, 50-100 и 260-300 мг/л для рН 5, 7 и 9 соответственно. Модель Дубинина-Радushкевича применяется для изучения сорбции ЦИП на углеродных нанотрубках [257]. Основное преимущество модели Дубинина-Радushкевича заключается в возможности определения средней энергии сорбции (E), которая позволяет оценить природу сорбционного процесса. Значение E является важным индикатором механизма сорбции. Если E находится в диапазоне $1 \div 8$ кДж/моль, это указывает на преобладание физической сорбции, характеризующейся слабыми ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Если же E превышает 8 кДж/моль, это свидетельствует о хемосорбции, которая включает в себя образование более сильных химических связей, таких как ионный обмен или ковалентные связи [258]. При рН=7 наблюдается преимущественно снижение средней энергии сорбции (Таблица 3.16), что связано с цвиттер-ионной формой ЦИП). Таким образом, взаимодействие между молекулами ЦИП и поверхностью сорбента осуществляется преимущественно за счет слабых межмолекулярных сил, без образования прочных химических связей. Этот тип сорбции является обратимым и часто характеризуется низкими затратами энергии, что может являться благоприятным фактором для доставки и высвобождения лекарственного препарата.

При анализе влияния природы связи на сорбционную емкость соединений (Рисунок 3.18) выявлена прямая корреляция сорбционной емкости со знаком и величиной их дзета-потенциала, указывающая на преимущественно электростатический механизм сорбции ЦИП. Так, для МГК q_e составляла 80 мг/г при рН 5 (дзета-потенциал МГК = -29 мВ, pK_{a1} ЦИП = 5,9), при рН 9 (дзета-потенциал МГК = -36 мВ, pK_{a2} ЦИП = 8,8) - 40 мг/г.

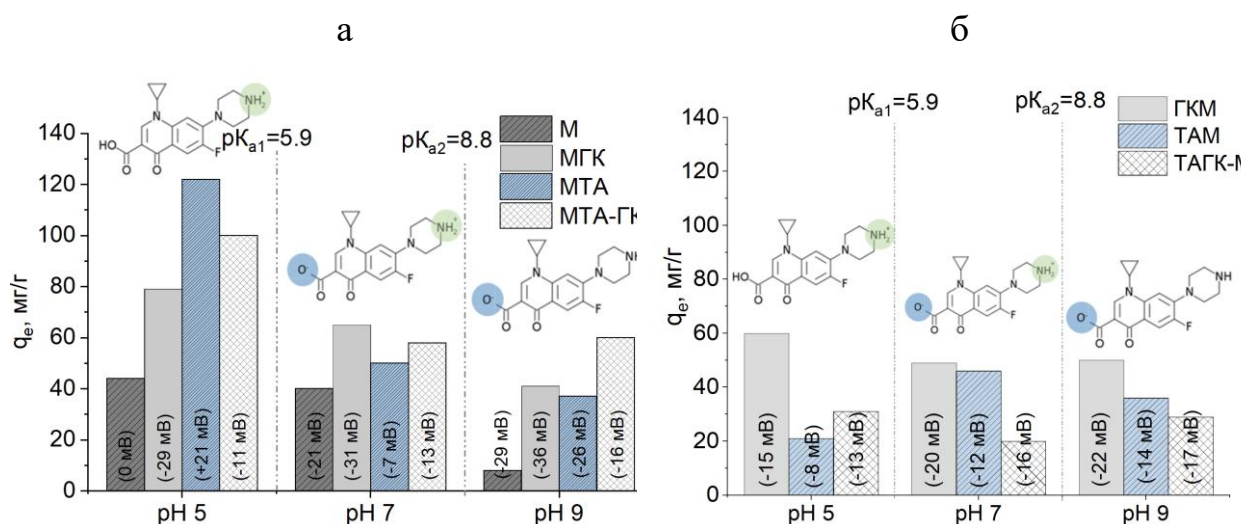


Рисунок 3.18 – Значение сорбционной ёмкости нанокмпозитов M-R₁R₂ (а) и R₁R₂-M (б) по отношению к ЦИП в зависимости от рН и их дзета-потенциала

Значительное увеличение сорбционной ёмкости для НЧ, модифицированных аминорганосилоксанами, может быть связано с образованием межмолекулярных ассоциатов ЦИП [259] вследствие его амфотерности и их последующей сорбции. Кроме того, низкое сродство МТА и МТА-ГК к молекулам ЦИП при определенных рН, на что указывает участок Генри на изотермах сорбции, также способствует образованию ассоциатов ЦИП. Способность молекул ЦИП самоорганизовываться в растворе в π - π -стекинг-агрегаты ранее подтверждалась исследованиями ЯМР [260]. Молекулярным моделированием показано, что плоская форма ЦИП способствует образованию стабильных олигомеров, в первую очередь, за счёт гидрофобных и π - π взаимодействий [261].

Из предположения, что при взаимодействии с сорбентом вся поверхность молекулы ЦИП σ ($2,8551 \cdot 10^{-18}$ м²/молекула) занимает сорбционные центры рассчитано количество эквивалентных поверхностных монослоев (θ) для всех сорбентов (Рисунок 3.19) по формуле, представленной в таблице 2.2.

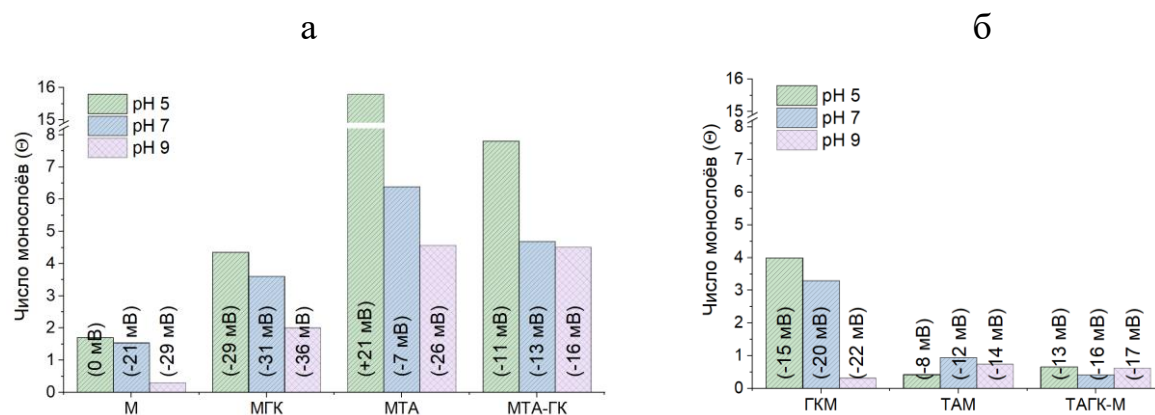


Рисунок 3.19 – Количество эквивалентных поверхностных монослоев (Θ) при сорбции ЦИП на поверхности нанокомпозитов $M-R_1R_2$ (а) и R_1R_2-M (б) в зависимости от pH ($C_{\text{ЦИП}} = 200$ мг/л, $C_{\text{сорбент}} = 1$ г/л, 30 сек УЗ-обработки, 24 °С, 250 об/мин)

Для систем МТА и МТА-ГК наблюдалось образование большого количества эквивалентных поверхностных монослоев (до 16 при pH 5), что косвенно подтверждает образование и последующую сорбцию ассоциатов ЦИП.

3.3.3. Кинетика сорбции ципрофлоксацина нанокомпозитами

На рисунке 3.20 представлена аппроксимация данных кинетически сорбции ЦИП нанокомпозитами моделями псевдо-первого порядка (ППП) [262], псевдо-второго порядка ПВП [263] и внутричастичной диффузии (ВЧД). Уравнение PPP описывает закономерности сорбции на начальных этапах сорбционного процесса, когда значительное влияние на процесс оказывает явление пленочной диффузии. Уравнение ПВП позволяет учитывать не только взаимодействия сорбат-сорбент, но и межмолекулярные взаимодействия сорбируемых веществ. Модель ВЧД предполагает, что диффузия сорбата внутри сорбента является наиболее медленной стадией процесса.

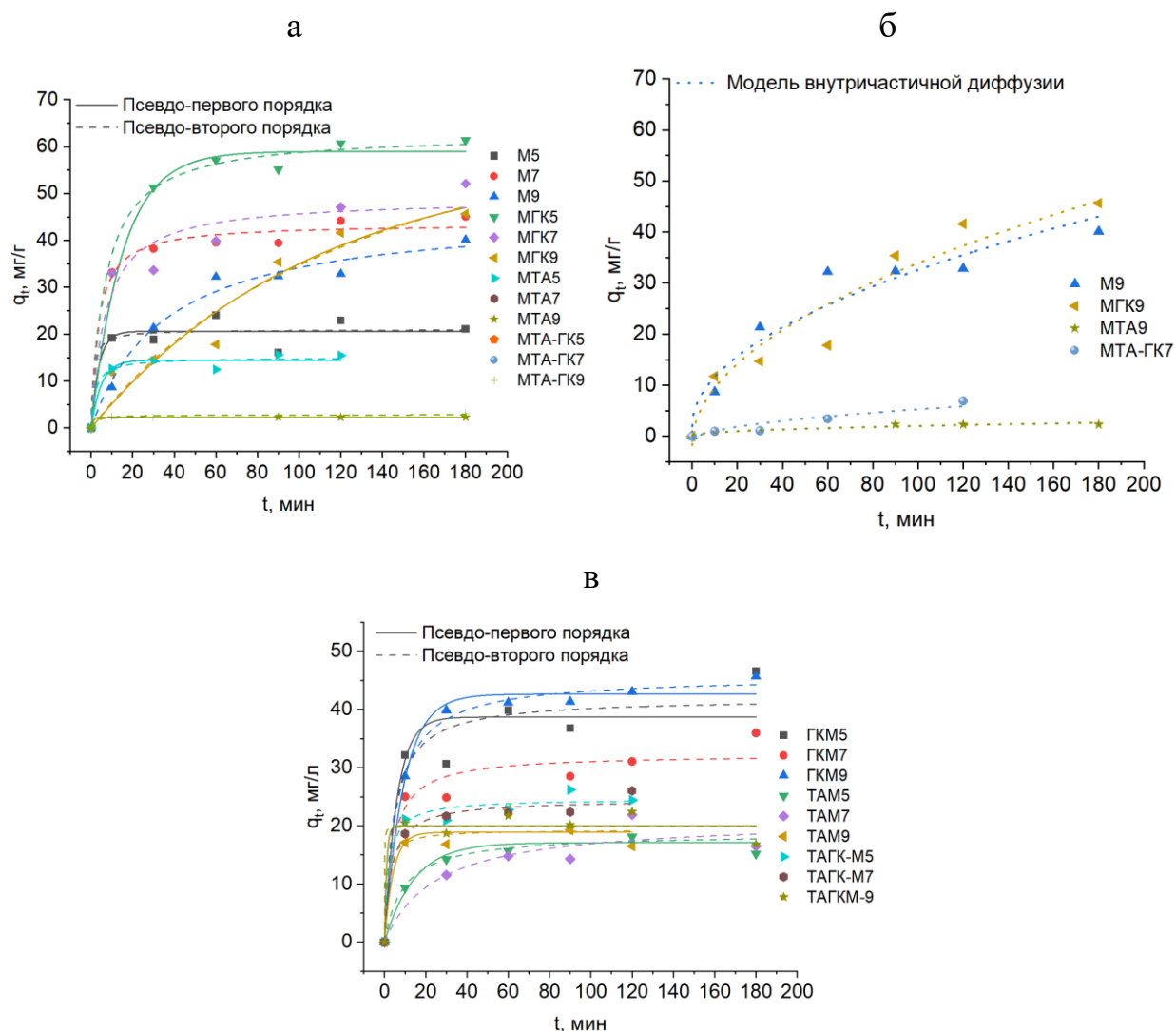


Рисунок 3.20 – Модельное описание кинетики сорбции ЦИП уравнением псевдо-первого и псевдо-второго порядка (а, в) и моделью внутричастичной диффузии (б) для нанокompозитов М- R_1R_2 (а, б) и R_1R_2 -М (в). Индексы в наименовании образцов указывают на значения pH сорбции

Параметры, полученные для кинетических моделей, приведены в таблице 3.17. Модель ПВП показала наилучшее соответствие согласно R^2 , что согласуется с данными для нативных НЧ магнетита [237] и модифицированных ГК [215]. Эта модель предполагает, что доля или обмен электронами между поверхностью сорбента и молекулами сорбата является определяющей стадией процесса сорбции [265]. Модель ВЧД описывала кинетические кривые для систем М- R_1R_2 при pH=7 (МТА-ГК) и pH=9 – для остальных.

Таблица 3.17 – Кинетические параметры сорбции ЦИП

Образец	Модель кинетики сорбции							
	псевдо-первого порядка			псевдо-второго порядка			внутричастичной диффузии	
	q _t , мг/г	K ₁ , мин ⁻¹	R ²	q _t , мг/г	K ₂ , г/(мг*мин)	R ²	K _p , г/(мг*мин ^{0,5})	R ²
М5	21	0,27	0,897	21	0,05	0,899	1,2	0,495
М7	41	0,16	0,975	44	0,007	0,987	3	0,698
М9	37	0,028	0,979	46	0,0006	0,982	3	0,938
МГК5	59	0,06	0,991	63	0,0023	0,995	4	0,790
МГК7	44	0,116	0,892	49	0,003	0,943	3	0,827
МГК9	58	0,009	0,938	86	0,00008	0,938	4	0,936
МТА5	14	0,205	0,964	15	0,03	0,967	1,1	0,679
МТА7	1	-	0,215	1	-	0,190	0,03	0,018
МТА9	2	1	0,999	2	-	0,998	0,19	0,919
МТА-ГК5	13	0,25	0,932	13	0,04	0,943	1,1	0,684
МТА-ГК7	-	-	0,982	-	-	0,982	0,6	0,868
МТА-ГК9	3	0,25	0,945	3	0,15	0,961	0,18	0,628
ГКМ5	39	0,16	0,902	42	0,006	0,933	2,9	0,751
ГКМ7	30	0,16	0,919	32	0,008	0,947	2,2	0,761
ГКМ9	43	0,10	0,990	46	0,004	0,995	2,9	0,738
ТАМ5	17	0,07	0,949	19	0,006	0,945	1,2	0,706
ТАМ7	18	0,03	0,895	21	0,0019	0,892	1,4	0,761
ТАМ9	19	0,24	0,917	19	0,04	0,919	1,4	0,418
ТАГК-М5	24	0,22	0,967	25	0,019	0,977	1,9	0,700
ТАГК-М7	23	0,16	0,973	24	0,012	0,982	1,9	0,751
ТАГКМ-9	20	-	0,942	20	-	0,942	1,04	0,382

*Выделенные серым цветом столбцы указывают на наиболее вероятную модель сорбции.

3.3.4. Кинетика высвобождения ципрофлоксацина из нанокомпозитов М- R₁R₂ и R₁R₂-М в физиологически релевантных условиях

Оценка максимальной сорбционной ёмкости позволила выбрать наиболее перспективные образцы с максимальным количеством иммобилизованного ЦИП: М7, МТА5, МГК7, МТА-ГК5, ГКМ5, ТАМ7 и ТАГК-М5. Результаты исследования кинетики высвобождения ЦИП из нанокомпозитов в модельных физиологически релевантных условиях (п. 2.9). показали, что для всех систем значительное высвобождение ЦИП наблюдалось в течение первых 20 мин (Рисунок 3.21).

