

# Магнитные наночастицы, получаемые электроимпульсным методом, их физико-химические свойства и взаимодействие с доксорубицином и плазмой крови

А. И. Галанов, Т. А. Юрмазова, В. А. Митькина,  
Г. Г. Савельев, Н. А. Яворовский, Г. Л. Лобанова

---

Методом импульсного электродиспергирования железных гранул в воде, этиловом спирте, растворе фосфорной кислоты и гексане получены магнитные композиционные наноразмерные порошки. Исследованы их фазовый состав, дисперсность, магнитная восприимчивость и адсорбционно-десорбционные свойства по отношению к противоопухолевому веществу доксорубицину. Показано, что образец, полученный в гексане, обладает наибольшей адсорбционной емкостью по доксорубицину. Установлено, что доксорубицин сорбируется с образованием прочного химического соединения. Порошок, полученный в гексане, растворяется в плазме человеческой крови и растворах аминокислот: время возможного вывода его из организма не превышает 10 суток.

**Ключевые слова:** магнитоуправляемые наночастицы, электроискровое диспергирование, адсорбция, растворение, доксорубицин.

---

The method of electropulsed dispersion of iron charge particles in water, ethyl alcohol, phosphoric acid solution and hexane has been applied to produce composite magnetic nanosized powders. Their phase composition, dispersity, magnetic susceptibility, and adsorption-desorption properties towards anti-tumor remedy doxorubicin have been studied. It has been shown that the powder obtained in hexane has the highest adsorption capacity towards doxorubicin. Sorption of doxorubicin results in the formation of stable chemical compound. The powder, obtained in hexane, can be dissolved in human blood plasma and of aminoacid solutions: possible time of iron elimination from human organism is smaller than 10 days.

**Key words:** ferreed nanoparticles, spark dispersion, adsorption, resolution, doxorubicin.

---

## Введение

В настоящее время многократно возрос интерес к разработке и совершенствованию методов получения магнитных наночастиц на основе железа как перспективных носителей для адресной доставки лекарственных препаратов в химиотерапии онкологических заболеваний [1 – 4]. При разработке технологии адресной доставки лекарств необходимо учитывать несколько основных проблем. Во-первых, размеры частиц-носителей должны быть менее 1 мкм [5, 6]. Во-вторых, необходимо создание систем, обеспечивающих высокую сорбционную емкость по химиопрепарату с одновременно высокой прочно-

стью закрепления его на поверхности частиц. И, в-третьих, необходима возможность биотрансформации (растворения) частиц носителя после окончания лечебного действия. Если первая проблема хорошо решается современными методами получения наночастиц (золь-гель, плазменные, электрохимические и др. процессы), то для решения второй задачи требуется модификация поверхности [2, 3, 7], которая может как затруднять, так и облегчать процессы растворения и вывода частиц из организма.

В связи с этим, актуальной задачей является разработка новых, желательна одностадийных, методов получения магнитных систем с требуемыми адсорбционными характеристиками и соответствующей

возможностью вывода носителей в течение 10 – 15 суток за счет растворения, а также изучение адсорбционно-десорбционных процессов с участием лекарственных препаратов, протекающих на поверхности этих систем.

В последнее время активно развивается метод электроимпульсного диспергирования металлов (эрозии) в жидких средах [8 – 10]. Механизм эрозии в условиях импульсного электрического разряда состоит из двух процессов: плавление материала металлических гранул и электродов при наложении импульсов напряжения с последующим выбросом материала в виде капель расплавленного металла с исходной температурой около 2200 К [11] и испарение материалов среды и электродов с образованием плазмы. Далее происходит поверхностное взаимодействие расплавленного металла с жидкой средой и ее компонентами при быстром охлаждении частиц (скорость охлаждения  $10^9$  К/с). Результатом такого взаимодействия после окончания процесса могут быть частицы, состоящие из металлического ядра, закрытого пленкой продуктов взаимодействия металла и дисперсионной среды. Действие плазмы приводит к атомизации среды с последующей рекомбинацией и образованием продуктов разложения, которые взаимодействуют с продуктами первого процесса, образуя высокодисперсный композиционный материал. Варьируя природу жидкой дисперсионной среды можно влиять на состав и свойства получаемых наночастиц [9, 10]. Использование коротких электрических импульсов (< 20 мкс) способствует получению мелких (нанометровых) частиц [8 – 10]. Таким образом, протекание процесса в сильнонеравновесных условиях приводит к получению нанокомпозиатов с высокой объемной и поверхностной дефектностью структуры и, как следствие этого, высокой адсорбционной ёмкостью и активностью.

