

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИТОВ В ЛЕЧЕНИИ И ДИАГНОСТИКЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ

УДК 616–07–08:628.336.3

Поступила 3.05.2012 г.



О.Г. Черкасова, д.фарм.н., профессор кафедры аналитической, физической и коллоидной химии¹;
Е.Ю. Шабалкина, к.фарм.н., преподаватель кафедры аналитической, физической и коллоидной химии¹;
Ю.Я. Харитонов, д.х.н., профессор, зав. кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии²;
С.Н. Цыбусов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии²;
В.И. Коченов, д.м.н., старший научный сотрудник кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Рассмотрены новые эффективные медицинские технологии с использованием мелкодисперсных железосодержащих магнитных частиц. Показано значительное число разнообразных вариантов получения таких частиц. Независимо от способа получения мелкодисперсные железосодержащие магнитные частицы представляют собой композиты, состоящие из металлического ядра и окружающей его защитной капсулы сложного состава. Важнейшей их особенностью является возможность визуализации методами магнитно-резонансной томографии и локального нагрева высокочастотным магнитным полем для инициации механизма высвобождения лекарственных веществ.

Приведены способы влияния на характеристики получаемых мелкодисперсных железосодержащих частиц путем изменения их морфологии: размеров, формы, состава, качественных и количественных соотношений «ядро–оболочка». Отмечены нерешенные пока проблемы: адекватная оценка качества таких частиц, разработка промышленных регламентов получения мелкодисперсных магнитных железосодержащих композитов с заданными свойствами.

Ключевые слова: мелкодисперсные железосодержащие композиты, магнитные частицы.

English

The use of highly dispersed iron-bearing composites in treatment and diagnosis: advances and problems

O.G. Cherkasova, D.Pharm.Sc., Professor, the Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry¹;
E.Y. Shabalkina, PhD, Tutor, the Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry¹;
Yu.Ya. Kharitonov, D.Chem.Sc., Professor, Head of the Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry²;
S.N. Tsybusov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy²;
V.I. Kochenov, D.Med.Sc., Senior Research Worker, the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy²

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Trubetskaya St., 8, bld. 2, Moscow, Russian Federation, 119991;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

There have been considered new effective medical technologies using highly dispersed iron-bearing magnetic particles. A considerable number of versatile options of obtaining such particles has been shown. Regardless the methods for their production, highly dispersed iron-bearing magnetic particles are composites consisting of metal nucleus and surrounding protective capsule of complex mixture. Their critical characteristic is the imaging possibility using magnetic resonance tomography, local heating by high-frequency magnetic field to initiate the mechanism of drug releasing.

There have been given the methods of having an impact on the obtained highly dispersed iron-bearing particles by changing their morphology: sizes, shapes, compositions, qualitative and quantitative ration "nucleus–membrane". There have been specified yet unsolved

Для контактов: Черкасова Ольга Гавриловна, тел. моб. +7 903-152-45-89; e-mail: olgacherkasov@mail.ru

problems: adequate estimation of such particles, the development of industrial regulations to obtain highly dispersed magnetic iron-bearing composites with tailor-made properties.

Key words: highly dispersed iron-bearing composites, magnetic particles.

Использование мелкодисперсных порошков железа в медицинских целях известно давно. Медицинский препарат для перорального применения — железо восстановленное (*Ferrum reductum*, см. Государственную фармакопею СССР, X издание — ГФ-Х) получают электролизом водного раствора железа (II) сульфата в присутствии аммония хлорида при температуре 20–40°C и напряжении 1,8–2,5 В [1]. Анодом служит чистое железо, катодом — пластина мягкой стали. Необходимое условие при проведении электролиза водного раствора железа (II) сульфата — постоянство кислотности среды. Значение pH раствора должно сохраняться в интервале 3–4 единиц pH, что регулируется добавлением в электролизер разбавленного раствора серной кислоты. Железо, выделенное на катоде (толщина слоя — 4–6 мм), промывают дистиллированной водой до отрицательной реакции на сульфат- и хлорид-ионы, высушивают при температуре 50°C. Затем его измельчают в тонкий порошок и просеивают [2]. Согласно ГФ-Х препарат, полученный таким способом, содержит 99% железа. ГФ-Х допускает присутствие в *Ferrum reductum* не более 0,01% примеси тяжелых металлов. Этот лекарственный препарат принимают как противоанемическое средство в порошке, пилюлях и таблетках (0,2 г) по 0,5–1,0 г 3–4 раза в день после еды, запивая слабым раствором соляной кислоты или желудочным соком.

Описано [3] использование порошка *Ferrum reductum* при создании гемосорбентов, предназначенных для медико-биологических исследований и клинической практики. Высокодисперсный порошок железа подвергают фракционированию в потоке инертного газа со скоростью 0,02–1,0 м/с в интервале напряженности магнитного поля 10–1000 А/м для выделения определенной гранулометрической фракции (0,5–2,5 мкм). Выделенную фракцию частиц железа подвергают термической обработке при 1000–1500°C в потоке инертного газа или в потоке инертного газа, содержащего микрочастицы углерода либо оксида кремния (IV). В результате получают три типа сорбентов: железосодержащий композит без покрытия, железосодержащий композит с поверхностью, покрытой слоем углерода, и железосодержащий композит с поверхностью, покрытой силикагелем [3]. Затем поверхность полученных сорбентов дополнительно покрывают желатином или декстраном для снижения травматизации форменных элементов крови. Для уничтожения патогенной микрофлоры, ретровирусов и удаления антигенов проводят модификацию поверхности полученных сорбентов: покрывают лекарственными препаратами и антителами путем физической сорбции в физиологическом растворе при 40°C. В работе [3] показано, что полученные сорбенты по сорбционной эффективности в отношении к низко-, средне- и высокомолекулярным веществам превосходят известные немагнитные типы сорбентов. Для уда-

ления магнитных сорбентов на основе *Ferrum reductum* из биологических сред достаточно наложения магнитных полей до 100 мТл, что укладывается в медико-санитарные нормы [4].