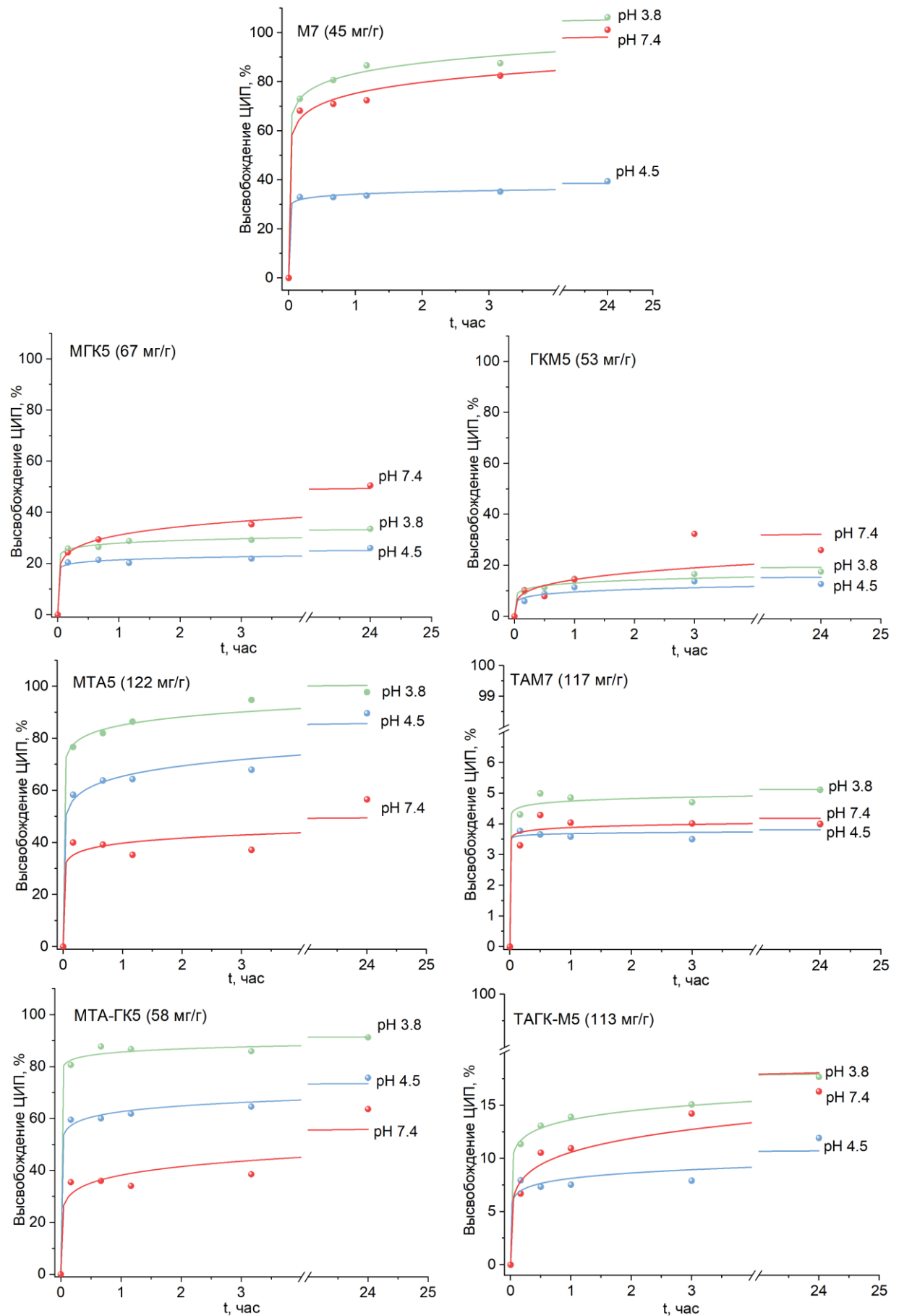


Рисунок 3.21 – Аппроксимация данных кинетики высвобождения ЦИП из нанокompозитов моделью Корсмейера-Пеппаса ($C_{\text{сорбент}}=1$ г/л, 250 об/мин, 37 °C)

Значительное pH-чувствительное высвобождение ЦИП наблюдалось для нанокомпозитов $M-R_1R_2$. При этом системы анионного (МГК) и катионного (МТА) типов демонстрировали различное поведение при высвобождении ЦИП. Так, для МГК максимальное высвобождение препарата наблюдалось при pH 7,4 и составляло не более 50% от исходного содержания ЦИП. Наиболее выраженное pH-чувствительное высвобождение ЦИП наблюдалось для системы МТА, достигающее 98 и 90 % при pH 3,8 и 4,5 соответственно, что приемлемо при острых инфекциях [266]. Система МТА-ГК демонстрировала схожее поведение с МТА и МГК, т.е. наблюдалось выраженное pH-чувствительное высвобождение ЦИП, достигающее 90 % при pH 7,4. При этом наблюдалось снижение степени высвобождения с 90 до 77% при pH 4,5 и увеличение с 57 до 64 % при pH 7,4 по сравнению с МТА, что указывает на возможность получения систем с регулируемым высвобождением. Несмотря на высокую сорбцию ЦИП образцами ТАМ и ТАГК-М, наблюдалось снижение равновесной концентрации ЦИП в растворе более чем в 20 и 2 раза соответственно по сравнению с МТА и МТА-ГК, что связано с образованием в процессе сорбции ЦИП большого количества эквивалентных поверхностных монослоев на поверхности сорбентов для систем, не содержащих ГК (МТА и ТАМ) (Рисунок 3.19), приводящее к быстрому высвобождению высокой концентрации ЦИП. Низкая степень высвобождения ЦИП для систем R_1R_2 -М, вероятно, обусловлена образованием в процессе сорбции прочных комплексов ЦИП с ионами железа [267, 268]. Значения $\log \beta$ составляют от 38,82 до 43,53 в зависимости от концентрации металла, фторхинолонов и pH [269].

Описание кривых кинетики высвобождения ЦИП проводилось с использованием полуэмпирической модели Корсмейера-Пеппаса [270], которая предполагает, что высвобождение лекарственного средства может регулироваться сочетанием диффузии и релаксации полимерной матрицы. Данная модель используется преимущественно в фармацевтической технологии и материаловедении для описания кинетики высвобождения из

матриц (полимеров и систем доставки лекарств с контролируемым высвобождением), когда механизм высвобождения неизвестен или включает в себя комбинацию диффузии и релаксации [271]. Кроме того, в уравнение входит показатель высвобождения P , позволяющий сделать предположения о механизме реакции [271-273]. Кинетическая модель хорошо описывает кривые при различных значениях pH (Рисунок 3.21), что указывает на одинаковый механизм протекания десорбции в различных условиях [274]. Показатель высвобождения $P < 0,5$ (Таблица 3.18) для всех систем.

Таблица 3.18 – Параметры математического описания кинетических кривых высвобождения ЦИП моделью Корсмейера-Пеппаса

Образец	pH 3,8		pH 4,5		pH 7,4	
	P	K_{KP}	P	K_{KP}	P	K_{KP}
M7	0,07	83	0,04	34	0,08	75
МГK5	0,05	28	0,05	22	0,15	31
MTA5	0,05	85	0,09	65	0,07	39
MTA-ГK5	0,021	86	0,05	63	0,12	38
ГKM5	0,12	13	0,15	10	0,25	14
TAM7	0,024	5	0,09	8	0,024	4
ТАГK-M5	0,09	14	0,08	8	0,17	11

*Столбцы, выделенные серым цветом, указывают на наиболее высокие и низкие значения параметра и константы скорости высвобождения CIP соответственно.

Данный факт косвенно указывает на то, что лимитирующей стадией в данном процессе является фиковская диффузия (поток диффундирующего вещества пропорционален градиенту концентрации). Это означает, что молекулы ЦИП перемещаются из областей с высокой концентрацией (внутри материала) в области с низкой концентрацией (в окружающем растворе) по градиенту концентрации. Это также подразумевает, что скорость релаксации полимерных цепей материала (т. е. скорость набухания или перестроения структуры материала в контакте с раствором) намного выше, чем скорость диффузии ЦИП. Другими словами, матрица быстро достигает своего равновесного состояния набухания или гидратации, и это не является

лимитирующим фактором для высвобождения. Кроме того, низкое значение параметра высвобождения указывает на тот факт, что механизм высвобождения не связан с заметной деградацией самого материала, по крайней мере, в течение измеряемого времени высвобождения. При разрушении материала параметр высвобождения стремится к 1 или превышает это значение [271].

Значения $K_{кр}$, приведённые в таблице 3.18, позволяют оценить скорость процесса высвобождения препарата в различных модельных средах, соответствующая начальному участку кинетических кривых. Из приведённых значений видно, что наибольшая скорость высвобождения при pH 7,4 наблюдается у сорбента М7, тогда как остальные сорбенты показывают значение ниже почти в два раза. Напротив, при pH 4,5 повышенные значения показывают сорбенты МТА-5 и МТА-ГК5, а при pH 7,4 у систем типа ядро-оболочка, кроме МГК-5 наблюдаются примерно одинаковые скорости высвобождения, что делает их одинаково эффективными для данной цели. Самые низкие значения констант скорости реакции во всех средах демонстрируют сорбент МГК-5 и все наноккомпозиты типа R_1R_2 -М, тогда как МТА-5 и МТА-ГК5 наиболее пригодны для использования при pH 4,5.

Для разработки высокоэффективной формуляции препарата с низкой дозировкой и пролонгированным действием важно получение систем с контролируемым пролонгированным высвобождением препарата. С этой целью проведена оценка участка кривой, соответствующего интервалу 10 мин-24 ч (Рисунок 3.21) путём расчёта показателя пролонгированности процесса высвобождения ЦИП (Рисунок 3.22). При этом для всех систем, модифицированных ГК, наблюдалось увеличение степени пролонгированности высвобождения (Рисунок 3.22) более чем в 1,5 раза при pH 7,4, что может быть связано с образованием комплексов ГК с ЦИП [80, 81, 275, 276], константы связывания (K_b) которых в зависимости природы ГК [277] составляют от 0,044 - 0,1719 л/мг (pH 7,0; 0,001-0,1 М фосфатный буфер).

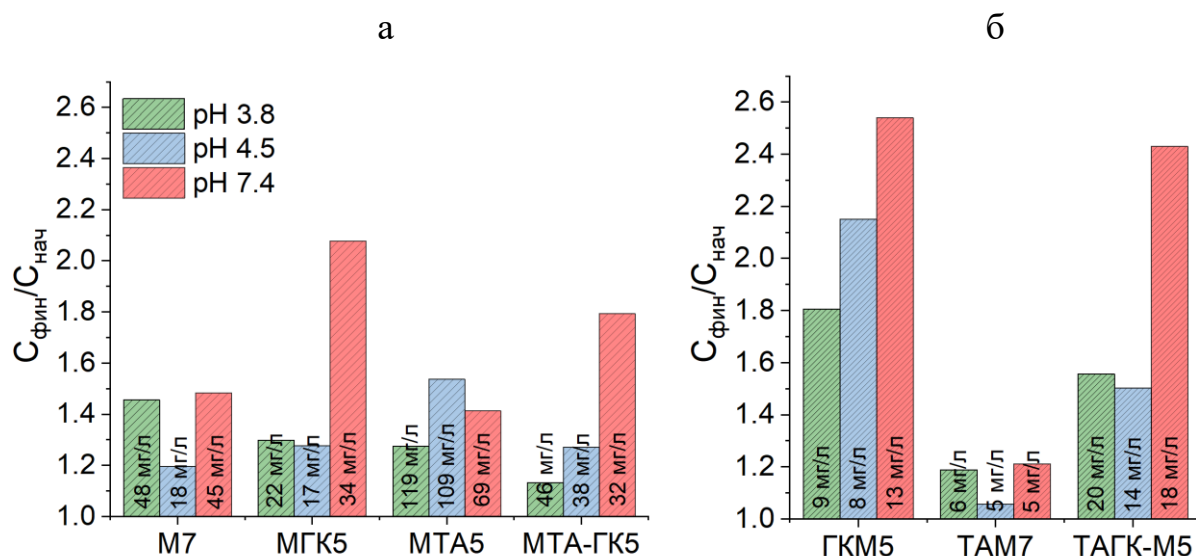


Рисунок 3.22 – Степень пролонгированности высвобождения ЦИП ($C_{24\text{ ч}}/C_{10\text{ мин}}$) для НЧ M-R₁R₂ (а) и R₁R₂-M (б)

Кроме того, из экспериментальных данных видно, что при увеличении pH изменяются степени пролонгированности высвобождения и константа скорости процесса (Таблица 3.18), а величина параметра высвобождения всегда остаётся меньше 0,5, что указывает на сохранение механизма реакции и прямую зависимость её скорости от pH.

pH-Зависимое высвобождение ЦИП из МНЧ, модифицированных АПТЭС показано в [278]. Так, при pH 5,5 высвобождалось 27%, в то время как при pH 7,2 высвобождалось 98% ЦИП. Инкапсулированный в гибридные НЧ на основе ZnO и ГК ЦИП, полученный для подавления роста микроорганизмов, практически не показал pH-зависимого высвобождения в течение 24 ч (87,5, 98,03, 97,44 и 97,24% ЦИП при pH 2,5, 5,5, 6,8 и 8,0 соответственно) [279].

3.4. Влияние нанокompозитов M-R₁R₂ на жизнеспособность бактерий

Escherichia coli

Исследование антибактериальной активности нанокompозитов M-R₁R₂ по отношению к люминесцентным бактериям *Escherichia coli* показало, что иммобилизация ЦИП на поверхности нанокompозитов привела к

значительному увеличению индекса токсичности по сравнению с исходными нанокompозитами. Модификация ГК приводила к увеличению антибактериальной активности нанокompозитов вследствие собственного вклада ГК в биологическую активность (Рисунок 3.23а,б и таблица 3.19) [85-87].

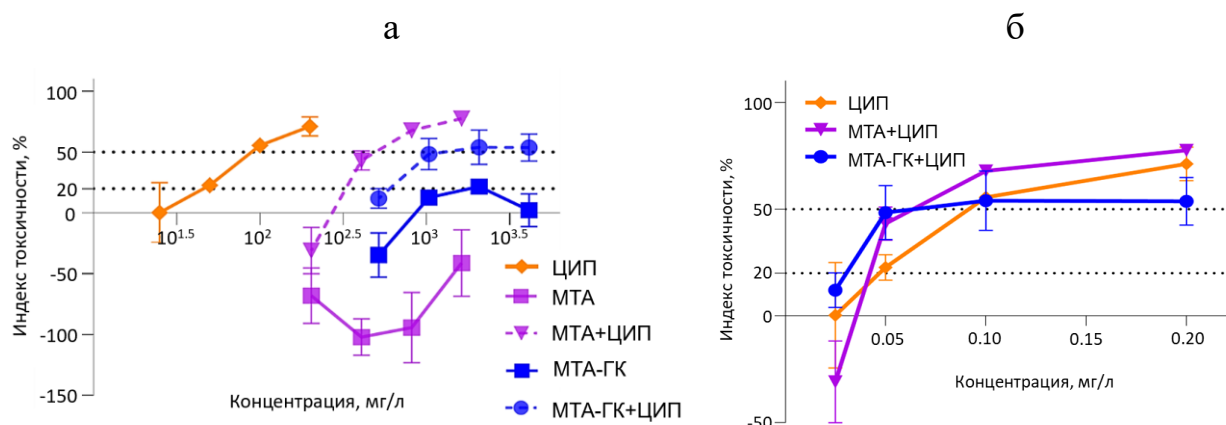


Рисунок 3.23 – Зависимость индекса токсичности от концентрации нанокompозита (нормирование на мг образца) (а) и ЦИП (нормирование на мг ЦИП) (б)

Таблица 3.19 – Значения EC₅₀* (мг/л) для исходных нанокompозитов и модифицированных ЦИП

Нормирование на мг нанокompозита			Нормирование на мг ЦИП		
Образец	EC ₅₀ , мг/л	p-value	Образец	EC ₅₀ , мг/л	p-value
MTA	>1633	0,021	ЦИП	92,5	0,036
MTA-ЦИП	503		MTA-ЦИП	63,5	
MTA-ГК	>4150	0,047	ЦИП	92,5	0,028
MTA-ГК-ЦИП	1303		MTA-ГК-ЦИП	63,5	

*EC₅₀ — концентрация образца, ингибирующая биолуминесценцию бактерий в пробах на 50%;

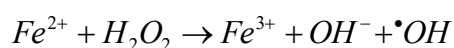
**цветовой код: ≤ 1 мг/л (красный) = очень токсично; > 1–10 мг/л (оранжевый) = токсично; > 10–100 мг/л (желтый) = вредно; > 100 мг/л (зеленый) = «не классифицируется/не вредно» (EU-Directive 93/67/ЕЕС)

Нормирование на количество ЦИП в нанокompозитах показало, иммобилизация ЦИП позволяет снизить концентрацию с 93 до 64 мг/л для исходного и иммобилизованного антибиотика соответственно. Таким образом, антибактериальный эффект наблюдается при меньшей концентрации ЦИП (Рисунок 3.23б и таблица 3.19).

