

О. М. Важнича, О. В. Семака, Н. О. Власенко, Н. М. Дев'яткіна

Функціоналізація та особливості біомедичного застосування наночастинок магнетиту

Полтавський державний медичний університет

Ключові слова: наночастинки магнетиту, функціоналізація, модифікація поверхні, біомедичне застосування

Протягом останніх десятиліть наночастинки (НЧ) магнетиту (оксиду заліза II, III) привертають увагу дослідників з точки зору біомедичного застосування. Це відбувається завдяки таким їхнім загальним властивостям, як біосумісність, біодеградація, магнітна поведінка та наявність заліза, яке може включатись у звичайний метаболізм цього елемента [1].

Уже існує низка препаратів на основі НЧ магнетиту, які дозволені до клінічного застосування або знаходяться на стадії клінічних випробувань. Вони схвалені для діагностики [2], лікування раку шляхом гіпертермії [3] або боротьби з дефіцитом заліза [4, 5]. Для магнітно-резонансної томографії (МРТ) при ураженні печінки й селезінки застосовують ферумоксид (Feridex[®]) і ферукарботран (Resovist[®]) [6]. До контрастних агентів на основі НЧ магнетиту належать також Sinerem[®], Supravist[™], Clariscan[®]. Поліпшують візуалізацію шлунково-кишкового тракту при МРТ пероральні контрастні засоби GastroMARK[®] і Abdoscan[®]. Ферумокстран (Combidex[®], Sinerem[®]) і ферумокситол (Feraheme[®]) проходили клінічні випробування для візуалізації лімфатичних вузлів у разі виявлення метастатичної колонізації [7]. Ферумокстран і феруглоза (Clariscan) були оцінені в клінічних дослідженнях

для візуалізації судин при коронарній ангіографії та оцінці ефективності коронарного шунтування [8].

На здатності вивільнених з НЧ магнетиту іонів заліза брати участь у синтезі гемоглобіну ґрунтується концепція ферумокситолу – препарату для лікування хворих на залізодефіцитну анемію. Він містить магнетит зі шпінельною структурою, функціоналізований карбоксиметилдекстраном (17–21 нм) [9]. Ферумокситол (Feraheme[™]) – ін'єкційний протианемічний препарат для дорослих пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та кінцевою стадією захворювання нирок, дозволений у США [10].

Однією з рецептур, які сьогодні доступні на ринку для магнітної рідинної гіпертермії, є препарат надмалих НЧ магнетиту під назвою Nanotherm[®]. Він був випробований як протипухлинний засіб для лікування гліобластоми та раку простати в клінічних дослідженнях [11].

Використання НЧ у медицині визначається процесами, що відбуваються на біоінтерфейсі. У цьому контексті маніпулювання властивостями поверхні НЧ шляхом функціоналізації є дуже важливим, оскільки воно визначає фармакокінетику та особливості фармакодинаміки наносистеми, зумовлюючи те чи інше її біомедичне застосування.

Мета дослідження – проаналізувати дані літератури стосовно впливу модифікації поверхні НЧ магнетиту на особливості біомедичного застосування одержаних наноструктур.

Матеріали та методи. Для досягнення мети було проведено пошук джерел літератури в базах даних PubMed і Google Scholar за останні 10 років за ключовими словами та словосполученнями «НЧ оксиду заліза», «НЧ магнетиту», «НЧ магнетиту – функціоналізація», «НЧ магнетиту – модифікація поверхні», «НЧ магнетиту – функціоналізація – біомедичне застосування», «НЧ магнетиту – модифікація поверхні – біомедичне застосування» (англійською мовою). Критеріями включення були огляди й оригінальні статті, присвячені доклінічним дослідженням. Після ознайомлення з назвами й анотаціями для остаточного аналізу було відібрано 80 джерел літератури, які увійшли до основної частини цієї оглядової статті.

Результати та їх обговорення. Відомі методи синтезу призводять до отримання кристалічних НЧ з унікальним мінералогічним фазовим складом. Найчастіше НЧ магнетиту мають обернену структуру шпінелі з кубічною ґраткою, центрованою на грані, де іони заліза розміщені в проміжних вузлах. Контрольований синтез забезпечує та зберігає природні властивості НЧ магнетиту, зокрема, суперпарамагнетизм [12].

Доля НЧ магнетиту в організмі значною мірою залежить від розміру, форми, властивостей поверхні та кінцевих функціональних груп. Було доведено, що такі фізичні характеристики НЧ, як розмір [13, 14] і форма [15, 16], впливають на їхній зв'язок з живими клітинами. Властивості поверхні не тільки визначають взаємодію з біологічними бар'єрами, а й здатні модулювати спосіб, у який наноструктура сприймається клітинами та тканинами [17, 18].

Суворий контроль фізичних і хімічних властивостей НЧ магнетиту в

більшості випадків може вирішити долю наносистеми та її здатність відповідати вимогам, для яких вона була розроблена. Однак крім переваг НЧ магнетиту мають певні недоліки, такі як швидка агрегація, хімічна реакційна здатність, висока поверхнева енергія, схильність до окиснення, що може змінити їхню біосумісність та властивості. Щоб запобігти цим небажаним подіям, застосовується функціоналізація поверхні [19].

Поняття «функціоналізація» належить до кон'югації різних молекул. У випадку НЧ цей процес визначає модифікацію поверхні, що призводить до змін фізичних, хімічних і біологічних властивостей [20]. Завдяки високому значенню відношення поверхні до об'єму за рахунок нанометричного розміру багато гідроксильних кінцевих груп доступні для кон'югації з іншими молекулами [21]. Саме ця властивість забезпечує практичні підходи до функціоналізації НЧ магнетиту.

Існують різні види функціоналізації. Залежно від часу, коли вона виконується, функціоналізація може бути *in situ* [22], якщо кон'югація відбувається одночасно з процесом зародження НЧ під час синтезу, або постсинтезна, коли реакція функціоналізації проводиться після синтезу НЧ [23].

Між молекулою, що модифікує поверхню, і НЧ магнетиту можуть мати місце різні типи зв'язків (іонні, ковалентні, водневі, електростатичні) [24–26]. Для кон'югування потрібної молекули на поверхні НЧ магнетиту в окремих випадках використовують проміжні лінкери, такі як олеїнова кислота, амінопропілтриетоксисилан, пропілметакрилат [27, 28].

Іноді кращим підходом є неспецифічна фізична сорбція, яка дає менш стабільну кон'югацію, що корисно в

разі застосування НЧ як системи доставки або для полегшення деградації наносистеми [29]. Також може бути використана хімічна сорбція.

Металеві зв'язки – це хімічні зв'язки, які утворюються між елементами металів. Така взаємодія має місце між атомами заліза в оксидній структурі наномагнетиту та іншими металами, наприклад, золотом [30].