Другой известный вариант получения особо чистых порошков железа для перорального применения — карбонильный метод [5]. Карбонильное железо получают посредством термического разложения пентакарбонила железа согласно уравнению: $Fe(CO)_5 = Fe + 5CO$. Карбонильное железо имеет вид тонкого темного порошка. В нем отсутствуют кремний, фосфор, сера, но содержится углерод [5]. В настоящее время получила распространение биологически активная добавка к пище (БАД) — BoostIron (БустАйрон, карбонильное биодоступное железо). Продукт компании Santegra BoostIron™ создан для профилактики железодефицитной анемии, содержит 10 мг железа в форме карбонильного железа, а также необходимые для более полного его усвоения витамин С, фолиевую кислоту и витамин В₁₂. Карбонильное железо обладает целым рядом преимуществ по сравнению с другими формами: содержит 98% элементарного железа, не содержит солей железа, не токсично, в отличие от солей железа не оказывает побочного действия в виде запоров и диареи; легко усваивается организмом [6, 7]. Продукт изготовлен с соблюдением всех норм GMP (Good Manufacturing Practice); применяется по 1–2 таблетки в день во время еды.

В последнее десятилетие с бурным развитием инновационных технологий особый интерес исследователей вызывают нанопорошки магнитных материалов — частицы малых размеров (от 1 до 100 нм) [8–22]. Научные работы в области нанотехнологии признаны приоритетными во всем мире. Частицы, размер которых укладывается в вышеуказанный диапазон, отличаются от более крупных аналогов особенностью физико-химических и биологических свойств, что влечет за собой, с одной стороны, возможность создания на их основе лечебно-диагностических средств с новыми эксплуатационными характеристиками и, с другой стороны, ставит перед необходимостью всестороннего изучения потенциальных рисков организма человека при контакте с наноматериалами [23].

В литературе описано несколько различных вариантов получения и применения наноразмерных железосодержащих частиц в биомедицинских целях. В работе [24] представлены результаты по разработке магнитоуправляемой системы доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. Порошки наноразмерных частиц (от 5 до 100 нм) получали электроискровым диспергированием железных стружек в жидкие среды — дистиллированную воду, раствор ортофосфорной кислоты, этиловый спирт и гексан. Во всех случаях продукт электроэрозии представлял со-

бой суспензию мелкодисперсных магнитных железосодержащих композитов в перечисленных жидких матрицах. Частицы магнитной фазы выделяли из суспензии центрифугированием, сушили при 200°C. Выделенные порошки изучали методами химического анализа, электронной микроскопии, электронографии, рентгенофазовым анализом, ИК-спектроскопией, оценивали удельную поверхность порошков и их магнитную восприимчивость. Совокупность полученных данных свидетельствует о многофазности любого из полученных таким методом порошков. Для всех образцов характерно наличие фазы металлического железа, которая составляет от 16,9 до 42,2%. Кроме того, в составе полученных образцов обнаружены также фазы Fe_3O_4 , $FeO(OH)$ и карбиды железа. Авторы [24] отмечают, что первичные частицы композита сильно агломерированы. Размеры агрегатов достигают 2 мкм. Полученные порошки характеризуются высоким значением удельной намагниченности и низкой коэрцитивной силой. Изучение сорбции доксорубина на наночастицах и исследование противоопухолевой активности модельной лекарственной формы «наночастица+доксорубин» в системе *in vitro* свидетельствуют, по мнению авторов, о перспективности дальнейшей разработки магнитоуправляемых систем доставки химиопрепаратов по принципу: лекарство — орган-мишень *in vivo*.

Важнейшей особенностью магнитных наночастиц является возможность их визуализации методами магнитно-резонансной томографии (МРТ), локального нагрева высокочастотным магнитным полем для иницирования механизма высвобождения лекарственных веществ [25, 26].

Присутствие железосодержащих наночастиц в органе или ткани позволяет значительно усилить МРТ-сигнал. В настоящее время разработаны мелкодисперсные железосодержащие частицы для МРТ-исследований желудочно-кишечного тракта, лимфоузлов, печени, мозга, миокарда [13]. Мелкодисперсные железосодержащие частицы для МРТ-обнаружения опухолей различной локализации в настоящее время являются коммерческим продуктом [13, 27, 28].

В сообщениях [29–31], опубликованных в онлайн-издании *Proceedings of National Academy of Sciences*, приведены данные самых последних инновационных разработок. Ученые Гарвардского университета (Harvard University) и Университета Дьюка (Duke University) [29] разработали имплантируемую в организм «магнитную губку» — новый материал, названный макропористым феррогелем. Феррогель содержит наночастицы железа. «Магнитную губку» можно обратимо сжимать магнитным полем и управлять высвобождением из геля лекарственных веществ или встроенных в него клеток и белков.