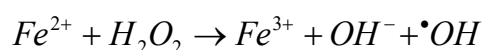
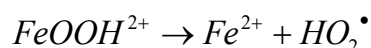
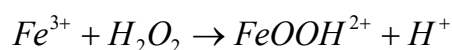
3.5. Окислительно-восстановительные свойства нанокompозитов R_1R_2 -М

Наличие НЧ магнетита с парой Fe^{3+}/Fe^{2+} на поверхности позволяет использовать системы R_1R_2 -М в качестве катализаторов в окислительно-восстановительных процессах, например, в реакциях Фентона. Железо склонно участвовать в образовании свободных радикалов $\cdot OH$ из H_2O_2 в результате реакций Фентона и фентон-подобных реакций или из $O_2^{\cdot -}$ в результате реакции Габера-Вейсса [280, 281]:

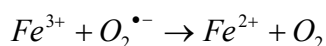
Реакция Фентона:



Фентон-подобные реакции:



Реакция Габера-Вейсса:



Для понимания потенциального влияния ГК на растворение катионов железа, изучено электрохимическое поведение ионов железа, высвобождаемых из Fe_3O_4 при pH 7,4 в буферный раствор, с помощью метода ЦВА. Анализ ЦВА выявил широкий пик восстановления для Fe_3O_4 при -0,61 В, что указывает на наличие как Fe^{3+} , так и Fe^{2+} в растворе (Рисунок 3.24)

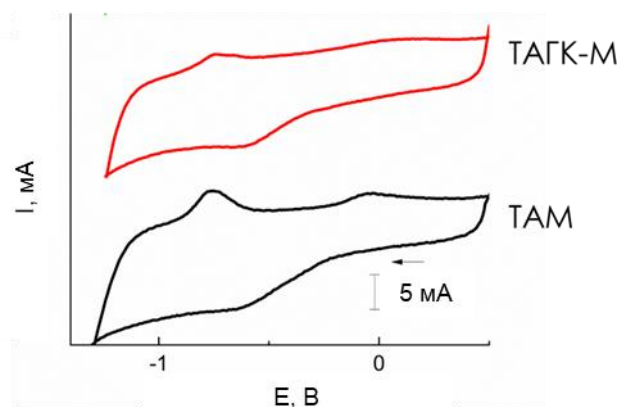


Рисунок 3.24 – Циклическая вольтамперограмма образцов в 0,05 М NaCl (стандартный водородный электрод). Скорость сканирования 100 мВ/с

При наличии ГК наблюдалась более узкая ширина пика и сниженная интенсивность волны восстановления при -0,61 В, что подтверждает структурные изменения в Fe_3O_4 , возможно, переход к Fe_2O_3 . Такой переход связан с уменьшением концентрации нерастворимого Fe^{2+} и изменением структуры Fe_3O_4 , что может привести к уменьшению количества Fe^{3+} , высвобождаемого в раствор. Уменьшение интенсивности обратного окисления с увеличением содержания ГК предполагает снижение образования Fe^{2+} , вероятно, из-за взаимодействия между Fe^{2+} и ГК.

3.5.1. Кинетика деградации антибиотика в присутствии H_2O_2

Системы $\text{R}_1\text{R}_2\text{-M}$ проанализированы в качестве катализаторов для фентон-подобной деградации посредством пары $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ на примере ЦИП в присутствии H_2O_2 . Применение Фентон-подобной реакции приводило к удалению до 80% и 60% ЦИП для систем ТАМ и ТАГК-М, что в 8 и 6 раз соответственно превышает результаты сорбционных экспериментов (Рисунок 3.25). При этом в отсутствии железосодержащих систем деградация ЦИП не наблюдалась.

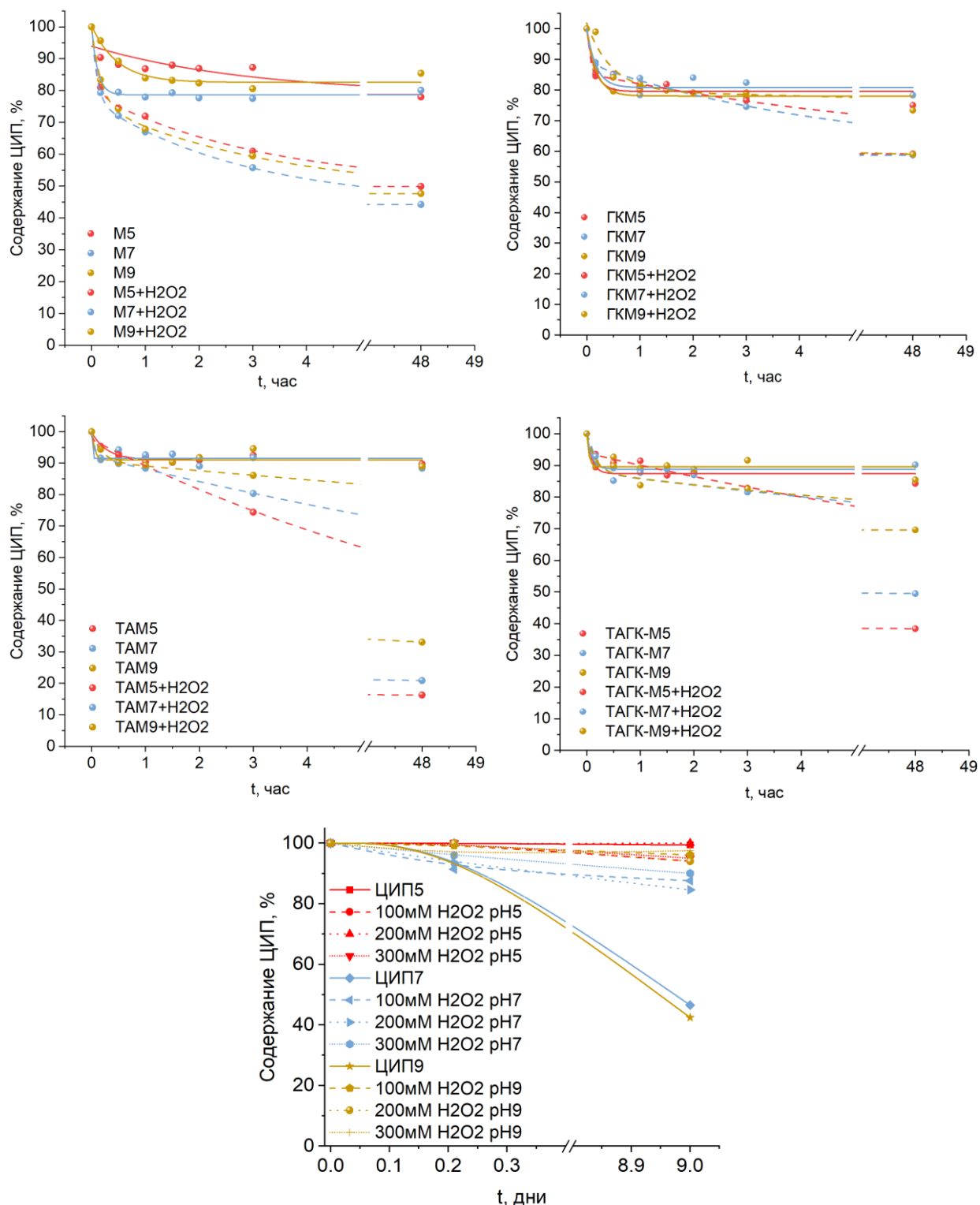


Рисунок 3.25 – Сорбция (сплошные линии) и деградация (пунктирные линии) ЦИП ($C_{\text{ЦИП}}=200$ мг/л, $C_{\text{сорбент}} = 1$ г/л, 100мМ H_2O_2 30 сек УЗ, 24 °С, 250 об/мин). Точки соответствуют экспериментальным данным, линии сплошные – аппроксимации по уравнениям экспоненциальной зависимости и двухэкспоненциального спада

В отсутствие окислителя, например, H_2O_2 механизм деградации ЦИП является одностадийным, где скорость реакции прямо пропорциональна

концентрации ЦИП. При добавлении в систему избытка H_2O_2 кинетика деградации ЦИП демонстрирует двухэкспоненциальный спад, так как распад сложного субстрата в агрессивной среде подразумевает многостадийность [282-284].

Физический смысл двухэкспоненциального спада в контексте разложения ЦИП в присутствии избытка H_2O_2 заключается в следующих факторах. В растворе наблюдается как минимум две последовательные или параллельные реакции, тем самым реакция становится сложной и не может быть описана ППП [285]. На кривой можно условно выделить две стадии:

1. Быстрая фаза (первая экспонента). В присутствии избытка H_2O_2 , генерируется большое количество высокореакционных радикалов (в основном $\text{OH}\cdot$) [286, 287], что приводит к быстрому начальному снижению концентрации ЦИП. Это может быть обусловлено прямым окислением, разрывом наиболее слабых связей или атакой наиболее реактивных центров молекулы ЦИП.

2. Медленная фаза (вторая экспонента). После первоначального быстрого спада скорость деградации замедляется. В процессе окисления образуется множество промежуточных продуктов деградации, которые могут конкурировать с исходным ЦИП за радикалы $\text{OH}\cdot$. Некоторые из этих промежуточных продуктов могут быть более устойчивыми к окислению, чем исходный ЦИП, или даже обладать ингибирующими свойствами. Также несмотря на избыток H_2O_2 , концентрация генерируемых радикалов не обязательно остается постоянной. Они могут рекомбинировать друг с другом, реагировать с промежуточными продуктами, с фоновыми веществами или даже с самим H_2O_2 [287]. При этом скорость реакции зависит и от pH среды, который может изменяться в процессе реакции, что влияет на эффективность генерации радикалов и их реакционную способность.

При сравнении величин констант скорости первой стадии сорбции и деградации ЦИП (Рисунок 3.26) не наблюдалось значимых различий, что не исключает протекания преимущественно сорбции на первом этапе.

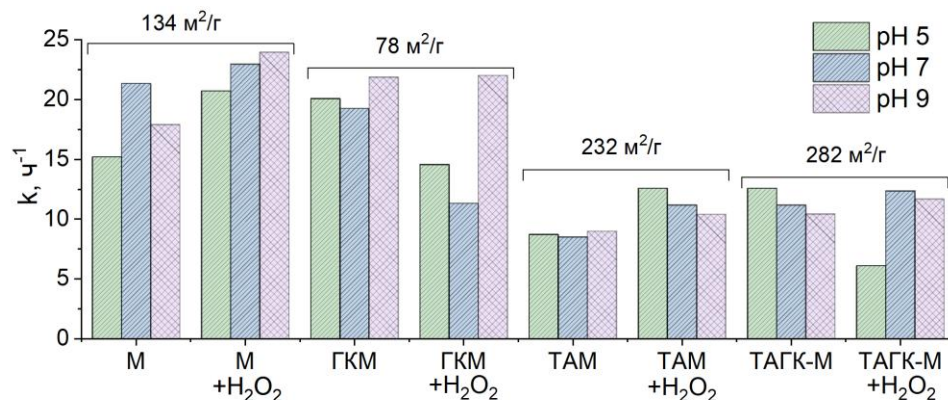


Рисунок 3.26 – Константы скоростей первой стадии реакции сорбции и разложения ЦИП в присутствии H₂O₂

Значительное различие между исходными и иммобилизованными в кремниевую матрицу наночастицами связано с большим высвобождением ионов железа из нанокомпозитов ТАМ и ТАГК-М (Рисунок 3.27), являющихся инициатором реакции Фентона и Фентон-подобной реакции.

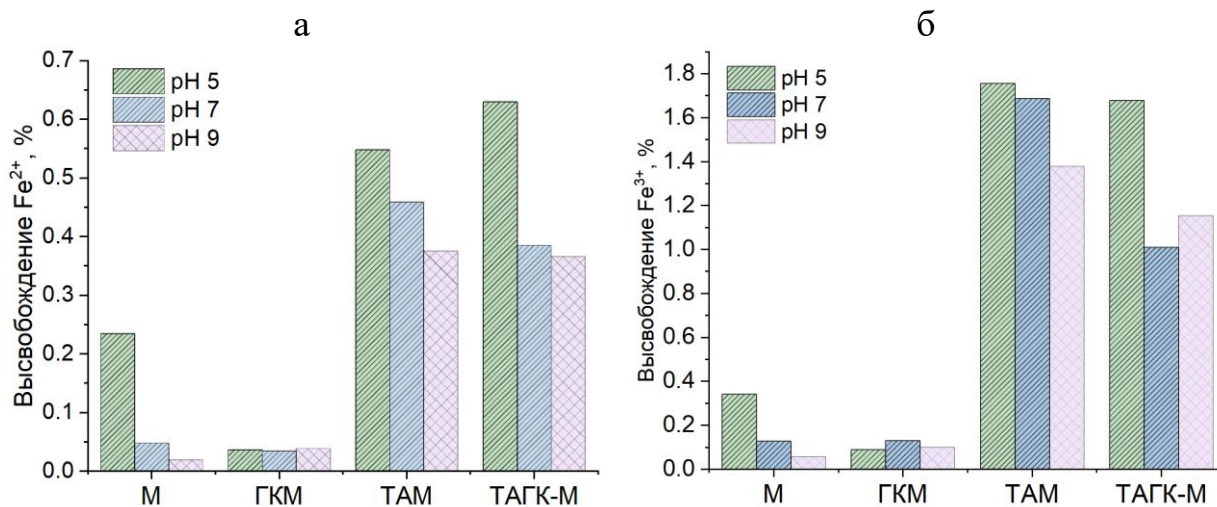


Рисунок 3.27 – Высвобождение Fe²⁺ (а) и Fe³⁺ (б) из НЧ в присутствии 100 мМ H₂O₂ при деградации ЦИП (t=48 часов, деионизированная вода)

3.5.2. Стабильность нанокомпозитов после сорбции и деградации ЦИП

Исследование структуры систем R₁R₂-М после сорбции и деградации ЦИП методом ИК спектроскопии НПВО (Рисунок 3.28) показало сохранение всех характеристических полос магнетита, кремниевой матрицы и ГК.

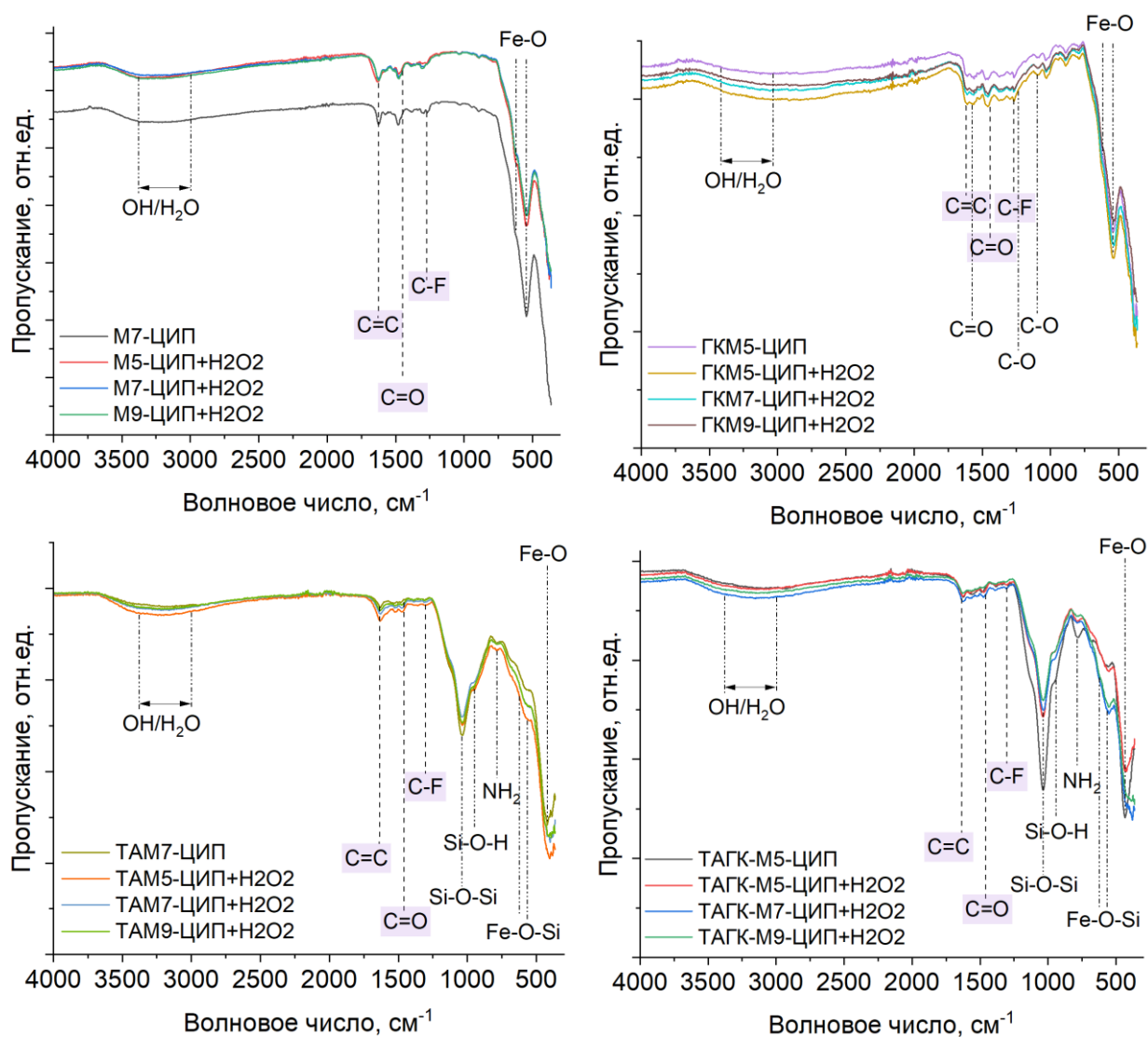


Рисунок 3.28 – ИК-спектры (НПВО) образцов после сорбции и деградации ЦИП

Также были обнаружены полосы поглощения ЦИП после сорбции и деградации ЦИП, относящихся к валентным колебаниям связей C=C (1620 см^{-1}), C=O (1447 см^{-1}) и группы C-F (1268 см^{-1}) [288] (Рисунок 3.28).

