

Д.В. Радюк

**КОМПОЗИЦИОННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ
КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСАМИ**

Людам, котрых я люблю

АННОТАЦИЯ

Монография посвящена актуальной и малоизученной на сегодняшний день теме композиционных наноматериалов с металлографеновой структурой в комплексе с лекарственными соединениями, поскольку существует недостаточно знаний не только о новых эффективных методах формирования таких материалов с атомами платины, рутения, ванадия, серебра или железа, но и об комплексообразовании лекарственных лигандов с ними под действием ультразвука. В том числе, переосмысливаются подходы к контролированию электромагнитных свойств металлографеновых наноматериалов посредством рационального модифицирования решетки графена и создания новых связей между углеродом, кислородом и металлом в комплексе с лекарством. Такие наноматериалы имеют уникальные структурные (морфология, состав) и функциональные (электронные, оптические, биохимические) свойства благодаря контролируемой неорганической части и активизации молекулярных органических кристаллов, образующих металлокомплексы с графеновой структурой.

В настоящее время наблюдается существенный дефицит работ, посвященных формированию функциональной металлографеновой структуры с контролируемыми свойствами генерации ионов водорода, хелатирования железа и удаления гидроксильных радикалов в процессе Фентона. Поэтому в монографии особое внимание обращено на механизм ингибирования окислительного процесса Фентона в композиционных наночастицах, включающих кислородсодержащий графен с триоксидом ванадия или магнетитом в комплексе с производной пропионовой или индолуксусной кислоты. Важно отметить, что в работе глубоко и всесторонне определены закономерности образования электронной молекулярной структуры синтезированных композиционных металлографеновых наночастиц и формирования комплексов лекарственных средств (ибупрофеном, индометацином, напроксеном) с ними под действием ультразвука (на частоте 20 кГц). Аргументировано доказана роль кислородсодержащего графена в таких наночастицах в сочетании с концептуально-универсальной моделью формирования и определения активности лекарственных металлокомплексов в них, что позволит расширить границы ее применения по отношению ко многим другим лекарствам и органическим соединениям с требуемой функциональностью.

Материалы данной монографии являются полезными для студентов, научных работников и профессорско-преподавательского состава, работающих в области наноматериалов и нанотехнологий, наномедицины, фотоники и катализа.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
<i>Структура и свойства кислородсодержащего графена</i>	7
<i>Композиционные наночастицы на основе кислородсодержащего графена</i>	18
ГЛАВА 1. АССИСТИРОВАННОЕ УЛЬТРАЗВУКОМ ФОРМИРОВАНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА	44
1.1 Синтез кислородсодержащего графена	45
1.2 Окисление синтезированного кислородсодержащего графена	46
1.3 Формирование легированной структуры кислородсодержащего графена	47
1.4 Синтез наночастиц, содержащих рутений, платину или ванадий и комплекс производных пропионовой или индолуксусной кислот	48
1.5 Синтез наночастиц с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты	51
1.6 Образование сферических наночастиц с оксидом ванадия или магнетитом методом акустического безмасляного эмульгирования	52
ГЛАВА 2. МОРФОЛОГИЯ, СОСТАВ И СТРУКТУРА КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА	58
2.1 Наночастицы, содержащие серебро и комплекс производной пропионовой кислоты	58
2.2 Наночастицы, содержащие магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты	73
2.3 Наночастицы, содержащие оксид ванадия и комплекс производной пропионовой или индолуксусной кислоты	93

ГЛАВА 3. ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА	105
3.1 Электромагнитная активизация ибупрофена в композиционных наночастицах с серебром	105
3.2 Скорость изменения напряженности электрического поля на поверхности наночастиц с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты в условии микроволнового облучения	123
3.3 Распределение плотности электрического тока на поверхности композиционных наночастиц, содержащих рутений, платину или ванадий и комплексы производных пропионовой или индолуксусной кислот	136
3.4 Свойства электрического поля на поверхности наночастиц с платиной и комплексом производной пропионовой кислоты	142
ГЛАВА 4. АНТИОКСИДАНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА	146
4.1 Ингибирование окислительного процесса Фентона наночастицами, содержащими оксид ванадия и комплексы производных пропионовой или индолуксусной кислот	146
4.2 Удаление гидроксильных радикалов на поверхности наночастиц, содержащих магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты	158
ГЛАВА 5. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА	162
5.1 Свойство хелатирования железа в наночастицах с магнетитом и комплексом производной пропионовой кислоты	162
5.2 Электрокинетическая активность наночастиц, содержащих оксид ванадия и комплекс производной индолуксусной кислоты	172

5.3 Генерация ионов водорода на поверхности наночастиц, содержащих платину, рутений или ванадий с комплексами производных пропионовой или индолуксусной кислот	173
5.4 Электрокинетическая активность наночастиц, содержащих рутений и комплекс производной пропионовой или индолуксусной кислоты	180
ГЛАВА 6. Оценка действия наноматериалов на основе кислородсодержащего графена в актуальной противоопухолевой терапии	187
Библиографический список	191

ВВЕДЕНИЕ

Структура и свойства кислородсодержащего графена

Началом исследований в области формирования кислородсодержащего графена и определения его структуры и свойств можно считать первые работы по окислению графита в 1859 г. В период с 1930-го по 1970 г. структурная модель кислородсодержащего графена была предложена профессором Лерфом [1]. В 1998 г. в результате анализа спектра ^{13}C ЯМР Лерфом и его коллегами было подтверждено образование эпоксидных групп благодаря появлению линии на 60 ppm, С–ОН связи с линией на 70 ppm и ароматических соединений и сопряженных двойных связей с линией на 130 ppm, что привело к созданию новой структурной модели кислородсодержащего графена с названием «Лерфа–Клиновски» [2] (рис. В1).