В сообщении [30] приведены результаты положительного использования магнитных железосодержащих наночастиц при лечении рака яичников. Известно, что основным фактором, осложняющим лечение, является попадание малигнизированных клеток в брюшную полость больной. Оттуда эти клетки распространяются на другие ткани, образуя новые опухоли, что делает

терапию рака неэффективной. Авторы [30] создали высокодисперсные магнитные железосодержащие частицы с органическим покрытием, известным как *ephrin-A1*-ловушка для клеток рака яичников, находящихся в асцитической жидкости брюшной полости. Эффективность предложенных магнитных ловушек оценивали на асцитической жидкости, взятой у мышей с перевитыми раковыми опухолями яичников человека, и на асцитической жидкости, взятой у 4 женщин с раком яичников. Сделан вывод о том, что свободно мигрирующие опухолевые клетки можно отлавливать и удалять, используя магнитную сепарацию. Авторы работы считают, что апробированные железосодержащие частицы можно использовать в системе, которая удаляет асцитическую жидкость из брюшной полости, собирать магнитом раковые клетки, связывая их с *ephrin-A1*, и сочетать такую процедуру очистки со стандартной терапией рака яичников.

Сообщение [31] посвящено новой медицинской технологии, названной магнитно-сосудистой интервенцией, — это новая система доставки лекарств, дополняющая уже существующую медицинскую технологию — катетерное стентирование. Применяемые в клинике стенты (тонкие металлические каркасы) покрываются лекарственным покрытием, предотвращающим непроходимость сосуда за счет накопления гладкомышечных клеток внутри металлического каркаса. Однако используемые на практике стенты рассчитаны только на одно применение, поскольку в них содержится фиксированная доза препарата. По мнению авторов разработки, управляемые магнитным полем железосодержащие частицы (~290 нм) с лекарственными препаратами могут доставляться через катетер и концентрироваться магнитом внутри стента.

Новая медицинская технология была апробирована на крысах. Стенты из нержавеющей стали имплантировали в сонные артерии животных. После инъекции магнитной композиции с помощью катетера в артерии крыс помещали в магнитное поле, которое в 10 раз слабее по сравнению с магнитным полем современных магнитно-резонансных томографов. При этом намагничивались как стенты, так и магнитная составляющая введенной композиции. В результате магнитная композиция с лекарственными препаратами концентрировалась и удерживалась намагнитненным стентом. Управляемая магнитным полем доставка лекарственных средств позволяет прибегать к неоднократному повторному введению лекарств, применять несколько терапевтических средств для лечения стентированных кровеносных сосудов. Возможность магнитного концентрирования носителей лекарств в определенном месте внутри стента позволяет достичь более выраженного терапевтического эффекта на фоне использования в целом меньших доз определенного препарата.

Авторы [17] разработали двухстадийный химико-металлургический способ получения ультрадисперсных (нанокристаллических) порошков железа. Способ предусматривает получение коллоидного гидроксида железа (III) по реакции: $FeCl_3 + 3NH_3 \cdot H_2O \rightarrow Fe(OH)_3 \downarrow + 3NH_4Cl$. Коллоидные размеры частиц гид-

роксида железа (III) (<100 нм) и восстановление полученного сырья во влажно-сыром виде в потоке водорода при сравнительно низкой температуре (ниже 570°C) позволяют получать металлические порошки в ультрадисперсном состоянии. По мнению авторов, процесс восстановления имеет пять этапов, каждый из которых отличается новыми формами железа. Восстановление завершается образованием нанокристаллических порошков α -Fe со средним размером частиц 18–20 нм. Нанодисперсные порошки железа пиррофорны, что объясняется высокой дисперсностью металла. Удельная поверхность свежеприготовленного порошка — не ниже 95 м²/г. После пассивации частицы укрупняются, удельная поверхность порошка составляет 25–45 м²/г. Сравнение характеристик нанопорошков лабораторного изготовления и порошков, полученных тем же методом в опытно-промышленных условиях, показало заметное изменение свойств целевого продукта. Нанопорошки, полученные в лабораторных условиях, имеют размер частиц ниже 68 нм, в то же время при аналогичном полупромышленном их получении размеры частиц составляют 68–100 нм, а некоторая часть целевого продукта имеет размер частиц даже выше 100 нм. Результаты электронной микроскопии высокого разрешения типичных наночастиц железа (диаметр около 15 нм) свидетельствуют о том, что рассматриваемые частицы имеют ядро из α -Fe, которое окружено оксидной капсулой толщиной примерно 3 нм, практически не зависящей от размера наночастицы. Более крупные частицы, по данным [17], окружены капсулой такой же толщины. Наночастицы железа имеют огранку, и их размеры сильно занижены по оси Z. Помимо оксидной капсулы на частицах железа обнаружены наноразмерные наросты в виде оксидных наночастиц значительно меньших размеров по сравнению с частицей-основой. По результатам электронной микроскопии высокого разрешения, оксидная капсула и оксидные наросты содержат оксид железа (III) — Fe₂O₃; магнетит — Fe₃O₄ и оксид железа (II) — FeO. В монографии [17] описано применение нанопорошков, полученных химико-металлургическим методом, при изготовлении высокоэффективных экологически чистых биопрепаратов нового поколения, которые широко и успешно испытаны в растениеводстве, животноводстве, птицеводстве, рыбоводстве, кормопроизводстве [32–37].