Цель работы — получение новых композиционных материалов на основе железа методом импульсной электрической эрозии в жидких средах, изучение их состава и физико-химических свойств, исследование процессов адсорбции и десорбции лекарственного вещества (доксорибуцина (ДР)), а также процессов растворения полученных наночастиц в модельных биологических системах.

#### Объекты и методы исследований

Образцы магнитных композиционных носителей были получены методом электроискрового диспергирования металлических гранул в жидких средах. Методика импульсного диспергирования, схема

установки, геометрия реактора подробно описаны в работах [9, 10]. Среда диспергирования: дистиллированная вода (образец А), 95% раствор этилового спирта (образец В), 10% раствор фосфорной кислоты (образец С) и в гексан (образец D). Все образцы получены при одинаковых электрофизических условиях: энергия импульса — 0,5 – 1 Дж, подаваемое напряжение — 500 В, частота следования импульсов — 400 Гц, продолжительность импульса — 15 мкс. Вместо гранул использовали обломки стружек стали марки Ст3 следующего состава (в масс. %): С — 0,14 – 0,22 %, Si — 0,15 – 0,3 %, Mn — 0,4 – 0,65 % и прочие примеси (Ni, S, P, Cr, Cu, N — 1%). Стружки были предварительно очищены действием разбавленной соляной кислоты. Процесс проводили в полимерном стакане ёмкостью 2 л, в который наливали 1 л дисперсионной жидкости и насыпали слой стружек 30 мм и массой 200 г. Исходная температура дисперсионных жидкостей составляла 20°C. В ходе эксперимента (20 мин) температура дисперсионной среды повышалась до 40 °C за 10 мин и затем слабо росла до 50 – 55 °C в течение 10 мин. В результате электроэрозии получалась суспензия, которую центрифугировали для получения порошков, осадки высушивали при 60 °C и прокаливали при 200°C.

Фазовый состав образцов изучен методом рентгено-фазового анализа (РФА) с использованием дифрактометра Shimadzu XRD-6000 с  $\text{Cu } K_\alpha$ -излучением. Из полученных дифрактограмм, кроме фазового состава, определены размеры областей когерентного рассеяния (ОКР) и внутренние упругие напряжения ( $\Delta d/d$ ). Дополнительные сведения о фазовом составе образцов, их морфологии, распределении частиц по размерам получали методом просвечивающей электронной микроскопии (микроскоп ЭМ-125). Удельные поверхности образцов ( $S_{уд}$ ) определены методом тепловой десорбции азота с использованием анализатора удельной поверхности Sorbi-3М. Удельную намагниченность образца (М) определяли при изменении магнитного поля в диапазоне от 0 до 10 кЭ с использованием импульсной методики измерения.

В качестве противоопухолевого лекарственного вещества был выбран ДР (Доксорибуцин-TEVA, Pharmaceutical Industries Ltd., Нидерланды) — препарат, широко используемый в современной химиотерапии онкологических заболеваний [2, 3]. При изучении адсорбционных свойств использовали статический метод сорбции из растворов. Адсорбцию проводили при 20°C в течение 48 ч. Исходную и равновесную концентрации ДР определяли фотометрически на спектрофотометре Apel 3М при длине

волны 490 нм. По результатам исследований были получены изотермы адсорбции и определена максимальная сорбционная емкость ( $A_{\infty}$ ) образцов по ДР. Для определения возможного характера поверхностного взаимодействия препарата и носителя были получены инфракрасные (ИК) спектры диффузного отражения индивидуального ДР, исходных образцов носителей и образцов с адсорбированным ДР. Спектры были получены с использованием ИК-спектрометра Nicolet 5700 в диапазоне 400–4000  $\text{см}^{-1}$ .

