

ПОРОШОК НИКЕЛЯ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Мозжаров С.Е.^{1*}, Шут В.Н.², Крапивная О.Н.¹

¹Институт технической акустики НАН Беларуси, Витебск, Беларусь,

²Витебский государственный технологический университет, Витебск, Беларусь

*sm0159691@gmail.com

Магнитные наночастицы имеют очень широкий спектр практических применений, особенно в биомедицинских приложениях [1]. Основными областями биомедицинского назначения магнитных наночастиц являются диагностика и инструменты исследований (биосенсоры, MRI, маркеры биомолекул, биосепарация и пробоподготовка, исследования молекулярного взаимодействия), а также адресное терапевтическое воздействие (целевая доставка терапевтических молекул, управляемая локальная гипертермия опухолей) [2-5]. В настоящее время синтезирован широкий спектр магнитных наночастиц: на основе металлов Co, Fe, Ni, оксидов железа, а также ряда ферритов $MgFe_2O_4$, $CoFe_2O_4$, $MnFe_2O_4$, $LiFe_5O$ [6-9]. Оксидные частицы обладают более слабыми магнитными свойствами, чем наночастицы на основе металлов, а среди металлов ультрадисперсные частицы Ni представляют наибольший интерес благодаря особым электронным, оптическим и магнитным свойствам, которые расширяют их применение в области медицины. Они используются в качестве носителя лекарств доставки к месту поражения [9], в магнитно-резонансной томографии [10].

Синтез НЧ металлов с помощью химического восстановления из растворов их солей является наиболее простым в применении и не требует специальных условий и оборудования. В качестве соединений металлов обычно используют их соли, в качестве восстановителей – как неорганические, так и органические соединения. В случае неорганических восстановителей чаще всего применяют борогидрид натрия [11]. Среди органических восстановителей наиболее часто используют цитрат натрия, амины и гидразин, альдегиды и сахара, пара-дифенолы [12].

Нами для получения наноразмерных частиц порошков Ni был выбран метод химического восстановления водного раствора соли гидразином в щелочной среде. Порошок Ni получили по следующей методике – 20 мл раствора содержащего 5 г. соли никеля обрабатывались ультразвуком с помощью погружного диспергатора и генератора УЗДН-А в течение 5 минут. Затем, так же под ультразвуком, постепенно и последовательно вводился раствор гидроокиси натрия в эквимолярном соотношении и 5-ти кратный избыток гидразин сульфата, измеряя pH, добавляли гидроокись натрия (pH=12). В ходе обработки выпадал осадок темного цвета. Полученная суспензия выливалась в емкость с дистиллированной воды, чтобы снизить pH и остановить реакцию. Осадок отделялся магнитом, несколько раз тщательно промывался водой и изопропиловым спиртом, затем сушился в вакуумном шкафу.

Дисперсионный состав полученного порошка определялся с помощью прибора ANALYSETTE 22 MicroTec plus фирмы «FRITSCH». Среднеарифметический диаметр составил 3.44 мкм, специфическая площадь поверхности $34311.33 \text{ см}^2/\text{см}^3$. Согласно электронной фотографиям (рис. 1) полученной на сканирующем электронном микроскопе высокого разрешения "Mira" фирмы "Tescan" (Чехия), морфология частиц полученного порошка характеризуется многоуровневой иерархией: наноразмерные кристаллиты формируют сферические агрегаты, устойчивые к ультразвуковой дезагрегации. Рентгеноструктурный анализ проводился на рентгеновском дифрактометре, с использованием $FeK\alpha$ -излучения. Соответствующая дифрактограмма приведена на рисунке 2. Полученные порошки характеризуются рентгенографической чистотой.