Мелкодисперсные порошки железа, полученные химико-металлургическим методом и методом высокотемпературной конденсации, были использованы в работах [38, 39] для выяснения характера влияния наночастиц железа на организм животных в зависимости от введенной дозы магнитного порошка. На основании обобщенных кривых «доза–эффект» авторы показали, что существуют области ростстимулирующего и токсического действия наночастиц железа. Наночастицы железа, введенные в организм животных в дозах, в 100 раз меньших порога токсического действия, проявляют свойства биотиков, т.е. стимулируют рост животных. Эти частицы формируют качественно иные ответы организма по сравнению с другими химическими формами железа. По мнению

авторов, наблюдаемые эффекты связаны со способностью наночастиц железа оказывать воздействие на молекулярном и клеточном уровнях, а также на уровне биосистем. Установленные закономерности действия нанодисперсных частиц железа на организм послужили основой при разработке лекарственных средств нового поколения, стимулирующих регенерационные процессы кожи. В исследованиях [38, 39] отмечается, что при работе с подобными порошками возникает ряд трудностей, связанных с особенностями их физико-химических свойств. В водных суспензиях происходят агрегация нанодисперсных частиц и их растворение. Присутствие в водной среде биолигандов значительно ускоряет процесс растворения, что, безусловно, связано с образованием устойчивых комплексных соединений. Введение наночастиц в жировую матрицу стимулирует ее окисление. Полученные данные легли в основу создания 1% двухфазной мази с наночастицами железа. Частицы железа вводят в гидрофобную фазу — вазелиновое масло, предотвращая тем самым их окисление. Гидрофильная составляющая мази — гель на метилцеллюлозе. В опытах на животных показано, что наночастицы железа сохраняют свою биологическую активность в составе двухфазной мази [38, 39].

Перспективным научным направлением в лечении доброкачественных и злокачественных новообразований является криодеструкция. Международный институт криохирургии создан в Австрии (Вена). Криохирургия характеризуется локальным применением сверхнизких температур (до –196°C). По данным работы [40], это первое хирургическое вмешательство в области онкологии, которое блокирует кровоснабжение злокачественной опухоли. Экспериментально доказано, что эффективность радикальной криодеструкции зависит в основном от цикла «быстрое замораживание (40 К/мин и больше) с последующим медленным самотекущим оттаиванием». Скорость замораживания патологического очага непосредственно связана с эффективностью передачи холода от криоаппликатора к замораживаемой ткани. Сложная, часто бугристая поверхность патологического очага является причиной отсутствия плотного механического, а следовательно, и теплового контакта поверхности криоаппликатора и замораживаемой ткани. Проблема создания плотного контакта поверхности криоаппликатора и неровных, бугристых, часто ороговевающих патологических образований решена созданием мягких магнитных прокладок, обладающих высокой теплопроводностью [41]. Роль этих прокладок способны выполнить мазевые или гелиевые композиции с мелкодисперсными магнитомягкими наполнителями. Благодаря мягкой консистенции такие прокладки могут повторять рельеф самой сложной конфигурации. Насыщение патологической ткани мелкодисперсными частицами магнитомягкого материала путем введения мягких магнитных композиций в открытые с поверхности полости и каналы патологического очага и проведение криодеструкции в магнитном поле способствуют образованию теплопроводящих каналов в объеме замораживаемого оча-

га за счет образования цепочек из магнитных частиц, выстраивающихся вдоль силовых линий наружного магнитного поля. Таким образом, замораживаемый очаг оказывается пронизанным по глубине своеобразным теплопроводом, обеспечивающим эффективную и быструю передачу холода от криоаппликатора по всему объему замораживаемой ткани.

В работах [41–46] излагаются результаты сравнительного исследования магнито-мягких материалов — магнетита и плазмохимических порошков железа и железо-углеродного композита как компонентов теплопроводящих сред для магнитокриовоздействий.

Плазмохимическое получение нанодисперсных порошков осуществляется в дуговых плазмотронах. В них при температуре 6000°C происходит испарение микронных (10–20 мкм) частиц исходного материала, в частности порошков железа марки «Р-10» (ГОСТ 13610–79) и активированного угля марки «09-А» (ГОСТ 4453–74). Затем с потоком несущего газа (аргона) пары исходного материала попадают в камеру конденсации. За счет встречных потоков газа в камере конденсации происходит резкое понижение температуры. Это обеспечивает формирование частиц размером 8–17 нм. Авторами [41–44] показано, что после пассивации (для устранения самовозгорания порошков железа) в течение 4 ч в потоке азота с содержанием кислорода 1–2% плазмохимические частицы железа представляют собой некий композит, металлическое ядро которого покрыто защитным оксидным слоем сложного состава. Образование защитного слоя на поверхности металлического ядра препятствует быстрому растворению порошинок композита в воде. Совокупность данных рентгенофазового анализа, мёссбауэровской и рентгенолюминесцентной спектроскопии свидетельствует о наличии в составе плазмохимических частиц железа металлического значительной доли аморфных фаз и оксидных форм. В плазмохимическом порошке железо-углеродного композита металлическое ядро покрыто защитным слоем углерода, препятствующим растворению этих частиц в воде. В составе железо-углеродного композита обнаружены четыре фазы железа, высокий процент железо-углеродных структур и оксидные формы железа. При микроскопической оценке плазмохимических порошков зафиксированы устойчивые агрегаты в диапазоне 50–300 мкм. Результаты оценки чистоты плазмохимических порошков на присутствие водорастворимых примесей свидетельствуют об отсутствии в водных извлечениях ионов натрия, калия, железа, хлорид-, сульфат- и нитрат-ионов. При контакте плазмохимических порошков с водой (комнатной температуры) только на третьи сутки в водных извлечениях были обнаружены следовые количества ионов железа (III). В работе [44] установлено, что теплопроводность мазевых композиций с железом превосходит теплопроводность композиций с магнетитом. Методами прямой потенциометрии и ИК-спектроскопии доказано отсутствие химического взаимодействия наноструктурных фаз железа металлического и железо-углеродного композита с компонентами ряда мазей заводского производства. В опытах *in vivo* установлено