Поверхнєве сполучення НЧ магнетиту з металами застосовують для покращання біосумісності та надання інертного характеру кінцевій наноструктурі. Металеві покриття поверхні НЧ магнетиту можна нанести безпосередньо або через проміжний шар [31]. Така функціоналізація *in situ* чи після синтезу, наприклад, виконується, щоб отримати функціональний шар, який може притягувати іони золота, які згодом відновлюються до 0-валентного металу за допомогою третьої речовини, утворюючи наноккомпозит, придатний для МРТ візуалізації пухлин та їхньої фототермічної терапії [32]. Завдяки наявності та властивостям фаз магнетиту та золота подібні НЧ можуть використовуватися як контрастні речовини не тільки в разі МРТ, а й у разі фотоакустичної томографії [33]. Описані покриті золотом суперпарамагнітні НЧ оксиду заліза (II, III) для стимуляції фактора росту нервів [34]. Ці магнітні НЧ забезпечували прискорений ріст і контрольовану орієнтацію нейронів, якщо їх стимулювали в динамічному магнітному полі.

НЧ магнетиту, зв'язані з платиною або сріблом, придатні для радіотерапії злоякісних пухлин, причому платина здатна викликати більш високі радіосенсибілізуючі ефекти [35, 36]. НЧ магнетиту, покриті благородними металами, особливо сріблом, становлять інтерес як протимікробні агенти [37].

Серед оксидів покриття кремнеземом є одним з найвикористовуваних підходів для модифікації поверхні магнітних НЧ, зокрема, магнетиту. Це визначається зменшенням агрегаційних явищ і більшою стабільністю отриманих функціоналізованих НЧ, а також підвищенням їхньої біосумісності [38, 39]. Завдяки своїй високій пористості НЧ магнетиту, покриті мезопористим кремнеземом, можуть бути навантажені великою кількістю молекул терапевтичного засобу. Крім того, діоксид кремнію розчиняється в кислому середовищі, наприклад, у мікросередовищі пухлини, запалення, бактеріальної біоплівки, що робить функціоналізовані кремнеземом НЧ магнетиту матеріалом, придатним для контрольованої доставки терапевтичних засобів [40].

Інші молекули на основі кремнію – силани – використовувалися як агенти функціоналізації для НЧ магнетиту, щоб підвищити їхню стабільність, або як лінкери для подальшої поверхневої кон'югації [41, 42].

Заслугує на увагу функціоналізація НЧ магнетиту вуглецем та його сполуками. Більшість композицій наномагнетит–вуглець застосовується в електроніці як суперконденсатори, анодні матеріали в літій-іонних батареях, абсорбенти [43–45]. Ці матеріали можна отримати шляхом функціоналізації *in situ* або після синтезу, використовуючи гідротермальний підхід. Для біології та медицини більше значення має функціоналізація НЧ магнетиту органічними сполуками вуглецю, яка здебільшого здійснюється з метою покращання їхньої стабільності та біосумісності [46]. Іншою причиною може бути поліпшення взаємодії з біологічними бар'єрами (клітинні мембрани, ендотелій судин, гематоенцефалічний бар'єр) і полегшення проходження крізь них [47, 48].

НЧ магнетиту мають гідрофобний характер, що сприяє адсорбції сироваткових білків, призводячи до опсонізації. Завдяки цьому НЧ швидко збираються мононуклеарними фагоцитами та видаляються з циркуляції. Для керування фармакокінетикою НЧ магнетиту застосовують функціоналізацію гідрофільними полімерами, такими як поліетиленгліколь [49].

Органічні матеріали й, особливо, полімери, є найкращими матеріалами для функціоналізації з метою контрольованої доставки терапевтичних речовин, що реагують на зміни температури, рН, світла тощо. НЧ магнетиту, функціоналізовані біосумісними чутливими полімерами, ідеально підходять для таких застосувань, оскільки магнетитове ядро забезпечує властивості магнітного націлювання, а оболонка несе велику кількість молекул ліків. Полімери забезпечують багато доступних функціональних груп для кон'югації інших молекул.

Конкретні молекули можуть бути кон'юговані для націлювання на певний тип клітин або ділянки тіла: наприклад, фолієва кислота [50], L-3,4-дигідроксифенілаланін [51], рибофлавін [52] для націлювання на клітини злоякісних пухлин. Крім того, наноманетит можна використовувати як контрастну речовину для МРТ завдяки його здатності змінювати час спин-спин релаксації T2 навколишніх протонів води. Враховуючи всі ці властивості, функціоналізовані НЧ магнетиту розцінюють як багатофункціональні платформи для діагностики та лікування раку, так звані тераностичні засоби [53].

Функціоналізація НЧ магнетиту антитілами дає можливість специфічного націлювання на певні клітини, що разом з магнітними властивостями наноструктур уможливорює їхнє

застосування при сортуванні або розділенні клітин [54]. Модифікація поверхні магнітних НЧ є критичним фактором у біосенсорах, оскільки вона не тільки підвищує їхню біосумісність, але й специфічність. У більшості біосенсорів НЧ суспендовані в розчині, а поверхня функціоналізована для виявлення цільових молекул з високою селективністю та чутливістю [55, 56].

Функціоналізацію НЧ магнетиту амфифільними молекулами (поверхнево-активними речовинами) вважають гарним рішенням для підвищення стабільності суспензій [57]. Однак поверхнево-активні речовини можуть мати токсичні ефекти та не рекомендовані для біологічного застосування [58].

Натомість була запропонована функціоналізація за допомогою невеликих органічних молекул. Малі ліпофільні молекули олеїнової кислоти є найпоширенішими агентами, що використовуються для функціоналізації наноманетиту. Композит НЧ магнетиту й олеїнової кислоти має хорошу стабільність, біосумісність і може бути використаний для подальшої функціоналізації, оскільки олеїнова кислота здатна діяти як «клеювий» шар для кон'югування інших сполук [59, 60].

Функціоналізація НЧ магнетиту невеликими молекулами або поверхнево-активними речовинами здебільшого здійснюється *in situ* за допомогою сольвотермічного [61] або мікроемульсійного [62] підходів, однак може бути здійснена й кон'югацією після синтезу [63].

Ліпіди є основним компонентом клітинних мембран, тому кон'югація з НЧ магнетиту була б ідеальною для біомедичного застосування. НЧ з ліпідним покриттям мають кращу взаємодію з біологічними мембранами та проходженням крізь них [64].

Це підвищує біосумісність і запобігає опсонізації [65]. Отримання НЧ магнетиту, кон'югованих з ліпідами, найчастіше здійснюється шляхом інкапсуляції [66].