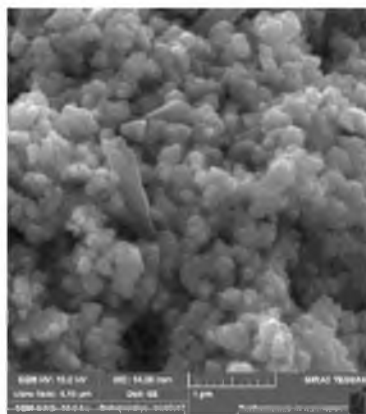


Рисунок 1 – СЭМ фотография порошка Ni

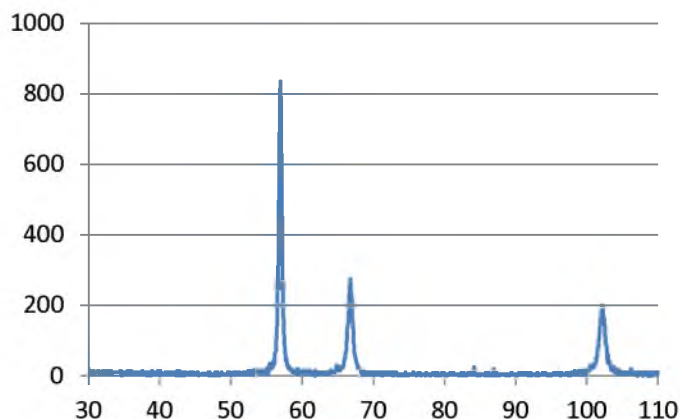


Рисунок 2 – Дифрактограмма порошка никеля

Формирование оболочек драгоценных металлов на поверхности легко окисляющихся магнитных ядер позволяет предотвратить или уменьшить их окисление и, кроме того, расширяет возможности направленной функционализации образующихся наноконструкций, в том числе и для биомедицинских приложений. Золото, благодаря его стабильности, биосовместимости, низкой реакционной способности, является наиболее подходящим кандидатом для покрытия магнитных наночастиц. Также, за счет образования прочной связи сера-золото возможно проведение функционализации поверхности лигандами, содержащими с одной стороны серосодержащий фрагмент (тиольная, дисульфидная группы), а с другой требуемую функциональную группу. На основе оксид железа уже созданы структуры, в которых оксид выступает в качестве ядра, а покрытие выполнено из золота. Такие наночастицы, проявляют плазмонные свойства, а также взаимодействуют с внешними магнитными полями, но при этом значительно дешевле, чем чистое золото. Они оказались полезными как для диагностики, так и для лечения рака с помощью магнитно-резонансной томографии и фототермической терапии. В этом случае оксид железа функционирует как контрастный агент МРТ, в то время как часть Au локально преобразует падающий свет в тепло посредством рассеивания электромагнитной энергии, поглощенной во время плазмонного резонанса.

Представляет интерес использовать в качестве магнитного ядра полученные частицы никеля. Синтез наночастиц типа ядро-оболочка, где в качестве оболочки выступает золото, а ядром являются наночастицы Ni, проводился по методике, разработанной для наночастиц золото-оксид железа [13].

Для этого из свежесозданного порошка Ni готовился раствор с концентрацией 25 мМ. Также были приготовлены 1% раствор цитрата натрия и 0,01 М раствор золотохлористоводородной кислоты. Все исходные растворы готовились с использованием дистиллированной воды. В колбу объемом 25 мл добавили 10 мл воды и 100 мкл раствора нанопорошка, нагревали 5 минут, затем добавили 10 мл раствора цитрата натрия и довели смесь до кипения. Добавили 250 мкл раствора золотохлористоводородной кислоты. Кипятили раствор в течение 10 мин., примерно через 2–3 минуты раствор становится красно-коричневым, что указывает на образование наночастиц Au. После остывания раствор центрифугировался, осадок диспергировался в воде, снова центрифугировался и повторно диспергировался в 10 мл воды. Среднеарифметический диаметр порошка Ni-Au - 8.29 мкм, специфическая площадь поверхности 16644.84 см²/см³.

Дифрактограмма Ni-Au показывает, что порошок никеля полностью покрыт золотом, поскольку проявляются только рефлексы золота. В тоже время суспензия порошка хорошо осаждается в магнитном поле. Среднеарифметический диаметр порошка Ni-Au - 8.29 мкм, специфическая площадь поверхности 16644.84 см²/см³.