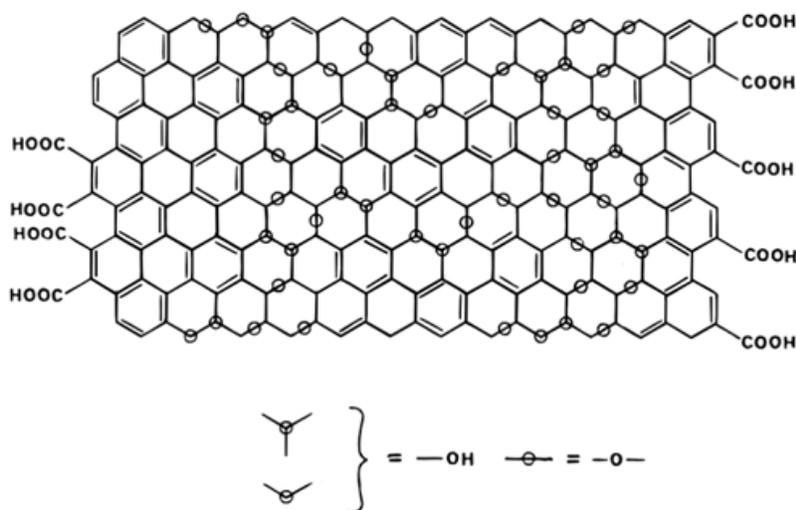


Рисунок В1 – Схематическое изображение структурной модели кислородсодержащего графена, подтвержденной Лерфом и Клиновски [2]

Особенности структуры кислородсодержащего графена

Согласно модели «Лерфа–Клиновски» структура кислородсодержащего графена состоит из двух видов областей: ароматических доменов с неокисленными бензольными кольцами и зон с алифатическими шестичленными кольцами (рис. В2). Относительный размер этих двух доменов варьируется от 2 до 8 нм и зависит от степени окисления материала. Анализ снимков просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) позволил определить, что графеновые домены составляют $\sim 1/3$ всей структуры

кислородсодержащего графена в форме отдельных островков, а окисленные домены образуют сплошную сеть. В этой модели углеродная решетка представляет собой плоскость с атомами углерода, образующими связи с ОН группами, что приводит к слегка искаженной тетраэдрической конфигурации. В результате происходит сморщивание слоев кислородсодержащего графена. Образование фенольных (или ароматических диольных) групп при деоксигенации указывает на то, что эпоксидные и С–ОН группы расположены очень близко друг к другу. Предположительно, распределение функциональных групп в каждом окисленном ароматическом кольце не обязательно является идентичным, и как окисленные, так и ароматические кольца распределены случайным образом. Следовательно, обнаружение доменов двух типов в структуре кислородсодержащего графена подкрепило достоверность модели «Лерфа–Клиновски» и является общепризнанной в научном сообществе.

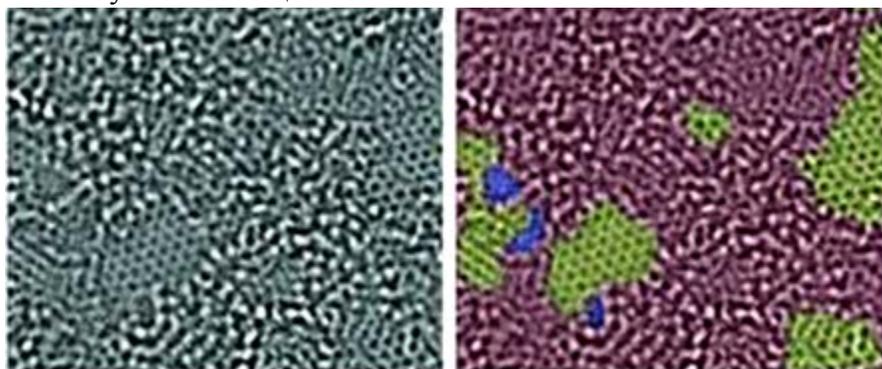


Рисунок В2 – Снимок ПЭМ кислородсодержащего графена с атомным разрешением. Кодирование по цвету указывает на образование графеновых кристаллических доменов (зеленый), аморфных зон (фиолетовый) и дырок (синий) [3]

Однако с точки зрения фундаментальной науки до настоящего момента остается множество открытых вопросов о структуре и химических свойствах кислородсодержащего графена. Например, общепризнанная структурная модель «Лерфа–Клиновски» не в полной мере объясняет химические свойства кислородсодержащего графена при взаимодействии с молекулами воды. Много исследований проводилось по определению механизма образования кислородсодержащего графена в процессе окисления графита, где была изучена морфология чешуек графита в зависимости от степени и продолжительности окисления при идентифицировании природы функциональных групп. В связи с этим была предложена возможная последовательность формирования кислородсодержащих групп. Однако в результате анализа последовательно отобранных образцов с разной степенью окисления был обнаружен в целом один и тот же

набор функциональных групп. Таким образом, образцы кислородсодержащего графена, приготовленные разными научными группами, из разных источников графита, с разной степенью окисления обладают одинаковым набором функциональных групп.