большее сродство к биологическим тканям теплопроводящих сред с железо-углеродным композитом по сравнению с аналогичными композициями с железом металлическим. Разработаны критерии и нормы оценки качества плазмохимического порошка железо-углеродного композита как компонента теплопроводящих лечебных средств для магнитокриодеструкции патологических очагов.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о всевозрастающем интересе к мелкодисперсным железосодержащим магнитным частицам. К настоящему времени достигнуты заметные успехи в их использовании в биомедицинских целях, при лечении и диагностике *in vitro* и *in vivo*. Разработано достаточно большое число разнообразных вариантов получения мелкодисперсных железосодержащих частиц. Условно их можно поделить на две большие группы: получение из компактных материалов (испарение — конденсация, электроискровое диспергирование, механическое диспергирование) и химические методы (термическое разложение, электролиз, низкотемпературное восстановление коллоидных частиц гидроксидов). Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать мелкодисперсные частицы железа, независимо от способа их получения, как некие композиты, в состав которых входят металлическое ядро и окружающая его защитная капсула сложного состава.

Нанохимия магнитных материалов — одно из наиболее активно развивающихся направлений современной науки. Повышенный интерес к нанообъектам вызван обнаружением у них необычных физико-химических и биологических свойств по сравнению с макросостоянием вещества. В то же время в литературе пока нет четкой классификации мелкодисперсных частиц. Встречающиеся термины: мелкодисперсные, высокодисперсные, ультрадисперсные, нанодисперсные, нанокристаллические, наноструктурные — весьма условны. Термином «наноструктурные» чаще обозначают интервал от 1 до 100 нм, хотя имеются и другие мнения. Например, в работе [14] диапазон наноразмерных частиц на порядок шире и составляет от 1 до 1000 нм. Вместе с тем в ряде исследований подчеркивается, что свойства наночастиц, имеющих размер 10–30 нм, значительно отличаются от свойств частиц, размер которых достигает 100 нм. Наночастицы, обладая высокой поверхностной энергией, склонны к агрегации. В этом случае, вероятно, следует говорить о наноструктурных фазах, которые проявляют коллективные свойства составляющих их наночастиц.

Совокупность многочисленных литературных данных позволяет сделать вывод о том, что найдены рычаги влияния на характеристики получаемых магнитных железосодержащих частиц путем изменения их морфологии: размеров, формы, состава, качественных и количественных соотношений «ядро–оболочка». Наряду с этим при переходе от лабораторных вариантов получения мелкодисперсных магнитных частиц к опытно-промышленным условиям далеко не всегда удается контролировать совокупность факторов, влияющих на химические и магнитные свойства целевого продукта,

а следовательно, и на медико-биологическую значимость получаемых частиц. Открытой остается проблема адекватной оценки качества мелкодисперсных магнитных частиц.

