

PACS numbers: 61.46.Bc, 75.20.-g, 75.60.-d, 83.80.Gv, 87.19.xj, 87.64.Ee, 87.85.Qr

Оптимізація за питомою площею поверхні наноархітектури магнеточутливих наноконкомпозитів типу суперпарамагнетне ядро–багаторівнева оболонка для застосування в онкології

М. В. Абрамов¹, С. П. Туранська¹, П. П. Горбик^{1,2}

¹Інститут хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України,
вул. Генерала Наумова, 17,
03164 Київ, Україна

²Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»,
просп. Перемоги, 37,
03056 Київ, Україна

Метою роботи є оптимізація за питомою площею поверхні наноархітектури магнеточутливих наноконкомпозитів (НК) типу суперпарамагнетне ядро–багаторівнева оболонка для застосування в онкології. Запропоновано й апробовано розрахункову методику та здійснено її перевірку експериментальними дослідженнями. Для досліджень використано ансамблі наночастинок Fe_3O_4 , наноконкомпозитів $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП/Ол.На/ПЕГ$, де ЦП — протипухлинний хеміотерапевтичний препарат цисплатин на основі цис-діамінодихлорплатини, Ол.На — олеат натрію, ПЕГ — поліетиленгліколь, та наповнені вказаними наноструктурами магнетні рідини (МР) на основі води або фізіологічного розчину (ФР). Проаналізовано умови реалізації та вирази для знаходження максимальної питомої площі поверхні ансамблів НК з одно- та двошаровими оболонками. Наукові та методичні підходи роботи є застосовними до НК на основі суперпарамагнетних ядер, що містять у структурі оболонки інші хеміотерапевтичні препарати, наприклад доксорубіцин і гемцитабін, для розрахунків питомої площі поверхні шарів за довільних значень їх кількості та густини. Результати роботи є актуальними також для використання в розробках нових магнетокерованих адсорбційних матеріалів технічного, технологічного, екологічного та медично-біологічного призначення, медичних тест-систем, тераностичних засобів.

The aim of the work is specific surface area optimization of nanoarchitecture of magnetosensitive nanocomposites (NC) of superparamagnetic core–multilevel shell type for application in oncology. The calculation technique is proposed and tested, and its examination is carried out by experimental stud-

ies. Ensembles of Fe_3O_4 nanoparticles, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CP}$ and $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CP}/\text{Ol.Na}/\text{PEG}$ nanocomposites are used for investigations, where CP is an antitumor chemotherapeutic drug cisplatin based on cis-diamminedichloroplatinum, Ol.Na—sodium oleate, PEG—polyethylene glycol, as well as magnetic fluids (MF) filled with the said nanostructures based on water or physiological solution (PS). Realization conditions and formulas for determination of maximal specific surface area of ensembles of NC with single- and bilayer shells are analysed. Scientific and methodological approaches of the work are applicable to NC based on superparamagnetic cores containing other chemotherapeutic drugs in the shell structure, for example, doxorubicin and gemcitabine, for calculations of specific surface area of the layers with arbitrary values of their number and density. The results of the work are also actual for application in development of new magnetically operated adsorption materials of technical, technological, ecological, and medical-biological destination, medical test-systems, and theranostic remedies.

Ключові слова: наноконкомпозити, суперпарамагнетне ядро, багаторівнева оболонка, питома площа поверхні, оптимізація наноархітектури, застосування в онкології.

Key words nanocomposites, superparamagnetic core, multilevel shell, specific surface area, optimization of nanoarchitecture, application in oncology.

(Отримано 11 вересня 2020 р.)

1. ВСТУП

В минулому десятилітті в галузі нанотехнологій пріоритетного розвитку набула концепція хемічного конструювання магнеточутливих наноконкомпозитів (НК) типу ядро–оболонка з багаторівневою ієрархічною шаруватою наноархітектурою оболонки, здатних для виконання функцій наноклінік [1] та медично-біологічних нанороботів [2–5]: розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільової доставки лікарських препаратів до клітин та органів-мішеней і депонування; комплексної локальної хеміо-, імуно-, нейтронзахоплювальної, гіпертермічної, фотодинамічної терапії та магнеторезонансної томографічної діагностики в режимі реального часу; детоксикації організму шляхом адсорбції решток клітинного розкладу, вірусних частинок, йонів важких металів тощо та видалення їх за допомогою магнетного поля [6–12].

Практичні можливості вказаної концепції доведено спільною роботою Інституту хімії поверхні ім. О. О. Чуйка НАН України та Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України нового вітчизняного онкологічного лікарського засобу «Фероплат», який не має аналогів у світі, являє собою кон'югат наночастинок магнетної рідини (МР) на основі фізіологічного розчину (ФР) і однодоменого магнетиту (Fe_3O_4) з цис-

платином (ЦП), є стандартизованим засобом для підвищення ефективності хеміотерапії, призначений для доставки цитостатика безпосередньо до пухлинної тканини, що забезпечує максимальне надходження його у клітини та сприяє підвищенню терапевтичного ефекту. Ідея фероплату полягає в стратегії подолання резистентності злоякісних пухлин до цисплатину шляхом фармакологічної корекції обміну ендogenous заліза, що забезпечується застосуванням залізовмісного наноконструктиву та цисплатину [13, 14].

Одним із найважливіших результатів досліджень магнеточутливих НК для протипухлинної терапії було, на наш погляд, виявлення синергізму сумісної дії залізовмісного носія, хеміотерапевтичного препарату й антитіла, ефективність якої на 20–100% перевершувала дію відповідних лікарських засобів в індивідуальному використанні у тих же дозах [15–17]. Виявлений синергійний цитотоксичний/цитостатичний ефект пояснено високою біологічною активністю комплексу Fe_3O_4 з хеміотерапевтичним лікарським препаратом та антитілом внаслідок розпізнавання рецепторів пухлинних клітин антитілом, мішень спрямованою доставкою цитостатика та фармакологічною корекцією процесів обміну ендogenous заліза з пухлиною [13, 14]. Одержані дані розвивають фізико-хімічні основи [18–22] розробки нових типів векторних систем протипухлинних препаратів на основі МР і можуть бути використані для оптимізації, стандартизації та контролю параметрів у процесі їх практичного впровадження.

Результати окреслених досліджень також є актуальними для використання в розробках нових магнетокерованих сорбційних матеріалів технічного, технологічного, екологічного та медично-біологічного призначення, медичних тест-систем, новітніх тераностичних засобів [23–28] тощо.

Із наведеного зрозуміло, що побудова оптимальної багат шарової ієрархічної оболонкової наноархітектури поліфункціональних магнеточутливих НК є достатньо складним і актуальним завданням із наукової та практичної точок зору. Це стосується, в першу чергу, забезпечення максимальної питомої поверхні оболонкової структури, наприклад для створення терапевтичної дози лікарського препарату в осередку захворювання за мінімізації вмісту носія, модифікаторів, стабілізаторів тощо.

Як відомо, питома площа поверхні магнетної наночастинки (НЧ), використаної у якості ядра НК, зменшується зі збільшенням її діаметра. Для застосування в протипухлинній терапії у якості ядра НК (магнетного носія) найчастіше використовують наночастинки Fe_3O_4 [18, 19]. Однак, як видно зі схеми хімічного конструювання багаторівневих НК [21], для синтезу їх може використовуватися значна кількість модифікаторів поверхні ядра, наприклад таких, як SiO_2 , TiO_2 , Al_2O_3 , гідроксиапатит, Карбон, димеркаптосук-

цинова кислота, діетилентриамінпентаоцтова кислота, олеат натрію, поліетиленгліколь тощо, густина яких ($\rho_{\text{модифікатора}}$) є меншою за густину ядра ($\rho_{\text{ядра}}$). За умови $\rho_{\text{модифікатора}} < \rho_{\text{ядра}}$ можна досягти збільшення питомої площі поверхні НК та, тим самим, збільшити корисне «навантаження» носія лікарським препаратом, однак за відповідного зменшення питомої намагнетованості насити.

Тому оптимізація за питомою площею поверхні наноархітектури магнеточутливих НК типу суперпарамагнетне ядро–багаторівнева оболонка для застосування в онкології є актуальним завданням з наукової, практичної та методологічної точок зору і становить мету цієї роботи.

Зазначимо, що оптимізація оболонкової структури допомагає забезпечити необхідну місткість функціональної речовини в її шарах, підтримувати на оптимальному рівні магнетні властивості та поліпшити умови транспорту НК в біологічній рідині за впливу зовнішнього магнетного поля, оптимізувати седиментаційну стійкість і реологічні властивості МР, що містять багаторівневі НК та, в цілому, удосконалити векторні системи протипухлинних препаратів на їхній основі.

2. МЕТОДИ ТА МАТЕРІЯЛИ

Для дослідження та перевірки розрахункових результатів згідно з моделлю НК із багатошаровою оболонкою (рис. 1 [20–22]) синтезовано основні компоненти фероплату: ансамблі НЧ Fe_3O_4 , НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП/Ол.На/ПЕГ$, де ЦП — цисплатин, протипухлинний хеміотерапевтичний препарат на основі цисдіамінодихлорплатини (цис-[Pt(NH₃)₂Cl₂] — сіль Пейроне), Ол.На — олеат натрію, ПЕГ — поліетиленгліколь, та наповнені наноконструкціями МР на основі води або ФР. Зазначимо, що Ол.На/ПЕГ в структурі НК виконує роль комбінованого шару стабілізатора та забезпечує стійкість МР на основі ФР, магнетиту та цисплатину ($\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП/Ол.На/ПЕГ + ФР$) і перешкоджає адсорбційним взаємодіям компонентів МР з білками [29], що є важливим при медичних застосуваннях МР. Наважки олеату натрію для стабілізації поверхні НЧ у складі МР розраховували з врахуванням концентрації гідроксильних груп на поверхні магнетиту [5].