Химические свойства кислородсодержащего графена

С точки зрения химии, кислородсодержащий графен проявляет сильные кислотные свойства с рН от 2 до 4 в зависимости от природы образца и концентрации его коллоидного раствора. Синтезированный кислородсодержащий графен обладает высокой катионообменной емкостью, как было выявлено при взаимодействии с водными растворами гидроксидов натрия или калия [4]. В ранних работах по изучению химических свойств кислородсодержащего графена было установлено, что концентрация кислотных групп в этом материале может варьироваться от 0,55 до 0,93 ммол/г. Уже в наше время было выявлено, что кислородсодержащий графен связывает катионы многих металлов при взаимодействии со слабокислыми растворами солей этих металлов [5]. В связи с этим самая высокая сорбционная емкость кислородсодержащего графена была определена с катионами Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} и Pb^{2+} , что составляет ~0,463 ммол/г, 0,527 ммол/г, 0,471 ммол/г и 0,540 ммол/г. Таким образом, с точки зрения органической химии, нельзя ожидать серьезных изменений структуры кислородсодержащего графена. Следовательно, нужно определить какие функциональные группы в кислородсодержащем графене способны связывать катионы металлов.

Согласно модели «Лерфа–Клиновски» эпоксидные группы и гидроксилы третичных спиртов являются главными функциональными группами кислородсодержащего графена. Однако они не проявляют свойства кислот и не способны связывать катионы металлов, в отличие от карбоксильных групп, находящихся на периферии листов кислородсодержащего графена. Важно отметить, что карбоксильные группы образованы не по периметру листа кислородсодержащего графена, как предположил Лерф с коллегами, а по краям точечных дефектов, или разрывов С–С связей на базальных плоскостях. Установлено, что кислородсодержащий графен имеет кетонные и карбоксильные группы с концентрацией, не превышающей 5 ат.% от общего количества атомов углерода. Такая концентрация карбоксильных групп является недостаточной для высокой катионообменной емкости кислородсодержащего графена.

В результате спектрального анализа структуры кислородсодержащего графена в процессе окисления было обнаружено, что образование С–О связей в отмытом продукте происходит при разбавлении кислотного раствора водой. Следовательно, вода играет ключевую роль в образовании ковалентных С–О связей. При облучении

кислородсодержащего графена световым потоком в водной среде происходит миграция ковалентных С–О связей из области облучения в прилегающие зоны неокисленного графена, как представлено в виде формальной схемы на рисунке В3. Предположительно, подвижность С–О связей опосредована высокой степенью сопряженности химических связей в графене и происходит без существенного энергетического барьера. Гипотеза подвижности С–О связей в кислородсодержащем графене может объяснить формирование неокисленных (графеновых) и аморфных окисленных доменов в его структуре. А именно, при полном диффузионном контроле реакции окисления нет селективности в областях графена при взаимодействии с молекулами воды. Наиболее вероятно, что в процессе окисления или в какой–то момент сразу же после окисления, происходит передислокация функциональных групп с формированием и выделением отдельных графеновых доменов.

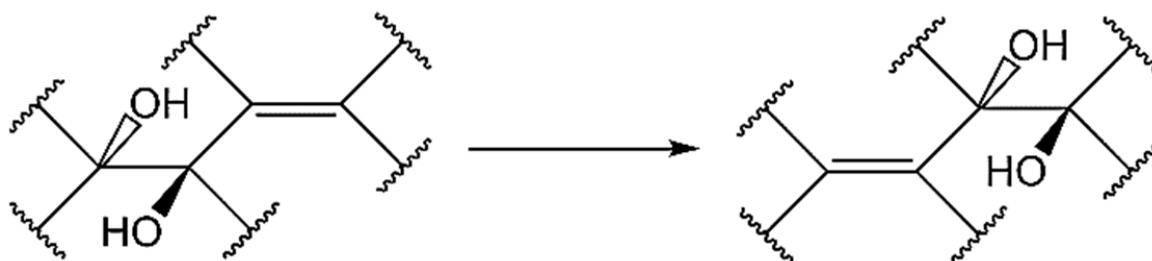


Рисунок В3 – Схема миграции ковалентных С–О связей в водном растворе кислородсодержащего графена в результате облучения световым потоком

Из этого следует, что изначально миграция С–О связей идет с образованием или выделением графеновых доменов в кислородсодержащем графене. Такой вывод основан на результатах теоретического расчета, показывающего, что разделение на отдельные графеновые и окисленные домены является более энергетически выгодным, чем равномерное распределение функциональных групп на поверхности графена [6]. Следовательно, структура и состав кислородсодержащего графена определяют его физико–химические свойства и особенное взаимодействие с молекулами воды.

Физические свойства кислородсодержащего графена

С точки зрения физики, благодаря своей двухдоменной структуре кислородсодержащий графен можно рассматривать как материал, представляющий собой производную графена с контролируруемыми электронными и механическими свойствами. Структуру кислородсодержащего графена формирует нульмерный, одномерный или двумерный графен в виде кластеров или квантовых точек [7]. Несмотря на то, что

кислородсодержащий графен проявляет свойство диэлектрика, его можно восстановить до хорошо проводящего состояния. Электропроводность кислородсодержащего графена можно контролировать путем атомного C:O отношения в широком диапазоне. Однако абсолютно полного восстановления кислородсодержащего графена до структуры графена не происходит.

Свойство гидрофильности кислородсодержащего графена способствует формированию равномерных графеновых пленок в полярных растворителях [8]. Кроме того, кислородсодержащий графен можно применить для создания низкочастотных полевых транзисторов в дисплеях [9], прозрачных электродов [10, 11], химических сенсоров [12] и т. д. В электрическом поле на основе кислородсодержащего графена был обнаружен эффект резистивного переключения [13–16], который ранее наблюдался в оксидах переходных металлов (NiO, TiO₂ и др.) [17, 18]. В связи с этим в настоящее время интенсивно исследуются особенности этого эффекта для возможного создания новых низкоразмерных элементов резистивной памяти. Наночастицы на основе кислородсодержащего графена могут быть получены как с помощью химического метода окисления и расслоения графита в растворе с последующим нанесением пленок графена на подложки больших размеров, так и путем локального окисления графена на подложке в кислородной плазме [19] или фотокаталитически [20].