Дальнейшая разработка промышленных регламентов получения мелкодисперсных магнитных железосодержащих композитов с заданными свойствами и решение проблемы контроля их качества позволят более широко внедрить результаты современных исследований в клиническую практику.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР, X издание, статья 267. М: Медицина; 1968.
2. <http://lekmed.ru/lekarstva/antianemicheskie/zhelezo-vo-sstanov-lennoe>
3. Кутушов М.В., Глухоедов Н.П. Способ получения магнитоуправляемого композита для биомедицинских целей. Патент Российской Федерации №2109522. 1998.
4. Курегян А.Г., Великов В.Г. Получение и медико-биологическое использование магнитных полей и носителей. Хим-фарм журнал 2001; 35(2): 27–34.
5. Волков В.Л., Сыркин В.Г., Толмасский И.С. Карбонильное железо. М: Metallurgy; 1969; 158 с.
6. CDC Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47: 1–29.
7. Stoltzfus R.J. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. J Nutr 2001; 131: 565–567.
8. Vidal-Vidal J., Rivas J., Lopez-Quintela M.A. Synthesis of monodisperse maghemite nanoparticles by the microemulsion method. Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects 2006; 288: 44–51.
9. Qiu J., Yang R., Li M., Jiang N. Preparation and characterization of porous ultrafine Fe₃O₄ particles, Materials Research Bulletin. J of Materials Research Bulletin 2005; 40: 1968–1975.
10. Петрова О.С., Гудилин Е.А., Чеканова А.Е., Кнотью А.В., Муравьева Г.П., Максимов Ю.Б., Имшечник В.К., Суздаев И.П., Третьяков Ю.Д. Получение мезопористых наночастиц γ -Fe₂O₃ с использованием микроэмульсий. ДАН 2006; 410(5): 1–5.
11. Суздаев И.П., Максимов Ю.Б., Имшечник В.К., Новичихин С.В., Матвеев В.В., Гудилин Е.А., Чеканова А.Е., Петрова О.С., Третьяков Ю.Д. Оксиды железа в нанокластерном состоянии. Методы синтеза, структура и свойства. Российские нанотехнологии 2007; 2(5–6): 73–84.
12. Chekanova A.A., Dubov A.Z., Petrova O.S., Goodilin E.A., Ermolina E.A., Maksimov Yu.V., Tret'yakov Yu.D. Synthesis and investigation of water soluble microspheres with encapsulated iron oxide nanoparticles. In: Book of abstracts of 8-th SSC. Bratislava; 2008; p. 216.
13. Першина А.Г., Сазонов А.Э., Мильто И.В. Использование магнитных наночастиц в биомедицине. Бюллетень сибирской медицины 2008; 2: 70–78.
14. Добрецов К.Г., Афонькин В.Ю., Столяр С.В., Ладыгина В.П., Сипкин А.В., Лопатин А.С. Опыт применения магнитных наночастиц в медицине и перспективы их использования в оториноларингологии. Вестник оториноларингологии 2009; 2: 69–71.
15. Баранов Д.А., Губин С.П. Магнитные наночастицы: достижения и проблемы химического синтеза. Радиозлектроника. Наносистемы. Информационные технологии 2009; 1(1–2): 129–147.
16. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства. Успехи химии 2005; 74(6): 539–574.
17. Коваленко Л.В., Фолманис Г.Э. Биологически активные нанопорошки железа. М: Наука; 2006; 124 с.
18. Мінухін В.В., Гончарова Л.В., Левітін Е.Я., Ведерникова І.О. Біохімічне обґрунтування застосування магнітних мазей у лікуванні опікових інфекцій, ускладнених синьогнійною паличкою. Запорізький медичний журнал 2008; 6: 89–91.
19. Arruebo M., Fernandez-Pacheco R., Irusta S. et al. Sustained release of doxorubicin from zeolite-magnetite nanocomposites prepared by mechanical activation. Nanotechnology 2006; 17: 4057–4064.
20. Arruebo M., Galan M., Navascues N. et al. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery application. Chemical Materials 2006; 18: 1911–1919.
21. Harikrishna D., Raghavendra S.N., Venkateshwarlu Y. et al. Devarakonda β -Galactoside prodrugs of doxorubicin for application in antibody directed enzyme prodrug therapy. Prodrug monotherapy. Arch Pharm Res 2007; 30(6): 723–732.
22. Jie Lu., Monty Liong, Jeffrey I. Zink et al. Nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs. Small 2007; 3(8): 1341–1346.
23. Бунатян Н.Д., Утешев Д.Б., Саядян Х.С., Яворский А.Н. Современное состояние и перспективы развития нанотоксикологии. Фармация 2008; 8: 3–5.
24. Галанов А.И., Юрмазова Т.А., Савельев Г.Г., Булдаков М.А., Рудык Ю.В., Литвяков Н.В., Нечаев К.А., Тузиков С.А., Чердынцева Н.В., Яворский Н.А. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. Сибирский онкологический журнал 2008; 3(27): 50–57.
25. Leary S.P., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Toward the emergence of nanoneurosurgery. Part II. Nanomedicine: diagnostics and imaging at the nanoscale level. Neurosurgery 2006; 58: 805–823.
26. Hofmann A., Wenzel D. et al. Combined targeting of lentiviral vectors and positioning of transduced cells by magnetic nanoparticles. Proc Natl Acad Sci (USA) 2009; 106: 44–49.
27. Berry C., Curtis A. Functionalisation of magnetic nanoparticles for application in bio-medicine. J Phys D Appl Phys 2003; 1: 36.
28. Bonnemain B. Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: physicochemical characteristics and clinical applications — a review. J Drug Target 1998; 6: 167–174.
29. <http://www.nanonewsnet.ru/news/2010/>
30. <http://www.lifescienceestoday.ru/index.php/nanotechnologii-v-medicine>
31. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40776>
32. Горшков М., Мусатова В., Коваленко Л.В. и др. Ветпрепарат нового поколения. Птицеводство 2000; 2: 36–40.
33. Коваленко Л.В., Павлов Г.В., Фолманис Г.Э., Вавилов Н.С. Фармакологические свойства ультрадисперсного железа низкотемпературного водородного восстановления. Докл. РАН 1998; 360: 571–573.
34. Коваленко Л.В., Фолманис Г.Э. Активация прорастания семян ультрадисперсными порошками железа. Достижения науки и техники АПК 2001; 9: 7–8.
35. Зорин Е.В., Фолманис Г.Э. Ультрадисперсные порошки железа (для столовой свеклы). Сахарная свекла 2001; 5: 16–17.
36. Коваленко Л.В., Фолманис Г.Э. Высокоэффективные биопрепараты нового поколения. Сахарная свекла 2000; 4/5: 20.
37. Виноградова Д.Л., Малышев Р.А., Фолманис Г.Э. Экономические аспекты применения нанотехнологий в земледелии. М: Исслед. центр проблем качества подготовки специалистов; 2005.
38. Глуценко Н.Н., Байтукалов Т.А., Богословская О.А., Ольховская И.П., Арсентьева И.П., Фолманис Г.Э. Дисперсные наносистемы — основа ранозаживляющих средств. В кн.: Всерос. науч. конф. «Физико-химические и прикладные проблемы магнитных дисперсных наносистем». Ставрополь; 2007; с. 237–241.
39. Байтукалов Т.А. Физико-химические особенности ранозаживляющих свойств наночастиц железа и магния в составе различных полимеров. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. М; 2006.
40. <http://www.medicine-service.de/clinics/crio.html>
41. Шабалкина Е.Ю. Нанодисперсные магнитомягкие материалы как компоненты теплопроводящих сред для магнитокриовоздействия. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. М; 2010.
42. Коченов В.И., Цыбусов С.Н., Черкасова О.Г., Шабалкина Е.Ю. Магнитные лекарственные средства в криохирургии опухолей. В кн.: 12-я Международная Плесская конференция по магнитным жидкостям. Сб. науч. трудов. Плес, Россия; 2006; с. 431–433.