Для определения прочности адсорбционного поверхностного комплекса были проведены эксперименты по десорбции ДР. Для этого 100 мг высушенных образцов с адсорбированным ДР помещали в 50 мл стандартных растворов фосфатного буфера с  $\text{pH} = 7,4$  и в гипертонический раствор (0,9 %) хлорида натрия. Полученные суспензии термостатировали при 37–60 °С в течение 5 суток. При этом, с периодичностью 2–3 часа, проводили фотометрическое определение ДР в растворе.

Для исследования закономерностей растворения (биотрансформирования) нанопорошка (и, следовательно, определения возможного времени вывода железа из организма) в качестве растворителей, кроме физиологического раствора и фосфатного буфера, использовали раствор аминокислот (торговая марка Аминоплазмаль Е, производитель Б. Браун Мельзунген АГ, Германия) и плазму человеческой крови. В состав плазмы крови входят: 7–8 % белков (альбумин,  $\alpha$ -,  $\rho$ - и  $\gamma$ -глобулины, фибриноген, их комплексы с липидами и углеводами) и 0,9 % — неорганические соли натрия магния и т.д. [12]. Аминоплазмаль Е, согласно паспортным данным на препарат, содержит до 30 % различных аминокислот, около 18 % неорганических соединений и не содержит белковых молекул. При исследовании процессов биотрансформации брали навеску порошка 100 мг,

диспергировали в 50 мл раствора и проводили термостатирование при 37 °С в течение 1–5 суток в открытых колбах, с периодическим перемешиванием. При этом с периодичностью 2–3 часа, после центрифугирования в течение 10 мин при 8000 об./мин, определяли суммарное содержание соединений железа в растворителях фотометрически, с сульфосалициловой кислотой по стандартной методике [13]. Степень растворения рассчитывали как отношение количества железа, перешедшего в раствор, к содержанию железа в составе порошка.

## Результаты и их обсуждение

### Состав и морфология образцов

Как видно из результатов РФА (таблица), образцы, полученные в водных растворах, а также в спирте, по фазовому составу аналогичны друг другу. Отличия наблюдали только в количественном соотношении фаз. Для образца D характерно образование фаз FeC и  $\text{Fe}_3\text{C}$ . Дополнительно к фазам, определенных методом РФА, в образцах В и D дифракцией электронов определены: для образца В — карбонат и гидрокарбонат железа, а для образца D — оксиды двух- и трехвалентного железа, а также фаза гексагонального графита — они, вероятно, находятся на поверхности частиц и составляют малую долю образца. По-видимому, образование поверхностных оксидов происходит при прокаливании образца D на воздухе, а появление фазы графита свидетельствует о реакции пиролиза гексана в ходе электроискрового диспергирования. Последнее подтверждается данными ИК-спектроскопии. Так, для образца D, высушенного при 60 °С, не наблюдается полос, ответственных за наличие каких-либо функциональных групп (рис. 1), что свидетельствует об отсутствии процессов окисления фаз металлического железа и