Концентрацию кислорода в кислородсодержащем графене уменьшают в восстановительных средах при взаимодействии с гидразином [21], аскорбиновой кислотой [22] или борогидридом натрия [23]. Восстановление кислородсодержащего графена достигают также при отжиге в вакууме или среде Ar/H₂ при 1000 °C, электрохимическом воздействии, локальной обработке лазером, при контакте с острием кантилевера в атомно силовом микроскопе в электрическом поле или при термической обработке [24, 25]. Тип метода восстановления позволяет контролировать атомное C:O отношение. Установлено, что увеличение C:O отношения приводит к увеличению электропроводности кислородсодержащего графена. Уже после отжига при 220 °C происходит перколяция гибридных участков с углеродом с sp²-гибридизацией ~60 %, а в матрице исходного вещества с углеродом с sp³-гибридизацией ~40 %. Таким образом, отжиг в бескислородной среде при 220 °C приводит к уменьшению удельной электропроводности кГ (10⁻¹ См/см), а при T ≥ 400 °C – к ее увеличению (10²–10³ См/см). В связи с этим в таблице В1 представлены результаты зависимости атомного C:O отношения и величины электропроводности кислородсодержащего графена после его обработки в восстановительной среде.

Таблица В1 – Зависимость атомного С:О отношения и величины удельной электропроводности σ (См/м) кислородсодержащего графена после его обработки в восстановительной среде

Метод обработки кислородсодержащего графена	Атомное С:О отношение	σ , См/м	Литература
Химическое восстановление*	2,7:1,0	0,02±0,00	[21]
Химическое восстановление гидразином	10,3:1,0	2420,00±200,00	[26]
	12,5:1,0	9960,00±0,00	[27]
Химическое восстановление аскорбиновой кислотой	12,5:1,0	7700,00±0,00	[22]
Отжиг в высоком вакууме при 500 °С, 700 °С и 900 °С	9,0:1,0 13,0:1,0 14,0:1,0	1000,00±0,00	[25]
Отжиг в атмосфере Ar/H ₂ при 200 °С, 500 °С и 1000 °С	4,0:1,0 7,3:1,0 12,4:1,0	1000,00±0,00	[25]

*По сравнению с графитом: 2500,00±20,00 См/м [26].

Анализ данных позволил установить, что наибольшее атомное отношение С:О кислородсодержащего графена можно получить при отжиге в атмосфере газовой смеси Ar/H₂ при T=100 °С, 220 °С и 500 °С, как показано на рисунке В4. Уже после отжига при T=220 °С происходит перколяция гибридных участков с углеродом sp²-гибридизации ~60 %, а в матрице исходного вещества с углеродом sp³-гибридизации ~40 %. Анализ данных после отжига кислородсодержащего графена в бескислородной среде при T=220 °С показал уменьшение величины удельной электропроводности σ ~0,1 См/см, а при T≥400 °С выявил ее увеличение к ~10²–10³ См/см. Установлено, что при температуре T≥400 °С в кислородсодержащем графене наблюдается появление π -сопряженной системы, благодаря которой графен имеет хорошую электропроводность. Однако после

отжига материала при $T=1100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в нем остаются атомы углерода с sp^3 -гибридизацией, поэтому величина удельной электропроводности восстановленного кислородсодержащего графена меньше σ графена. Наличие π -сопряженной системы доказано по изменению пика $C1s$ линии в спектре рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.

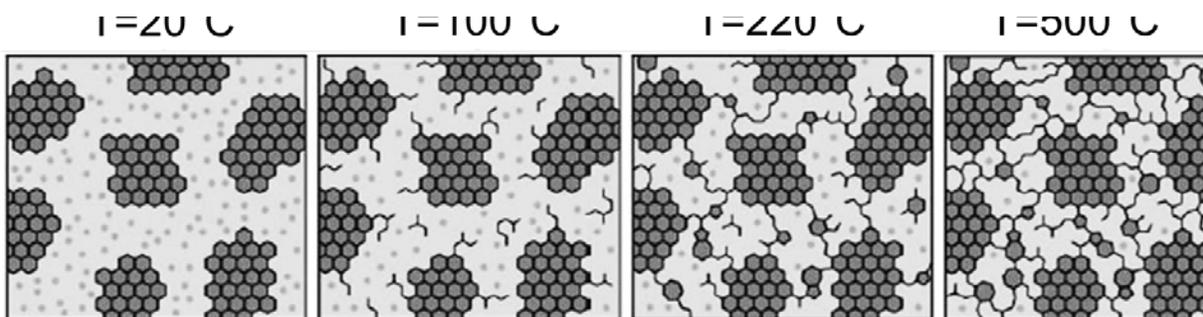


Рисунок В4 – Схематическая иллюстрация структурной модели кислородсодержащего графена до и после отжига в атмосфере Ar/H_2 при $T=100\text{ }^{\circ}\text{C}$, $220\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $500\text{ }^{\circ}\text{C}$. Темные домены в кислородсодержащем графене соответствуют участкам углерода с sp^2 -гибридизацией, а светлые зоны – углерода с sp^3 -гибридизацией [25]

В итоге структура кислородсодержащего графена определяет его свойства электропроводности. Особенностью структуры кислородсодержащего графена является его аморфная составляющая с кристаллическими доменами–островками графена согласно динамической структурной модели [28]. В кислородсодержащем графене графеновые листы ковалентно связаны с кислородсодержащими группами в зависимости от степени окисления материала. Как правило, карбонильные и карбоксильные группы кислородсодержащего графена располагаются на кромках, а эпоксидные и гидроксильные – на базальной плоскости.