Функціоналізація НЧ магнетиту полімерами може бути здійснена як *in situ*, так і після синтезу. У випадку методу спільного осадження для синтезу наномагнетиту часто вводять молекули полімеру в осаджувальний розчин, щоб провести одночасну функціоналізацію, зародження та зростання НЧ [67]. У цьому випадку між полімерами та НЧ магнетиту виникають переважно нековалентні зв'язки. Метод «після синтезу» починається з синтезованих раніше НЧ магнетиту, які можна кон'югувати з різними полімерами через наявні гідроксильні групи на їхній поверхні. Здебільшого це реакції конденсації або утворення ефірного зв'язку. Основною ідеєю функціоналізації полімером поверхні НЧ магнетиту є підвищення стабільності, оскільки полімерні молекули запобігають агрегації. Чим довший полімерний ланцюг, тим більша стабільність НЧ, однак при стимуляції функціоналізованих НЧ з таким ланцюгом зовнішнім магнітним полем магнітна реакція може бути знижена.

Поліетиленгліколь є полімером, що найчастіше застосовується для функціоналізації НЧ магнетиту. Його використовують для модуляції гідродинамічних властивостей отриманих наноконструкцій і покращання їхньої стабільності [68]. Іншими полімерами для функціоналізації НЧ магнетиту є поліетиленімін, декстрин, хітозан і поліакрилат [69–73].

Кон'югацію НЧ магнетиту з різними фітохімічними речовинами проводили з метою покращання їхньої біосумісності та індукування певних терапевтичних властивостей (анти-

бактеріальних, протипухлинних та інших) [74–76]. Хімічні речовини рослинного походження використовуються як відновники для попередників наноаліза [77]. Цей процес дозволяє *in situ* функціоналізацію отриманих матеріалів за допомогою молекул рослинних екстрактів, які багаті на реакційно здатні групи. Функціоналізація після синтезу також може бути використаною.

Наносистеми на основі поверхнево модифікованих НЧ магнетиту широко використовуються як платформи для доставки ліків [78–81]. Пряма кон'югація препарату з функціональними групами наномагнетиту, в основному, здійснюється для того, щоб забезпечити його транспорт до місця дії за допомогою магнітного спрямування. Слабкий зв'язок (наприклад, нековалентні взаємодії) між двома компонентами наноструктури є кращим, щоб забезпечити легку доставку препарату. Сильні взаємодії можуть впливати на хімічну структуру молекули лікарського засобу та викликати втрату терапевтичних властивостей.

Цільова доставка ліків поєднується з можливістю моніторингу в режимі реального часу. Навантажені НЧ здатні транспортувати лікарські речовини з поганою розчинністю у воді, слабкою проникністю та малою біодоступністю. Найчастіше цільова доставка ліків стосується НЧ магнетиту, навантажених протипухлинними засобами [81–83], але можуть бути кон'юговані й інші засоби, а саме: антибіотики, антиоксиданти, проти-запальні препарати [84–86].

Незважаючи на те, що низка функціоналізованих НЧ магнетиту дозволені до застосування, це не означає, що їх можна вводити в організм без побоювань побічних явищ. Існує багато досліджень токсичності НЧ магнетиту

як без покриття, так і з різноманітними поверхневими шарами, їхні результати вказують на те, що НЧ з магнетитовим ядром виявляють незначну цитотоксичність або взагалі не проявляють її, коли введені концентрації залишаються нижчими за порогове значення 100 мкг/мл [87]. Однак у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* також показано, що зазначені наносистеми здатні порушувати життєдіяльність клітин через численні механізми, включаючи руйнування цитоскелету, індукцію окисного стресу, утворення вільних радикалів, порушення функції мітохондрій, пошкодження ДНК і зміну клітинних сигнальних шляхів [88]. Токсичні ефекти модифікованих НЧ магнетиту можуть бути спричинені не оксидом заліза, а функціоналізуючими агентами [87, 88]. Зокрема, описано, що масове співвідношення полімерного покриття та заліза безпосередньо впливає на токсичність функціоналізованих НЧ магнетиту [89]. Оскільки навіть невеликі зміни в складі НЧ призводять до значних змін цитотоксичності, вважають, що токсичність кожної конфігурації НЧ повинна бути оцінена в експерименті, а ці результати з великою обережністю перенесені на людину [90, 91].

Враховуючи проблему безпеки, наноструктури магнетиту, придатні до клінічного застосування, мають відповідати певним критеріям [91]. НЧ повинні складатися виключно з нетоксичних матеріалів або таких, які біологічно розкладаються на компоненти та можуть бути повністю еліміновані. НЧ повинні мати біологічно інертні, гідрофільні та нейтральні поверхневі покриття, щоб уповільнити швидкість виведення з крові та утримання в ретикулоендотеліальній системі. Деградовані ком-

поненти НЧ повинні мати гідродинамічний розмір менше ніж 5 нм для виведення з сечею за короткий проміжок часу. НЧ повинні мати високу здатність до завантаження ліків й їхнього контрольованого вивільнення, якщо вони призначені для адресної доставки.

Висновки

Наведені факти свідчать, що, хоча більшість нанотехнологічних розробок представлені доклінічними дослідженнями, перспективи наномедицини є незаперечними. Досягнення науки сприяють створенню НЧ, включаючи НЧ магнетиту, з чіткими структурними характеристиками, а функціоналізація поверхні забезпечує ефективність біомедичного застосування. НЧ магнетиту синтезують різними методами, й їхню стабільність, біосумісність і навіть розчинність покращують за допомогою поверхневого покриття, що значно розширює діапазон застосування цих наноструктур. Розробка вдосконалених методів біоінтерфейсного покриття, здатних надавати магнітну дисперсію з тривалим часом утримування в крові та біорозпізнаванням, є визначальною проблемою в клінічному використанні НЧ. При цьому токсичність кожної нової конфігурації НЧ повинна бути оцінена в експерименті, а ці результати з великою обережністю інтерпретовані щодо впливу на людину. Раціональний підхід до конструювання НЧ з ядром магнетиту та оцінка їхньої безпечності в недалекому майбутньому можуть суттєво розширити перелік практичних застосувань функціоналізованих НЧ магнетиту за рахунок адресної доставки ліків, тканинної інженерії, регенеративної медицини, впровадження біосенсорів.