43. Шабалкина Е.Ю., Черкасова О.Г., Матюшина Г.П., Грибачева С.В., Харитонов Ю.Я., Краснюк И.И., Мочкина О.А., Коченов В.И., Цыбусов С.Н. Приготовление и исследование магнитных композиций с нанодисперсным железо-углеродным порошком на гидрофильных основах для магнитокриотонзиллэктомии. В кн.: Всерос. науч. конф. «Физико-химические и прикладные проблемы магнитных дисперсных наносистем». Ставрополь; 2007; с. 59–62.
44. Шабалкина Е.Ю. Теплопроводность мазовых композиций для криохирургии. Фармация 2009; 4: 9–11.
45. Шабалкина Е.Ю. Нанодисперсные магнитные материалы и современные направления их использования в медицине и фармации. Фармация 2008; 5: 57–60.
46. Шабалкина Е.Ю., Черкасова О.Г., Коченов В.И., Цыбусов С.Н., Харитонов Ю.Я., Арзамасцев А.П. Мазевые композиции с магнетитом для магнитокриодеструкции патологических очагов. Нижегород мед журнал 2008; 4: 55–60.

References

1. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. X izdanie, stat'ya 267 [State pharmacopeia of USSR. X edition, article 267]. Moscow: Meditsina; 1968.
2. <http://lekmed.ru/lekarstva/antianemicheskie/zhelezo-vosstanovlennoe>
3. Kutushov M.V., Glukhoedov N.P. *Sposob polucheniya magnitopravlyаемого kompozita dlya biomeditsinskikh tseyel* [Method of making magnetically operated composite for biomedical purposes]. Patent Rossiyskoy Federatsii №2109522 [Patent of Russian Federation No.2109522]. 1998.
4. Kuregyan A.G., Belikov V.G. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal — Chemical and Pharmaceutical Journal* 2001; 35(2): 27–34.
5. Volkov B.L., Syrkin V.G., Tolmasskiy I.S. *Karbonil'noe zhelezo* [Carbonyl iron]. Moscow: Metallurgiya; 1969; 158 p.
6. CDC Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1–29.
7. Stoltzfus R.J. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. *J Nutr* 2001; 131: 565–567.
8. Vidal-Vidal J., Rivas J., Lopez-Quintela M.A. Synthesis of monodisperse maghemite nanoparticles by the microemulsion method. *Colloids and Surfaces A: Physicochem Eng Aspects* 2006; 288: 44–51.
9. Qiu J., Yang R., Li M., Jiang N. Preparation and characterization of porous ultrafine Fe₂O₃ particles, *Materials Research Bulletin. J of Materials Research Bulletin* 2005; 40: 1968–1975.
10. Petrova O.S., Gudilin E.A., Chekanova A.E., Knot'ko A.V., Murav'eva G.P., Maksimov Yu.B., Imshechnik V.K., Suzdalev I.P., Tret'yakov Yu.D. *DAN — Reports of Academy of Sciences* 2006; 410(5): 1–5.
11. Suzdalev I.P., Maksimov Yu.B., Imshechnik V.K., Novichikhin S.V., Matveev V.V., Gudilin E.A., Chekanova A.E., Petrova O.S., Tret'yakov Yu.D. *Rossiyskie nanotekhnologii — Russian Nanotechnologies* 2007; 2(5–6): 73–84.
12. Chekanova A.A., Dubov A.Z., Petrova O.S., Goodilin E.A., Eremina E.A., Maksimov Yu.V., Tret'yakov Yu.D. Synthesis and investigation of water soluble microspheres with encapsulated iron oxide nanoparticles. In: *Book of abstracts of 8-th SSC*. Bratislava; 2008; p. 216.
13. Pershina A.G., Sazonov A.E., Mill'to I.V. *Byulleten' sibirskoy meditsiny — Bulletin of Siberian medicine* 2008; 2: 70–78.
14. Dobretsov K.G., Afon'kin V.Yu., Stolyar S.V., Ladygina V.P., Sipkin A.V., Lopatin A.S. *Vestnik otorinolaringologii — Otorhinolaryngology Reporter* 2009; 2: 69–71.
15. Baranov D.A., Gubin S.P. *Radioelektronika. Nanosistemy. Informatsionnye tekhnologii — Radioelectronics. Nanosystems. Information technology* 2009; 1(1–2): 129–147.
16. Gubin S.P., Koksharov Yu.A., Khomutov G.B., Yurkov G.Yu. *Uspekhi khimii — Advances of Chemistry* 2005; 74(6): 539–574.
17. Kovalenko L.V., Folmanis G.E. *Biologicheski aktivnye nanoporoshki zheleza* [Biologically active iron nanopowders]. Moscow: Nauka; 2006; 124 p.
18. Minukhin V.V., Goncharova L.V., Levitin E.Ya., Vedernikova I.O. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal — Zaporozhian Medical Journal* 2008; 6: 89–91.
19. Arruebo M., Fernandez-Pacheco R., Irusta S. et al. Sustained release of doxorubicin from zeolite-magnetite nanocomposites prepared by mechanical activation. *Nanotechnology* 2006; 17: 4057–4064.
20. Arruebo M., Galan M., Navascues N. et al. Development of magnetic nanostructured silica-based materials as potential vectors for drug-delivery application. *Chemical Materials* 2006; 18: 1911–1919.
21. Harikrishna D., Raghavendra S.N., Venkateshwarlu Y. et al. Devarakonda β-Galactoside prodrugs of doxorubicin for application in antibody directed enzyme prodrug therapy. *Prodrug monotherapy. Arch Pharm Res* 2007; 30(6): 723–732.
22. Jie Lu., Monty Liong, Jeffrey I. Zink et al. Nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs. *Small* 2007; 3(8): 1341–1346.
23. Bunatyan N.D., Uteshev D.B., Sayadyan X.C., Yavorskiy A.N. *Farmatsiya — Pharmacy* 2008; 8: 3–5.
24. Galanov A.I., Yurmazova T.A., Savel'ev G.G., Buldakov M.A., Rudyk Yu.V., Litvyakov N.V., Nechaev K.A., Tuzikov S.A., Cherdyntseva N.V., Yavorskiy N.A. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal — Siberian Journal of Oncology* 2008; 3(27): 50–57.
25. Leary S.P., Liu C.Y., Apuzzo M.L. Toward the emergence of nanoneurosurgery. Part II. Nanomedicine: diagnostics and imaging at the nanoscale level. *Neurosurgery* 2006; 58: 805–823.
26. Hofmann A., Wenzel D. et al. Combined targeting of lentiviral vectors and positioning of transduced cells by magnetic nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2009; 106: 44–49.
27. Berry C., Curtis A. Functionalisation of magnetic nanoparticles for application in bio-medicine. *J Phys D Appl Phys* 2003; 1: 36.
28. Bonnemain B. Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: physicochemical characteristics and clinical applications — a review. *J Drug Target* 1998; 6: 167–174.
29. <http://www.nanonewsnet.ru/news/2010/>
30. <http://www.lifescienceestoday.ru/index.php/nanotechnologii-v-medicine>
31. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=40776>
32. Gorshkov M., Musatova V., Kovalenko L.V. et al. *Ptitsevodstvo — Poultry industry* 2000; 2: 36–40.
33. Kovalenko L.V., Pavlov G.V., Folmanis G.E., Vavilov N.S. *Doklady RAN — Reports of RAS* 1998; 360: 571–573.
34. Kovalenko L.V., Folmanis G.E. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK — Achievements of science and technological advances of agro-industry* 2001; 9: 7–8.
35. Zorin E.V., Folmanis G.E. *Sakharnaya svekla — Sugar beet* 2001; 5: 16–17.
36. Kovalenko L.B., Folmanis G.E. *Sakharnaya svekla — Sugar beet* 2000; 4/5: 20.
37. Vinogradova D.L., Malyshev R.A., Folmanis G.E. *Ekonomicheskie aspekty primeneniya nanotekhnologii v zemledelii* [Economic aspects of nanotechnology utilization in agriculture]. Moscow: Issled. tsentr problem kachestva podgotovki spetsialistov; 2005.
38. Glushchenko N.N., Baytupalov T.A., Bogoslovskaya O.A., Ol'khovskaya I.P., Arsent'eva I.P., Folmanis G.E. Dispersnye nanosistemy — osnova ranozazhivlyayushchikh sredstv. V kn.: *Vseros. nauch. konf. «Fiziko-khimicheskie i prikladnye problemy magnitnykh dispersnykh nanosistem»* [Disperse systems is the base of wound healing substances. In: All-Russian Scientific Conference “Physical and Chemical and Applied Problems of Magnetic Disperse Nanosystems”]. Stavropol; 2007; p. 237–241.
39. Baytupalov T.A. *Fiziko-khimicheskie osobennosti ranozazhivlyayushchikh svoystv nanochastits zheleza i magniya v sostave razlichnykh polimerov*. Avtoref. dis. ... kand. khim. nauk [Physical and chemical characteristics of wound healing properties of iron and magnesium nanoparticles as part of different polymers. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Chemical Science]. Moscow; 2006.
40. <http://www.medicine-service.de/clinics/crio.html>
41. Shabalina E.Yu. *Nanodispersnye magnitomyagkie materialy kak komponenty teploprovodyashchikh sred dlya magnitokriovozdeystviy*. Avtoref. dis. ... kand. farm. nauk [Nanodisperse magnetically