Согласно данной модели профессором Димиевым А.М., профессором Туром Дж.М. и его коллегами были подтверждены подвижность кислородных групп в структуре графена в процессе синтеза, и гипотеза о миграции кислородных групп, как способе массопереноса кислорода в двумерном пространстве между слоями графена в графите. Динамическая структурная модель кислородсодержащего графена может быть применена для объяснения кислотности его водных дисперсий и высокой катионообменной емкости. В настоящее время признана концепция о мобильном характере функциональных групп кислородсодержащего графена, как ключевом факторе понимания его структуры и химических свойств. Установлено, что кислородсодержащий графен может терять свои

кислородсодержащие группы в зависимости от условий синтеза и модифицирования, что приводит к его частичному или полному восстановлению до структуры графена (рис. В5).

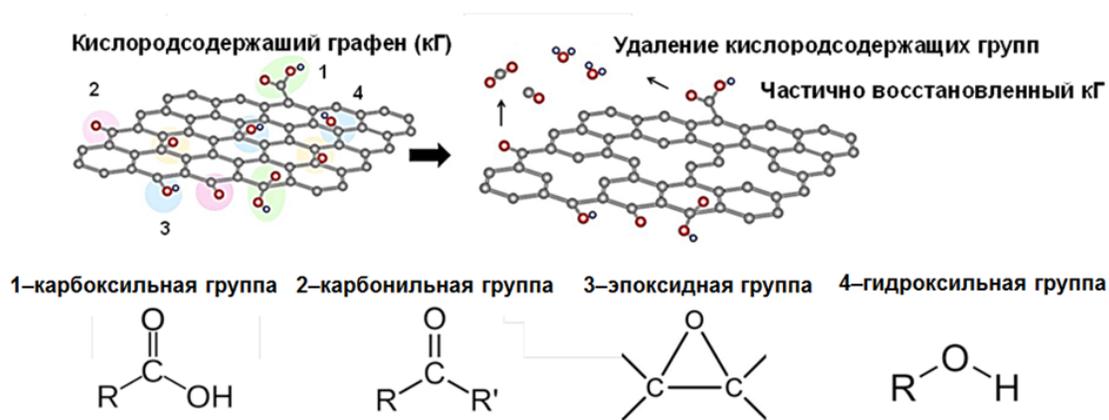


Рисунок В5 – Схематическое изображение химической структуры кислородсодержащего графена с функциональными группами: карбоксильной, карбонильной, эпоксидной и гидроксильной

Каталитические свойства кислородсодержащего графена

В настоящее время одной из главных проблем в катализе аллотропных форм углерода является определение активных центров в их структуре. Известно, что каталитические свойства кислородсодержащего графена во многом обусловлены кислородсодержащими группами, действующими в качестве активных центров. В этом контексте карбонильный кислород хиноноподобных групп является наиболее нуклеофильным центром по сравнению с атомами кислорода карбоксила, 1,2- и 1,3-дикетонов, изолированных кетона или лактона [29]. В результате проведенных расчетов энергии связи с Ag^+ был теоретически определен порядок относительной нуклеофильности кислорода на основе параметров электронной плотности. В итоге установлено, что хиноновая группа является наиболее реактивным центром среди различных возможных атомов кислорода при условии электрофильного воздействия Ag^+ . При этом существует значительная разница в зависимости от формы «кресла» или зигзагообразной конфигурации края кислородсодержащего графена. Установлено, что дикетон с зигзагообразной конфигурацией представляет собой наилучший координационный центр.

В одной из самых ранних работ по исследованию каталитических свойств кислородсодержащего графена показана его активность в процессе аэробного окисления спиртов и олефинов [30]. Показано, что при увеличении концентрации от 20 до

200 масс.% кислородсодержащий графен проявляет свойство селективного окисления бензилового спирта до бензальдегида (рис. В6). Недостатком такого карбокатолизатора кислородсодержащего графена является его дезактивация при повторном использовании. Анализ инфракрасных спектров, элементного состава и электропроводности порошка кислородсодержащего графена позволили определить, что дезактивация карбокатолизатора обусловлена частичным восстановлением структуры кислородсодержащего графена. Проведенные теоретические расчеты показали, что каталитическая активность опосредована эпоксидными группами в кислородсодержащем графене, действующими в качестве активных центров [31]. А именно, реакция происходит посредством переноса атомов водорода от бензилового спирта до эпоксидных атомов кислорода на поверхности кислородсодержащего графена. В результате происходит последующее раскрытие эпоксидного кольца и окончательное обезвоживание гидроксильной группы. В связи с этим кислородсодержащий графен сначала действует как стехиометрический реактив. Затем происходит переокисление связи C=C, которое замыкает каталитический цикл, что позволяет восстановить исходное состояние для начала следующего цикла.

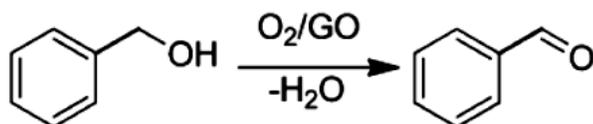


Рисунок В6 – Схема аэробного окисления бензилового спирта до бензальдегида, где в качестве катализатора применяется кислородсодержащий графен

Результаты теоретического расчета показывают, что при взаимодействии с эпоксидными группами кислородсодержащего графена при температуре близкой к комнатной происходит окисление SO_2 и NO_x [32]. Установлено, что усиление окисления SO_2 и NO имеет место благодаря адсорбции этих молекул на поверхности кислородсодержащего графена при взаимодействии с его гидроксильными группами. Выявлено, что окисление SO_2 обусловлено переносом заряда между SO_2 и эпоксидными и гидроксильными группами кислородсодержащего графена. Показано, что механизм окисления NO на поверхности кислородсодержащего графена включает в себя образование ковалентных связей N–C между адсорбированными молекулами NO и кислородсодержащим графеном. Таким образом, молекула NO становится реактивной при взаимодействии с гидроксильными группами кислородсодержащего графена.