1. Magnetic nanoparticles: from design and synthesis to real world applications. J. Kudr, Y. Haddad, L. Richtera et al. *Nanomaterials*. 2017. V. 7. P. 243. <https://doi.org/10.3390/nano7090243>.
2. T1–T2 dual-modal magnetic resonance imaging: from molecular basis to contrast agents. Z. Zhou, R. Bai, J. Munasinghe et al. *ACS Nano*. 2017. V. 11. P. 5227–5232. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b03075>.
3. Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients. O. Grauer, M. Jaber, K. Hess et al. *J. Neurooncol*. 2019. V. 141. P. 83–84. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03005-x>.
4. Repurposing ferumoxytol: diagnostic and therapeutic applications of an FDA-approved nanoparticle. Y. Huang, J. C. Hsu, H. Koo, D. P. Cormode. *Theranostics*. 2022. V. 12 (2). P. 796–816. <https://doi.org/10.7150/thno.67375>.
5. Physical synthesis of iron oxide nanoparticles and their biological activity *in vivo*. Y. A. Kurapov, E. M. Vazhnichaya, S. E. Litvin et al. *SN Applied Sciences*. 2019. V. 1 (1). P. 102. <https://doi.org/10.1007/s42452-018-0110-z>.
6. Wang Y. X. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2011. V.1 (1). P. 35–40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2011.08.03>.
7. A phase I dosing study of ferumoxytol for MR lymphography at 3 t in patients with prostate cancer. B. Turkbey, H. K. Agarwal, J. Shih et al. *Am. J. Roentgenol.* 2015. V. 205. P. 64–69. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13009>.
8. Improvement of image quality of non-invasive coronary artery imaging with magnetic resonance by the use of the intravascular contrast agent Clariscan™ (NC100150 injection) in patients with coronary artery disease. C. Klein, S. Schalla, B. Schnackenburg et al. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2003. V. 17. P. 656–662. <https://doi.org/10.1002/jmri.10317>.
9. Structural characterization of iron oxide/hydroxide nanoparticles in nine different parenteral drugs for the treatment of iron deficiency anaemia by electron diffraction (ED) and X-ray powder diffraction (XRPD). S. Fütterer, I. Andrusenko, U. Kolb et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013. V. 86. P. 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.08.005>.
10. Kowalczyk M., Banach M., Rysz J. Ferumoxytol: a new era of iron deficiency anemia treatment for patients with chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2011. V. 24 (6). P. 717–722. <https://doi.org/10.5301/jn.5000025>.
11. Thermotherapy of prostate cancer using magnetic nanoparticles: feasibility, imaging, and three-dimensional temperature distribution. M. Johannsen, U. Gneveckow, B. Thiesen et al. *Eur. Urol.* 2007. V. 52. P. 1653–1661. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.11.023>.
12. Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles and their magnetic properties. Y. Wei, B. Han, X. Hu et al. *Procedia Eng.* 2012. V. 27. P. 632–637. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2011.12.498>.
13. Mechanisms of nanoparticle internalization and transport across an intestinal epithelial cell model: effect of size and surface charge. A. M. Bannunah, D. Vasaliu, J. Lord, S. Stolnik. *Mol. Pharm.* 2014. V. 11. P. 4363–4373. <https://doi.org/10.1021/mp500439c>.
14. Shang L., Nienhaus K., Nienhaus G. U. Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. *J. Nanobiotechnol.* 2014. V. 12. P. 5–16. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-12-5>.
15. Shaping cancer nanomedicine: the effect of particle shape on the *in vivo* journey of nanoparticles. R. Toy, P. M. Peiris, K. B. Ghaghada, E. Karathanasis. *Nanomedicine*. 2014. V. 9. P. 121–134. <https://doi.org/10.2217/nnm.13.191>.
16. Scaling laws at the nanosize: the effect of particle size and shape on the magnetism and relaxivity of iron oxide nanoparticle contrast agents. E. D. Smolensky, H.-Y. Park E., Y. Zhou et al. *J. Mater. Chem. B.* 2013. V. 1. P. 2818. <https://doi.org/10.1039/c3tb00369h>.
17. Shape-dependent internalization kinetics of nanoparticles by membranes. L. Chen, S. Xiao, H. Zhu, H. Liang. *Soft Matter*. 2016. V. 12. P. 2632–2641. <https://doi.org/10.1039/C5SM01869B>.
18. Enhanced intracellular delivery and controlled drug release of magnetic PLGA nanoparticles modified with transferrin. Y. N. Cui, Q. X. Xu, P. Davoodi et al. *Acta Pharmacol. Sin.* 2017. V. 38. P. 943–953. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.45>.
19. Surface modification of magnetic iron oxide nanoparticles. N. Zhu, H. Ji, P. Yu et al. *Nanomaterials*. 2018. V. 8. P. 810. <https://doi.org/10.3390/nano8100810>.
20. Unique properties of surface-functionalized nanoparticles for bio-application: functionalization mechanisms and importance in application. F. Ahmad, M. M. Salem-Bekhit, F. Khan et al. *Nanomaterials*. 2022. V. 12 (8). P. 1333. <https://doi.org/10.3390/nano12081333>.
21. Surface functionalization of nanoparticles for nanomedicine. R. Mout, D. F. Moyano, S. Rana, V. M. Rotello. *Chem. Soc. Rev.* 2012. V. 41 (7). P. 2539–2544. <https://doi.org/10.1039/c2cs15294k>.
22. Continuous hydrothermal synthesis of *in situ* functionalized iron oxide nanoparticles: a general strategy to produce metal oxide nanoparticles with clickable anchors. M. D. De Tercero, M. Bruns, I. G. Martinez et al. *Part. Part. Syst. Charact.* 2013. V. 30. P. 229–234. <https://doi.org/10.1002/ppsc.201200109>.