Таблица

Состав и свойства электроэрозионных порошков

| Образец<br>(среда) | Фазовый состав          |                   |         |                  | $S_s$ ( $S_T$ ),<br>$\text{м}^2/\text{г}$ | $M$ , э.е.м./г<br>(при $H = 5$ кЭ) | $A_{\infty}$ , мкмоль/г<br>(молек./ $\text{м}^2$ ) |
|--------------------|-------------------------|-------------------|---------|------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                    | Фаза                    | Содержание, об. % | ОКР, нм | $\Delta d/d, \%$ |                                           |                                    |                                                    |
| А (вода)           | $\alpha$ -Fe            | 16,9              | 140     | 0,04             | 50,7 (57,6)                               | 98,28                              | 15,0 ( $1,8 \cdot 10^{17}$ )                       |
|                    | $\text{Fe}_3\text{O}_4$ | 66,7              | 23      | 0,18             |                                           |                                    |                                                    |
|                    | FeOOH                   | 16,4              | 13      | 0,12             |                                           |                                    |                                                    |
| В (спирт)          | $\alpha$ -Fe            | 29,3              | 60      | 0,08             | 19,5 (69,6)                               | 43,54                              | 31,1 ( $9,5 \cdot 10^{17}$ )                       |
|                    | $\text{Fe}_3\text{O}_4$ | 58,1              | 16      | 0,13             |                                           |                                    |                                                    |
|                    | FeOOH                   | 12,6              | 10      | 0,6              |                                           |                                    |                                                    |
| С (фосф.к.)        | $\alpha$ -Fe            | 42                | 120     | 0,1              | 38,5 (58,4)                               | 19,54                              | 38,2 ( $6,0 \cdot 10^{17}$ )                       |
|                    | $\text{Fe}_3\text{O}_4$ | 41,2              | 14      | 0,14             |                                           |                                    |                                                    |
|                    | FeOOH                   | 16,5              | 14      | 0,75             |                                           |                                    |                                                    |
| D (гексан)         | $\alpha$ -Fe            | 33                | 60      | 0,58             | 55,2 (55,7)                               | 83,28                              | 81,0 ( $8,8 \cdot 10^{17}$ )                       |
|                    | FeC                     | 9,6               | 20      | 0,18             |                                           |                                    |                                                    |
|                    | $\text{Fe}_3\text{C}$   | 54,3              | 9       | 0,71             |                                           |                                    |                                                    |

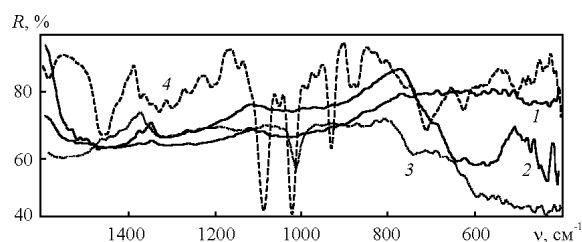


Рис. 1. ИК-спектры: 1 — образца D, высушенного при 60°C, 2 — образца D, высушенного при 200°C, 3 — образца D, с адсорбированным доксорубицином при 60°C, 4 — ДР.

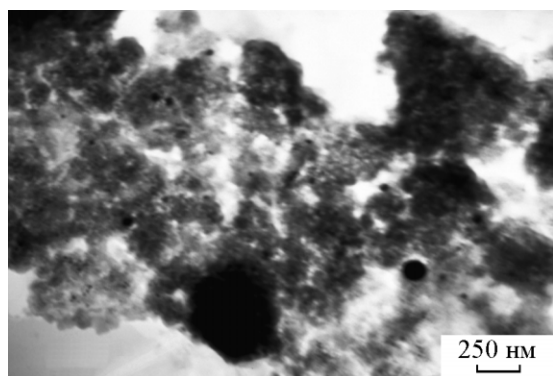


Рис. 2. Электронная микрофотография образца D.

карбидов вероятно за счет блокировки поверхности графитовой пленкой. При прогреве образца при 200 °С происходит образование поверхностных оксидов и оксигидроксидов (рис. 1), свидетельствующее о вскрытии поверхностной углеродной пленки. Для образца С характерно образование поверхностных фосфатов железа, которые определяются ИК-спектроскопией — по наличию в спектре широкой полосы поглощения с максимумом 1066 см<sup>-1</sup>, характерной для фосфатов [14, 15].

Морфология образцов, определенная электронномикроскопически, в целом схожа для всех образцов: наблюдаются в различных пропорциях первичные сферические частицы α-Fe с распределением размеров от 10 до 140 нм; в целом частицы сильно агрегированы (рис. 2), но при ультразвуковом диспергировании образцов в различных растворах агрегаты легко разрушаются, образуя устойчивые суспензии.

По данным [5, 6, 16] частицы с размерами менее 1 мкм могут безопасно вводиться в организм, и преодолевать гематоэнцефалический барьер в районе опухоли, так как капилляры, снабжающие эти области кровью, сильно перфорированы [16].