3.5.3. Образование активных форм кислорода в среде нанокompозита

ТАГK-M в бактериальной суспензии

Анализ содержания АФК проводили в суспензиях бактерий *Photobacterium phosphoreum* с использованием хемилюминесцентного люминольного метода как в стандартных условиях (Рисунок 3.29а), так и в условиях модельного окислительного стресса (Рисунок 3.29б). Окислительный стресс позволяет моделировать воспалительные процессы,

сопровождающиеся образованием избыточного количества H_2O_2 в очаге воспаления, например, при образовании раковых опухолей [289]. В качестве модельного окислителя выбран 1,4-бензохинон вследствие высокой величины стандартного редокс-потенциала (0,7 В) и участия его производного в метаболических редокс-процессах, а именно, в процессе переноса электрона в дыхательной цепи организмов. Анти- и прооксидантная активность сравнивалась с нанокompозитами, содержащими ионы Fe^{3+} вместо магнетита или аскорбиновую кислоту (АК) вместо ГК, системы ТАГК- Fe^{3+} и ТААК-М соответственно. Соотношение компонентов для всех систем составляло 1:0,1:0,5 (ТА:ГК/АК:М/ Fe^{3+} соответственно). Согласно результатам элементного анализа мас.% Fe в образцах составлял 17,8, 15,8 и 32,5 для ТАГК- Fe^{3+} , ТАГК-М и ТААК-М соответственно. Добавление АК значительно ускоряет реакцию Фентона, способствуя поверхностному окислительно-восстановительному циклу $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ магнетита (Fe_3O_4) [290]. Кроме того, АК является источником свободных радикалов [291]. НЧ, модифицированные ГК, могут обладать антиоксидантными и прооксидантными свойствами за счет наличия донорно-акцепторных групп ГК [292]. Согласно полученным данным присутствие бензохинона исходно увеличивало содержание АФК в бактериальной суспензии на 30%.

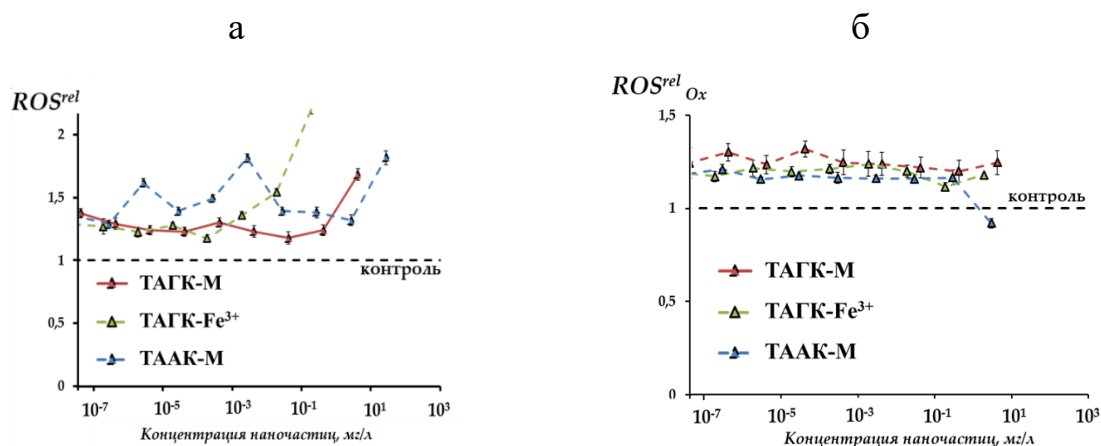


Рисунок 3.29 – Относительное содержание АФК (ROS^{rel}) в нормальных условиях (а) и в условиях окислительного стресса (б) при различных концентрациях Ч в бактериальных суспензиях. Содержание АФК в контроле $5,5 \cdot 10^{-7} \text{M}$

Из рисунка 3.29а следует, что присутствие нанокompозитов в низких концентрациях ($<10^{-1}$ мг/л) увеличивает содержание АФК в бактериальной суспензии на 30-60%, что связано с известными особенностями метаболизма бактерий – активацией компенсаторных механизмов при воздействии стресс-факторов малой и средней мощности. Высокие концентрации НЧ ($>10^{-1}$ мг/л) увеличивали содержание АФК в бактериальной суспензии, что приводило к угнетению бактериальной физиологической функции (биолуминесценции). При этом наибольшей интенсивностью производства АФК в условиях окислительного стресса характеризовался ТАГК-М. Из данных рисунка 3.29б видно, что в условиях модельного окислительного стресса НЧ дополнительно увеличивали содержание АФК в бактериальной суспензии на 20-30%.

Таким образом, использование клеточного биотеста на основе люминесцентных бактерий показало, что бактерии стабилизируют содержание АФК при концентрациях нанокompозитов $<10^{-1}$ мг/л, благодаря компенсаторным способностям [293, 294]. При больших концентрациях НЧ наблюдается рост содержания АФК, и система проявляет цитотоксичность.

ВЫВОДЫ

1. На основании применения многофакторного анализа методом планирования золь-гель синтеза мезопористых аминоорганосилоксановых матриц с использованием тетраэтоксисилана и 3-аминопропилтриэтоксисилана (ТА) установлено, что наиболее значимым параметром синтеза, влияющим как на значение дзета-потенциала частиц, так и на выход продукта, является соотношение тетраэтоксисилана к 3-аминопропилтриэтоксисилану.

2. Показано, что синтез нанокомпозитов методом *in statu nascendi* путём формирования наночастиц (НЧ) магнетита на поверхности аминоорганосилоксановой матрицы, модифицированной гуминовыми кислотами (ГК), приводит к изменению фазового состава, морфологии, текстурных и магнитных характеристик, что связано с влиянием ГК на контроль размера частиц за счёт блокировки развивающихся граней и диффузионных ограничений.

3. Показано рН-зависимое поведение ципрофлоксацина (ЦИП) в процессах сорбции/десорбции на поверхности наномангнетита, полученного методом послойного нанесения полиэлектролитов (катионного типа – аминоорганосилоксанов и анионного типа – ГК) на поверхности НЧ магнетита. Установлено, что основным механизмом сорбции ЦИП согласно данным модельного описания изотерм сорбции уравнением Дубинина-Радускевича является физическая сорбция.

4. Показано рН-зависимое пролонгированное высвобождение ЦИП при модификации нанокомпозитов различной структуры типа ядро-оболочка и *in statu nascendi* гуминовыми кислотами. Согласно данным модельного описания кинетики высвобождения уравнением Корсмейера-Пеппаса лимитирующей стадией в процессе высвобождения ЦИП является фиковская диффузия и механизм высвобождения не связан с деградацией мезопористой матрицы.

5. Продемонстрирована каталитическая активность в реакции Фентона нанокompозитов ТАГК-М за счёт наличия на поверхностных $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ и увеличения удельной площади поверхности. Удовлетворительное модельное описание кинетики деградации ЦИП в присутствии нанокompозитов уравнением двухкомпонентного экспоненциального спада указывает на прохождение двух последовательных реакций – сорбции и деградации ЦИП.

6. Варьирование структуры получаемых нанокompозитов позволяет получать стимул-чувствительные системы различного механизма действия. Показано, что полученные в работе нанокompозиты, а также способы их синтеза перспективны в качестве основы для создания биологически активных препаратов, например, стимул-чувствительных соединений, обладающих антибактериальными свойствами, ферроптоз-индуцирующих систем.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность коллегам:

- научному руководителю проф. МАИ, д.х.н. Кыдралиевой Камиле Асылбековне,
- зав. лаб., д.х.н. Джардималиевой Гульжиан Искаковне (ФИЦ ПХФ и МХ РАН) за ценное научное консультирование работы,
- к.х.н. Бондаренко Л.С. (МАИ) за помощь в проведении и интерпретации результатов многофакторного анализа методом планирования эксперимента,
- к.х.н. Панкратову Д.А. (МГУ) за помощь в проведении и интерпретации данных мёссбауэровской спектроскопии,
- д.б.н. Тереховой В.А., (МГУ) и д.ф.-м.н. Кудряшевой Н.С. (ФИЦ КНЦ СО РАН) за помощь в организации исследований по биотестированию образцов,
- к.х.н. Телегиной Л.Н. (ИНЭОС РАН) за помощь в проведении и интерпретации данных циклической вольтамперометрии,
- Горбуновой Н.В. (Институт прикладной биохимии и машиностроения) за помощь в проведении синтезов,
- Собенину Д.В. за помощь в обработке (де)сорбционных экспериментов.

Сотрудникам Аналитического центра коллективного пользования ФИЦ ПХФ и МХ РАН, к.х.н. Кнерельман Е.И., ст. инженеру Куркиной Е.А. (ФИЦ ПХФ и МХ РАН) за помощь в проведении низкотемпературной сорбции азота,

- к.х.н. Иванову А.В. (ФИЦ ПХФ и МХ РАН) за определение элементного содержания образцов, сотрудникам лаборатории металлополимеров (ФИЦ ПХФ и МХ РАН).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Jesus Andrade Fidelis, R. et al. Magnetite: Properties and applications – A review / R. De Jesus Andrade Fidelis et al. // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2025. – Vol. 614, – P. 172770.
2. Materón, E.M. et al. Magnetic nanoparticles in biomedical applications: A review / E.M. Materón et al. // *Applied Surface Science Advances*. – 2021. – Vol. 6, – P. 100163.
3. Yang, F. et al. Applications of magnetic nanoparticles for boundaries in biomedicine / F. Yang et al. // *Fundamental Research*. – 2025. – Vol. 5, № 4. – P. 1401–1422.
4. Xu, X. et al. Doping engineering and functionalization of iron oxide nanoclusters for biomedical applications / X. Xu et al. // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2022. – Vol. 923, – P. 166459.
5. Ling, D. Lee, N. & Hyeon, T. Chemical Synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications / D. Ling, N. Lee, T. Hyeon // *Accounts of Chemical Research*. – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 1276–1285.
6. Lu, A. Salabas, E.L. & Schüth, F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application / A. Lu, E.L. Salabas, F. Schüth // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – Vol. 46, № 8. – P. 1222–1244.
7. Cornell, R.M. & Schwertmann, U. The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses / R.M. Cornell, U. Schwertmann. - 2nd, completely rev. and extended ed. Weinheim: Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, 2003. – 1 p.
8. Champagne, P.-O. et al. Colloidal Stability of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in the central nervous system: A review / P.-O. Champagne et al. // *Nanomedicine*. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. 1385–1400.
9. Chen, J. et al. Preparation of Fe₃O₄ nanoparticles with adjustable morphology / J. Chen et al. // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2009. – Vol. 475, № 1–2. – P. 898–902.
10. Reyes-Ortega, F. Delgado, Á. & Iglesias, G. Modulation of the magnetic hyperthermia response using different superparamagnetic iron oxide nanoparticle morphologies / F. Reyes-Ortega, Á. Delgado, G. Iglesias // *Nanomaterials*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 627.
11. Pourmiri, S. et al. Magnetic properties and hyperthermia behavior of iron oxide nanoparticle clusters / S. Pourmiri et al. // *AIP Advances*. – 2019. – Vol. 9, № 12. – P. 125033.
12. Song, M. et al. Influence of morphology and surface exchange reaction on magnetic properties of monodisperse magnetite nanoparticles / M. Song et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2012. – Vol. 408, – P. 114–121.

13. Samrot, A.V. et al. A review on synthesis, characterization and potential biological applications of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / A.V. Samrot et al. // *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*. – 2021. – Vol. 4, – P. 100042.
14. Nam, N.H. & Luong, N.H. Chapter 7 - Nanoparticles: synthesis and applications / N.H. Nam, N.H. Luong // *Materials for Biomedical Engineering* / Grumezescu, V. and Grumezescu, A.M., eds. – 2019. – P. 211–240.
15. Patsula, V. et al. Superparamagnetic Fe₃ O₄ Nanoparticles: Synthesis by thermal decomposition of iron(III) glucuronate and application in magnetic resonance imaging / V. Patsula et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. 7238–7247.
16. Dudchenko, N. et al. Magnetite nanoparticles: synthesis and applications in optics and nanophotonics / N. Dudchenko et al. // *Materials*. – 2022. – Vol. 15, № 7. – P. 2601.
17. Unni, M. et al. Thermal decomposition synthesis of iron oxide nanoparticles with diminished magnetic dead layer by controlled addition of oxygen / M. Unni et al. // *ACS Nano*. – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 2284–2303.
18. Darr, J.A. et al. Continuous hydrothermal synthesis of inorganic nanoparticles: applications and future directions / J.A. Darr et al. // *Chemical Reviews*. – 2017. – Vol. 117, № 17. – P. 11125–11238.
19. Eigenfeld, M. et al. Exploring Multi-parameter effects on iron oxide nanoparticle synthesis by SAXS analysis / M. Eigenfeld et al. // *Crystals*. – 2024. – Vol. 14, № 11. – P. 961.
20. Suharyana et al. Sodium-hydroxide molarities influence the structural and magnetic properties of strontium-substituted cobalt ferrite nanoparticles produced via co-precipitation / Suharyana et al. // *Kuwait Journal of Science*. – 2023. – Vol. 50, № 4. – P. 575–579.
21. Siregar, N. et al. Effect of Synthesis Temperature and NaOH Concentration on Microstructural and Magnetic Properties of Mn_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄ Nanoparticles / N. Siregar et al. // *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. – 2017. – Vol. 202, – P. 012048.
22. Karaagac, O. and Kockar, H. Effect of synthesis parameters on the properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles / O. Karaagac, H. Kockar // *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism*. – 2012. – Vol. 25, № 8. – P. 2777–2781.
23. Qu, Y. et al. The effect of reaction temperature on the particle size, structure and magnetic properties of coprecipitated CoFe₂O₄ nanoparticles / Y. Qu et al. // *Materials Letters*. – 2006. – Vol. 60, № 29–30. – P. 3548–3552.
24. Kicheeva, A.G. et al. Functionalized magnetite nanoparticles: characterization, bioeffects, and role of reactive oxygen species in unicellular and enzymatic systems / A.G. Kicheeva et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1133.
25. Taimoory, S.M. et al. The synthesis and characterization of a magnetite nanoparticle with potent antibacterial activity and low mammalian toxicity /