Установлено, что кислородсодержащий графен является катализатором в реакции селективного восстановления нитроаренов до соответствующих анилинов [33]. Однако

скорость реакции с кислородсодержащим графеном является недостаточно высокой по сравнению с реактивностью металлов, что обусловлено трудностью в идентификации активных центров в структуре кислородсодержащего графена. В целом, исследование кислородсодержащего графена в качестве карбокатализатора представляет собой трудную задачу из-за комплексной структуры поверхности и наличия разных видов функциональных групп. Для решения этой задачи был рассмотрен процесс восстановления нитробензола гидразином с применением серии модельных молекул. В результате анализа выявлено, что карбонильные и гидроксильные группы являются активными центрами в активации молекул гидразина, в то время как эфирные и лактонные группы неактивны, а карбоксильные группы проявляют отрицательный эффект, что обусловлено их кислотно-основным типом взаимодействия с гидразином.

Ввиду этого, предположительно, что гидрохинон/хиноноподобные функциональные группы в кислородсодержащем графене являются активными центрами, например в процессе Фентона [34]. Показано, что гидрохинон/хинон является окислительно-восстановительной парой, которая может иметь потенциал, аналогичный потенциалу Fe^{2+}/Fe^{3+} и, таким образом, способствовать одноэлектронному восстановлению H_2O_2 . Выявлена обратно пропорциональная зависимость усиления распада H_2O_2 от степени окисления кислородсодержащего графена. Следовательно, атомы углерода с sp^3 -гибридизацией не являются активными центрами в реакции Фентона. Установлено, что наличие атомов азота в структуре кислородсодержащего графена ускоряет реакцию распада H_2O_2 в процессе Фентона. Усиление каталитической активности кислородсодержащего графена в реакции обусловлено его улучшенной диспергируемостью в водной среде, и как следствие повышенной гидрофильностью при взаимодействии с радикалами $\cdot OH$ на базальной плоскости кислородсодержащего графена. Предположительно, гидрохинон/хиноноподобные фрагменты в структуре кислородсодержащего графена могут быть активными центрами при распаде H_2O_2 с образованием радикалов $\cdot OH$ подобно протеканию гомогенной реакции Фентона с Fe^{2+} . Такие гидрохинон/хиноноподобные фрагменты могут быть расположены в дырках или на периферии графенового листа. В этой связи гидроксильные группы, замыкающие кромку структуры кислородсодержащего графена, могут также являться активными центрами. Кроме того, было выявлено усиление каталитической активности при замещении гидрохинона группами $-OCH_3$ или $-CH_3$ в кислородсодержащем графене, действующими в качестве электронных доноров. Установлено, что такая каталитическая активность кислородсодержащего графена значительно превышает действие многостенных углеродных нанотрубок, активизированного углеродного материала или графита. Важно отметить, что наличие примесей в структуре кислородсодержащего графена (например,

сульфатов), образованных в результате процесса синтеза под действием кислот, способствует увеличению каталитической активности кислородсодержащего графена.

Показано, что кислородсодержащий графен катализирует реакции открытия кольца хиральных ароматических эпоксидов при взаимодействии с индолами регио/энантиоселективным способом при условии отсутствия растворителя или металла [35]. Возможно, различные кислотные функциональные группы на поверхности кислородсодержащего графена активизируют раскрытие эпоксидного кольца и образуют зарождающийся карбокатион, который реагирует с нуклеофильным углеродом индола. Кроме того, высокая стереоселективность, достигнутая во всех случаях с полной инверсией стереохимии, указывает на то, что ни один свободный карбокатион не развит полностью. В связи с этим нуклеофильная атака индолом происходит региоселективно в положении бензольной группы. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для определения точной роли кислородных функциональных групп в катализе с кислородсодержащим графеном.

Для определения природы активных центров проводят поэтапную промывку кислородсодержащего графена в растворах простых оснований и кислот с целью формирования дефектов в его структуре. Далее после восстановления кислородсодержащего графена с помощью борогидрида натрия можно уменьшить популяции кетонных функциональных групп. Последующая обработка кислородсодержащего графена кислотой приводит к регенерации карбоксильного пика. Анализ морфологии с помощью сканирующей туннельной микроскопии показал, что листы кислородсодержащего графена становятся пористыми после воздействия щелочи со средней площадью пор $\sim 5 \text{ нм}^2$. Вероятно, отверстия, образованные в структуре кислородсодержащего графена в процессе окисления, будут высвобождены от остатков аморфного окисленного кислородсодержащего графена посредством травления при обработке щелочью. Такие отверстия в сопряженном домене и крае дырочного дефекта, на концах которых расположены карбоксильные группы, на поверхности кислородсодержащего графена являются активными центрами катализа. Очевидно, каталитические свойства такого типа кислородсодержащего графена обусловлены локализованными спинами на краях π -электронной системы.