Приведённые в таблице данные относятся к порошкам, которые после высушивания при 200°C

хранили на воздухе в течение 10 дней. В свежеполученных (срок хранения не более 2 ч) и не высушенных образцах А содержание металлического железа около 90 %, то есть этот образец наиболее быстро окисляется на воздухе, покрываясь оксидами и гидроксидами. Для других образцов значительного изменения состава при хранении не происходило, что свидетельствует об их высокой устойчивости к процессам окисления.

### Физико-химические свойства образцов и адсорбция ДР

По своим магнитным свойствам синтезированные порошки — типичные мягкие ферромагнетики, что соответствует результатам исследования фазового состава образцов. Высокое значение величины удельной намагниченности (таблица) позволяет сделать вывод о возможности использования образцов в качестве магнитоуправляемой системы при небольших напряженностях внешнего магнитного поля и для других систем [2 – 4].

Приведённые в таблице величины внутренних упругих напряжений ( $\Delta d/d$ ) в среднем наибольшие для образца D, а в остальных образцах — для фазы FeOOH, что свидетельствует об их большей дефектности и реакционной способности.

В таблице приведено, наряду с экспериментально измеренной удельной поверхностью ( $S_s$ ), её теоретическое значение ( $S_t$ ), рассчитанное как сумма границ ОКР:

$$S_t = \sum \omega_j S_{T,j},$$

где  $\omega_j$  — весовая доля фазы  $j$ . При этом, в соответствии с данными электронной микроскопии, ОКР принимали шарообразными, так что:

$$S_{T,j} = \frac{6}{\rho_j d_j},$$

где  $\rho_j$  — удельный вес,  $d_j$  — размер ОКР.

Сравнение этих величин и величины предельной ёмкости по ДР показывает:

а) неполная доступность границ ОКР для адсорбции азота у образцов А, В и С, так как  $S_t > S_s$ ; для образца D эти величины совпадают, так что можно утверждать, что каждая частица содержит одну ОКР; почти то же относится к образцу А, у которого эти величины близки;

б) доля активных центров для адсорбции ДР наибольшая для образцов В и D, полученных в восстановительных средах.

Изотерма адсорбции ДР для образца D хорошо описывается уравнением Ленгмюра (рис. 3). Это

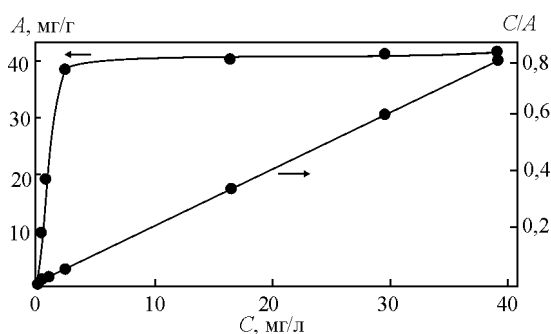


Рис. 3. Изотерма адсорбции ДР на образце D.

свидетельствует об адсорбции на энергетически однородных центрах с образованием прочных поверхностных соединений с ДР. Это подтверждается и данными ИК-спектроскопии диффузного отражения и десорбционными исследованиями. Действительно, по этим данным (рис. 1) для всех синтезированных образцов спектр ДР, адсорбированного на носителях, значительно отличается от его спектра в индивидуальном состоянии. В диапазоне частот  $1200 - 4000 \text{ см}^{-1}$  существенных изменений в спектре не наблюдается, меняются только интенсивности полос поглощения, присущих валентным колебаниям поверхностных гидроксильных или фосфатных групп. Особенно заметны изменения спектров в области  $400 - 1200 \text{ см}^{-1}$  валентных колебаний оксидов железа [15]. Причем эти изменения характерны для всех образцов (рис. 3). Поэтому можно предполагать хемосорбцию ДР с образованием поверхностных соединений на специфических центрах адсорбции, содержащихся на поверхностных оксидах железа. Но здесь необходимо отметить, что валентные колебания железо-карбидных и углеродных фаз в ИК-спектрах не проявляются, поэтому, для образца D нельзя однозначно определить, являются ли центрами адсорбции поверхностные оксиды железа — в данном случае возможно взаимодействие ДР и с углеродсодержащими центрами.