- S.M. Taimoory et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2018. – Vol. 265, – P. 96–104.
26. Patel, N.N. Khot, V.M. and Patil, R.S. Biological activities of iron oxide-based magnetic nanoparticles / N.N. Patel, V.M. Khot, R.S. Patil // *Chemical Papers*. – 2024. – Vol. 78, № 6. – P. 3857–3869.
 27. Ayesha et al. Polyvinylpyrrolidone and chitosan-coated magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles for catalytic and antimicrobial activity with molecular docking analysis / Ayesha et al. // *Journal of Environmental Chemical Engineering*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 110088.
 28. Зимбовская, М.М. Соединения железа с природными полиэлектролитами: получение, свойства и применение : канд. хим. наук: 02.00.14 / Мария Михайловна Зимбовская – 2019. – 126 с.
 29. Moon, J.-W. et al. Microbial preparation of metal-substituted magnetite nanoparticles / J.-W. Moon et al. // *Journal of Microbiological Methods*. – 2007. – Vol. 70, № 1. – P. 150–158.
 30. Shen, T. et al. Monocrystalline iron oxide nanocompounds (MION): Physicochemical properties / T. Shen et al. // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 1993. – Vol. 29, № 5. – P. 599–604.
 31. Veiseh, O. et al. Optical and MRI multifunctional nanoprobe for targeting gliomas / O. Veiseh et al. // *Nano Letters*. – 2005. – Vol. 5, № 6. – P. 1003–1008.
 32. Strobel, R. and Pratsinis, S.E. Direct synthesis of maghemite, magnetite and wustite nanoparticles by flame spray pyrolysis / R. Strobel, S.E. Pratsinis // *Advanced Powder Technology*. – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 190–194.
 33. Liao, Y. et al. Stimuli-responsive mesoporous silica nanoplatforms for smart antibacterial therapies: From single to combination strategies / Y. Liao et al. // *Journal of Controlled Release*. – 2025. – Vol. 378, – P. 60–91.
 34. Castillo, R.R. and Vallet-Regí, M. Recent advances toward the use of mesoporous silica nanoparticles for the treatment of bacterial infections / R.R. Castillo, M. Vallet-Regí // *International Journal of Nanomedicine*. – 2021. – Vol. 16, – P. 4409–4430.
 35. Selvarajan, V. Obuobi, S. and Ee, P.L.R. Silica nanoparticles—a versatile tool for the treatment of bacterial infections / V. Selvarajan, S. Obuobi, P.L.R. Ee // *Frontiers in Chemistry*. – 2020. – Vol. 8, – P. 602.
 36. Howarter, J.A. and Youngblood, J.P. Optimization of silica silanization by 3-aminopropyltriethoxysilane / J.A. Howarter, J.P. Youngblood // *Langmuir*. – 2006. – Vol. 22, № 26. – P. 11142–11147.
 37. Kamarudin, N.H.N. et al. Role of 3-aminopropyltriethoxysilane in the preparation of mesoporous silica nanoparticles for ibuprofen delivery: Effect on physicochemical properties / N.H.N. Kamarudin et al. // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2013. – Vol. 180, – P. 235–241.
 38. Schwartz, D.K. Mechanisms and kinetics of self-assembled monolayer formation / D.K. Schwartz // *Annual Review of Physical Chemistry*. – 2001. – Vol. 52, № 1. – P. 107–137.

39. Bernardos, A. et al. Mesoporous silica-based materials with bactericidal properties / A. Bernardos et al. // – 2019. – Vol. 15, № 24. – P. 1900669.
40. Ndayishimiye, J. et al. Engineering mesoporous silica nanoparticles towards oral delivery of vancomycin / J. Ndayishimiye et al. // Journal of Materials Chemistry B. – 2021. – Vol. 9, № 35. – P. 7145–7166.
41. Zulfiqar, U. Subhani, T. and Wilayat Husain, S. Synthesis of silica nanoparticles from sodium silicate under alkaline conditions / U. Zulfiqar, T. Subhani, S. Wilayat Husain // Journal of Sol-Gel Science and Technology. – 2016. – Vol. 77, № 3. – P. 753–758.
42. Zulfiqar, U. Subhani, T. & Husain, S.W. Synthesis and characterization of silica nanoparticles from clay / U. Zulfiqar, T. Subhani, S.W. Husain // Journal of Asian Ceramic Societies. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 91–96.
43. Sterman, S. and Marsden, J.G. Silane coupling agents / S. Sterman, J.G. Marsden // Industrial & Engineering Chemistry. – 1966. – Vol. 58, № 3. – P. 33–37.
44. Qiao, Z.-A. et al. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles via controlled hydrolysis and condensation of silicon alkoxide / Z.-A. Qiao et al. // Chemistry of Materials. – 2009. – Vol. 21, № 16. – P. 3823–3829.
45. Ashour, M.M. et al. Mesoporous silica nanoparticles prepared by different methods for biomedical applications: Comparative study / M.M. Ashour et al. // IET Nanobiotechnology. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 291–300.
46. Ren, D. et al. Controlled synthesis of mesoporous silica nanoparticles with tunable architectures via oil-water microemulsion assembly process / D. Ren et al. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2021. – Vol. 611, – P. 125773.
47. Dhavale, R.P. et al. Exploring anticancer potential of nintedanib conjugated magnetic nanoparticles: In-vitro and in-silico studies / R.P. Dhavale et al. // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2023. – Vol. 81, – P. 104213.
48. Okabayashi, H. et al. Surface structure of silica gel reacted with 3-mercaptopropyltriethoxysilane and 3-aminopropyltriethoxysilane: formation of the S-S bridge structure and its characterization by Raman scattering and diffuse reflectance Fourier transform spectroscopic studies / H. Okabayashi et al. // Colloid & Polymer Science. – 2002. – Vol. 280, № 2. – P. 135–145.
49. Dhavale, R.P. et al. α -amylase immobilized on magnetic nanoparticles: reusable robust nano-biocatalyst for starch hydrolysis / R.P. Dhavale et al. // Materials Research Express. – 2018. – Vol. 5, № 7. – P. 075403.
50. Dhavale, R.P. et al. Chitosan coated magnetic nanoparticles as carriers of anticancer drug Telmisartan: pH-responsive controlled drug release and cytotoxicity studies / R.P. Dhavale et al. // Journal of Physics and Chemistry of Solids. – 2021. – Vol. 148, – P. 109749.
51. Bini, R.A. et al. Synthesis and functionalization of magnetite nanoparticles with different amino-functional alkoxysilanes / R.A. Bini et al. // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2012. – Vol. 324, № 4. – P. 534–539.

52. Abdul Ajiz, H. et al. Amine-functionalized porous silica production via ex- and in-situ method using silicate precursors as a selective adsorbent for CO₂ capture applications / H. Abdul Ajiz et al. // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, № 5. – P. E26691.
53. Safari, J. and Zarnegar, Z. Ultrasonic activated efficient synthesis of chromenes using amino-silane modified Fe₃O₄ nanoparticles: A versatile integration of high catalytic activity and facile recovery / J. Safari, Z. Zarnegar // *Journal of Molecular Structure*. – 2014. – Vol. 1072, – P. 53–60.
54. Dodi, G. et al. Hexagonal-shaped aminosilane magnetite nanoparticles: Preparation, characterization and hybrid film deposition / G. Dodi et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2018. – Vol. 542, – P. 21–30.
55. Feng, B. et al. Synthesis of Fe₃O₄/APTES/PEG diacid functionalized magnetic nanoparticles for MR imaging / B. Feng et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2008. – Vol. 328, № 1. – P. 52–59.
56. Dhavale, R.P. et al. Monolayer grafting of aminosilane on magnetic nanoparticles: An efficient approach for targeted drug delivery system / R.P. Dhavale et al. // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2018. – Vol. 529, – P. 415–425.
57. Rowley, J. & Abu-Zahra, N.H. Synthesis and characterization of polyethersulfone membranes impregnated with (3-aminopropyltriethoxysilane) APTES-Fe₃O₄ nanoparticles for As(V) removal from water / J. Rowley, N.H. Abu-Zahra // *Journal of Environmental Chemical Engineering*. – 2019. – Vol. 7, № 1. – P. 102875.
58. Sosa Acosta, J.R. et al. Iron oxide nanoparticles (IONPs) with potential applications in plasmid DNA isolation / J.R. Sosa Acosta et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2018. – Vol. 545, – P. 167–178.
59. Zhang, B. et al. Well-defined 3-aminopropyltriethoxysilane functionalized magnetite nanoparticles and their adsorption performance for partially hydrolyzed polyacrylamide from aqueous solution / B. Zhang et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2020. – Vol. 586, – P. 124288.
60. Hozhabr Araghi, S., Entezari, M.H. and Chamsaz, M. Modification of mesoporous silica magnetite nanoparticles by 3-aminopropyltriethoxysilane for the removal of Cr(VI) from aqueous solution / S. Hozhabr Araghi, M.H. Entezari, M. Chamsaz // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2015. – Vol. 218, – P. 101–111.
61. Zhong, Y. et al. APTES-functionalized Fe₃O₄ microspheres supported Cu atom-clusters with superior catalytic activity towards 4-nitrophenol reduction / Y. Zhong et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2018. – Vol. 547, – P. 28–36.

62. Ciriminna, R. et al. The sol–gel route to advanced silica-based materials and recent applications / R. Ciriminna et al. // *Chemical Reviews*. – 2013. – Vol. 113, № 8. – P. 6592–6620.
63. Chen, S. et al. Sol–gel synthesis and microstructure analysis of amino-modified hybrid silica nanoparticles from aminopropyltriethoxysilane and tetraethoxysilane / S. Chen et al. // *Journal of the American Ceramic Society*. Vol. 92, № 9. – P. 2074–2082.
64. Phillips, E. et al. Clinical translation of an ultrasmall inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe / E. Phillips et al. // *Science Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 6, № 260.
65. Rastegari, E. et al. An update on mesoporous silica nanoparticle applications in nanomedicine / E. Rastegari et al. // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 1067.
66. Li, H. et al. Evaluation of biomimetically synthesized mesoporous silica nanoparticles as drug carriers: Structure, wettability, degradation, biocompatibility and brain distribution / H. Li et al. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2019. – Vol. 94, – P. 453–464.
67. Wang, N. et al. Wound therapy via a photo-responsively antibacterial nanographene quantum dots conjugate / N. Wang et al. // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2020. – Vol. 210, – P. 111978.
68. Li, Y. et al. Injectable hydrogel with MSNs/microRNA-21-5p delivery enables both immunomodification and enhanced angiogenesis for myocardial infarction therapy in pigs / Y. Li et al. // *Science Advances*. – 2021. – Vol. 7, № 9. – P. Eabd6740.
69. Mehra, M. et al. Electrospun aligned PLGA and PLGA/gelatin nanofibers embedded with silica nanoparticles for tissue engineering / M. Mehra et al. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2015. – Vol. 79, – P. 687–695.
70. Cheng, C.-A. et al. A responsive mesoporous silica nanoparticle platform for magnetic resonance imaging-guided high-intensity focused ultrasound-stimulated cargo delivery with controllable location, time, and dose / C.-A. Cheng et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2019. – Vol. 141, № 44. – P. 17670–17684.
71. Dineshkumar, S. et al. Facile incorporation of “Aggregation-induced emission”-active conjugated polymer into mesoporous silica hollow nanospheres: Synthesis, characterization, photophysical studies, and application in bioimaging / S. Dineshkumar et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2019. – Vol. 11, № 34. – P. 31270–31282.
72. Joseph, M.M. et al. Targeted theranostic nano vehicle endorsed with self-destruction and immunostimulatory features to circumvent drug resistance and wipe-out tumor reinitiating cancer stem cells / M.M. Joseph et al. // *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*. – 2020. – Vol. 16, № 38. – P. E2003309.

73. Argentati, C. et al. Functionalized silica star-shaped nanoparticles and human mesenchymal stem cells: An in vitro model / C. Argentati et al. // *Nanomaterials*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 779.
74. Wagner, J. et al. Mesoporous silica nanoparticles as pH-responsive carrier for the immune-activating drug resiquimod enhance the local immune response in mice / J. Wagner et al. // *ACS Nano*. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 4450–4466.
75. Esfahani, M.K.M. et al. PEGylated mesoporous silica nanoparticles (MCM-41): A promising carrier for the targeted delivery of fenbendazole into prostrate cancer cells / M.K.M. Esfahani et al. // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 1605.
76. Stevenson, F.J. Humus chemistry: genesis, composition, reactions / F.J. Stevenson. - 2nd ed. New York Chichester: John Wiley, 1994. – 496 p.
77. Bondarenko, L. et al. Fabrication, microstructure and colloidal stability of humic acids loaded Fe₃O₄/APTES nanosorbents for environmental applications / L. Bondarenko et al. // *Nanomaterials*. – 2021. – Vol. 11, № 6. – P. 1418.
78. Illés, E. and Tombácz, E. The effect of humic acid adsorption on pH-dependent surface charging and aggregation of magnetite nanoparticles / E. Illés, E. Tombácz // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2006. – Vol. 295, № 1. – P. 115–123.
79. Ding, M. et al. Stimuli-responsive nanocarriers for bacterial biofilm treatment / M. Ding et al. // *Rare Metals*. – 2022. – Vol. 41, № 2. – P. 482–498.
80. Ghosh, K. and Schnitzer, M. Macromolecular structures of humic substances / K. Ghosh, M. Schnitzer // *Soil Science*. – 1980. – Vol. 129, № 5. – P. 266–276.
81. Alvarez-Puebla, R.A. and Garrido, J.J. Effect of pH on the aggregation of a gray humic acid in colloidal and solid states / R.A. Alvarez-Puebla, J.J. Garrido // *Chemosphere*. – 2005. – Vol. 59, № 5. – P. 659–667.
82. Nuzzo, A. et al. Conformational changes of dissolved humic and fulvic superstructures with progressive iron complexation / A. Nuzzo et al. // *Journal of Geochemical Exploration*. – 2013. – Vol. 129, – P. 1–5.
83. Zharkynbaeva, R. et al. Exploring the synergistic effects of goethite intercalated coal in the presence of humic acids for enhanced growth of *Sinapis alba* / R. Zharkynbaeva et al. // *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*. – 2024. – Vol. 11, № 1. – P. 14.
84. Mikhnevich, T.A. et al. Inhibition of class a β -Lactamase (TEM-1) by narrow fractions of humic substances / T.A. Mikhnevich et al. // *ACS Omega*. – 2021. – Vol. 6, № 37. – P. 23873–23883.
85. Cozzi, R. et al. Desmutagenic activity of natural humic acids: Inhibition of mitomycin C and maleic hydrazide mutagenicity / R. Cozzi et al. // *Mutation Research/Genetic Toxicology*. – 1993. – Vol. 299, № 1. – P. 37–44.
86. Sato, T. Ose, Y. & Nagase, H. Desmutagenic effect of humic acid / T. Sato, Y. Ose, H. Nagase // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 1986. – Vol. 162, № 2. – P. 173–178.

87. Ferrara, G. et al. Evaluation of antimutagenic and desmutagenic effects of humic and fulvic acids on root tips of *Vicia faba* / G. Ferrara et al. // *Environmental Toxicology*. – 2000. – Vol. 15, № 5. – P. 513–517.
88. Verrillo, M. et al. Valorization of lignins from energy crops and agro-industrial byproducts as antioxidant and antibacterial materials / M. Verrillo et al. // – 2021. – Vol. 102, № 7. – P. 2885–2892.
89. Verrillo, M. et al. Antibacterial and antioxidant properties of humic substances from composted agricultural biomasses / M. Verrillo et al. // *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 1–15.
90. Makarewicz, M. et al. The Interactions between polyphenols and microorganisms, especially gut microbiota / M. Makarewicz et al. // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 188.
91. Vitiello, G. et al. Bioinspired hybrid eumelanin–TiO₂ antimicrobial nanostructures: the key role of organo–inorganic frameworks in tuning eumelanin's biocide action mechanism through membrane interaction / G. Vitiello et al. // *RSC Advances*. – 2018. – Vol. 8, № 50. – P. 28275–28283.
92. Mofazzal Jahromi, M.A. et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing / M.A. Mofazzal Jahromi et al. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2018. – Vol. 123, – P. 33–64.
93. Chen, H. et al. Design of smart targeted and responsive drug delivery systems with enhanced antibacterial properties / H. Chen et al. // *Nanoscale*. – 2018. – Vol. 10, № 45. – P. 20946–20962.
94. Alvarez-Lorenzo, C. et al. Stimuli-responsive polymers for antimicrobial therapy: drug targeting, contact-killing surfaces and competitive release / C. Alvarez-Lorenzo et al. // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 1109–1119.
95. Alsehli, M. Polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor (cancer) therapy: Recent advances in drug delivery / M. Alsehli // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 255–265.
96. Tram, N. and Ee, P. Macromolecular conjugate and biological carrier approaches for the targeted delivery of antibiotics / N. Tram, P. Ee // *Antibiotics*. – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 14.
97. Santos, R.S. et al. Nanomaterials and molecular transporters to overcome the bacterial envelope barrier: Towards advanced delivery of antibiotics / R.S. Santos et al. // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2018. – Vol. 136–137, – P. 28–48.
98. Kopoleva, E. et al. One-pot synthesis of affordable redox-responsive drug delivery system based on trithiocyanuric acid nanoparticles / E. Kopoleva et al. // *Nano Letters*. – 2023. – Vol. 23, № 23. – P. 10811–10820.
99. Liu, Y. et al. Nanocarriers with conjugated antimicrobials to eradicate pathogenic biofilms evaluated in murine in vivo and human ex vivo infection models / Y. Liu et al. // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – Vol. 79, – P. 331–343.