В результате, можно сделать вывод о том, что кислородсодержащий графен является эффективным катализатором в различных реакциях за пределами радикально-цепного аэробного окисления, например в процессе Фентона, гидрирования и C–C сщепления. Преимуществом кислородсодержащего графена является формирование зон делокализованных электронов, которые можно контролировать с помощью атомов, расположенных на относительно большом расстоянии друг от друга. Эти коллективные

свойства изучены не в полной мере, но, безусловно, востребованы в катализе. К перспективному направлению исследования можно отнести исследования, в которых сопоставляется каталитическая активность кислородсодержащего графена с металлическими катализаторами. В качестве долгосрочной цели исследований можно предложить обоснование выбора кислородсодержащего графена как катализатора для некоторых промышленно важных реакций.

Композиционные наночастицы на основе кислородсодержащего графена

Биосовместимые и каталитически активные наноматериалы на основе кислородсодержащего графена высоко востребованы в наномедицине и катализе, и особенно в диагностике и терапии противовоспалительных и раковых заболеваний [36]. Среди таких наноматериалов кислородсодержащий графен, серебро, Fe_3O_4 , платина, рутений и ванадий или их оксиды получили особенное внимание по следующим причинам.

Графен и его кислородсодержащая форма, т. е. кислородсодержащий графен, привлекли особое внимание благодаря своим уникальным свойствам и двухразмерной молекулярной структуре [37]. Преимуществами графена являются его активная плоская двумерная гексагональная поверхность, состоящая из атомов углерода с sp^2 -гибридизацией, высокая механическая прочность, тепло- и электропроводность, которые можно контролировать в процессе его химической модификации. Кроме того, благодаря малой величине запрещенной зоны между валентной зоной и зоной проводимости, графен проявляет высокие электрические свойства [38]. Поэтому, графен используют в качестве платформы для улучшения технологических процессов с целью производства таких устройств, как катализаторы, газовые и биологические сенсоры. Однако графен является дорогостоящим материалом для массового производства из-за увеличения временных и материальных затрат в процессе его модифицирования в водной среде, что значительно ограничивает его применение в наномедицине.

Альтернативой графену выступает кислородсодержащий графен, который становится одним из лучших материалов для создания полимерных композитов, сенсоров, носителей и компонентов лекарственных средств, суперконденсаторов и литий-ионных батарей, бумагоподобных и антибактериальных материалов. С другой стороны, кислородсодержащий графен проявляет флуоресценцию в зависимости от химического состава, размера и атомного С:О отношения. В связи с этим кислородсодержащий графен находит применение в качестве биосенсора, агента для обнаружения заболеваний и окислителя редокс активного медиатора, например глутатиона. Установлено, что на поверхности кислородсодержащего графена в его полной или частично восстановленной

или окисленной форме генерируются активные формы кислорода, что составляет основу механизма цитотоксичности этого наноматериала. Показано, что усиление цитотоксичности кислородсодержащего графена, обусловленной генерацией активных форм кислорода, прямо пропорционально зависит от продолжительности действия кислородсодержащего графена и его концентрации, латерального размера и количества графеновых слоев.

В последние несколько десятилетий активно разрабатывались неорганические наноструктуры на основе кислородсодержащего графена с контролируемой морфологией, размером, кристалличностью и функциональностью. Среди них наиболее изучены наноматериалы на основе кристаллической структуры Ag [39], Fe₃O₄ [40], Pt [41], Ru [42], V [43] или их оксидов [44, 45], что обусловлено их электронными, оптическими, электромагнитными и каталитическими свойствами. Методика химической функционализации основана на *in situ* кристаллизации металлов или оксидов металлов на поверхности кислородсодержащего графена. Одним из основных преимуществ этой методики является контролируемое формирование однородного нанокристаллического покрытия на поверхности кислородсодержащего графена за счет направленного роста расположенных поблизости центров зародышеобразования. Кислородсодержащий графен можно функционализировать в процессе химического восстановления при следующих экспериментальных условиях:

- 1) облучении (микроволновым, электромагнитным, ультразвуковым);
- 2) электрохимическом осаждении;
- 3) гидролизе;
- 4) окислительно–восстановительной химической реакции в водном растворе, содержащем прекурсоры металлов.

Отличительными особенностями 1–го метода являются относительная простота процесса и масштабируемость производства материала, отсутствие равномерного формирования наноструктуры и ее распределения по поверхности кислородсодержащего графена.

Преимуществом 2–го метода является непосредственное формирование однородной наноструктуры и возможное нанесение наноструктурированного шаблона на поверхность кислородсодержащего графена, совместимость этого метода с золь–гель–технологией. Однако электрохимический потенциал неорганического материала ограничивает применение 2–го метода.

В методах 3 и 4 синтез наноматериалов является универсальным и основан на окислительно–восстановительных реакциях или гидролизе с последующей кристаллизацией структуры оксида металла на поверхности кислородсодержащего

графена. Среди методик ультразвуковая технология и сонохимия имеют ряд отличительных особенностей для создания разнообразных функциональных наноструктур на основе кислородсодержащего графена [46, 47].

Формирование и свойства наночастиц на основе кислородсодержащего графена и серебра

- *Особенности формирования серебряно–графеновых наночастиц*

Наночастицы, содержащие кислородсодержащий графен и серебро, находят широкое применение в качестве активных компонентов в полимерных и неорганических материалах в наноэлектронике; квантовых точках и носителях лекарственных веществ в фармацевтике и наномедицине. Установлено, что цитотоксичность и активность кислородсодержащего графена в воспалительных и онкологических процессах зависят от его морфологии, молекулярного состава поверхности и коллоидной стабильности. Эти свойства кислородсодержащего графена можно контролировать путем модифицирования его структуры атомами азота и серы при контакте с серебром в комплексе с лекарственными веществами. Однако для практического применения таких наночастиц требуется сочетание высокой электрокинетической активности поверхности и контролируемой устойчивости к воздействию биомолекул, что представляет собой нерешенную задачу.