Рентгенофазову аналізу наноструктур виконували за допомогою дифрактометра ДРОН-4-07 (випромінювання CuK_α з нікелевим фільтром у відбитому пучку, знімання за Бреґгом–Брентано). Розмір кристалітів визначали за шириною відповідної найбільш інтенсивної лінії згідно з рівнянням Шеррера.

Для вивчення морфології та розподілу НЧ за розмірами використовували їхні дисперсії у воді. Розмір і форму НЧ визначали методами електронної мікроскопії (просвітлювальний електронний мі-

кроскоп (ПЕМ) Transmission Electron Microscope JEM-2100F (Японія).

Петлі гістерези магнетного моменту зразків вимірювали за допомогою лабораторного вібраційного магнетометра фонерівського типу за кімнатної температури. Опис установки та методику мірянь викладено в [30]. Знемагнетовані НЧ для запобігання взаємодії були розподілені в матриці парафіну з об'ємною концентрацією $\cong 0,05$. Для порівняння використовували матеріали з відомим значенням питомої намагнетованості насити (σ_s): тестований зразок ніклю та НЧ Fe_3O_4 (98%) виробництва фірми 'Nanostructured & Amorphous Materials Inc.' (США). Похибка міряння σ_s по відношенню до еталонного зразка не перевищувала 2,5%.

Питому поверхню (S_{sp}) зразків визначали методом термодесорбції Нітрогену за допомогою приладу KELVIN 1042 фірми 'COSTECH Instruments'. Розмір НЧ оцінювали за формулою $D_{\text{ВЕТ}} = 6/(\rho S_{\text{ВЕТ}})$, де ρ — густина матеріалу НК, $S_{\text{ВЕТ}}$ — значення питомої площі поверхні, розрахованої з використанням теорії полімолекулярної адсорбції Брунауера, Еммета і Теллера (ВЕТ).

Дослідження стану поверхні нанодисперсних зразків здійснювали методами ІЧ-спектроскопії (Фур'є-спектрометр 'Perkin Elmer', модель 1720X).

3. ОПТИМІЗАЦІЯ ОБОЛОНКОВОЇ СТРУКТУРИ НАНОКОМПОЗИТІВ ЗА ПИТОМОЮ ПЛОЩЕЮ ПОВЕРХНІ

3.1. Модель НК типу ядро–багатошарова оболонка

Модель НК типу ядро–багатошарова оболонка наведено на рис. 1, де позначено: $d = d_s + 2h_1$ — діаметр сферичного ядра нанокompatиту — НЧ магнетика (М), d_s — діаметр області НЧ магнетика з намагнетованістю насити, характерною для об'ємного матеріалу, h_1 — товщина приповерхневого «знемагнетованого» шару магнетика, h_2 , h_3 , h_4 — товщини послідовних шарів оболонки НК, які виконують функції модифікаторів, корисних «вантажів», стабілізаторів, згідно з вибраним порядком розміщення в структурі багаторівневої оболонки [21, 22].

Згідно з наведеним моделем в цій роботі шар $h_1 = 0,83$ нм [31] складає товщину приповерхневого «знемагнетованого» шару одномоного Fe_3O_4 — ядра НК. Шар h_2 є першим шаром оболонки, складає товщину адсорбційно іммобілізованого шару ЦП [21] і є корисним «навантаженням» у структурі НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП. Тобто в даному випадку шар модифікатора поверхні ядра НК відсутній, лікарський препарат ЦП розміщується на поверхні носія Fe_3O_4 . Шар h_3 є другим шаром оболонки, складає товщину шару комбінованого стабілізатора Ол.На/ПЕГ [22] в структурі НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП/Ол.На/ПЕГ.

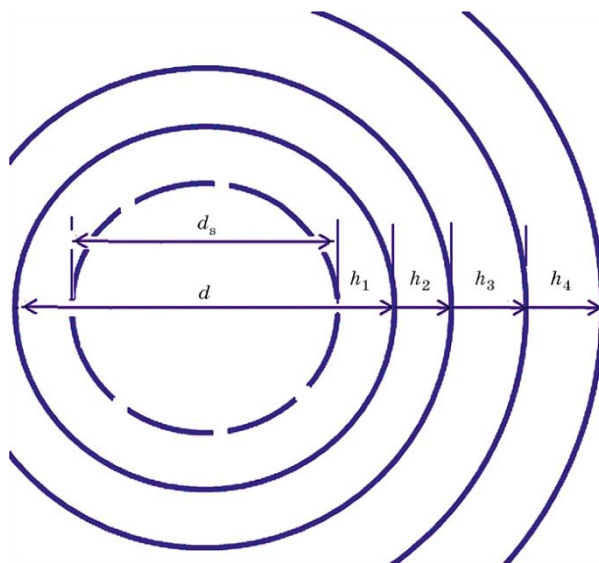


Рис. 1. Модель частинки НК з багат шаровою оболонкою. Позначення: $d = d_s + 2h_1$ — діаметр сферичної НЧ магнетика, d_s — діаметр області НЧ магнетика з намагнетованістю насити, характерною для об'ємного матеріалу, h_1 — товщина приповерхневого «знемагнетованого» шару магнетика, h_2, h_3, h_4 — товщини послідовних шарів оболонки НК, які виконують функції модифікаторів, корисних «вантажів», стабілізаторів, відповідно до розміщення в структурі багаторівневої оболонки.¹¹

3.2. Питома поверхня НК з одношаровою оболонкою

Питому площу поверхні сферичної частинки типу «ядро–одношарова оболонка» представимо у вигляді

$$S_{sp} = \frac{6\pi D^2}{\pi \rho_{12} D^3} = \frac{6}{\rho_{12} D} = \frac{6}{[\alpha_{12}(\rho_1 - \rho_2) + \rho_2] D} = \frac{6}{\rho_2(\alpha_{12}\beta_{12} + 1)D}, \quad (1)$$

де $D = d + 2h_2$, ρ_{12} — діаметр і густина частинки ядро–оболонка відповідно; $\alpha_{12} = d^3/(d + 2h_2)^3$; d, ρ_1 — діаметр і густина ядра відповідно; h_2, ρ_2 — товщина і густина оболонки відповідно; $\beta_{12} = (\rho_1 - \rho_2)/\rho_2$.

На рисунку 2 наведено розраховані за формулою (1) для $d = 10,8$ нм і $\rho_1 = 5,18$ г/см³ залежності $S_{sp}(h_2)$ при $\rho_2 = 0,3, 0,5, 1,0, 1,7, 2,6, 5,2, 10,4$ і $19,0$ г/см³ (криві 2–9 відповідно), а також ламана (1), що з'єднує максимуми розрахованих кривих.

Видно, що максимальні значення питомої поверхні частинок НК типу «ядро–одношарова оболонка» при постійних значеннях густини та діаметра ядра, а також густини одношарової оболонки $\rho_2 = 0,3, 0,5, 1,0, 1,7, 2,6$ г/см³ нелінійно залежать від її товщини h_2 .

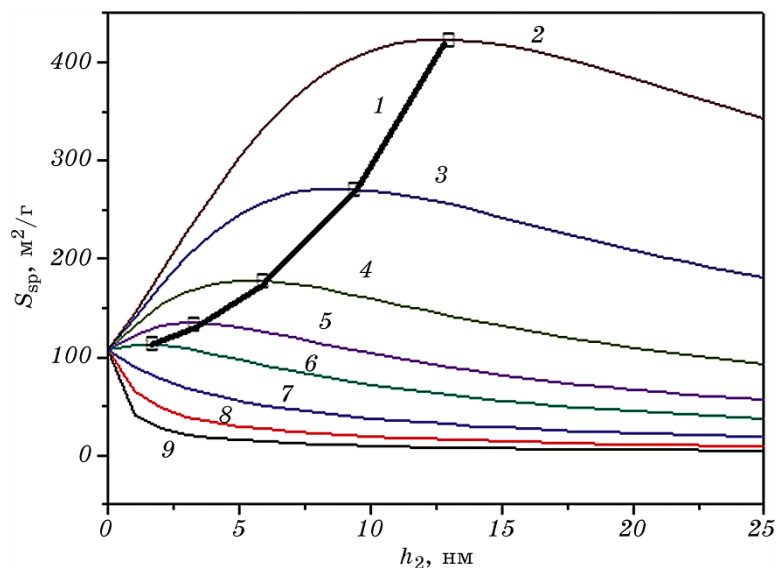


Рис. 2. Залежність $S_{sp}(h_2)$ при $d = 10,8$ нм, $\rho_1 = 5,18$ г/см³ і $\rho_2 = 0,3, 0,5, 1,0, 1,7, 2,6, 5,2, 10,4$ і $19,0$ г/см³ (криві 2–9 відповідно). Ламана (1) з'єднує максимуми кривих $S_{sp}(h_2)$ [20, 21].²

3.3. Критична товщина одношарової оболонки НК

Проаналізуємо умови реалізації максимальної питомої площі поверхні частинки типу «ядро–одношарова оболонка».

Прирівнюючи нулю похідну S_{sp} по змінній h_2 , знайдемо значення критичної товщини оболонки (h_{2cr}), за якої має місце максимум S_{sp} частинки діаметром $D = d + 2h_{cr}$ за умови, що d , ρ_1 , ρ_2 є постійними величинами:

$$h_{2cr} = \frac{d}{2} \left[(2\beta_{12})^{1/3} - 1 \right], \quad (2)$$

де $\beta_{12} = (\rho_1 - \rho_2)/\rho_2$.

Очевидно, що $(2\beta_{12})^{1/3} - 1 > 0$. Звідси $\rho_2 < (2/3)\rho_1$. Діаметр оптимізованого (з максимальною S_{sp}) НК з одношаровою оболонкою —

$$D^{d@h_{2cr}} = d + 2h_{2cr} = (2\beta_{12})^{1/3} d. \quad (3)$$

Підставивши (2) в (1), знайдемо максимальну питому поверхню частинки ядро–оболонка діаметром $D = d + 2h_{2cr}$:

$$S_{sp}^{\max}(D) = \frac{4}{(2\beta_{12})^{1/3}} \frac{1}{\rho_2} \frac{1}{d}. \quad (4)$$

3.4. Максимальна питома площа поверхні ансамблю частинок НК типу «ядро–одношарова оболонка»

Знайдемо максимальну питому площу поверхні ансамблю частинок ядро–оболонка у випадку одношарової оболонки. Задамо логнормальний розподіл ядер ансамблю:

$$p(d) = \frac{1}{d\sigma_{\ln d}\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\ln d - M[\ln d])^2}{2\sigma_{\ln d}^2}\right], \quad (5)$$

де $p(d)$, $\sigma_{\ln d}$, $M[\ln d]$ — густина ймовірності, середньоквадратичний відхил і математичне очікування $\ln d$ частинки відповідно.