100. Yu, E. et al. Poly(N-isopropylacrylamide)-gated Fe₃O₄/SiO₂ core shell nanoparticles with expanded mesoporous structures for the temperature triggered release of lysozyme / E. Yu et al. // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2015. – Vol. 135, – P. 652–660.
101. Raftery, T.D. et al. Discrete nanoparticles induce loss of *Legionella pneumophila* biofilms from surfaces / T.D. Raftery et al. // *Nanotoxicology*. – 2014. – Vol. 8, № 5. – P. 477–484.
102. Ranmadugala, D. et al. The effect of iron oxide nanoparticles on *Bacillus subtilis* biofilm, growth and viability / D. Ranmadugala et al. // *Process Biochemistry*. – 2017. – Vol. 62, – P. 231–240.
103. Webster, T.J. et al. Short communication: carboxylate functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) for the reduction of *S. aureus* growth post biofilm formation / T.J. Webster et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2013. – Vol. 8, – P. 731.
104. Nickel, R. et al. Exploiting shape-selected iron oxide nanoparticles for the destruction of robust bacterial biofilms – active transport of biocides via surface charge and magnetic field control / R. Nickel et al. // *Nanoscale*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 4328–4333.
105. Álvarez, E. et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles decorated mesoporous silica nanosystem for combined antibiofilm therapy / E. Álvarez et al. // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 163.
106. Alumutairi, L. et al. Mild magnetic nanoparticle hyperthermia enhances the susceptibility of *Staphylococcus aureus* biofilm to antibiotics / L. Alumutairi et al. // *International Journal of Hyperthermia: The Official Journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. – 2020. – Vol. 37, № 1. – P. 66–75.
107. Wang, J. et al. Magneto-based synergetic therapy for implant-associated infections via biofilm disruption and innate immunity regulation / J. Wang et al. // *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*. – 2021. – Vol. 8, № 6. – P. 2004010.
108. Banerjee, D. et al. A review on basic biology of bacterial biofilm infections and their treatments by nanotechnology-based approaches / D. Banerjee et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*. – 2020. – Vol. 90, № 2. – P. 243–259.
109. Costerton, J.W. et al. Microbial biofilms / J.W. Costerton et al. // *Annual Review of Microbiology*. – 1995. – Vol. 49, № 1. – P. 711–745.
110. Roy, R. et al. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action / R. Roy et al. // *Virulence*. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 522–554.
111. Flemming, H.-C. et al. The biofilm matrix: multitasking in a shared space / H.-C. Flemming et al. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 70–86.

112. Fang, C.-H. et al. Magnetic hyperthermia enhance the treatment efficacy of peri-implant osteomyelitis / C.-H. Fang et al. // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 516.
113. Ognjanović, M. et al. The effect of surface-modifier of magnetite nanoparticles on electrochemical detection of dopamine and heating efficiency in magnetic hyperthermia / M. Ognjanović et al. // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2021. – Vol. 884, – P. 161075.
114. Zhao, Y. et al. Near-infrared light-activated thermosensitive liposomes as efficient agents for photothermal and antibiotic synergistic therapy of bacterial biofilm / Y. Zhao et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2018. – Vol. 10, № 17. – P. 14426–14437.
115. Lu, M. et al. Redox/pH dual-controlled release of chlorhexidine and silver ions from biodegradable mesoporous silica nanoparticles against oral biofilms / M. Lu et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2018. – Vol. 13, – P. 7697–7709.
116. Shao, D. et al. Facile synthesis of core-shell magnetic mesoporous silica nanoparticles for pH -sensitive anticancer drug delivery / D. Shao et al. // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2015. – Vol. 86, № 6. – P. 1548–1553.
117. Antipov, A.A. Sukhorukov, G.B. and Möhwald, H. Influence of the ionic strength on the polyelectrolyte multilayers' permeability / A.A. Antipov, G.B. Sukhorukov, H. Möhwald // *Langmuir*. – 2003. – Vol. 19, № 6. – P. 2444–2448.
118. Déjugnat, C. and Sukhorukov, G.B. pH-responsive properties of hollow polyelectrolyte microcapsules templated on various cores / C. Déjugnat, G.B. Sukhorukov // *Langmuir*. – 2004. – Vol. 20, № 17. – P. 7265–7269.
119. Romeo, A. Leung, T.S. and Sánchez, S. Smart biosensors for multiplexed and fully integrated point-of-care diagnostics / A. Romeo, T.S. Leung, S. Sánchez // *Lab on a Chip*. – 2016. – Vol. 16, № 11. – P. 1957–1961.
120. Tang, Y. et al. Engineering magnetic N-doped porous carbon with super-high ciprofloxacin adsorption capacity and wide pH adaptability / Y. Tang et al. // *Journal of Hazardous Materials*. – 2020. – Vol. 388, – P. 122059.
121. Zheng, C. et al. Structural design of magnetic biosorbents for the removal of ciprofloxacin from water / C. Zheng et al. // *Bioresource Technology*. – 2020. – Vol. 296, – P. 122288.
122. Aslehashemi, A. Miralinaghi, M. & Heydarinasab, A. A magnetic/pH dual-sensitive nanocarrier based on biopolymer-grafted mesoporous Fe₃O₄@SiO₂ for imatinib delivery: Fabrication, characterization, and study of the in-vitro release kinetics / A. Aslehashemi, M. Miralinaghi, A. Heydarinasab // *Inorganic Chemistry Communications*. – 2025. – Vol. 174, – P. 113970.
123. Vázquez, E. et al. Construction of hydrolytically-degradable thin films via layer-by-layer deposition of degradable polyelectrolytes / E. Vázquez et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – Vol. 124, № 47. – P. 13992–13993.

124. Jessel, N. et al. Bioactive coatings based on a polyelectrolyte multilayer architecture functionalized by embedded proteins / N. Jessel et al. // *Advanced Materials*. – 2003. – Vol. 15, № 9. – P. 692–695.
125. Azzaroni, O. & Lau, K.H.A. Layer-by-layer assemblies in nanoporous templates: nano-organized design and applications of soft nanotechnology / O. Azzaroni, K.H.A. Lau // *Soft Matter*. – 2011. – Vol. 7, № 19. – P. 8709.
126. Ali, M. et al. Layer-by-layer assembly of polyelectrolytes into ionic current rectifying solid-state nanopores: Insights from theory and experiment / M. Ali et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132, № 24. – P. 8338–8348.
127. Coustet, M. et al. Layer-by-layer assembly of polymersomes and polyelectrolytes on planar surfaces and micro-sized colloidal particles / M. Coustet et al. // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2014. – Vol. 421, – P. 132–140.
128. Lorena Cortez, M. et al. Hydrophobic interactions leading to a complex interplay between bioelectrocatalytic properties and multilayer meso-organization in layer-by-layer assemblies / M. Lorena Cortez et al. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2014. – Vol. 16, № 38. – P. 20844–20855.
129. Pallarola, D. et al. Recognition-driven layer-by-layer construction of multiprotein assemblies on surfaces: a biomolecular toolkit for building up chemoresponsive bioelectrochemical interfaces / D. Pallarola et al. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2012. – Vol. 14, № 31. – P. 11027.
130. DeLongchamp, D.M., Kastantin, M. and Hammond, P.T. High-contrast electrochromism from layer-by-layer polymer films / D.M. DeLongchamp, M. Kastantin, P.T. Hammond // *Chemistry of Materials*. – 2003. – Vol. 15, № 8. – P. 1575–1586.
131. Shiratori, S.S. and Rubner, M.F. pH-dependent thickness behavior of sequentially adsorbed layers of weak polyelectrolytes / S.S. Shiratori, M.F. Rubner // *Macromolecules*. – 2000. – Vol. 33, № 11. – P. 4213–4219.
132. DeLongchamp, D.M. and Hammond, P.T. Highly ion conductive poly(ethylene oxide)-based solid polymer electrolytes from hydrogen bonding layer-by-layer assembly / D.M. DeLongchamp, P.T. Hammond // *Langmuir*. – 2004. – Vol. 20, № 13. – P. 5403–5411.
133. Ott, P. et al. Cross-linkable polyelectrolyte multilayer films of tailored charge density / P. Ott et al. // *Chemistry of Materials*. – 2010. – Vol. 22, № 11. – P. 3323–3331.
134. Steitz, R. et al. Influence of the ionic strength on the structure of polyelectrolyte films at the solid/liquid interface / R. Steitz et al. // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 63–70.
135. Glinel, K. et al. Influence of polyelectrolyte charge density on the formation of multilayers of strong polyelectrolytes at low ionic strength / K. Glinel et al. // *Langmuir*. – 2002. – Vol. 18, № 4. – P. 1408–1412.

136. Karg, M. et al. Temperature, pH, and ionic strength induced changes of the swelling behavior of PNIPAM–Poly(allylacetic acid) copolymer microgels / M. Karg et al. // *Langmuir*. – 2008. – Vol. 24, № 12. – P. 6300–6306.
137. Burke, S.E. and Barrett, C.J. pH-Dependent loading and release behavior of small hydrophilic molecules in weak polyelectrolyte multilayer films / S.E. Burke, C.J. Barrett // *Macromolecules*. – 2004. – Vol. 37, № 14. – P. 5375–5384.
138. Liu, Y. et al. pH-Switchable, ultrathin permselective membranes prepared from multilayer polymer composites / Y. Liu et al. // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – Vol. 119, № 37. – P. 8720–8721.
139. Déjugnat, C. and Sukhorukov, G.B. pH-responsive properties of hollow polyelectrolyte microcapsules templated on various cores / C. Déjugnat, G.B. Sukhorukov // *Langmuir*. – 2004. – Vol. 20, № 17. – P. 7265–7269.
140. Sutherland, I.W. Biofilm exopolysaccharides: a strong and sticky framework / I.W. Sutherland // *Microbiology*. – 2001. – Vol. 147, № 1. – P. 3–9.
141. Hajipour, M.J. et al. Antibacterial properties of nanoparticles / M.J. Hajipour et al. // *Trends in Biotechnology*. – 2012. – Vol. 30, № 10. – P. 499–511.
142. Fulaz, S. et al. Ratiometric imaging of the in situ pH distribution of biofilms by use of fluorescent mesoporous silica nanosensors / S. Fulaz et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2019. – Vol. 11, № 36. – P. 32679–32688.
143. Zhang, Y. et al. Bacteria responsive polyoxometalates nanocluster strategy to regulate biofilm microenvironments for enhanced synergetic antibiofilm activity and wound healing / Y. Zhang et al. // *Theranostics*. – 2020. – Vol. 10, № 22. – P. 10031–10045.
144. Pedraza, D. et al. Amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles: A New nanoantibiotic for bone infection treatment / D. Pedraza et al. // *Biomedical Glasses*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 1–12.
145. Bandyopadhyay, A. et al. Targeting bacteria via iminoboronate chemistry of amine-presenting lipids / A. Bandyopadhyay et al. // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 6561.
146. Lam, S.J. et al. Combating multidrug-resistant Gram-negative bacteria with structurally nanoengineered antimicrobial peptide polymers / S.J. Lam et al. // *Nature Microbiology*. – 2016. – Vol. 1, № 11. – P. 16162.
147. González, B. et al. Mesoporous silica nanoparticles decorated with polycationic dendrimers for infection treatment / B. González et al. // *Acta Biomaterialia*. – 2018. – Vol. 68, – P. 261–271.
148. Ruiz-Rico, M. et al. Improving the antimicrobial power of low-effective antimicrobial molecules through nanotechnology / M. Ruiz-Rico et al. // *Vol. 83, № 8*. – P. 2140–2147.
149. Lage, W.C. et al. Mesoporous iron oxide nanoparticles loaded with ciprofloxacin as a potential biocompatible antibacterial system / W.C. Lage et al. // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2021. – Vol. 321, – P. 111127.

150. Fullriede, H. et al. pH-responsive release of chlorhexidine from modified nanoporous silica nanoparticles for dental applications / H. Fullriede et al. // *BioNanoMaterials*. – 2016. – Vol. 17, № 1–2. – P. 59–72.
151. Wang, X. et al. Self-assembly fabrication, microstructures and antibacterial performance of layer-structured montmorillonite nanocomposites with cationic silica nanoparticles / X. Wang et al. // *RSC Advances*. – 2017. – Vol. 7, № 50. – P. 31502–31511.
152. Michailidis, M. et al. Modified mesoporous silica nanoparticles with a dual synergetic antibacterial effect / M. Michailidis et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2017. – Vol. 9, № 44. – P. 38364–38372.
153. Bai, Y. et al. Bimodal antibacterial system based on quaternary ammonium silane-coupled core-shell hollow mesoporous silica / Y. Bai et al. // *Acta Biomaterialia*. – 2019. – Vol. 85, – P. 229–240.
154. Bersani, S. et al. pH-sensitive stearyl-PEG-poly(methacryloyl sulfadimethoxine) decorated liposomes for the delivery of gemcitabine to cancer cells / S. Bersani et al. // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2014. – Vol. 88, № 3. – P. 670–682.
155. Ding, D. et al. Tumor accumulation, penetration, and antitumor response of cisplatin-loaded gelatin/poly(acrylic acid) nanoparticles / D. Ding et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 1838–1846.
156. Miatmoko, A. et al. Tumor delivery of liposomal doxorubicin prepared with poly- L -glutamic acid as a drug-trapping agent / A. Miatmoko et al. // *Journal of Liposome Research*. – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 99–107.
157. Zhang, L. et al. Doxorubicin-loaded polypeptide nanorods based on electrostatic interactions for cancer therapy / L. Zhang et al. // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2016. – Vol. 464, – P. 126–136.
158. He, D. et al. Quaternary ammonium salt-based cross-linked micelle templated synthesis of highly active silver nanocomposite for synergistic anti-biofilm application / D. He et al. // *Chemical Engineering Journal*. – 2020. – Vol. 382, – P. 122976.
159. Wu, J. et al. Responsive assembly of silver nanoclusters with a biofilm locally amplified bactericidal effect to enhance treatments against multi-drug-resistant bacterial infections / J. Wu et al. // *ACS Central Science*. – 2019. – Vol. 5, № 8. – P. 1366–1376.
160. Akita, H. et al. A neutral envelope-type nanoparticle containing pH-responsive and SS-cleavable lipid-like material as a carrier for plasmid DNA / H. Akita et al. // *Advanced Healthcare Materials*. – 2013. – Vol. 2, № 8. – P. 1120–1125.
161. Binauld, S. and Stenzel, M.H. Acid-degradable polymers for drug delivery: a decade of innovation / S. Binauld, M.H. Stenzel // *Chemical Communications*. – 2013. – Vol. 49, № 21. – P. 2082–2102.
162. Xu, J.-X. et al. Advances in the study of tumor pH-responsive polymeric micelles for cancer drug targeting delivery / J.-X. Xu et al. // *Yao xue xue bao* = *Acta pharmaceutica Sinica*. – 2009. – Vol. 44, № 12. – P. 1328–1335.