При исследовании процессов десорбции было установлено, что для образцов А, В и С концентрация ДР в как в фосфатном буферном растворе, так и в растворе хлорида натрия составляла  $0,28 - 0,45 \text{ мкмоль/л}$  при термостатировании при  $37^\circ\text{C}$  в течение  $2 - 3$  часов. С учетом максимальной сорбционной емкости это соответствует удалению с поверхности  $90 - 95\%$  ДР. Для образца D десорбция ДР в этих растворах не наблюдалась даже в условиях термостатирования при  $60^\circ\text{C}$  в течение  $2 - 3$  часов. При увеличении времени десорбции свыше  $24$  часов в спектрах видимой и УФ-области отмечается появление слабой характеристической полосы ( $490 \text{ нм}$ ) ДР, при этом содержание ДР

не превышало  $0,0015 - 0,003 \text{ мкмоль/л}$ , причем концентрация его в центрифугате не изменялась в течение  $72$  часов. Это значение концентрации соответствует десорбции  $1 - 2\%$  ДР. Здесь стоит отметить, что при временах термостатирования более  $24$  часов становится заметным процесс растворения самого носителя — степень растворения составила  $0,05 - 0,1\%$ , и процесс выделения ДР в жидкую фазу, возможно, связан не с адсорбционно-десорбционным равновесием, а с необратимыми процессами разрушения адсорбционных центров за счет частичного растворения носителя.

Вся совокупность экспериментальных данных для образца D свидетельствует об особой роли углеродной оболочки в формировании активных центров адсорбции. Особая роль углеродной фазы в формировании центров адсорбции также подтверждается экспериментами по адсорбции ДР на активированном угле. В этом случае максимальная сорбционная емкость была  $224 \text{ мкмоль/г}$  и также не наблюдали процессы десорбции препарата. Высокая прочность поверхностного соединения делает образец D перспективным для использования в химиотерапевтической практике лечения онкологических заболеваний, так как может быть исключена возможность выделения ДР вне локализации препарата.

Исследование медико-биологических свойств образца D с адсорбированным ДР показало [17], что эффективность его воздействия *in vitro* на клетки карциномы Эрлиха в  $2 - 4$  раза превышает действие индивидуального ДР. Например, при исследовании выживаемости опухолевых клеток было показано, что при действии этого препарата наблюдали максимальное количество мертвых клеток ( $85 - 92\%$ ), то есть он является цитолитиком. В то же время для индивидуальных ДР и образца D количество мертвых клеток не превышало  $10 - 17\%$ , то есть они обладают цитостатическим действием.

#### Исследование растворения образца D в модельных биологических жидкостях

Исследование трансформирования нанопорошка показало, что в  $0,9\%$  растворе хлорида натрия и фосфатном буфере растворение нанопорошка почти не происходит. Так, при термостатировании в этих растворах в течение  $4$  суток, степень растворения порошка не превышает  $0,1\%$ . Столь низкое значение растворимости и малая величина десорбции ДР в этих растворах позволяет использовать их в качестве дисперсионной среды при приготовлении композиции нанопорошка с ДР. Принципиально меняется

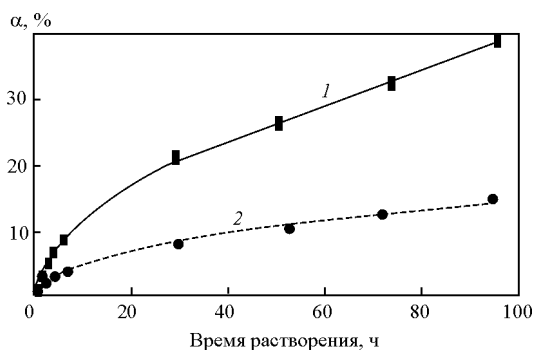


Рис. 4. Изменение степени растворения ( $\alpha$ ) нанопорошка: 1 — в человеческой плазме; 2 — в Аминоплазмале Е.