Застосуємо критерій (2), тобто оточимо ядра ансамблю сферичними оболонками товщиною h_{cr} . Тоді діаметр i -ї частинки буде становити

$$D_i^{d@h_{cr}} = d_i + 2h_{cr} = d_i + 2\frac{d_i}{2}\left[(2\beta_{12})^{1/3} - 1\right] = (2\beta_{12})^{1/3} d_i. \quad (6)$$

Враховуючи, що $\sigma_{\ln d}^{d@h_{cr}} = \sigma_{\ln d@h_{cr}}$, розподіл оптимізованого ансамблю одношарових НК $D^{d@h_{cr}}$ запишеться як

$$p(D^{d@h_{cr}}) = (2\beta_{12})^{-1/3} p(d), \quad (7)$$

а питома поверхня ансамблю оптимізованих НК з одношаровими оболонками та логнормально розподіленими діаметрами ядер буде становити

$$S_{sp}^{\max}(D^{d@h_{cr}}) = \frac{4}{(2\beta_{12})^{1/3} \rho_2} \sum_{i=1}^k n_i(d) d_i^2 / \sum_{i=1}^k n_i(d) d_i^3, \quad (8)$$

де $n_i(d)$ — відносні інтервальні частоти діаметрів ядер.

Залежність максимальної питомої площі поверхні ансамблю частинок НК типу ядро–одношарова оболонка із логнормально (2,34, 0,28) розподіленими діаметрами ядер магнетиту ($\rho_1 = 5,18 \text{ г/см}^3$) від значення ρ_2 зображено на рис. 3. Видно, що для істотного збільшення питомої поверхні НК з одношаровою оболонкою треба використовувати у якості модифікатора поверхні ядра речовину з як можна меншою густиною.

В досліджених тут НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ роль 1-го шару оболонки виконує лікарський препарат цисплатин із густиною $\rho_2 \cong 1 \text{ г/см}^3$ [20].

З рисунку 3 слідує, що $S_{sp}^{\max}(D) = \frac{4}{(2\beta_{12})^{1/3} \rho_2} \frac{1}{d}$ шару ЦП в струк-

турі НК за такої густини може становити $\cong 150 \text{ м}^2/\text{г}$, в той час коли

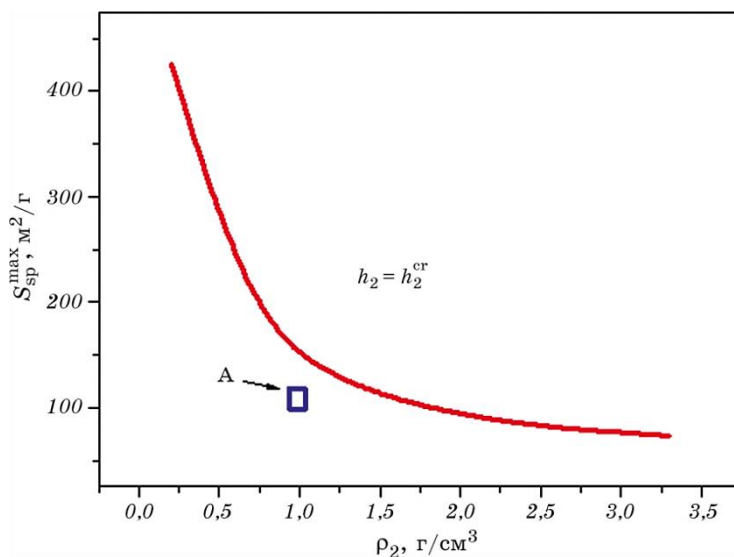


Рис. 3. Залежність максимальної питомої площі поверхні ансамблів частинок ядро–оболонка з логнормально (2,34, 0,28) розподіленими діаметрами ядер густиною $\rho_1 = 5,18 \text{ г/см}^3$, покритих одношаровою оболонкою критичної товщини (7), від значення густини оболонки (ρ_2). А — експериментально досліджена область.³

значення S_{sp} експериментально виготовлених за методиками [21, 22] зразків НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ були на рівні $119,6 \text{ м}^2/\text{г}$. Причини таких розбіжностей обговорюються в розділі 3.6.3.

3.5. Максимальна питома площа поверхні ансамблю НК з двошаровою оболонкою

Для знаходження максимальної питомої площі поверхні ансамблю НК з двошаровою оболонкою застосуємо критерій (2), тобто до кожної НЧ оптимізованого ансамблю ядро–оболонка з одношаровою оболонкою з товщиною $h_2 = h_{2cr}$ (рис. 1) додамо 2-й шар товщиною $h_3 = h_{3cr}$:

$$h_{3cr} = \frac{D^{d@h_{2cr}}}{2} \left[(2\beta_{123})^{1/3} - 1 \right], \text{ де } \beta_{123} = \frac{\rho_{12} - \rho_3}{\rho_3}.$$

Тоді

$$D^{d@h_{2cr}/h_{3cr}} = (2\beta_{12})^{1/3} (2\beta_{123})^{1/3} d. \tag{9}$$

Враховуючи, що $\sigma_{\ln d} = \sigma_{d@h_{2cr}/h_{3cr}}$, розподіл $D^{d@h_{2cr}/h_{3cr}}$ запишеться як

$$p(D^{d@h_{2cr}/h_{3cr}}) = (2\beta_{12})^{-1/3} (2\beta_{123})^{-1/3} p(d). \quad (10)$$

Питома поверхня оптимізованого ансамблю НК з двошаровою оболонкою становитиме

$$S_{sp}^{\max}(D^{d@h_{2cr}/h_{3cr}}) = \frac{12(2\beta_{123})^{2/3}}{(2\beta_{12})^{1/3} (3\rho_2 - \rho_3)\rho_3} \sum_{i=1}^k n_i(d)d_i^2 / \sum_{i=1}^k n_i(d)d_i^3. \quad (11)$$

В досліджених нами НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП/Ол.На/ПЕГ$ роль 2-го шару оболонки виконує комплексний стабілізатор Ол.На/ПЕГ, густина якого $\rho_3 \cong 1 \text{ г/см}^3$ [20]. Залежність максимальної питомої площі поверхні ансамблів частинок ядро-оболонка з логнормально (2,34, 0,28) розподіленими діаметрами ядер ($\rho_1 = 5,18 \text{ г/см}^3$), покритих першим шаром критичної товщини густиною $\rho_2 = 1 \text{ г/см}^3$ і другим шаром критичної товщини, від значення його густини в інтервалі $\rho_3 = 0,5-1,0 \text{ г/см}^3$ зображено на рис. 4. Видно, що за вибраних складових НК з двошаровою оболонкою його $S_{sp}^{\max}(D) = \frac{4}{(2\beta_{12})^{1/3} \rho_2} \frac{1}{d}$ ста-

новить $\cong 100 \text{ м}^2/\text{г}$, а для збереження питомої поверхні 2-го шару НК на рівні 110–130 $\text{м}^2/\text{г}$ треба використовувати речовину для її побудо-

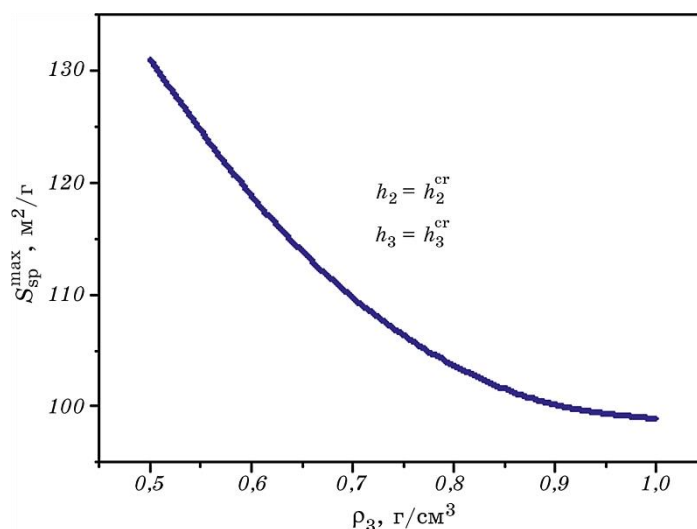


Рис. 4. Залежність максимальної питомої площі поверхні ансамблів частинок НК типу ядро-двошарова оболонка з логнормально (2,34, 0,28) розподіленими діаметрами ядер ($\rho_1 = 5,18 \text{ г/см}^3$), покритих першим шаром критичної товщини густиною $\rho_2 = 1 \text{ г/см}^3$ і другим шаром критичної товщини, від значення густини другого шару ρ_3 .⁴

ви з густиною у $0,7-0,3 \text{ г/см}^3$.

3.6. Експериментальні результати та їх порівняння з розрахунками

З метою перевірки висновків за аналізою розрахунків було проведено експериментальне дослідження питомої площі поверхні та питомої намагнетованості наситу ансамблів НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$.

3.6.1. Синтеза та властивості нанодисперсного магнетиту

Синтезу нанодисперсного магнетиту виконано за методикою [5, 30] співсадженням солей Феруму за реакцією: $\text{Fe}^{+2} + 2\text{Fe}^{+3} + 8\text{NH}_4\text{OH} \rightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + 4\text{H}_2\text{O} + 8\text{NH}_4^+$.