23. Synthesis and characterization of PEG-silane functionalized iron oxide (II, III) nanoparticles for biomedical application. P. G. Rudakovskaya, V. M. Gerasimov, O. N. Metelkina et al. *Nanotechnol Russ.* 2015. V. 10. P. 896–903. <https://doi.org/10.1134/S1995078015060105>.
24. Wei W., Bai F., Fan H. Surfactant-assisted cooperative self-assembly of nanoparticles into active nanostructures. *Science.* 2019. V. 11. P. 272–293. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2018.12.025>.
25. Azo-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles: A near-infrared light triggered drug delivery system for combined therapy of cancer with low toxicity. L. Chen, L. Wu, F. Liu et al. *J. Mater. Chem. B.* 2016. V. 4. P. 3660–3669. <https://doi.org/10.1039/C5TB02704G>.
26. pH-labile magnetic nanocarriers for intracellular drug delivery to tumor cells. S. L. Gawali, K. C. Barick, N. G. Shetake et al. *ACS Omega.* 2019. V. 4. P. 11728–11736. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b01062>.
27. Synthesis and characterization of monodispersed water dispersible Fe₃O₄ nanoparticles and *in vitro* studies on human breast carcinoma cell line under hyperthermia condition. K. S. Sharma, R. S. Ningthoujam, A. K. Dubey et al. *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 14766–14777. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32934-w>.
28. Demin A. M., Krasnov V. P., Charushin V. N. Covalent surface modification of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles with alkoxy silanes and amino acids. *Mendeleev Commun.* 2013. V. 23. P. 14–16. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2013.01.004>.
29. Harris R. A. Chemotherapy drug temozolomide adsorbed onto iron-oxide (Fe₃O₄) nanoparticles as nanocarrier: a simulation study. *J. Mol. Liq.* 2019. V. 288. P. 111084. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111084>.
30. A discovery of strong metal-support bonding in nano-engineered Au-Fe₃O₄ Dumbbell-like nanoparticles by *in-situ* transmission electron microscopy. C. W. Han, T. Choksi, C. A. Milligan et al. *Nano Lett.* 2017. V. 17. P. 4576–4582. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b00827>.
31. Sanchez L. M., Alvarez V. A. Advances in magnetic noble metal/iron-based oxide hybrid nanoparticles as biomedical devices. *Bioengineering.* 2019. V. 6. P. 75. <https://doi.org/10.3390/bioengineering6030075>.
32. Multifunctional Fe₃O₄@Au core/shell nanostars: a unique platform for multimode imaging and photothermal therapy of tumors. Y. Hu, R. Wang, S. Wang et al. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 28325–28337. <https://doi.org/10.1038/srep28325>.
33. Magnetic targeting core/shell Fe₃O₄/Au nanoparticles for magnetic resonance/photoacoustic dual-modal imaging. N. Kang, D. Xu, Y. Han et al. *Mater. Sci. Eng. C.* 2019. V. 98. P. 545–549. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.013>.
34. Yuan M., Wang Y., Qin Y. X. Promoting neuroregeneration by applying dynamic magnetic fields to a novel nanomedicine: superparamagnetic iron oxide (SPIO)-gold nanoparticles bounded with nerve growth factor (NGF). *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2018. V. 14. P. 1337–1347. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.03.004>.
35. Platinum nanoparticles: a non-toxic, effective and thermally stable alternative plasmonic material for cancer therapy and bioengineering. A. Samadi, H. Klingberg, L. Jauffred et al. *Nanoscale.* 2018. V. 10. P. 9097–9107. <https://doi.org/10.1039/C8NR02275E>.
36. Radiosensitivity enhancement of Fe₃O₄@Ag nanoparticles on human glioblastoma cells. X. Zhang, Z. Liu, Z. Lou et al. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018. V. 46 (Suppl. S1). P. 975–984. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1439843>.
37. Mahmoudi M., Serpooshan V. Silver-coated engineered magnetic nanoparticles are promising for the success in the fight against antibacterial resistance threat. *ACS Nano.* 2012. V. 6 (3). P. 2656–2664. <https://doi.org/10.1021/nn300042m>.
38. A novel and rapid approach for the synthesis of biocompatible and highly stable Fe₃O₄/SiO₂ and Fe₃O₄/C core/shell nanocubes and nanorods. M. Abbas, S. R. Torati, S. A. Iqbal, C. G. Kim. *New J. Chem.* 2017. V. 41. P. 2724–2734. <https://doi.org/10.1039/C6NJ03697J>.
39. Sulfhydryl-modified Fe₃O₄@SiO₂ core/shell nanocomposite: synthesis and toxicity assessment *in vitro*. X. Guo, F. Mao, W. Wang et al. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015. V. 7. P. 14983–14991. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b03873>.
40. Functionalised mesoporous silica nanoparticles with excellent cytotoxicity against various cancer cells for pH-responsive and controlled drug delivery. S. S. Park, M. H. Jung, Y.-S. Lee et al. *Mater. Des.* 2019. V. 184. P. 108187–108197. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2019.108187>.
41. Langeroudi M. P., Binaeian E. Tannin-APTES modified Fe₃O₄ nanoparticles as a carrier of methotrexate drug: kinetic, isotherm and thermodynamic studies. *Mater. Chem. Phys.* 2018. V. 218. P. 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.07.044>.
42. Therapeutic evaluation of magnetic hyperthermia using Fe₃O₄-aminosilane-coated iron oxide nanoparticles in glioblastoma animal model. G. N. A. Rego, J. B. Mamani, T. K. F. Souza et al. *Einstein J.* 2019. V. 17. P. 1–9. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4786.