картина при растворении нанопорошка в Аминоплазмале Е и плазме крови. Так, растворимость порошка D в этих растворах составила 15 и 40 %, соответственно, за 4 суток. При этом изменялся цвет плазмы от светло-желтого до интенсивно коричневого, а Аминоплазмале Е — от бесцветного до светло-желтого.

Кинетические кривые растворения нанопорошка D в плазме крови и Аминоплазмале Е представлены на рис. 4. Как видно из представленных результатов, кинетические кривые схожи по форме. Для них можно выделить два участка: первый — с высокой, но уменьшающейся скоростью, и второй — с постоянной скоростью. Причем, скорость растворения на обоих участках в плазме крови выше, чем в Аминоплазмале. Объем используемых растворов и содержание в них аминокислот и белков позволяют утверждать, что при растворении 100 мг порошка не происходит значительного изменения содержания как белков, так и аминокислот. Поэтому изменение характера растворения наночастиц нужно связывать не с уменьшением содержания активных компонентов (белков и аминокислот), а с уменьшением массы, реакционной поверхности и структурными изменениями самих частиц.

Второй участок, соответствующий постоянной скорости растворения, можно определить, как процесс растворения твердого тела с участием постоянной поверхности, например, растворение торцевой части цилиндра или больших плоскостей пластины или растворение защищенного нерастворимой плёнкой тела через её разрывы постоянной площади [18]. Вероятно, при биотрансформации порошков происходит первоначально растворение оксигидроксидных поверхностных фаз с одновременным окислением металлического железа и карбидов кислородом и водой с образованием комплексов с аминокислотами и белками. После расходования доступного материала, на второй стадии

достигается поверхность частиц, закрытая углеродными плёнками, которые инертны к процессам растворения. За счет нарушения сплошности углеродного слоя происходит локализация процессов окисления и растворения металлического железа и карбидов с последующим удалением ионов железа комплексообразованием с молекулами белков или аминокислот.

Большая растворимость в плазме по сравнению с Аминоплазмалем Е связана с наличием в составе плазмы белков трансферина и ферритина, являющихся переносчиками двух и 4500 ионов железа, соответственно [19]. Так как проведение длительного эксперимента с плазмой крови затруднительно из-за её нестойкости, проведена линейная экстраполяция второго участка. В результате найдено экстраполированное время полного растворения нанопорошков (возможного биотрансформирования) в плазме крови, которое составило около 10 суток, что вполне приемлемо для лечения подобными препаратами [19, 20].

## Заключение

Вся совокупность свойств — размеры частиц и морфология порошков, адсорбционно-десорбционные характеристики, растворимость в биологических жидкостях — делает образец D, полученный методом электроэрозии железных гранул в гексане, наиболее перспективным для практического использования. Его применение позволяет создавать максимально возможную концентрацию лекарственного препарата в зоне лечебного воздействия, с последующим растворением и выводом из организма.

*Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры инновационной России” (ГК № П270 от 23.07.2009 г.).*

## Литература

1. Медведева Н.В., Ипатова О.М., Иванов Ю.Д., Дрожжин А.И., Арчаков А.И. Нанобиология и наномедицина. Биомедицинская химия. 2006, т. 52, № 4, с. 529 – 546.
2. Duran J.D.G., Arias J.L., Gallardo V., Delgado A.V. Magnetic Colloids as Drug Vehicles. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008, v. 97, no. 8, p. 2948 – 2983.
3. Lu J., Liong M., Zink J.I., Tamanoi F. Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs. Small. 2007, v. 3, no. 8, p. 1341 – 1346.
4. Alexiou C., Arnold W., Hulin P., Klein R., Schmidt A., Bergemann C., Parak F.G. Therapeutic Efficacy of