На рисунку 5 наведено рентгенівські дифрактограми синтезованих НЧ Fe_3O_4 (а), зразка порівняння НЧ Fe_3O_4 (98%) виробництва фірми 'Nanostructured & Amorphous Materials Inc.' (США) (б), а також значення D_{XRD} середнього діаметра НЧ Fe_3O_4 , розрахованого за формулою Шеррера.

Синтезовані НЧ Fe_3O_4 в ансамблі характеризувалися розмірами у 3–23 нм та однодоменним станом. У цій роботі використовували ансамбль НЧ магнетиту з середнім розміром у 11 нм. Питома поверхня синтезованого ансамблю магнетиту становила $S_{sp} = 105 \text{ м}^2/\text{г}$. Магнетит характеризувався коерцитивною силою $H_c = 55,0 \text{ Е}$, питомою намагнетованістю наситу $\sigma_s = 56,2 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$, відносною залишковою намагнетованістю $M_r/M_s = 0,2$ та може бути використаний як магнеточутливий носій для адресної доставки лікарських засобів і

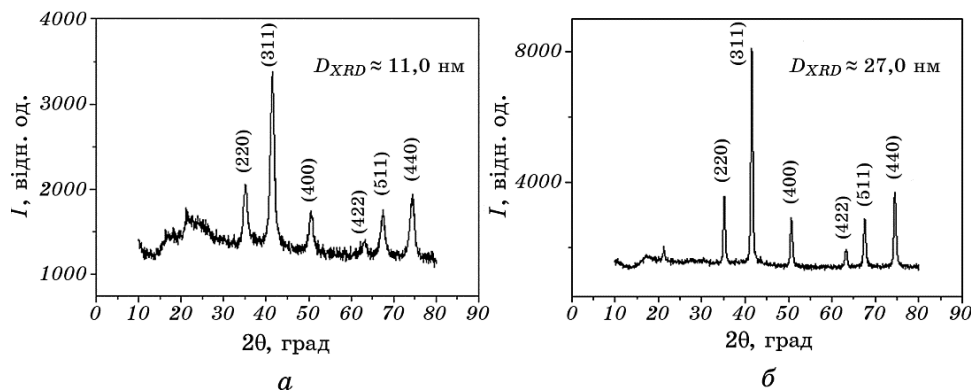


Рис. 5. Дифрактограми синтезованих зразків НЧ Fe_3O_4 (а) та зразка порівняння НЧ Fe_3O_4 (98%) виробництва фірми 'Nanostructured & Amorphous Materials Inc.' (США) (б). D_{XRD} — значення середнього діаметра НЧ Fe_3O_4 , розраховане за формулою Шеррера.⁵

біологічно активних сполук.

На рисунку 6 наведено ПЕМ-зображення зразка ансамблю НЧ Fe_3O_4 , синтезованого за методикою [21] при 20°C .

На рисунку 7 і в табл. 1 наведено гістограму відносних частот діаметрів $p(D)$ та статистичні параметри ансамблю НЧ Fe_3O_4 за даними ПЕМ відповідно.

НЧ Fe_3O_4 згідно із статистичною обробкою ПЕМ-зображення (рис. 7) розподілені за діаметрами приблизно логнормально (3) $\text{LN}(2,34, 0,28)$. Середній діаметер НЧ Fe_3O_4 ансамблю при значних

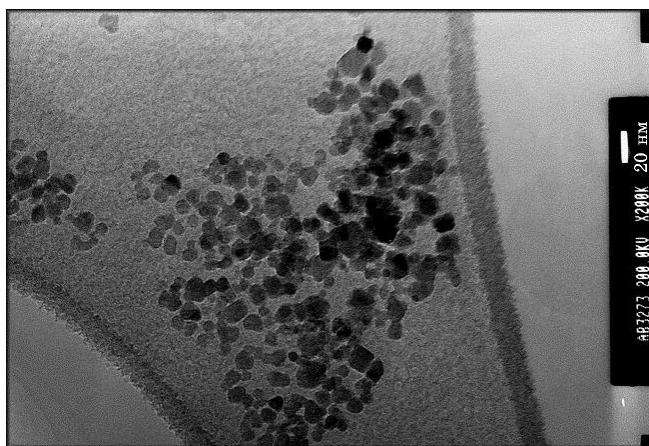


Рис. 6. ПЕМ-зображення ансамблю НЧ Fe_3O_4 .⁶

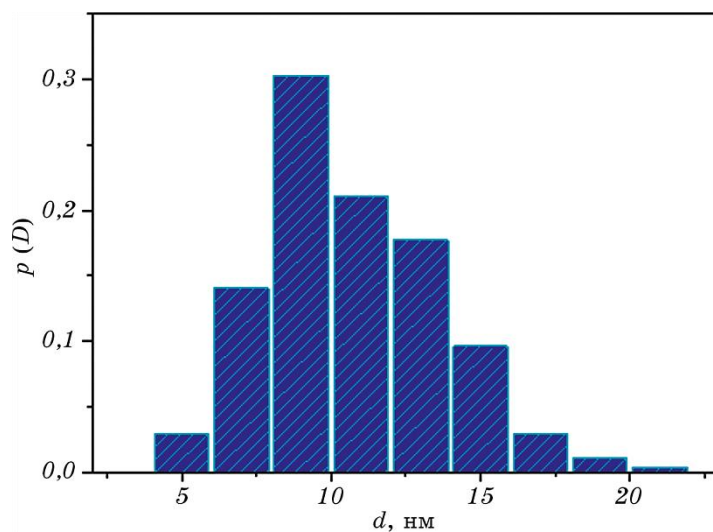


Рис. 7. Гістограма відносних частот діаметрів НЧ Fe_3O_4 за даними ПЕМ.⁷

ТАБЛИЦЯ 1. Статистичні параметри ансамблю НЧ Fe₃O₄ за даними ПЕМ.⁸

$\langle d \rangle$, нм	σ_d , нм	$\langle \ln d \rangle$	$\sigma_{\ln d}$
10,78	2,93	2,34	0,28

Примітка: $\langle d \rangle$, $\langle \ln d \rangle$, σ_d , $\sigma_{\ln d}$ — середнє значення діаметра, середнє значення логаритму діаметра, стандартний відхил діаметра, стандартний відхил логаритму діаметра відповідно.

вибірках ($N > 240$) наближається до значення математичного очікування діаметра $M[d] = \exp\{M[\ln d] + \sigma_{\ln d}^2/2\} = 10,8$ нм.

3.6.2. Статистичні параметри ансамблю НЧ Fe₃O₄ за даними магнетної гранулометрії

Для дослідження синтезованих ансамблів НЧ і НК методом магнетної гранулометрії [20–22, 31] нами були виготовлені відповідні зразки МР.

Основний внесок у намагнетованість магнетної рідини вносить суперпарамагнетизм ядер і парамагнетизм оболонки НК частинок. З урахуванням розподілу НК частинок за об'ємами $p(V)$ криву магнетування МР можна представити у вигляді [32]:

$$M(H) = \varphi_p \int_0^{\infty} p(v) v^{-1} [M_s v_c L(x) + \chi v_s H] dv, \quad (12)$$

де φ_p — об'ємна доля магнетика в МР, визначена за її густиною, v — об'єм НК частинки, M_s — намагнетованість наситу ядра, v_c — об'єм ядра, $L(x) = \text{cth} x - x^{-1}$ — Лянжевеніова функція ($x = \frac{M_s v_c H}{k_B T}$), χ —

магнетна сприйнятливність оболонки, v_s — об'єм оболонки.

У порівнянні з суперпарамагнетизмом ядер у полях $H = 0$ –10 кЕ у більшості випадків парамагнетизмом оболонки можна нехтувати.

Об'ємну долю магнетика φ_p в МР у випадку рівності густин оболонки й основи МР можна розрахувати за рівнянням [33, 34] $\varphi_p = (\rho_{\text{МР}} - \rho_{\text{H}_2\text{O}}) / (\rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4} - \rho_{\text{H}_2\text{O}})$, де $\rho_{\text{МР}}$, $\rho_{\text{H}_2\text{O}}$, $\rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4}$ — густини МР, її основи та наповнювача відповідно. У більш складних випадках густина МР визначається, наприклад, гідростатичною метою:

$$\rho_{\text{МР}} = \rho_{\text{H}_2\text{O}} \left(\frac{P_m^{\text{II}} - P_m^{\text{MP}}}{P_m^{\text{II}} - P_m^{\text{H}_2\text{O}}} \right),$$

де $\rho_{\text{H}_2\text{O}}$, P_m^{II} , P_m^{MP} , $P_m^{\text{H}_2\text{O}}$ — густина води, ваги допоміжного тіла в повітрі, магнетній рідині та воді відповідно.

На рисунку 8 зображено петлю гістерези МР ($H_c \cong 3$ Е) і криву в

Лянжевенівському наближенні, розраховану за рівнянням (12) для розподілу діаметрів ядер Fe_3O_4 LN(2,34, 0,28) і $\varphi_p \approx 0,005$.