163. Bae, Y. et al. Preparation and biological characterization of polymeric micelle drug carriers with intracellular pH-triggered drug release property: tumor permeability, controlled subcellular drug distribution, and enhanced in vivo antitumor efficacy / Y. Bae et al. // *Bioconjugate Chemistry*. – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 122–130.
164. Chen, W. et al. pH-responsive biodegradable micelles based on acid-labile polycarbonate hydrophobe: synthesis and triggered drug release / W. Chen et al. // *Biomacromolecules*. – 2009. – Vol. 10, № 7. – P. 1727–1735.
165. Xu, J. et al. Acid-labile poly(ethylene glycol) shell of hydrazone-containing biodegradable polymeric micelles facilitating anticancer drug delivery / J. Xu et al. // *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. – 2018. – Vol. 33, № 22.
166. Liao, J. et al. Tumor-targeting and pH-responsive nanoparticles from hyaluronic acid for the enhanced delivery of doxorubicin / J. Liao et al. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 113, – P. 737–747.
167. Cheng, G. et al. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation on zwitterionic surfaces / G. Cheng et al. // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28, № 29. – P. 4192–4199.
168. Abdelbar, M.F. et al. Highly ordered functionalized mesoporous silicate nanoparticles reinforced poly (lactic acid) gatekeeper surface for infection treatment / M.F. Abdelbar et al. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2020. – Vol. 156, – P. 858–868.
169. Izquierdo-Barba, I. et al. Inhibition of bacterial adhesion on biocompatible zwitterionic SBA-15 mesoporous materials / I. Izquierdo-Barba et al. // *Acta Biomaterialia*. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 2977–2985.
170. Brezoiu, A.-M. et al. Heteroatom modified MCM-41-silica carriers for Lomefloxacin delivery systems / A.-M. Brezoiu et al. // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2019. – Vol. 275, – P. 214–222.
171. Chen, M. et al. Recent advances of redox-responsive nanoplatforams for tumor theranostics / M. Chen et al. // *Journal of Controlled Release*. – 2021. – Vol. 332, – P. 269–284.
172. Nathan, C. and Cunningham-Bussel, A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species / C. Nathan, A. Cunningham-Bussel // *Nature Reviews Immunology*. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 349–361.
173. Erttmann, S.F. and Gekara, N.O. Hydrogen peroxide release by bacteria suppresses inflammasome-dependent innate immunity / S.F. Erttmann, N.O. Gekara // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 3493.
174. Burgoyne, J.R. et al. Hydrogen peroxide sensing and signaling by protein kinases in the cardiovascular system / J.R. Burgoyne et al. // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2013. – Vol. 18, № 9. – P. 1042–1052.
175. Spooner, R. and Yilmaz, O. The role of reactive-oxygen-species in microbial persistence and inflammation / R. Spooner, O. Yilmaz // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 334–352.

176. Wood, T.K., Knabel, S.J. and Kwan, B.W. Bacterial persister cell formation and dormancy / T.K. Wood, S.J. Knabel, B.W. Kwan // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2013. – Vol. 79, № 23. – P. 7116–7121.
177. Hossain, T. et al. Antibiotic tolerance, persistence, and resistance of the evolved minimal cell, *Mycoplasma mycoides* JCVI-Syn3B / T. Hossain et al. // *iScience*. – 2021. – Vol. 24, № 5. – P. 102391.
178. Meyerstein, D. Re-examining Fenton and fenton-like reactions / D. Meyerstein // *Nature Reviews Chemistry*. – 2021. – Vol. 5, № 9. – P. 595–597.
179. Zhao, X. et al. Mesoporous calcium-silicate nanoparticles loaded with prussian blue promotes enterococcus faecalis ferroptosis-like death by regulating bacterial redox pathway ROS/GSH / X. Zhao et al. // *International Journal of Nanomedicine*. – 2022. – Vol. 17, – P. 5187–5205.
180. Dong, Y. et al. Magnetic microswarm composed of porous nanocatalysts for targeted elimination of biofilm occlusion / Y. Dong et al. // *ACS Nano*. – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 5056–5067.
181. Li, J. et al. Reactive oxygen species-sensitive thioketal-linked mesoporous silica nanoparticles as drug carrier for effective antibacterial activity / J. Li et al. // *Materials & Design*. – 2020. – Vol. 195, – P. 109021.
182. Ji, H. et al. Bacterial hyaluronidase self-triggered prodrug release for chemophotothermal synergistic treatment of bacterial infection / H. Ji et al. // *Vol. 12, № 45*. – P. 6200–6206.
183. Elmore, W.C. Ferromagnetic colloid for studying magnetic structures / W.C. Elmore // *Physical Review*. – 1938. – Vol. 54, № 4. – P. 309–310.
184. Bondarenko, L. et al. A statistical design approach to the sol–gel synthesis of (amino)organosilane hybrid nanoparticles / L. Bondarenko et al. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2023. – Vol. 25, № 23. – P. 15862–15872.
185. Perminova, I. Humic acid metallic compound, preparation thereof, compositions containing same and use of said compound : pat. WO2005042551A1 USA / I. Perminova // – 2005. –.
186. Wackerly, D., Mendenhall, W. and Scheaffer, R. Mathematical statistics with applications / D. Wackerly, W. Mendenhall, R. Scheaffer. - 6th ed. Druxbury Press: Pacific Grove, CA, 2002. –.
187. ГОСТ 10555-2016 Реактивы и особо чистые вещества. Колориметрические методы определения примеси железа. – М. : Стандартинформ, 2019, – 19 с.
188. Vasil'ev, R.F. et al. Kinetics of ethylbenzene oxy-chemiluminescence in the presence of antioxidants from tissues of the marine invertebrate *Eupentacta fraudatrix*: Estimating the concentration and reactivity of the natural antioxidants / R.F. Vasil'ev et al. // *Kinetics and Catalysis*. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 148–153.
189. Khan, P. et al. Luminol-based chemiluminescent signals: clinical and non-clinical application and future uses / P. Khan et al. // *Applied Biochemistry and Biotechnology*. – 2014. – Vol. 173, № 2. – P. 333–355.

190. Bondarenko, L. et al. A statistical design approach to the sol–gel synthesis of (amino)organosilane hybrid nanoparticles / L. Bondarenko et al. // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2023. – Vol. 25, № 23. – P. 15862–15872.
191. Yang, P. Ando, M. and Murase, N. Controlled self-assembly of hydrophobic quantum dots through silanization / P. Yang, M. Ando, N. Murase // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2011. – Vol. 361, № 1. – P. 9–15.
192. Sándor, M. et al. Aminopropyl-silica hybrid particles as supports for humic acids immobilization / M. Sándor et al. // *Materials*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 34.
193. Khosroshahi, M.E., Ghazanfari, L. and Khoshkenar, P. Experimental validation and simulation of fourier and non-fourier heat transfer equation during laser nano-phototherapy of lung cancer cells: An in vitro assay / M.E. Khosroshahi, L. Ghazanfari, P. Khoshkenar // *Journal of Modern Physics*. – 2014. – Vol. 05, № 18. – P. 2125–2141.
194. Idris, S.A., Harvey, S.R. and Gibson, L.T. Selective extraction of mercury(II) from water samples using mercapto functionalised-MCM-41 and regeneration of the sorbent using microwave digestion / S.A. Idris, S.R. Harvey, L.T. Gibson // *Journal of Hazardous Materials*. – 2011. – Vol. 193, – P. 171–176.
195. Henry, N. et al. Silica nanofibers as a new drug delivery system: a study of the protein–silica interactions / N. Henry et al. // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2017. – Vol. 5, № 16. – P. 2908–2920.
196. Ghorbani, F. and Kamari, S. Core–shell magnetic nanocomposite of Fe₃O₄@SiO₂@NH₂ as an efficient and highly recyclable adsorbent of methyl red dye from aqueous environments / F. Ghorbani, S. Kamari // *Environmental Technology & Innovation*. – 2019. – Vol. 14, – P. 100333.
197. Qin, H.-H. et al. Preparation of poly(methyl acrylate-co-itaconic anhydride)/SiO₂ hybrid materials via the sol-gel process – The effect of the coupling agent, inorganic content, and nature of the catalyst / H.-H. Qin et al. // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2000. – Vol. 38, № 2. – P. 321–328.
198. Chen, Y. and Iroh, J.O. Synthesis and characterization of polyimide/silica hybrid composites / Y. Chen, J.O. Iroh // *Chemistry of Materials*. – 1999. – Vol. 11, № 5. – P. 1218–1222.
199. Bondarenko, L.S. et al. A simple method for quantification of nonstoichiometric magnetite nanoparticles using conventional X-ray diffraction technique / D. Pankratov, A. Dzeranov, G. Dzhardimalieva, A. Streltsova, M. Zarrelli, K. Kydralieva // *Mendeleev Communications*. – 2022. – Vol. 32, № 5. – P. 642–644.
200. Dzeranov, A. et al. Iron oxides nanoparticles as components of ferroptosis-inducing systems: screening of potential candidates / A. Dzeranov, L. Bondarenko, D. Pankratov, M. Prokof'ev, G. Dzhardimalieva, Sh. Jorobekova, N. Tropkaya, L. Telegina, K. Kydralieva // *Magnetochemistry*. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 3.

201. Dzeranov, A. et al. Impact of Silica-Modification and Oxidation on the Crystal Structure of Magnetite Nanoparticles / L. Bondarenko, D. Pankratov, G. Dzhardimalieva, Sh. Jorobekova, D. Saman, K. Kydralieva // *Magnetochemistry*. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 18.
202. Dzeranov, A. et al. Effects of water-induced aging on iron (oxyhydr)oxides nanoparticles: linking crystal structure, iron ion release, and toxicity / A. Dzeranov, L. Bondarenko, D. Saman, M. Prokof'ev, V. Terekhova, L. Telegina, G. Dzhardimalieva, S. Bolotskaya, K. Kydralieva // *Chemical Papers*. – 2024. – Vol. 78, № 6. – P. 4029–4043.
203. Dzeranov, A. et al. Humic acids-modified mesoporous silica encapsulating magnetite: crystal and surface characteristics / A. Dzeranov, D. Pankratov, L. Bondarenko, L. Telegina, G. Dzhardimalieva, D. Saman, K. Kydralieva // *CrystEngComm*. – 2024. –.
204. Gorski, C.A. and Scherer, M.M. Determination of nanoparticulate magnetite stoichiometry by Mossbauer spectroscopy, acidic dissolution, and powder X-ray diffraction: A critical review / C.A. Gorski, M.M. Scherer // *American Mineralogist*. – 2010. – Vol. 95, № 7. – P. 1017–1026.
205. Kim, W. et al. A new method for the identification and quantification of magnetite–maghemite mixture using conventional X-ray diffraction technique / W. Kim et al. // *Talanta*. – 2012. – Vol. 94, – P. 348–352.
206. Schwaminger, S.P. et al. Oxidation of magnetite nanoparticles: impact on surface and crystal properties / S.P. Schwaminger et al. // *CrystEngComm*. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 246–255.
207. Pankratov, D.A. and Anuchina, M.M. Nature-inspired synthesis of magnetic non-stoichiometric Fe₃O₄ nanoparticles by oxidative in situ method in a humic medium / D.A. Pankratov, M.M. Anuchina // *Materials Chemistry and Physics*. – 2019. – Vol. 231, – P. 216–224.
208. Chernavskiy, P.A. et al. Synthesis and characterization of hematite, magnetite and maghemite supported on silica gel / P.A. Chernavskiy et al. // *Magnetochemistry*. – 2023. – Vol. 9, № 11. – P. 228.
209. Bondarenko, L. et al. Dramatic change in the properties of magnetite-modified MOF particles depending on the synthesis approach / L. Bondarenko et al. // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, № 6. – P. E27640.
210. Pankratov, D.A. Mössbauer study of oxo derivatives of iron in the Fe₂O₃-Na₂O₂ system / D.A. Pankratov // *Inorganic Materials*. – 2014. – Vol. 50, № 1. – P. 82–89.
211. Klygach, D.S. et al. MCC: Specific of preparation, correlation of the phase composition and electrodynamic properties / D.S. Klygach et al. // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2021. – Vol. 526, – P. 167694.
212. Kicheeva, A.G. et al. Functionalized magnetite nanoparticles: characterization, bioeffects, and role of reactive oxygen species in unicellular and enzymatic systems / A.G. Kicheeva et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1133.

213. Goya, G.F. et al. Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles / G.F. Goya et al. // *Journal of Applied Physics*. – 2003. – Vol. 94, № 5. – P. 3520–3528.
214. Martínez, B. et al. Magnetic properties of γ -Fe₂O₃ nanoparticles obtained by vaporization condensation in a solar furnace / B. Martínez et al. // *Journal of Applied Physics*. – 1996. – Vol. 79, № 5. – P. 2580–2586.
215. Danalıoğlu, S.T. et al. Removal of ciprofloxacin from aqueous solution using humic acid- and levulinic acid- coated Fe₃O₄ nanoparticles / S.T. Danalıoğlu et al. // *Chemical Engineering Research and Design*. – 2017. – Vol. 123, – P. 259–267.
216. Koesnarpadi, S. et al. Synthesis and characterizatation of magnetite nanoparticle coated humic acid (Fe₃O₄/HA) / S. Koesnarpadi et al. // *Procedia Environmental Sciences*. – 2015. – Vol. 30, – P. 103–108.
217. Ozkaya, T. et al. Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles at 100°C and its magnetic characterization / T. Ozkaya et al. // *Journal of Alloys and Compounds*. – 2009. – Vol. 472, № 1–2. – P. 18–23.
218. Bayrakci, M. et al. Novel humic acid-bonded magnetite nanoparticles for protein immobilization / M. Bayrakci et al. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2014. – Vol. 42, – P. 546–552.
219. Abate, G.Y. et al. Adsorptive removal of basic green dye from aqueous solution using humic acid modified magnetite nanoparticles: Kinetics, equilibrium and thermodynamic studies / G.Y. Abate et al. // *Journal of Polymers and the Environment*. – 2021. – Vol. 29, № 3. – P. 967–984.
220. Villa, S. et al. Functionalization of Fe₃O₄ NPs by silanization: Use of amine (APTES) and thiol (MPTMS) silanes and their physical characterization / S. Villa et al. // *Materials*. – 2016. – Vol. 9, № 10. – P. 826.
221. Lv, J. et al. Molecular-scale investigation with ESI-FT-ICR-MS on fractionation of dissolved organic matter induced by adsorption on iron oxyhydroxides / J. Lv et al. // *Environmental Science & Technology*. – 2016. – Vol. 50, № 5. – P. 2328–2336.
222. Sutton, R. & Sposito, G. Molecular structure in soil humic substances: The new view / R. Sutton, G. Sposito // *Environmental Science & Technology*. – 2005. – Vol. 39, № 23. – P. 9009–9015.
223. Rashid, M. et al. Effective removal of phosphate from aqueous solution using humic acid coated magnetite nanoparticles / M. Rashid et al. // *Water Research*. – 2017. – Vol. 123, – P. 353–360.
224. Bayrakci, M. et al. Novel humic acid-bonded magnetite nanoparticles for protein immobilization / M. Bayrakci et al. // *Materials Science and Engineering: C*. – 2014. – Vol. 42, – P. 546–552.
225. Polyakov, A.Yu. et al. Constrained growth of anisotropic magnetic δ -FeOOH nanoparticles in the presence of humic substances / A.Yu. Polyakov et al. // *CrystEngComm*. – 2012. – Vol. 14, № 23. – P. 8097.
226. Джардималиева, Г.И. et al. Стабилизация наночастиц магнетита в среде гуминовых кислот и исследование их сорбционных свойств / Г.И.