soft materials as components of heat conducting media for magnetic cryotherapy. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Science]. Moscow; 2010.

42. Kochenov V.I., Tsybusov S.N., Cherkasova O.G., Shabalkina E.Yu. Magnitnye lekarstvennye sredstva v kriokhirurgii opukholey. V kn.: *12-ya Mezhdunarodnaya Plesskaya konferentsiya po magnitnym zhidkostyam. Sb. nauch. trudov.* Ples, Rossiya [Magnetic pharmaceuticals in tumour cryosurgery. In: 12th International Plyos conference on magnetic liquids. Collection of scientific papers. Plyos, Russia]. 2006; p. 431–433.

43. Shabalkina E.Yu., Cherkasova O.G., Matyushina G.P., Gribanova S.V., Kharitonov Yu.Ya., Krasnyuk I.I., Mochikina O.A., Kochenov V.I., Tsybusov S.N. Prigotovlenie i issledovanie magnitnykh

kompozitsiy s nanodispersnym zhelezo-uglerodnym poroshkom na gidrofil'nykh osnovakh dlya magnitokriotonzillektomii. V kn.: *Vseros. nauch. konf. «Fiziko-khimicheskie i prikladnye problemy magnitnykh dispersnykh nanosistem»* [Preparation and research of magnetic compositions with nanodisperse iron-carbon powder on hydrophilic bases for magnetic cryotonsillectomy. In: All-Russian Scientific Conference "Physical and Chemical and Applied Problems of Magnetic Disperse Nanosystems"]. Stavropol; 2007; p. 59–62.

44. Shabalkina E.Yu. *Farmatsiya — Pharmacy* 2009; 4: 9–11.

45. Shabalkina E.Yu. *Farmatsiya — Pharmacy* 2008; 5: 57–60.

46. Shabalkina E.Yu., Cherkasova O.G., Kochenov V.I., Tsybusov S.N., Kharitonov Yu.Ya., Arzamastsev A.P. *Nizhegor Med Z — Nizhny Novgorod Medical Journal* 2008; 4: 55–60.