На рисунку 9 зображено гістограму відносних частот логнорма-

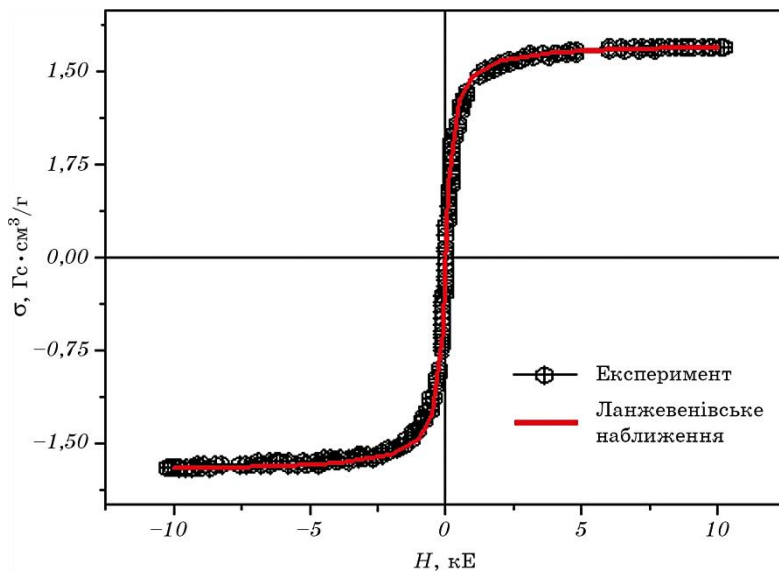


Рис. 8. Петля гістерези МР і крива в Лянжевенівському наближенні, розрахована за рівнянням (16) для розподілу діаметрів ядер Fe_3O_4 LN(2,34, 0,28) і $\varphi_p \approx 0,005$.⁹

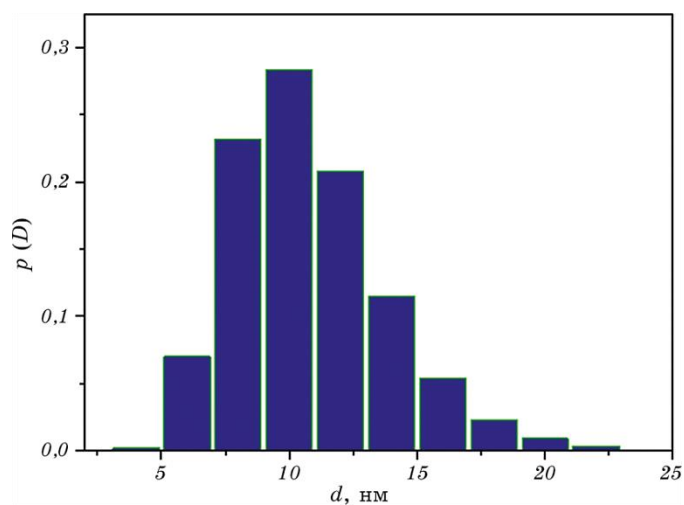


Рис. 9. Гістограма відносних частот логнормального розподілу діаметрів НЧ Fe_3O_4 LN(2,34, 0,28).¹⁰

ТАБЛИЦЯ 2. Статистичні параметри ансамблю НЧ Fe₃O₄ за даними магнетної гранулометрії.¹¹

$\langle d \rangle$, нм	σ_d , нм	$\langle \ln d \rangle$	$\sigma_{\ln d}$
10,8	3,08	2,34	0,29

Примітка: $\langle d \rangle$, $\langle \ln d \rangle$ — середнє значення діаметра та логаритму діаметра НЧ Fe₃O₄ відповідно, одержані з даних ПЕМ; σ_d , $\sigma_{\ln d}$ — стандартний відхил діаметра та логаритму діаметра відповідно.

льно розподілених діаметрів НЧ Fe₃O₄ з параметрами LN(2,34, 0,28), а в табл. 2 наведено статистичні параметри ансамблю НЧ Fe₃O₄ за даними магнетної гранулометрії відповідно.

Порівнюючи дані таблиць 1 і 2 бачимо: статистичні параметри ансамблю НЧ Fe₃O₄ за даними ПЕМ задовільно узгоджуються з відповідними статистичними параметрами цього ансамблю за даними магнетної гранулометрії.

3.6.3. Експериментальні та розрахункові значення питомої площі поверхні та питомої намагнетованості насити ансамблю НК Fe₃O₄@ЦП

Вважаємо, що ядра Fe₃O₄ розподілені за діаметрами логнормально: LN(2,34, 0,28), товщина шару ЦП (h_2 згідно з моделлю; рис. 1) є величиною постійною та незалежною від діаметра ядер.

Середні значення питомих площі поверхні та намагнетованості насити ансамблю НК Fe₃O₄@ЦП розраховували за формулами:

$$S_{sp}^{(e)} = \frac{S_s}{M_{\text{ЦП}} + M^{\text{Fe}_3\text{O}_4}} = \frac{6 \sum_{i=1}^k n_i (d_i + 2h_2)^2}{(\rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4} - \rho_{\text{ЦП}}) \sum_{i=1}^k n_i d_i^3 + \rho_{\text{ЦП}} \sum_{i=1}^k n_i (d_i + 2h_2)^3}, \quad (13)$$

і

$$\sigma_s^{(e)} = \frac{\rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4} \sigma_s^b V_0}{M_{\text{ЦП}} + M^{\text{Fe}_3\text{O}_4}} = \sigma_s^b \frac{\sum_{i=1}^k n_i (d_i - 2h_1)^3}{\sum_{i=1}^k n_i d_i^3 + \frac{\rho_{\text{ЦП}}}{\rho_{\text{Fe}_3\text{O}_4}} \left(\sum_{i=1}^k n_i (d_i + 2h_2)^3 - \sum_{i=1}^k n_i d_i^3 \right)}, \quad (14)$$

де V_0 , $M_{\text{ЦП}}$, $M^{\text{Fe}_3\text{O}_4}$, S_s , n_i , k , σ_s^b — сумарний за ансамблем об'єм областей ядер з намагнетованістю насити, характерною для об'ємного матеріалу, маса ЦП, маса Fe₃O₄, площа поверхні ансамблю НК Fe₃O₄@ЦП, відносні частоти діаметрів НЧ Fe₃O₄ (рис. 9), кількість інтервалів варіаційного ряду діаметрів, питома намагнетованість

наситу об'ємного Fe_3O_4 відповідно.

В роботах [21, 22] використовували технологію формування НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП (рис. 3, область А), в яких товщина шару ЦП була постійною та не залежала від розмірів НЧ в ансамблі Fe_3O_4 . На рисунку 10 наведено залежності питомих площ поверхні (крива 1) і питомих намагнетованостей насити (крива 2) ансамблів НК частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП від товщини шару ЦП (h_2) за умов логнормального $\text{LN}(2,34, 0,28)$ розподілу ядер Fe_3O_4 та постійної (в межах ансамблю) товщини шару ЦП, розраховані за формулами (13) і (14) відповідно. Символами (прямокутники) позначено експериментальні значення; номер символу відповідає певному дослідженому ансамблю. Видно, що розрахункові й експериментальні значення відповідних величин на графіках добре узгоджуються, залежність питомих площ поверхні ансамблів НК частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП (рис. 10, крива 1) від товщини шару ЦП досягає максимуму при $h_2 = 3$ нм, в той час коли значення питомих намагнетованостей насити монотонно зменшуються при зростанні h_2 .

Слід зазначити, що за товщини шару ЦП $h_2 > 7$ нм значення пи-

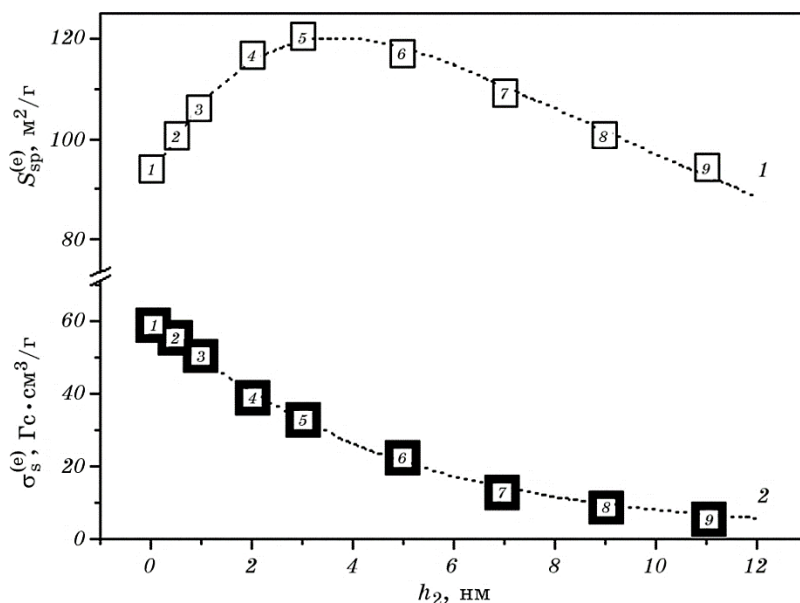


Рис. 10. Залежності (штриховані криві) питомих площ поверхні (1) та питомих намагнетованостей насити (2) ансамблів НК частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП від товщини шару ЦП (h_2) за умов логнормального $\text{LN}(2,34, 0,28)$ розподілу ядер Fe_3O_4 та постійної (в межах ансамблю) товщини шару ЦП, розраховані за формулами (13) і (14) відповідно. Прямокутними символами позначено експериментальні значення відповідних величин; номер символів відповідає певному ансамблю.¹²

томих намагнетованостей наситу ансамблів частинок НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ є достатньо малими, що ускладнює використання їх методом магнетокерованої доставки. Однак такі НК можуть бути високоефективними за кон'югації з антитілом [13, 15, 35] і є перспективними для практичного використання у складі МР для адресної доставки ЦП на клітинному та пухлинному рівнях, оскільки містять значну кількість хеміотерапевтичного препарату й АТ, що розпізнає специфічні клітини.

Отже, за постійної товщини шару ЦП на НЧ ансамблю Fe_3O_4 ($\beta_{12} = 4$) максимальна питома площа поверхні НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ за умови логнормального $\text{LN}(2,34, 0,28)$ розподілу ядер Fe_3O_4 для товщини шару ЦП $\cong 3$ нм становить $119,6 \text{ м}^2/\text{г}$ (рис. 10, крива 1; експериментально досліджена область, рис. 3).

За товщини шару ЦП, пропорційної діаметру ядра, на тім же ансамблі ядер Fe_3O_4 можна одержати питому площу поверхні $\cong 150 \text{ м}^2/\text{г}$ (рис. 3). Застосовуючи критерій (2), знайдемо, що товщина ЦП (h_{CP}) для кожної частинки ансамблю має складати половину діаметра її ядра (d_c):

$$h_{CP} = h_{c_i} \frac{d_{c_i}}{2} \left(\sqrt[3]{2\beta_{12} - 1} \right) = \frac{d_{c_i}}{2}. \quad (15)$$

На рисунку 11 наведено гістограми ансамблів НЧ Fe_3O_4 (а), частинок НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ з товщиною шару ЦП у 3 нм (б) і НК частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ з товщиною шару ЦП у 7 нм (в), їхні питомі площі поверхні та статистичні параметри. Гістограми ансамблів НК частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$ за логнормального $\text{LN}(2,34, 0,28)$ розподілу ядер Fe_3O_4 та товщини шару ЦП $h_{CP_i} = 0,5d_{c_i}$ наведено на рис. 11, г.