43. Kim M., Kim J. Synergistic interaction between pseudocapacitive Fe₃O₄ nanoparticles and highly porous silicon carbide for high-performance electrodes as electrochemical supercapacitors. *Nanotechnology*. 2017. V. 28 (19). P. 195401–195414. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aa6812>.
44. Nanostructured Fe₃O₄@C as anode material for lithium-ion batteries. Z. Zeng, H. Zhao, J. Wang et al. *J. Power Sources*. 2014. V. 248. P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2013.09.063>.
45. Fe₃O₄@C core-shell nanoparticles as adsorbent of ionic zinc: Evaluating of the adsorptive capacity. T. R. Da Costa, E. Baldi, A. Figueiró et al. *Mater. Res.* 2019. V. 22 (Suppl. S1). P. e20180847. <https://doi.org/10.1590/1980-5373-mr-2018-0847>.
46. Synthesis and modification of uniform PEG-neridronate-modified magnetic nanoparticles determines prolonged blood circulation and biodistribution in a mouse preclinical model. V. Patsula, D. Horák, J. Kučka et al. *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 10765–10777. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47262-w>.
47. Blanco E., Shen H., Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 2015. V. 33. P. 941–951. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>.
48. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. T. R. Da Costa, E. Baldi, A. Figueiró et al. *J. Control Release*. 2018. V. 270. P. 290–303. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.015>.
49. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. J. S. Suk, Q. Xu, N. Kim et al. *PtAAdvDrugDeliv. Rev.* 2016. V. 99. P. 28–51. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.012>.
50. Mostaghassi E., Zarepour A., Zarrabi A. Folic acid armed Fe₃O₄-HPG nanoparticles as a safe nano vehicle for biomedical theranostics. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 2018. V. 82. P. 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2017.11.004>.
51. Assessment of novel core-shell Fe₃O₄@poly l-DOPA nanoparticles for targeted Taxol® delivery to breast tumor in a mouse model. H. Hashemi-Moghaddam, S. Zavareh, E. M. Gazi, M. Jamili. *Mater. Sci. Eng. C*. 2018. V. 93. P. 1036–1043. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.09.005>.
52. Wu C. Y., Chen Y. C. Riboflavin immobilized Fe₃O₄ magnetic nanoparticles carried with n-butylidene-naphthalide as targeting-based anticancer agents. *Art Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019. V. 47. P. 210–220. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1548473>.
53. Theranostic nanosystems for targeted cancer therapy. H. Kang, S. Hu, M. H. Cho et al. *Nano Today*. 2018. V. 23. P. 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2018.11.001>.
54. Block copolymer conjugated Au-coated Fe₃O₄ nanoparticles as vectors for enhancing colloidal stability and cellular uptake. J. Li, S. Zou, J. Gao et al. *J. Nanobiotechnol.* 2017. V. 15. P. 56–67. <https://doi.org/10.1186/s12951-017-0290-5>.
55. Giant magnetoresistance-based biosensor for detection of influenza A virus. V. D. Krishna, K. Wu, A. M. Perez, J.-P. Wang. *Front. Microbiol.* 2016. V. 7. P. 400. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00400>.
56. Zamani Kouhpanji M. R., Stadle B. J. H. A guideline for effectively synthesizing and characterizing magnetic nanoparticles for advancing nanobiotechnology: a review. *Sensors (Basel)*. 2020. V. 20 (9). P. 2554. <https://doi.org/10.3390/s20092554>.
57. Colloidal stability of iron oxide nanoparticles with multivalent polymer surfactants. Y. W. Choi, H. Lee, Y. Song, D. J. Sohn. *Colloid Interface Sci.* 2015. V. 443. P. 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.11.068>.
58. Cytotoxicity of organic surface coating agents used for nanoparticles synthesis and stability. Y. Zhang, B. Newton, E. Lewis et al. *Toxicol. Vitro*. 2015. V. 29. P. 762–768. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.01.017>.
59. Magnetic fluids' stability improved by oleic acid bilayer-coated structure via one-pot synthesis. M. Chen, H. Shen, X. Li et al. *Chem. Pap.* 2016. V. 70. P. 1642–1648. <https://doi.org/10.1515/chempap-2016-0096>.
60. Biocompatible Colloidal Suspensions Based on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Toxicological Profile. D. E. Coricovac, E. A. Moacă, I. Pinzaru et al. *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. P. 154–172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00154>.
61. A facile solvothermal synthesis of octahedral Fe₃O₄ nanoparticles. F. Ooi, J. S. Du Chene, J. Qiu et al. *Small*. 2015. V. 11. P. 2649–2653. <https://doi.org/10.1002/smll.201401954>.
62. Microemulsion synthesis of iron core/iron oxide shell magnetic nanoparticles and their physico-chemical properties. K. Kekalo, K. Koo, E. Zeitchick, I. Baker. *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* 2012. V. 1416. P. 1–11. <https://doi.org/10.1557/opl.2012.736>.
63. Preparation, characterization and utilization of coreshell super paramagnetic iron oxide nanoparticles for curcumin delivery. C. Justin, A. V. Samrot, D. P. Sruthi et al. *PLoS ONE*. 2018. V. 13. P. e0200440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200440>.
64. Luchini A., Vitiello G. Understanding the nano-bio interfaces: lipid-coatings for inorganic nanoparticles as promising strategy for biomedical applications. *Front. Chem.* 2019. V. 7. P. 343–359. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00343>.
65. Biocompatibility and therapeutic evaluation of magnetic liposomes designed for self-controlled cancer hyperthermia and chemotherapy. M. Gogoi, M. K. Jaiswal, H. Dev Sarma et al. *Integr. Biol.* 2017. V. 9. P. 555–565. <https://doi.org/10.1039/C6IB00234J>.

66. Lipid-coated iron oxide nanoparticles for dual-modal imaging of hepatocellular carcinoma. J. Liang, X. Zhang, Y. Miao et al. *Int. J. Nanomed.* 2017. V. 12. P. 2033–2044. <https://doi.org/10.2147/IJN.S128525>.
67. Structure and optical properties of Fe₃O₄ nanoparticles synthesized by co-precipitation method with different organic modifiers. A. Radoń, A. Drygała, L. Hawelek, D. Łukowiec. *Mater. Charact.* 2017. V. 131. P. 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.matchar.2017.06.034>.
68. A comprehensive study on the synthesis and paramagnetic properties of PEG-coated Fe₃O₄ nanoparticles. J. Yang, P. Zou, L. Yang et al. *Appl. Surf. Sci.* 2014. V. 303. P. 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.03.018>.
69. Reducing oxygen inhibition by Fe₃O₄@PEI nanoparticles co-initiator. T. Ping, Q. Wang, Y. Zhou, J. Nie. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* 2019. V. 373. P. 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.12.033>.
70. Synthesis and characterization of dextran-coated iron oxide nanoparticles. A. M. Predescu, E. Matei, A. C. Berbecaru et al. *R. Soc. Open Sci.* 2018. V. 5. P. 171525–171536. <https://doi.org/10.1098/rsos.171525>.
71. Cetuximab and Doxorubicin loaded dextran-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as novel targeted nanocarriers for non-small cell lung cancer. Q. Zhang, Q. Liu, M. Du et al. *J. Magn. Magn. Mater.* 2019. V. 481. P. 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2019.01.021>.
72. Lotfi S., Bahari A., Mahjoub S. *In vitro* biological evaluations of Fe₃O₄ compared with core-shell structures of chitosan-coated Fe₃O₄ and polyacrylic acid-coated Fe₃O₄ nanoparticles. *Res. Chem. Intermed.* 2019. V. 45. P. 3497–3512. <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03804-5>.
73. PEGylation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles with self-organizing polyacrylate-PEG brushes for contrast enhancement in MRI diagnosis. E. Illés, M. Szekeres, I. Y. Tóth et al. *Nanomaterials*. 2018. V. 8. P. 776. <https://doi.org/10.3390/nano8100776>.
74. Biocompatibility study of magnetite nanoparticles synthesized using a green method. M. Temelie, R. C. Popescu, D. Cocioaba et al. *Rom. J. Phys.* 2018. V. 63. P. 703–716. URL: https://rjp.nipne.ro/2018_63_7-8/RomJPhys.63.703.pdf.
75. Antimicrobial nanostructured bioactive coating based on Fe₃O₄ and patchouli oil for wound dressing. M. Rădulescu, E. Andronescu, A. M. Holban et al. *Metals*. 2016. V. 6. P. 103. <https://doi.org/10.3390/met605103>.
76. The effects of nanoencapsulated curcumin-Fe₃O₄ on proliferation and hTERT gene expression in lung cancer cells. H. Sadeghzadeh, Y. Pilehvar-Soltanahmadi, A. Akbarzadeh et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. V. 17. P. 1363–1373. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170213115756>.
77. Eco-friendly synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles: evaluation of their catalytic activity in methylene blue degradation by kinetic adsorption models. A. J. Ruiz-Baltazar, S. Y. Reyes-López, M. L. Mondragón-Sánchez et al. *Res. Phys.* 2019. V. 12. P. 989–995. <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2018.12.037>.
78. Folic acid-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for tumor-targeting MR imaging. L. Li, F. Gao, W. Jiang et al. *Drug Deliv.* 2016. V. 23. P. 1726–1733. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1006404>.
79. Fabrication and cytotoxicity of gemcitabine-functionalized magnetite nanoparticles. R. C. Popescu, E. Andronescu, B. S. Vasile et al. *Molecules*. 2017. V. 22. P. 1080. <https://doi.org/10.3390/molecules22071080>.
80. A multi-controlled drug delivery system based on magnetic mesoporous Fe₃O₄ nanoparticles and a phase change material for cancer thermo-chemotherapy. Q. Zhang, J. Liu, K. Yuan et al. *Nanotechnology*. 2017. V. 28. P. 405101–405131. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aa883f>.
81. Nanocarriers of Fe₃O₄ as a novel method for delivery of the antineoplastic agent doxorubicin into HeLa cells *in vitro*. K. Xia, Y. Lyu, W. Yuan et al. *Front. Oncol.* 2019. V. 9. P. 250–257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00250>.
82. Enhanced photodynamic anticancer activities of multifunctional magnetic nanoparticles (Fe₃O₄) conjugated with chlorin e6 and folic acid in prostate and breast cancer cells. K. H. Choi, K. C. Nam, G. Cho et al. *Nanomaterials*. 2018. V. 8. P. 722. <https://doi.org/10.3390/nano8090722>.
83. Shivani Thoidingjam S., Tiku A. B. Therapeutic efficacy of Phyllanthus emblica-coated iron oxide nanoparticles in A549 lung cancer cell line. *Nanomedicine*. 2019. V. 14. P. 2355–2371. <https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0111>.
84. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of an ampicillin-conjugated magnetic nanoantibiotic for medical applications. S. Hussein-Al-Ali, M. E. El Zowalaty, M. Z. Hussein et al. *Int. J. Nanomedicine*. 2014. V. 9. P. 3801–3814. <https://doi.org/10.2147/IJN.S61143>.
85. Preparation of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles coated with gallic acid for drug delivery. D. Dorniani, M. Z. Hussein, A. U. Kura et al. *Int. J. Nanomed.* 2012. V. 7. P. 5745–5756. <https://doi.org/10.2147/IJN.S35746>.
86. Preparation of pH-sensitive Fe₃O₄@C/carboxymethyl cellulose/chitosan composite beads for diclofenac sodium delivery. X. Sun, J. Shen, D. Yu, X. Ouyang. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. V. 127. P. 594–605. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.191>.

87. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. S. Laurent, A. A. Saei, S. Behzadi et al. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014. V. 11 (9). P. 1449–1470. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.924501>.
88. Assessing the *in vitro* and *in vivo* toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. M. Mahmoudi, H. Hofmann, B. Rothen-Rutishauser, A. Petri-Fink. *Chem. Rev.* 2012. V. 112 (4). P. 2323–2338. <https://doi.org/10.1021/cr2002596>.
89. Toxicity of nanomaterials. S. Sharifi, S. Behzadi, S. Laurent et al. *Chem. Soc. Rev.* 2012. V. 41. P. 2323–2343. <https://doi.org/10.1039/C1CS15188F>.
90. Venditto V. J., Szoka F. C. J. Cancer nanomedicines: so many papers and so few drugs! *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013. V. 65 (1). P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.038>.
91. Revia R. A., Zhang M. Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: recent advances. *Mater. Today (Kidlington)*. 2016. V. 19 (3). P. 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.08.022>.

О. М. Важнича, О. В. Семака, Н. О. Власенко, Н. М. Дев'яткіна
Функціоналізація та особливості біомедичного застосування наночастинок магнетиту

Наночастинки (НЧ) магнетиту привертають увагу дослідників завдяки таким властивостям, як біосумісність, біодеградація, магнітна поведінка та наявність заліза. Окремі з них вже дозволені до клінічного застосування для діагностики, лікування раку шляхом гіпертермії або боротьби з дефіцитом заліза. Використання НЧ у медицині визначається процесами на біоінтерфейсі, тому модифікація поверхні НЧ шляхом функціоналізації є дуже важливою.

Мета дослідження – проаналізувати дані літератури стосовно впливу модифікації поверхні НЧ магнетиту на особливості біомедичного застосування одержаних наноструктур.

Було проведено пошук джерел літератури в базах даних PubMed і Google Scholar за останні 10 років. Критеріями включення були огляди та оригінальні статті, присвячені доклінічним дослідженням. Для остаточного аналізу було відібрано 80 джерел, які увійшли до основної частини огляду.

Суворий контроль фізичних і хімічних властивостей НЧ магнетиту в більшості випадків може забезпечити відповідність наносистеми вимогам, для яких вона була розроблена. Однак НЧ магнетиту властива швидка агрегація, реакційна здатність, висока поверхнева енергія, що може змінити їхні властивості. Щоб запобігти цим явищам, застосовується функціоналізація поверхні. Поверхневе сполучення НЧ магнетиту з металами застосовують для покращання біосумісності та індукції інертного характеру кінцевої наноструктури. Описані покриті золотом, платиною та сріблом магнітні НЧ для діагностики та лікування пухлин, стимуляції регенерації, протимікробної дії. Серед оксидів покриття кремнеземом найчастіше використовується для модифікації поверхні магнітних НЧ. Це визначається зменшенням агрегації, покращанням стабільності та біосумісності отриманих НЧ, здатністю до завантаження великої кількості молекул лікарської речовини та їхньої контрольованої доставки. Велике значення для біології та медицини має функціоналізація НЧ магнетиту вуглецем та його сполуками. Вона здійснюється з метою покращання стабільності, біосумісності та взаємодії з біологічними бар'єрами. У разі контрольованої доставки лікарських речовин органічні сполуки і, особливо, полімери є найкращими покривними матеріалами, що забезпечують велику кількість доступних груп для кон'югації інших молекул, якими бувають протипухлинні засоби, антибіотики, антиоксиданти, протизапальні препарати. Основною ідеєю функціоналізації полімером НЧ магнетиту є збільшення стабільності. Чим довший полімерний ланцюг, тим більша стабільність НЧ. Кон'югація НЧ магнетиту з фітохімічними речовинами дозволяє забезпечити їм додаткові терапевтичні властивості (протимікробні, протипухлинні).

Отже, досягнення науки сприяють створенню НЧ магнетиту з чіткими структурними характеристиками, а функціоналізація поверхні забезпечує ефективність їхнього біомедичного застосування. Розробка вдосконалених методів біоінтерфейсного покриття є визначальною проблемою клінічного використання НЧ магнетиту. Рациональний підхід до конструювання функціоналізованих НЧ магнетиту та оцінка їхньої безпечності в недалекому майбутньому можуть розширити практичне застосування цих наноструктур за рахунок адресної доставки ліків, тканинної інженерії, регенеративної медицини, впровадження біосенсів.