- Джардималиева et al. // Коллоидный журнал. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 11–17.
227. Thommes, M. et al. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report) / M. Thommes et al. // Pure and Applied Chemistry. – 2015. – Vol. 87, № 9–10. – P. 1051–1069.
 228. Wakeman, R. The influence of particle properties on filtration / R. Wakeman // Separation and Purification Technology. – 2007. – Vol. 58, № 2. – P. 234–241.
 229. Tao, L. et al. Shape-specific polymeric nanomedicine: emerging opportunities and challenges / L. Tao et al. // Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.). – 2011. – Vol. 236, № 1. – P. 20–29.
 230. Lin, C.-C. and Lee, C.-Y. Adsorption of ciprofloxacin in water using Fe₃O₄ nanoparticles formed at low temperature and high reactant concentrations in a rotating packed bed with co-precipitation / C.-C. Lin, C.-Y. Lee // Materials Chemistry and Physics. – 2020. – Vol. 240, – P. 122049.
 231. Ma, Z. Guan, Y. and Liu, H. Synthesis and characterization of micron-sized monodisperse superparamagnetic polymer particles with amino groups / Z. Ma, Y. Guan, H. Liu // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. – 2005. – Vol. 43, № 15. – P. 3433–3439.
 232. Mohammadi-Jam, S. Waters, K.E. and Greenwood, R.W. A review of zeta potential measurements using electroacoustics / S. Mohammadi-Jam, K.E. Waters, R.W. Greenwood // Advances in Colloid and Interface Science. – 2022. – Vol. 309, – P. 102778.
 233. Serrano-Lotina, A. et al. Zeta potential as a tool for functional materials development / A. Serrano-Lotina et al. // Catalysis Today. – 2023. – Vol. 423, – P. 113862.
 234. Illés, E. and Tombácz, E. The role of variable surface charge and surface complexation in the adsorption of humic acid on magnetite / E. Illés, E. Tombácz // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2003. – Vol. 230, № 1–3. – P. 99–109.
 235. Kiryushina, A. et al. The effect of silica-magnetite nanoparticles on the ecotoxicity of the antibiotic ciprofloxacin / A. Kiryushina, L. Bondarenko, A. Dzeranov, K. Kydralieva, S. Patsaeva, V. Terekhova // Environmental Science and Pollution Research International. – 2023. – Vol. 30, № 19. – P. 55067–55078.
 236. Dzeranov, A. et al. Enhanced interaction of ciprofloxacin with humic substances and magnetite-silica-nanoparticles in multicomponent system: Spectrophotometric and electrokinetic studies / A. Dzeranov, L. Bondarenko, G. Dzhardimalieva, E. Kelbysheva, D. Zmeev, S. Patsaeva, N. Tropkaya, Sh. Jorobekova, K. Kydralieva // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2024. – – P. 020301.

237. Igwegbe, C.A. et al. Adsorption of ciprofloxacin from water: A comprehensive review / C.A. Igwegbe et al. // *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. – 2021. – Vol. 93, – P. 57–77.
238. Rasoulzadeh, H. et al. Mechanistic investigation of ciprofloxacin recovery by magnetite-imprinted chitosan nanocomposite: Isotherm, kinetic, thermodynamic and reusability studies / H. Rasoulzadeh et al. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2019. – Vol. 133, – P. 712–721.
239. Spessato, L. et al. Synthesis of superparamagnetic activated carbon for paracetamol removal from aqueous solution / L. Spessato et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2020. – Vol. 300, – P. 112282.
240. Ayawei, N., Ebelegi, A.N., and Wankasi, D. Modelling and interpretation of adsorption isotherms / N. Ayawei, A.N. Ebelegi, D. Wankasi // *Journal of Chemistry*. – 2017. – Vol. 2017, – P. 1–11.
241. Dzhardimalieva, G.I. et al. Stabilization of magnetite nanoparticles in humic acid medium and study of their sorption properties / G.I. Dzhardimalieva et al. // *Colloid Journal*. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 1–7.
242. Freundlich, H. Über die adsorption in Lösungen / H. Freundlich // *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. – 1907. – Vol. 57U, № 1. – P. 385–470.
243. Langmuir, I. The adsorption of gases on plane surfaces of glass, mica and platinum. / I. Langmuir // *Journal of the American Chemical Society*. – 1918. – Vol. 40, № 9. – P. 1361–1403.
244. Guzel Kaya, G. et al. Low-cost silica xerogels as potential adsorbents for ciprofloxacin removal / G. Guzel Kaya et al. // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. – 2021. – Vol. 22, – P. 100483.
245. Wu, F.-C. et al. A new linear form analysis of Redlich–Peterson isotherm equation for the adsorptions of dyes / F.-C. Wu et al. // *Chemical Engineering Journal*. – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 21–27.
246. Tran, H.N. et al. Revisiting the calculation of thermodynamic parameters of adsorption processes from the modified equilibrium constant of the Redlich–Peterson model / H.N. Tran et al. // *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*. – 2023. – Vol. 98, № 2. – P. 462–472.
247. Nguyen, C. and Do, D.D. The Dubinin–Radushkevich equation and the underlying microscopic adsorption description / C. Nguyen, D.D. Do // *Carbon*. – 2001. – Vol. 39, № 9. – P. 1327–1336.
248. Hu, Q. and Zhang, Z. Application of Dubinin–Radushkevich isotherm model at the solid/solution interface: A theoretical analysis / Q. Hu, Z. Zhang // *Journal of Molecular Liquids*. – 2019. – Vol. 277, – P. 646–648.
249. Jahandar Lashaki, M. et al. Effect of the adsorbate kinetic diameter on the accuracy of the Dubinin–Radushkevich equation for modeling adsorption of organic vapors on activated carbon / M. Jahandar Lashaki et al. // *Journal of Hazardous Materials*. – 2012. – Vol. 241–242, – P. 154–163.
250. Ashiq, A. et al. Sorption process of municipal solid waste biochar-montmorillonite composite for ciprofloxacin removal in aqueous media / A. Ashiq et al. // *Chemosphere*. – 2019. – Vol. 236, – P. 124384.

251. Zhu, X. et al. Ciprofloxacin adsorption on graphene and granular activated carbon: kinetics, isotherms, and effects of solution chemistry / X. Zhu et al. // *Environmental Technology*. – 2015. – Vol. 36, № 24. – P. 3094–3102.
252. Zhang, C.-L. et al. Thermodynamic and kinetic parameters of ciprofloxacin adsorption onto modified coal fly ash from aqueous solution / C.-L. Zhang et al. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2011. – Vol. 163, № 1. – P. 53–56.
253. Ngeno, E.C. et al. Caffeine and Ciprofloxacin adsorption from water onto clinoptilolite: Linear isotherms, kinetics, thermodynamic and mechanistic studie / E.C. Ngeno et al. // *South African Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 72.
254. Chen, S.G. and Yang, R.T. Theoretical basis for the potential theory adsorption isotherms. The Dubinin-Radushkevich and Dubinin-Astakhov equations / S.G. Chen, R.T. Yang // *Langmuir*. – 1994. – Vol. 10, № 11. – P. 4244–4249.
255. Roca Jalil, M.E., Baschini, M. and Sapag, K. Influence of pH and antibiotic solubility on the removal of ciprofloxacin from aqueous media using montmorillonite / M.E. Roca Jalil, M. Baschini, K. Sapag // *Applied Clay Science*. – 2015. – Vol. 114, – P. 69–76.
256. Yu, X., Zipp, G.L. and Davidson 3rd, G.W.R. The Effect of temperature and pH on the solubility of quinolone compounds: Estimation of heat of fusion / X. Yu, G.L. Zipp, G.W.R. Davidson Iii // *Pharmaceutical Research*. – 1994. – Vol. 11, № 4. – P. 522–527.
257. Li, H. et al. Adsorption of antibiotic ciprofloxacin on carbon nanotubes: pH dependence and thermodynamics / H. Li et al. // *Chemosphere*. – 2014. – Vol. 95, – P. 150–155.
258. Mutavdžić Pavlović, D. et al. Isotherm, kinetic, and thermodynamic study of ciprofloxacin sorption on sediments / D. Mutavdžić Pavlović et al. // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2017. – Vol. 24, № 11. – P. 10091–10106.
259. Shemchuk, O. et al. Natural antimicrobials meet a synthetic antibiotic: Carvacrol/thymol and ciprofloxacin cocrystals as a promising solid-state route to activity enhancement / O. Shemchuk et al. // *Crystal Growth & Design*. – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 6796–6803.
260. Turcu, I. and Bogdan, M. Size Dependence of molecular self-assembling in stacked aggregates. NMR investigation of ciprofloxacin self-association / I. Turcu, M. Bogdan // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2012. – Vol. 116, № 22. – P. 6488–6498.
261. Li, J. Beuerman, R. and Verma, C. The effect of molecular shape on oligomerization of hydrophobic drugs: Molecular simulations of ciprofloxacin and nutlin / J. Li, R. Beuerman, C. Verma // *The Journal of Chemical Physics*. – 2018. – Vol. 148, № 10. – P. 104902.
262. Ho, Y.S. and McKay, G. Sorption of dye from aqueous solution by peat / Y.S. Ho, G. McKay // *Chemical Engineering Journal*. – 1998. – Vol. 70, № 2. – P. 115–124.

263. Özacar, M. and Şengül, I.A. Two-stage batch sorber design using second-order kinetic model for the sorption of metal complex dyes onto pine sawdust / M. Özacar, I.A. Şengül // *Biochemical Engineering Journal*. – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 39–45.
264. Weber, W.J. and Morris, J.C. Kinetics of adsorption on carbon from solution / W.J. Weber, J.C. Morris // *Journal of the Sanitary Engineering Division*. – 1963. – Vol. 89, № 2. – P. 31–59.
265. Ho, Y.S. and McKay, G. Pseudo-second order model for sorption processes / Y.S. Ho, G. McKay // *Process Biochemistry*. – 1999. – Vol. 34, № 5. – P. 451–465.
266. Lensing, R. et al. Efficacy of nanoporous silica coatings on middle ear prostheses as a delivery system for antibiotics: An animal study in rabbits / R. Lensing et al. // *Acta Biomaterialia*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 4815–4825.
267. Uivarosi, V. Metal Complexes of Quinolone Antibiotics and Their Applications: An Update / V. Uivarosi // *Molecules*. – 2013. – Vol. 18, № 9. – P. 11153–11197.
268. Gu, X. et al. Surface complexation modeling of coadsorption of antibiotic ciprofloxacin and Cu(II) and onto goethite surfaces / X. Gu et al. // *Chemical Engineering Journal*. – 2015. – Vol. 269, – P. 113–120.
269. Urbaniak, B. and Kokot, Z.J. Analysis of the factors that significantly influence the stability of fluoroquinolone–metal complexes / B. Urbaniak, Z.J. Kokot // *Analytica Chimica Acta*. – 2009. – Vol. 647, № 1. – P. 54–59.
270. Korsmeyer, R.W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers / R.W. Korsmeyer et al. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1983. – Vol. 15, № 1. – P. 25–35.
271. Talevi, A. and Ruiz, M.E. Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, and Brazel-Peppas: Models of drug release // *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics* / A. Talevi, M.E. Ruiz. Cham: Springer International Publishing, 2021. – 613–621 p.
272. Wu, I.Y. et al. Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes / I.Y. Wu et al. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 138, – P. 105026.
273. Ge, M. et al. Preparation of organic-modified magadiite–magnetic nanocomposite particles as an effective nanohybrid drug carrier material for cancer treatment and its properties of sustained release mechanism by Korsmeyer–Peppas kinetic model / M. Ge et al. // *Journal of Materials Science*. – 2021. – Vol. 56, № 25. – P. 14270–14286.
274. Cid, A.G. et al. Dual release model to evaluate dissolution profiles from swellable drug polyelectrolyte matrices / A.G. Cid et al. // *Current Drug Delivery*. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 511–522.
275. Alvarez-Puebla, R.A. and Garrido, J.J. Effect of pH on the aggregation of a gray humic acid in colloidal and solid states / R.A. Alvarez-Puebla, J.J. Garrido // *Chemosphere*. – 2005. – Vol. 59, № 5. – P. 659–667.

276. Ghosh, K. and Schnitzer, M. Macromolecular structures of humic substances / K. Ghosh, M. Schnitzer // *Soil Science*. – 1980. – Vol. 129, № 5. – P. 266–276.
277. Kulikova, N.A. Solovyova, A.A. and Perminova, I.V. Interaction of antibiotics and humic substances: Environmental consequences and remediation prospects / N.A. Kulikova, A.A. Solovyova, I.V. Perminova // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, № 22. – P. 7754.
278. Mashhadizadeh, M.H. Drug-carrying amino silane coated magnetic nanoparticles as potential vehicles for delivery of antibiotics / M.H. Mashhadizadeh // *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. – 2012. – Vol. 03, № 04.
279. Murugesan, G. et al. Stimulus-responsive zinc oxide-functionalized macromolecular humic acid nanocarrier for enhancement of antibacterial activity of ciprofloxacin hydrochloride / G. Murugesan et al. // *International Journal of Biological Macromolecules*. – 2018. – Vol. 114, – P. 1109–1116.
280. Beckman, J.S. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide / J.S. Beckman et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – Vol. 87, № 4. – P. 1620–1624.
281. Butler, A.R. et al. EPR evidence for the involvement of free radicals in the iron-catalysed decomposition of qinghaosu (Artemisinin) and Some derivatives; antimalarial action of some polycyclic endoperoxides / A.R. Butler et al. // *Free Radical Research*. – 1998. – Vol. 28, № 5. – P. 471–476.
282. Li, J. Huang, J. and Yin, R. Multistage kinetic analysis of DMAA/MBAM polymer removal from gelcast ceramic parts using a multi-stage parallel reaction model and model-free method / J. Li, J. Huang, R. Yin // *RSC Advances*. – 2019. – Vol. 9, № 47. – P. 27305–27317.
283. Pomerantsev, A.L., Kutsenova, A.V. and Rodionova, O.Ye. Kinetic analysis of non-isothermal solid-state reactions: multi-stage modeling without assumptions in the reaction mechanism / A.L. Pomerantsev, A.V. Kutsenova, O.Ye. Rodionova // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2017. – Vol. 19, № 5. – P. 3606–3615.
284. Sun, Y. et al. Kinetic study of Huadian oil shale combustion using a multi-stage parallel reaction model / Y. Sun et al. // *Energy*. – 2015. – Vol. 82, – P. 705–713.
285. Shah, N.S. et al. Toxicities, kinetics and degradation pathways investigation of ciprofloxacin degradation using iron-mediated H₂O₂ based advanced oxidation processes / N.S. Shah et al. // *Process Safety and Environmental Protection*. – 2018. – Vol. 117, – P. 473–482.
286. Sayed, M. et al. Degradation of ciprofloxacin in water by advanced oxidation process: kinetics study, influencing parameters and degradation pathways / M. Sayed et al. // *Environmental Technology*. – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 590–602.

287. Giri, A.S. and Golder, A.K. Ciprofloxacin degradation in photo-Fenton and photo-catalytic processes: Degradation mechanisms and iron chelation / A.S. Giri, A.K. Golder // *Journal of Environmental Sciences*. – 2019. – Vol. 80, – P. 82–92.
288. Lian, R. et al. Prolonged release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/gelatin/poly (vinyl alcohol) composite films / R. Lian et al. // *Materials Today Communications*. – 2021. – Vol. 27, – P. 102219.
289. Bardelčíková, A., Šoltys, J. and Mojžiš, J. Oxidative stress, inflammation and colorectal cancer: An overview / A. Bardelčíková, J. Šoltys, J. Mojžiš // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 901.
290. Rahim Pouran, S., Abdul Raman, A.A. and Wan Daud, W.M.A. Review on the application of modified iron oxides as heterogeneous catalysts in Fenton reactions / S. Rahim Pouran, A.A. Abdul Raman, W.M.A. Wan Daud // *Journal of Cleaner Production*. – 2014. – Vol. 64, – P. 24–35.
291. Erdem, G. et al. Free radical mediated interaction of ascorbic acid and ascorbate/Cu(II) with viral and plasmid DNAs / G. Erdem et al. // *Journal of Biosciences*. – 1994. – Vol. 19, № 1. – P. 9–17.
292. de Melo, B.A.G., Motta, F.L. and Santana, M.H.A. Humic acids: Structural properties and multiple functionalities for novel technological developments / B.A.G. de Melo, F.L. Motta, M.H.A. Santana // *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*. – 2016. – Vol. 62, – P. 967–974.
293. Li, Y., Wang, W. Dynamic measurement of intracellular pH based on bioluminescent bacteria / Y. Li, W. Wang // *Chemical Research in Chinese Universities*. – 2024. – Vol. 40, № 2. – P. 287–292.
294. Zhang, S.-D. et al. Genomic and physiological analysis reveals versatile metabolic capacity of deep-sea *Photobacterium phosphoreum* ANT-2200 / S.-D. Zhang et al. // *Extremophiles: Life Under Extreme Conditions*. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 301–310.