Зазначимо, що товщину шару ЦП, пропорційну діаметру НЧ, можна одержати, змінивши традиційну [21, 22] методику нанесення оболонки на частинки Fe_3O_4 . Одним з варіантів реалізації нової методики може бути фракціонування ансамблю НЧ з подальшим нанесенням оболонки на частинки відповідних фракцій, причому час формування шару ЦП має бути пропорційним середньому розміру НЧ у фракції.

Зазначимо також, що матеріали даної роботи розглянуто на прикладі ансамблів НЧ Fe_3O_4 , НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@ЦП/\text{Ол.На}/\text{ПЕГ}$ та їхньої МР. Однак, як свідчать експерименти, використані підходи до постановки досліджень і висновки є цілком застосовними до НК та МР, що містять інші хеміотерапевтичні препарати на основі органічних сполук, наприклад доксорубіцин [8, 20] і гемцитабін [26, 35].

Крім того, запропоновану методику розрахунків питомої площі поверхні можна застосувати для розрахунків питомої площі поверхні шарів за довільної кількості їх у структурі оболонки НК на основі суперпарамагнетних ядер.

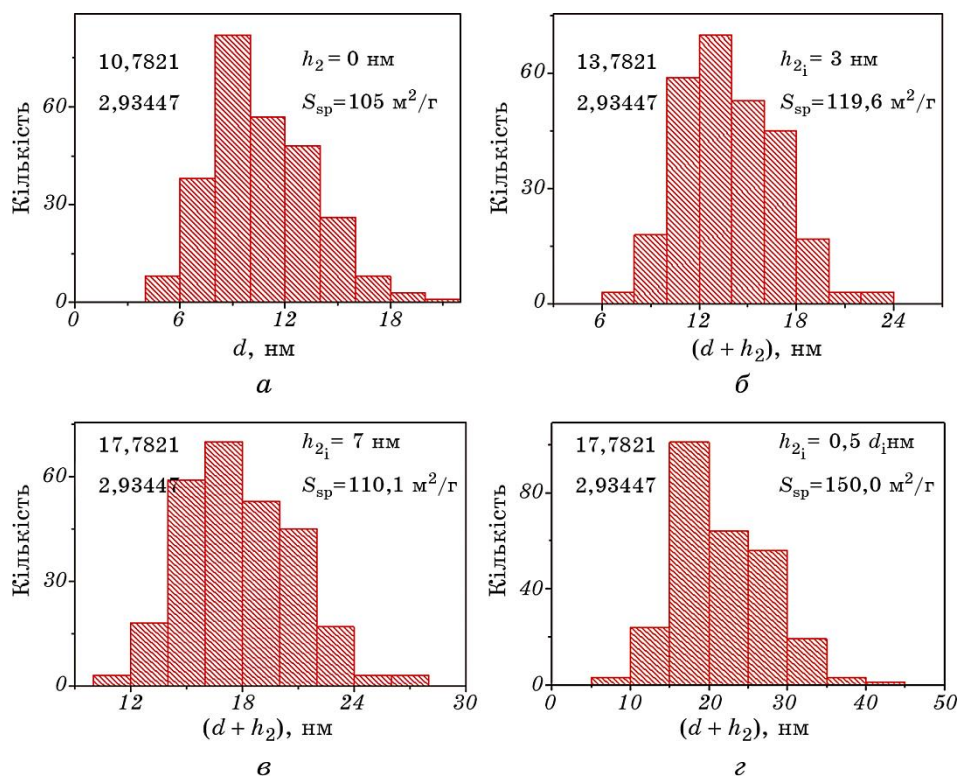


Рис. 11. Гістограми ансамблів НЧ Fe_3O_4 (а), частинок НК $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП з товщиною шару ЦП $h_{\text{CP}_i} = 3$ нм (б) або $h_{\text{CP}_i} = 7$ нм (в), їхні питомі площі поверхні та статистичні параметри. Гістограма ансамблю НК частинок $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП при товщині шару ЦП $h_{\text{CP}_i} = 0,5d_{\text{CP}_i}$ (г). Ядра Fe_3O_4 розподілені логнормально $\text{LN}(2,34, 0,28)$.¹³

4. ВИСНОВКИ

Для оптимізації питомої площі поверхні шарів оболонки багаторівневих магнеточутливих НК суперпарамагнетне ядро–оболонка для застосування в онкології запропоновано й апробовано розрахункову методику та здійснено її перевірку експериментальними дослідженнями. Для досліджень використано ансамблі наночастинок Fe_3O_4 , нанокompatивів $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП і $\text{Fe}_3\text{O}_4@$ ЦП/Ол.На/ПЕГ та наповнені вказаними наноструктурами МР на основі води або ФР. Проаналізовано умови реалізації та вирази для знаходження максимальної питомої площі поверхні ансамблів НК з одно- та двошаровими оболонками. Наукові та методичні підходи роботи є застосовними до НК на основі суперпарамагнетних ядер, що містять у структурі оболонки інші хеміотерапевтичні препарати, наприклад доксорубі-

цин і гемцитабін, для розрахунків питомої площі поверхні шарів за довільних значень їхніх кількості та густини. Результати роботи можуть бути використані в розробках нових магнетокерованих адсорбційних матеріалів технічного, технологічного, екологічного та медично-біологічного призначення, медичних тест-систем, тераностичних засобів тощо.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. L. Levy, Y. Sahoo, K. Kyoung-Soo, J. E. Bergey, and P. Prasad, *Chem. Mater.*, 14: 3715 (2002); <https://doi.org/10.1021/cm0203013>.
2. *Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics, Chemistry, and Applications* (Eds. A. P. Shpak and P. P. Gorbyk) (Netherlands: Springer: 2009); DOI 10.1007/978-90-481-2309-4.
3. П. П. Горбик, В. В. Туров, *Наноматеріали і наноконкомпозити в медицині, біології, екології* (Ред. А. П. Шпак, В. Ф. Чехун) (Київ: Наукова думка: 2011).
4. П. П. Горбик, А. Л. Петрановська, М. П. Турелик, С. П. Туранська, О. А. Васильєва, В. Ф. Чехун, Н. Ю. Лук'янова, А. П. Шпак, О. М. Кордубан, *Нанокансула з функціями наноробота*: Патент України № 99211. А61К 9/51, 47/02, 39/44, 45/06, 35/00 (Опубл. 25.07.2012, бюл. № 14).
5. П. П. Горбик, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, 11, № 2: 323 (2013); 2013, vol 11, issue 2, p.0323-0436 Abstract (imp.kiev.ua).
6. P. P. Gorbyk, L. B. Lerman, A. L. Petranovska, and S. P. Turanska, *Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications* (Eds. D. P. Adorno and S. Pokutnyi) (New York: Nova Science Publishers: 2014), p. 161.
7. P. P. Gorbyk, L. B. Lerman, A. L. Petranovska, S. P. Turanska, and Ie. V. Pylypchuk, *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials* (Ed. A. Grumezescu) (Elsevier: 2016), p. 289.
8. M. V. Abramov, A. P. Kusyak, O. M. Kaminskiy, S. P. Turanska, A. L. Petranovska, N. V. Kusyak, and P. P. Gorbyk, *Horizons in World Physics* (Ed. A. Reimer) (New York: Nova Science Publishers: 2017), p. 1.
9. П. П. Горбик, А. Л. Петрановская, М. П. Турелик, Н. В. Абрамов, С. П. Туранская, Е. В. Пилипчук, В. Ф. Чехун, Н. Ю. Лукьянова, А. П. Шпак, А. М. Кордубан, *Химия, физика и технология поверхности*, 2, № 4: 433 (2011).
10. П. Горбик, С. Покутний, *Современные проблемы физики и химии поверхности: Магниточувствительные наноконкомпозиты с функциями нанороботов и атомоподобные наноструктуры* (Palmarium Academic Publishing: 2013).
11. С. В. Горобець, О. Ю. Горобець, П. П. Горбик, І. В. Уварова, *Функціональні біо- та наноматеріали медичного призначення* (Київ: Кондор: 2018).
12. І. В. Уварова, П. П. Горбик, С. В. Горобець, О. А. Іващенко, Н. В. Ульянченко, *Наноматеріали медичного призначення* (Ред. В. В. Скороход) (Київ: Наукова думка: 2014).
13. В. Ф. Чехун, Н. Ю. Лук'янова, П. П. Горбик, І. М. Тодор, А. Л. Петрановська, Н. В. Бошицька, І. В. Божко, *Протипухлинний феромагнітний наноконкомпозит*: Патент України № 112490. А61К 33/26, H01F 1/44, B82У 5/00 (Опубл. 12.09.2016, бюл. № 17).