Ключові слова: наночастинок магнетиту, функціоналізація, модифікація поверхні, біомедичне застосування

Е. М. Важничая, А. В. Семака, Н. А. Власенко, Н. Н. Девяткина
Функционализация и особенности биомедицинского применения наночастиц магнетита

Наночастицы (НЧ) магнетита привлекают внимание исследователей благодаря таким свойствам, как биосовместимость, биодеградация, магнитное поведение и наличие железа. Некоторые из них уже разрешены к клиническому применению для диагностики, лечения рака путем гипертермии

или борьбы с дефицитом железа. Использование НЧ в медицине определяется процессами на биоинтерфейсе, поэтому модификация поверхности НЧ путем функционализации очень важна.

Цель исследования – проанализировать данные литературы о влиянии модификации поверхности НЧ магнетита на особенности биомедицинского применения полученных наноструктур.

Был произведен поиск источников литературы в базах данных PubMed и Google Scholar за последние 10 лет. Критериями включения были обзоры и оригинальные статьи, посвященные доклиническим исследованиям. Для окончательного анализа было отобрано 80 источников, вошедших в основную часть обзора.

Строгий контроль физических и химических свойств НЧ магнетита в большинстве случаев может обеспечить соответствие наносистемы требованиям, для которых она была разработана. Однако НЧ магнетита свойственна быстрая агрегация, реакционная способность, высокая поверхностная энергия, что может изменить их свойства. Чтобы предотвратить эти явления, применяется функционализация поверхности. Поверхностное соединение НЧ магнетита с металлами применяют для улучшения биосовместимости и индукции инертного характера конечной наноструктуры. Описаны покрытые золотом, платиной и серебром магнитные НЧ для диагностики и лечения опухолей, стимуляции регенерации, противомикробного действия. Среди оксидов покрытие кремнеземом чаще всего используется для модификации поверхности магнитных НЧ. Это определяется уменьшением агрегации, улучшением стабильности и биосовместимости полученных НЧ, способностью к загрузке большого количества молекул лекарственного вещества и их контролируемой доставке. Большее значение для биологии и медицины имеет функционализация НЧ магнетита углеродом и его соединениями. Она осуществляется с целью улучшения стабильности, биосовместимости и взаимодействия с биологическими барьерами. В случае контролируемой доставки лекарственных веществ органические соединения и, особенно, полимеры являются лучшими покровными материалами, обеспечивающими большое количество доступных групп для конъюгации других молекул, которыми бывают противоопухолевые средства, антибиотики, антиоксиданты, противовоспалительные препараты. Основной идеей функционализации полимером НЧ магнетита является увеличение стабильности. Чем длиннее полимерная цепь, тем больше стабильность НЧ. Конъюгация НЧ магнетита с фитохимическими веществами способна обеспечить дополнительные терапевтические свойства (противомикробные, противоопухолевые).

Таким образом, достижения науки способствуют созданию НЧ магнетита с четкими структурными характеристиками, а функционализация поверхности обеспечивает эффективность их биомедицинского применения. Разработка усовершенствованных методов биоинтерфейсного покрытия является определяющей проблемой клинического использования НЧ магнетита. Рациональный подход к конструированию функционализированных НЧ магнетита и оценка их безопасности в недалеком будущем могут расширить практическое применение этих наноструктур за счет адресной доставки лекарств, тканевой инженерии, регенеративной медицины, внедрения биосенсоров.

Ключевые слова: наночастицы магнетита, функционализация, модификация поверхности, биомедицинское применение

E. M. Vazhnichaya, O. V. Semaka, N. O. Vlasenko, N. M. Deviatkina
Functionalization and peculiarities of biomedical application of magnetite nanoparticles

Magnetite nanoparticles (NPs) attract an attention of researchers due to their properties such as biocompatibility, biodegradation, magnetic behavior, and the presence of iron. Some of them are already approved for clinical use for diagnosis, treatment of cancer by hyperthermia, or therapy of iron deficiency. The use of NPs in medicine is determined by the processes at the biointerface, so modification of the NPs surface by functionalization is very important.

The aim of the study is to analyze the literature data regarding the effect of surface modification of magnetite NPs on the features of their biomedical application.

Literature sources were searched in PubMed and Google Scholar databases for the last 10 years. Inclusion criteria were reviews and original articles on preclinical studies. For the final analysis, 80 sources were selected, which were included in the main part of the review.

Strict control of the physical and chemical properties of magnetite NPs can in most cases ensure the ability of a nanosystem to meet the requirements for which it was designed. However, magnetite NPs are characterized by rapid aggregation, reactivity, high surface energy, and a tendency to oxidize, which can change their properties. To prevent these phenomena, functionalization of the surface is applied. Surface bonding of magnetite NPs with metals is used to improve biocompatibility and induce the inert nature of the final nanostructure. Magnetic NPs coated with gold, platinum, and silver are described for the diagnosis and treatment of tumors, stimulation of regeneration, and antimicrobial action. Among oxides, silica coating is one of the most used approaches to modifying the surface of magnetic NPs. This is determined by a decrease in aggregation, an improvement in the stability and biocompatibility of NPs, the ability to be loaded by a large amount of medicinal substance molecules and their controlled delivery. The magnetite NPs functionalization by carbon and its compounds is of great importance for biology and medicine. It is carried out with the aim of improving stability, biocompatibility, and interaction with biological

barriers. In the case of controlled drug delivery, organic compounds and especially polymers are the best coating materials, providing many available groups for conjugation with other molecules, which are anticancer agents, antibiotics, antioxidants, anti-inflammatory drugs. The main idea behind the functionalization of magnetite NPs with polymer is to increase stability. The longer the polymer chain, the higher the NPs stability. The conjugation of magnetite NPs with phytochemicals can provide them with additional therapeutic properties (antimicrobial, antitumor).

Thus, the achievements of science contribute to the creation of magnetite NPs with clear structural characteristics, and the functionalization of the surface ensures the effectiveness of their biomedical application. The development of improved methods of biointerface coating is a key problem in the clinical use of magnetite NPs. The rational approach to the design of the functionalized magnetite NPs and their safety assessment in the near future can expand the practical use of these nanostructures due to drugs targeted delivery, tissue engineering, regenerative medicine, and the introduction of biosensors.

Key words: magnetite nanoparticles, functionalization, surface modification, biomedical application

Конфлікт інтересів відсутній.

ORCID ID авторів:

Важнича О. М. – ORCID ID 0000 0002 5022 2352;

Семака О. В. – ORCID ID 0000 0001 6428 280X;

Власенко Н. О. – ORCID ID 0000 0003 2159 5229;

Дев'яткіна Н. М. – ORCID ID 0000 0003 0137 2124.

Надійшла: 31 березня 2022 р.

Прийнята до друку: 14 квітня 2022 р.

Контактна особа: Важнича Олена Митрофанівна, доктор медичних наук, професор, кафедра експериментальної та клінічної фармакології, Полтавський державний медичний університет, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011. Тел.: + 38 0 66 634 72 73. Електронна пошта: vazhnychaya@ukr.net