По ГОСТ ISO 10993-5-2011 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in

vitro» проводилось исследование гемолитической активности полученного порошка Ni-Au. Для этого готовился экстракт порошка. Экстракция проводилась при 70°C 24 часа. Для исследований готовились три пробы. Контрольная проба, проба со 100% гемолизом и опытная проба. При приготовлении опытной пробы в пробирку с 0,5 мл 10%-ной взвесью эритроцитов, добавлялось по 5 мл экстракта порошка, разбавленного 0,9% раствором хлористого натрия. Пробирки с пробами выдерживались в термостате 1 час при температуре 37°C, затем центрифугировались в течение 20 минут при 2000 об/мин. Надосадочную жидкость из пробирок отделяли для проведения измерений оптической плотности. Оптические измерения проводили на фотозлектроколориметре КФК-3 при длине волны 540 нм. Толщина кюветы 10 мм. Результаты регистрируются по оптической плотности. Расчет процента (%) гемолиза производился по следующей формуле:

$$\% \text{ гемолиза} = ((E_{\text{оп}} - E_{\text{к}}) / E_{100}) * 100$$

где $E_{\text{оп}}$ — оптическая плотность опытной пробы; $E_{\text{к}}$ — оптическая плотность контрольной пробы; E_{100} — оптическая плотность пробы со 100 %-ным гемолизом эритроцитов. Описанные выше действия проводились пять раз. Средний % гемолиза составил 1.4, что показывает что, порошок свободен от гемолитически действующих веществ и пригоден для работ по магнитной сепарации клеток крови.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Першина, А.Г. Использование магнитных наночастиц в биомедицине / А.Г. Першина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 2. – С.70–78.
2. Colombo, M. Biological applications of magnetic nanoparticles / M. Colombo [et al.] // Chem. Soc. Rev. – 2012. – Vol. 41, № 11. – P. 4306–4334.
3. Lu, A.-H. Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application, Reviews /An-Hui Lu, E. L. Salabas, Ferdi Schuth // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – № 46. – P. 1222–1244.
4. Ito, Akira Medical Application of Functionalized Magnetic Nanoparticles / Akira Ito [et al.] // Journal of bioscienceand bioengineering. – 2005. –Vol. 100, № 1. – P. 1–11.
5. Bonnemain, B. Superparamagnetic Agents in Magnetic ResonanceImaging: Physicochemical Characteristics and Clinical Applications, a Review / B. Bonnemain // Journal of Drug Targeting. – 1998. – Vol. 6, № 3. – P. 167–174.
6. Berryl, C. C. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine- Topical review/ Catrine. C. Berryl, Adam S. G. Curtis // J. Phys. D: Appl. Phys. – 36 . – 2003. – R198–R206.
7. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine - Topical review // Q A Pankhurst [et al.]// J. Phys. D: Appl. Phys. – 36. – 2003. – R167–R181.
8. Шут, В.Н. Морфология и дисперсность порошков магнетита, полученных при воздействии ультразвука// Шут, В.Н., С.Е. Мозжаров, В.Ф. Куксевич // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия С, Фундаментальные науки. – 2019. – № 4. – С. 96–100.
9. Chaudhary, J. Synthesis and biological function of Nickel and Copper nanoparticles / J. Chaudhary, G. Tailor, B.L. Yadav, O. Michael // Heliyon. – 2019. – V. 5. – N. 01878.
10. Manikandan, A. Synthesis, optical and magnetic properties of pure and Co-doped ZnFe2O4 nanoparticles by microwave combustion method / A. Manikandan, L.J. Kennedy, M. Bououdina, J.J. Vijay // Magn. Mater. – 2014. – V. 349. – P. 249-258.
11. Kim, Y. Activation energies of plasmonic catalysts / Y. Kim, D.D. Torres, P.K. Jain // Nano Lett. – 2016. – V. 16. – P. 3399-3407.
12. Vijayaprasath, G. Comparative study of structural and magnetic properties of transition metal (Co, Ni) doped ZnO nanoparticles / G. Vijayaprasath [et al.] // J. Mater. Sci.: Mater. Electron. – 2014. – P. 7205-7213.
13. Рудаковская, П.Г. Новые бифункциональные органические лиганды для модификации наночастиц золота и магнетита и гибридные материалы на их основе: синтез, свойства, возможности применения/ П.Г. Рудаковская // диссертация на соискание степени кандидата химических наук – Москва. –2015 .- 185 с.