14. Н. Ю. Лук'янова, *Експериментальне обґрунтування ефективності використання феромагнітного нанокompозиту у подоланні резистентності пухлинних клітин до цисплатину* (Автореф. дис. ... докт. біол. наук) (Київ: ІЕПОР ім. Р. Є. Кавецького НАН України: 2015).
15. P. P. Gorbyk and V. F. Chekhun, *Functional Materials*, **19**, No. 2: 145 (2012).
16. М. В. Абрамов, А. П. Кусяк, О. М. Камінський, С. П. Туранська, А. Л. Петрановська, Н. В. Кусяк, В. В. Туров, П. П. Горбик, *Поверхність*, № 9(24): 165 (2017).
17. М. В. Абрамов, А. Л. Петрановська, Е. В. Пилипчук, С. П. Туранська, Н. М. Опанащук, Н. В. Кусяк, С. В. Горобець, П. П. Горбик, *Поверхність*, № 10(25): 244 (2018); doi: [10.15407/Surface.2018.10.245](https://doi.org/10.15407/Surface.2018.10.245).
18. П. П. Горбик, М. В. Абрамов, І. В. Дубровін, С. М. Махно, С. П. Туранська, *Успехи фізики металлов*, **18**, № 1: 59 (2017); <https://doi.org/10.15407/ufm.18.01.059>.
19. П. П. Горбик, С. М. Махно, І. В. Дубровін, М. В. Абрамов, В. М. Міщенко, Р. В. Мазуренко, А. Л. Петрановська, Є. В. Пилипчук, С. Л. Прокопенко, *Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології*, **15**, № 1: 47 (2017); <https://doi.org/10.15407/nnn.15.01.0047>.
20. N. V. Abramov, S. P. Turanska, A. P. Kusyak, A. L. Petranovska, and P. P. Gorbyk, *J. Nanostruct. Chem.*, **6**, No. 3: 223 (2016); <https://doi.org/10.1007/s40097-016-0196-z>.
21. М. В. Абрамов, С. П. Туранська, П. П. Горбик, *Металлофиз. новейшие технол.*, **40**, № 4: 423 (2018); DOI: [10.15407/mfint.40.04.0423](https://doi.org/10.15407/mfint.40.04.0423).
22. М. В. Абрамов, С. П. Туранська, П. П. Горбик, *Металлофиз. новейшие технол.*, **40**, № 10: 1283 (2018); DOI: [10.15407/mfint.40.04.1283](https://doi.org/10.15407/mfint.40.04.1283).
23. О. М. Камінський, Н. В. Кусяк, А. Л. Петрановська, М. В. Абрамов, С. П. Туранська, П. П. Горбик, В. Ф. Чехун, *Металлофиз. новейшие технол.*, **35**, № 3: 389 (2013).
24. П. П. Горбик, А. Л. Петрановська, О. М. Камінський, Н. В. Кусяк, С. П. Туранська, О. А. Васильєва, М. В. Абрамов, *Магнітокерований сорбент для очищення біологічних рідин від комплексів цис-дихлордіамінплатини*: Патент України на корисну модель № 87071 (Опубл. 27.01.2014).
25. Іє. V. Pylypchuk, D. Kolodynska, and P. P. Gorbyk, *Sep. Sci. Technol.*, **53**, No. 7: 1006 (2018); <https://doi.org/10.1080/01496395.2017.1330830>.
26. П. П. Горбик, *Хімія, фізика та технологія поверхні*, **11**, № 1: 128 (2020); doi: [10.15407/hftp11.01.128](https://doi.org/10.15407/hftp11.01.128).
27. A. Kusyak, N. Kusyak, L. Storozhuk, A. Petranovska, P. Gorbyk, N. Korniiichuk, and I. Yanovych, *Applied Nanoscience* (2020); <https://doi.org/10.1007/s13204-020-01417-8>.
28. S. L. Prokopenko, R. V. Mazurenko, G. M. Gunja, N. V. Abramov, S. M. Makhno, and P. P. Gorbyk, *J. Magn. Magn. Mater.*, **494**: 165824 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2019.165824>.
29. S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, P. Veverka, G. Goglio, A. Demourgues, J. Portier, E. Pollert, and E. Duguet, *Prog. Sol. St. Chem.*, **34**: 237 (2006); <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2005.11.010>.
30. Н. В. Борисенко, В. М. Богатырев, И. В. Дубровин, Н. В. Абрамов, М. В. Гаевая, П. П. Горбик, *Физико-химия наноматериалов и супрамолекулярных структур* (Ред. А. П. Шпак, П. П. Горбик) (Київ: Наукова думка: 2007), т. 1, с. 394.
31. A. L. Petranovska, N. V. Abramov, S. P. Turanska, P. P. Gorbyk,

- A. N. Kaminskiy, and N. V. Kusyak, *J. Nanostruct. Chem.*, **5**, No. 3: 275 (2015); <https://doi.org/10.1007/s40097-015-0159-9>.
32. D. X. Chen, N. Sun, and H. C. Gu, *J. Appl. Phys.*, **106**: 063906-1 (2009); <https://doi.org/10.1063/1.3211307>.
33. В. Е. Фертман, *Магнитные жидкости* (Минск: Высшая школа: 1988).
34. Н. В. Абрамов, *Поверхность*, № 6(21): 241 (2014).
35. M. V. Abramov, A. L. Petranovska, N. V. Kusyak, A. P. Kusyak, N. M. Opanashchuk, S. P. Turanska, P. P. Gorbyk, N. Yu. Luk'yanova, and V. F. Chekhun, *Functional Materials*, **27**, No. 2: 1 (2020); <https://doi.org/10.15407/fm27.02.283>.

REFERENCES

1. L. Levy, Y. Sahoo, K. Kyoung-Soo, J. E. Bergey, and P. Prasad, *Chem. Mater.*, **14**: 3715 (2002); <https://doi.org/10.1021/cm0203013>.
2. *Nanomaterials and Supramolecular Structures. Physics, Chemistry, and Applications* (Eds. A. P. Shpak and P. P. Gorbyk) (Netherlands: Springer: 2009); DOI 10.1007/978-90-481-2309-4.
3. P. P. Gorbyk and V. V. Turov, *Nanomaterialy i Nanokompozity v Meditsinye, Biologii, Ekologii* [Nanomaterials and Nanocomposites in Medicine, Biology, Ecology] (Eds. A. P. Shpak and V. F. Chekhun) (Kiev: Naukova Dumka: 2011) (in Russian).
4. P. P. Gorbyk, A. L. Petranovska, M. P. Turelyk, S. P. Turanska, O. A. Vasyliieva, V. F. Chekhun, N. Yu. Luk'yanova, A. P. Shpak, and O. M. Korduban, *Nanokapsula z Funktsiyamy Nanorobota* [Nanocapsule with Nanorobot Functions]: Patent 99211 UA. A61K 9/51, 47/02, 39/44, 45/06, 35/00 (Published July 25, 2012) (in Ukrainian).
5. P. P. Gorbyk, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **11**, No. 2: 323 (2013) (in Ukrainian); 2013, vol 11, issue 2, p.0323-0436 Abstract (imp.kiev.ua).
6. P. P. Gorbyk, L. B. Lerman, A. L. Petranovska, and S. P. Turanska, *Advances in Semiconductor Research: Physics of Nanosystems, Spintronics and Technological Applications* (Eds. D. P. Adorno and S. Pokutnyi) (New York: Nova Science Publishers: 2014), p. 161.
7. P. P. Gorbyk, L. B. Lerman, A. L. Petranovska, S. P. Turanska, and Ie. V. Pylypchuk, *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials* (Ed. A. Grumezescu) (Elsevier: 2016), p. 289.
8. M. V. Abramov, A. P. Kusyak, O. M. Kaminskiy, S. P. Turanska, A. L. Petranovska, N. V. Kusyak, and P. P. Gorbyk, *Horizons in World Physics* (Ed. A. Reimer) (New York: Nova Science Publishers: 2017), p. 1.
9. P. P. Gorbyk, A. L. Petranovska, M. P. Turelyk, N. V. Abramov, S. P. Turanska, Ie. V. Pylypchuk, V. F. Chekhun, N. Yu. Luk'yanova, A. P. Shpak, and A. M. Korduban, *Khimiya, Fizika i Tekhnologiya Poverkhnosti*, **2**, No. 4: 433 (2011) (in Russian).
10. P. Gorbyk and S. Pokutnyi, *Sovremennyye Problemy Fiziki i Khimii Poverkhnosti: Magnitochuvstvitelnyye Nanokompozity s Funktsiyami Nanorobotov i Atomopodobnyye Nanostruktury* [Contemporary Problems of Surface Physics and Chemistry: Magnetosensitive Nanocomposites with Nanorobot Functions and Atom-Like Nanostructures] (Palmarium Academic Publishing: 2013) (in