- Ferrofluid Bound Anticancer Agent. Magnetohydrodynamics. 2008, no. 37, p. 318 – 322.
5. Кушевская Н.Ф. Использование ферромагнитных частиц в медицинских целях. Порошковая металлургия. 1997, № 11/12, с. 116 – 120.
  6. Черкасова О.Г. Магнитные поля и магнитные лекарственные формы в медицине (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 1991, т. 25, № 5, с. 4 – 12.
  7. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Получение продуктов взаимодействия магнетита с лекарственными веществами. Химико-фармацевтический журнал. 2004, т. 38, № 3, с. 35 – 38.
  8. Berkowitz A.E., Walter J.L. Spark erosion: A method for producing rapidly quenched fine powders. J. Mater. Res., 1987, v. 2, no. 2, p. 277 – 288.
  9. Даниленко Н.Б., Галанов А.И., Корнев Я.И. и др. Применение импульсных электрических разрядов в водных растворах для получения наноматериалов и их использование для очистки воды. Нанотехника. 2006, № 4 (8), с. 81 – 91.
  10. Даниленко Н.Б., Савельев Г.Г., Яворовский Н.А., Юрмазова Т.А., Галанов А.И., Балухтин П.В. Изучение состава и кинетики образования продуктов эрозии металлической загрузки электроразрядного реактора. Журнал прикладной химии. 2005, т. 75, № 9, с. 1463 – 1468.
  11. Descoeudres A., Hollenstein C., Walder G., Perez R. Time-resolved imaging and spatially-resolved spectroscopy of electrical discharge machining plasma. J. Phys. D: Appl. Phys. 2005, v. 38, no. 22, p. 4066 – 4073.
  12. Захаров В.Б. Анатомия и физиология человека. М.: Просвещение, 2000, 288 с.
  13. Лурье Ю. Ю., Рыбникова А.И. Химический анализ производственных сточных вод. М.: Химия, 1974, 354 с.
  14. Накамото Кадзуо. ИК-спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. М.: Мир, 1991, 535 с.
  15. Болдырев А.И. ИК-спектры минералов. М.: Недра, 1976, 194 с.
  16. Jain R.K. Transport of molecules across tumor vasculature. Cancer and Metastasis Reviews. 1987, v. 6, no. 4, p. 559 – 593
  17. Галанов А.И., Юрмазова Т.А., Савельев Г.Г. и др. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. Сибирский онкологический журнал. 2008, № 3(27), с. 50 – 57.
  18. Дельмон Б. Кинетика гетерогенных реакций. М.: Мир, 1972, 556 с.
  19. Бошицкая Н.В., Иващенко Е.А., Уварова И.В., Проценко Л.С., Будилина О.В. Взаимодействие железных порошков различной дисперсности с плазмой крови. Доповіді Національної академії наук України. 2007, № 6, с. 88 – 93.
  20. Arruebo M., Galan M., Navascues N., Tellez C., Marquina C., Ricardo Ibarra M., Santamaria J. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery application. Chemical Materials. 2006, v. 18, p. 1911 – 1919.

**Галанов Андрей Иванович** — Томский политехнический университет, кандидат химических наук, докторант. Специалист в области физической химии, химии твердого тела, наноматериалов. E-mail: and-galanov@yandex.ru.

**Юрмазова Татьяна Александровна** — Томский политехнический университет, кандидат химических наук, доцент. Специалист в области физической химии, аналитической химии, наноматериалов. E-mail: yur-tatyana@yandex.ru.

**Митькина Виктория Александровна** — Томский политехнический университет, аспирант. Область научных интересов: физическая химия, аналитическая химия, наноматериалы.

**Савельев Геннадий Гаврилович** — Томский политехнический университет, доктор химических наук, профессор. Специалист в области физической химии, химии твердого тела, наноматериалов. E-mail: saveliev@mail.tomsknet.ru.

**Яворовский Николай Александрович** — НИИ Высоких напряжений Томского политехнического университета, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом. Специалист в области электрофизики, техники высоких напряжений, наноматериалов. E-mail: jahivolt@mail.tomsknet.ru.

**Лобанова Галина Леонидовна** — НИИ Высоких напряжений Томского политехнического университета, кандидат технических наук, научный сотрудник. Специалист в области физической химии, химии твердого тела, наноматериалов. E-mail: jahivolt@mail.tomsknet.ru.