- Russian).
11. S. V. Gorobets', O. Yu. Gorobets', P. P. Gorbyk, and I. V. Uvarova, *Funktsionalni Bio- ta Nanomaterialy Medychnogo Pryznachennya* [Functional Bio- and Nanomaterials of Medical Purpose] (Kyiv: Kondor: 2018) (in Ukrainian).
 12. I. V. Uvarova, P. P. Gorbyk, S. V. Gorobets', O. A. Ivashchenko, and N. V. Ulianchenko, *Nanomaterialy Medychnogo Pryznachennia* [Nanomaterials of Medical Purpose] (Ed. V. V. Skorokhod) (Kyiv: Naukova Dumka: 2014) (in Ukrainian).
 13. V. F. Chekhun, N. Yu. Luk'yanova, P. P. Gorbyk, I. M. Todor, A. L. Petranovska, N. V. Boshytska, and I. V. Bozhko, *Protypukhlynnyy Feromagnitnyy Nanokompozyt* [Antitumor Ferromagnetic Nanocomposite]: Patent 112490 UA. A61K 33/26, H01F 1/44, B82Y 5/00 (Published September 12, 2016) (in Ukrainian).
 14. N. Yu. Luk'yanova, *Ehksperymentalne Obgruntuvannya Ehfektivnosti Vykorystannya Feromagnitnogo Nanokompozytu u Podolanni Rezyzentnosti Pukhlynnnykh Klityn do Tsysplatynu* [Experimental Substantiation of Efficacy of Application of Ferromagnetic Nanocomposite for Overcoming of Resistance of Tumor Cells to Cisplatin] (Thesis of Disser. ... for Dr. Biol. Sci.) (Kyiv: R. Ye. Kavets'kyi IEPOR, N.A.S.U.: 2015) (in Ukrainian).
 15. P. P. Gorbyk and V. F. Chekhun, *Functional Materials*, **19**, No. 2: 145 (2012).
 16. M. V. Abramov, A. P. Kusyak, O. M. Kaminskyi, S. P. Turanska, A. L. Petranovska, N. V. Kusyak, V. V. Turov, and P. P. Gorbyk, *Poverkhnost'*, No. 9(24): 165 (2017) (in Ukrainian).
 17. M. V. Abramov, A. L. Petranovska, Ie. V. Pylypchuk, S. P. Turanska, N. M. Opanashchuk, N. V. Kusyak, S. V. Gorobets', and P. P. Gorbyk, *Poverkhnost'*, No. 10(25): 244 (2018) (in Ukrainian); doi: [10.15407/Surface.2018.10.245](https://doi.org/10.15407/Surface.2018.10.245).
 18. P. P. Gorbyk, M. V. Abramov, I. V. Dubrovin, S. M. Makhno, and S. P. Turanska, *Usp. Fiz. Met.*, **18**, No. 1: 59 (2017) (in Ukrainian); <https://doi.org/10.15407/ufm.18.01.059>.
 19. P. P. Gorbyk, S. M. Makhno, I. V. Dubrovin, N. V. Abramov, V. M. Mishchenko, R. V. Mazurenko, A. L. Petranovska, E. V. Pilipchuk, and S. L. Prokopenko, *Nanosistemi, Nanomateriali, Nanotehnologii*, **15**, No. 1: 47 (2017) (in Ukrainian); <https://doi.org/10.15407/nnn.15.01.0047>.
 20. N. V. Abramov, S. P. Turanska, A. P. Kusyak, A. L. Petranovska, and P. P. Gorbyk, *J. Nanostruct. Chem.*, **6**, No. 3: 223 (2016); <https://doi.org/10.1007/s40097-016-0196-z>.
 21. M. V. Abramov, S. P. Turanska, and P. P. Gorbyk, *Metallofiz. Noveishie Tekhnol.*, **40**, No. 4: 423 (2018) (in Ukrainian); DOI: [10.15407/mfint.40.04.0423](https://doi.org/10.15407/mfint.40.04.0423).
 22. M. V. Abramov, S. P. Turanska, and P. P. Gorbyk, *Metallofiz. Noveishie Tekhnol.*, **40**, No. 10: 1283 (2018) (in Ukrainian); DOI: [10.15407/mfint.40.04.1283](https://doi.org/10.15407/mfint.40.04.1283).
 23. O. M. Kaminskyi, N. V. Kusyak, A. L. Petranovska, M. V. Abramov, S. P. Turanska, P. P. Gorbyk, and V. F. Chekhun, *Metallofiz. Noveishie Tekhnol.*, **35**, No. 3: 389 (2013) (in Ukrainian).
 24. P. P. Gorbyk, A. L. Petranovska, O. M. Kaminskyi, N. V. Kusyak, S. P. Turanska, O. A. Vasylieva, and M. V. Abramov, *Magnitokerovanyy Sorbent dlya Ochyshchennya Biologichnykh Ridyn vid Kompleksiv Tsys-Dykhlorodiaminplatyny* [Magnetocarried Sorbent for Purification of Biological Liquids from Cis-Dichlorodiammineplatinum Complexes]: Patent for Useful Model 87071 UA (Published January 27, 2014) (in Ukrainian).

25. Іє. V. Pylypchuk, D. Kolodynska, and P. P. Gorbyk, *Sep. Sci. Technol.*, **53**, No. 7: 1006 (2018); <https://doi.org/10.1080/01496395.2017.1330830>.
26. P. P. Gorbyk, *Khimiya, Fizyka ta Tekhnologiya Poverkhni*, **11**, No. 1: 128 (2020) (in Ukrainian); doi: [10.15407/hftp11.01.128](https://doi.org/10.15407/hftp11.01.128).
27. A. Kusyak, N. Kusyak, L. Storozhuk, A. Petranovska, P. Gorbyk, N. Korniiichuk, and I. Yanovych, *Applied Nanoscience* (2020); <https://doi.org/10.1007/s13204-020-01417-8>.
28. S. L. Prokopenko, R. V. Mazurenko, G. M. Gunja, N. V. Abramov, S. M. Makhno, and P. P. Gorbyk, *J. Magn. Magn. Mater.*, **494**: 165824 (2020); <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2019.165824>.
29. S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, P. Veverka, G. Goglio, A. Demourgues, J. Portier, E. Pollert, and E. Duguet, *Prog. Sol. St. Chem.*, **34**: 237 (2006); <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2005.11.010>.
30. N. V. Borisenko, V. M. Bogatyrev, I. V. Dubrovina, N. V. Abramov, M. V. Gayevaya, and P. P. Gorbyk, *Fiziko-Khimiya Nanomaterialov i Supramolekulyarnykh Struktur* [Physics and Chemistry of Nanomaterials and Supramolecular Structures] (Eds. A. P. Shpak and P. P. Gorbyk) (Kiev: Naukova Dumka: 2007), vol. **1**, p. 394 (in Russian).
31. A. L. Petranovska, N. V. Abramov, S. P. Turanska, P. P. Gorbyk, A. N. Kaminskiy, and N. V. Kusyak, *J. Nanostruct. Chem.*, **5**, No. 3: 275 (2015); <https://doi.org/10.1007/s40097-015-0159-9>.
32. D. X. Chen, N. Sun, and H. C. Gu, *J. Appl. Phys.*, **106**: 063906-1 (2009); <https://doi.org/10.1063/1.3211307>.
33. V. E. Fertman, *Magnitnyye Zhidkosti* [Magnetic Fluids] (Minsk: Vysshaya Shkola: 1988) (in Russian).
34. N. V. Abramov, *Poverkhnost'*, No. 6(21): 241 (2014) (in Russian).
35. M. V. Abramov, A. L. Petranovska, N. V. Kusyak, A. P. Kusyak, N. M. Opanashchuk, S. P. Turanska, P. P. Gorbyk, N. Yu. Luk'yanova, and V. F. Chekhun, *Functional Materials*, **27**, No. 2: 1 (2020); <https://doi.org/10.15407/fm27.02.283>.

¹*O. O. Chuiko Institute of Surface Chemistry, N.A.S. of Ukraine, 17, General Naumov Str., UA-03164 Kyiv, Ukraine*

²*National Technical University of Ukraine 'Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute', 37, Peremohy Ave., UA-03056 Kyiv, Ukraine*

¹ Fig. 1. Model of NC particle with multilayer shell. As marked, $d = d_s + 2h_1$ —diameter of spherical NP of magnetic substance, d_s —diameter of NP area of magnetic substance with the saturation magnetization typical for a bulk material, h_1 —thickness of surface 'demagnetized' layer of magnetic substance, h_2, h_3, h_4 —thicknesses of successive layers of NC shell, which fulfil the functions of modifiers, useful 'loads', stabilizers, in accordance with arrangement in multilevel shell structure.

² Fig. 2. Dependence $S_{sp}(h_2)$ at $d = 10.8$ nm, $\rho_1 = 5.18$ g/cm³ and $\rho_2 = 0.3, 0.5, 1.0, 1.7, 2.6, 5.2, 10.4,$ and 19.0 g/cm³ (curves 2–9), respectively. Broken line (I) joins the maximums of curves $S_{sp}(h_2)$ [20, 21].

³ Fig 3. Dependence of the maximal specific surface area of ensembles of core–shell particles with lognormally (2.34, 0.28) distributed diameters of cores with density $\rho_1 = 5.18$ g/cm³ covered with single-layer shell of critical thickness (Eq. (7)) on the value of shell density (ρ_2). A—experimentally studied area.

⁴ Fig. 4. Dependence of the maximal specific surface area of ensembles of NC particles of core–bilayer shell type with lognormally (2.34, 0.28) distributed diameters of cores ($\rho_1 = 5.18$ g/cm³)

covered with first layer of critical thickness with density $\rho_2 = 1 \text{ g/cm}^3$ and second layer of critical thickness on the value of second layer density ρ_3 .

⁵ **Fig. 5.** Diffractograms of the synthesized samples of Fe_3O_4 NP (a) and the comparison sample: Fe_3O_4 NP (98%) manufactured by 'Nanostructured & Amorphous Materials Inc.', USA (b). D_{XRD} is the value of average diameter of Fe_3O_4 NP calculated by means of the Scherrer formula.

⁶ **Fig. 6.** TEM image of ensemble of Fe_3O_4 nanoparticles.

⁷ **Fig. 7.** Histogram of relative frequencies of Fe_3O_4 NP diameters from the TEM data.

⁸ **TABLE 1.** Statistical parameters of ensemble of Fe_3O_4 nanoparticles from the TEM data.

⁹ **Fig. 8.** Hysteresis loop for MF and the curve within the Langevin's approximation calculated by means of the Eq. (16) with distribution of diameters of Fe_3O_4 cores LN(2.34, 0.28) and $\varphi_0 \approx 0.005$.

¹⁰ **Fig. 9.** Histogram of relative frequencies of lognormal distribution of Fe_3O_4 NP diameters LN(2.34, 0.28).

¹¹ **TABLE 2.** Statistical parameters of ensemble of Fe_3O_4 nanoparticles from the data of magnetic granulometry.

¹² **Fig. 10.** Dependences (stroked curves) of specific surface areas (1) and specific saturation magnetizations (2) of ensembles of Fe_3O_4 @CP NC particles on thickness of CP layer (h_2) under the conditions of lognormal LN(2.34, 0.28) distribution of Fe_3O_4 cores and, within the limits of ensemble, constant thickness of CP layer calculated by means of formulas (13) and (14), respectively. Rectangular symbols mark experimental values of corresponding quantities; the number of symbols corresponds to certain ensemble.

¹³ **Fig. 11.** Histograms of Fe_3O_4 NP ensembles (a), Fe_3O_4 @CP NC particles with the thickness of CP layer $h_{CP_i} = 3 \text{ nm}$ (b) or $h_{CP_i} = 7 \text{ nm}$ (c), their specific surface areas, and statistical parameters. Histogram of ensemble of Fe_3O_4 @CP NC particles with the thickness of CP layer $h_{CP_i} = 0.5d_{CP_i}$ (d). Fe_3O_4 cores are distributed lognormally LN(2.34, 0.28).