Начало проведения исследований по формированию наночастиц на основе кислородсодержащего графена и серебра связано с необходимостью стабилизации наночастиц серебра и улучшением их диспергирования в водной среде. Наночастицы серебра представляют особый интерес благодаря своим исключительным оптическим, электронным, каталитическим и антибактериальным свойствам [48]. Конъюгация наночастиц серебра с кислородсодержащим графеном позволяет предотвратить агрегацию коллоидов и улучшить физико–химические свойства обоих компонентов конечного наноматериала. Например, серебряно–графеновые наночастицы проявляют большее усиление поверхностного комбинационного рассеяния света (КРС), повышенные каталитические свойства и улучшенную антибактериальную функцию, в отличие от индивидуальных компонентов серебра и кислородсодержащего графена. Усиленные свойства серебряно–графеновой наноструктуры обусловлены возможностью контролирования размера наночастиц серебра и их конъюгации с кислородсодержащим графеном, что было выявлено в катализе, создании оптических и электронных устройств, распознавании объектов и разработке противомикробных агентов [49].

Обнаружено, что метод синтеза во многом определяет свойства серебряно–графеновых наночастиц. В настоящее время принято разделять две основные стратегии по формированию серебряно–графеновых наноструктур: а) посредством осаждения и б) *in situ* восстановления:

1. Сначала формируются наночастицы серебра, а затем происходит их осаждение на поверхность кислородсодержащего графена посредством физисорбции, при этом образование связей происходит за счет сил электростатического взаимодействия или переноса заряда [50, 51]. Преимуществом этой стратегии является возможность контролировать размер и форму полученных серебряно–графеновых наночастиц. К основным недостаткам можно отнести трудоемкость процесса синтеза и его многоступенчатость;

2. Стратегия *in situ* восстановления ионов Ag^+ на поверхности кислородсодержащего графена листов является относительно простой и эффективной для крупносерийного производства [52]. К настоящему моменту выделяют два класса *in situ* методов восстановления при формировании серебряно–графеновой наноструктуры: химический и биологический. Как правило, процесс химического восстановления происходит в реакционной системе, состоящей из трех основных компонентов: прекурсоров металла, кислородсодержащего графена и восстановителя. Для восстановления ионов Ag^+ применяют борогидрид натрия, натрий лимоннокислый, аскорбиновую кислоту, глюкозу, дофамин, поливинилпирролидон, дубильную кислоту и др. Преимуществом метода химического восстановления является формирование наночастиц серебра с разной формой, например сфер, кубов или дендритов на поверхности кислородсодержащего графена в зависимости от концентрации ионов Ag^+ и продолжительности реакции. В связи с этим предложен механизм формирования серебряно–графеновой наноструктуры, согласно которому отрицательно заряженные функциональные группы кислородсодержащего графена образуют связи с ионами Ag^+ под действием электростатических сил и затем в процессе восстановления происходит рост наночастиц серебра на поверхности листов кислородсодержащего графена.

Начиная с 2015 г. биологическим методам синтеза серебряно–графеновых наночастиц уделяется все большее внимание благодаря их экологической чистоте и действию растительных веществ как восстановителей, так и стабилизаторов, что необходимо для формирования устойчивой структуры. Например, к таким веществам можно отнести сухой экстракт плодов мармеладки (*Heuchera Marmalad*), водный экстракт коры пикрасмы кваассиевидной (*Picrasma quassioides*) [53] и экстракт листьев юстиции сосудистой (*Justicia adhatoda (adulsa)*) [54]. К недостаткам этих методов можно отнести трудность в контроле монодисперсности и формы синтезированных наночастиц.

До настоящего времени установлено, что кислородсодержащий графен с азотом легированной структурой можно получить с помощью высокоэнергетических технологий:

- а) плазменной обработки в атмосфере азота [55];
- б) химического осаждения из паровой фазы при усилении плазмой [56];
- в) термического отжига;
- г) пиролиза;
- д) микроволнового облучения;
- е) различных гидротермальных методов [57].

Установлено, что синтезированные наноматериалы на основе кислородсодержащего графена с азотом легированной структурой проявляют повышенную электрокаталитическую активность в реакции восстановления пероксида водорода или выделения водорода, скорость в кинетике быстрого переноса электронов глюкозооксидазы, чувствительность и селективность в детектировании глюкозы. Анализ спин-поляризованных теоретических исследований позволил определить, что диссоциация O_2 на поверхности кислородсодержащего графена с азотом легированной структурой не является благоприятной и реакция восстановления кислорода протекает с молекулярным O_2 [58]. Показано, что энергии связи с кислородом и O–H определяют активность поверхности в реакции восстановления кислорода [59]. В этом контексте серебро проявляет более высокую активность в реакции восстановления кислорода после платины и палладия, а также повышенную эффективность восстановления, окисления или диспропорционирования пероксида водорода при взаимодействии с азотом легированной структурой кислородсодержащего графена [60]. Поэтому серебро имеет потенциальные свойства катализатора при взаимодействии с высокоэффективными неметаллическими катализаторами для улучшения как электронной проводимости, так и каталитической эффективности синтезированных наноматериалов.

Формирование наноструктур серебра на поверхности кислородсодержащего графена или его азотом легированной структуры можно выполнить с помощью методов фемтосекундной лазерной абляции [61], сольвотермического восстановления [62] или ультразвуковой сборки [63–65]. Среди упомянутых выше методов технология на основе применения ультразвука является наиболее благоприятной, потому что она позволяет создать условия для протекания процессов с усилением локального градиента высоких энергий. В результате она позволяет создать высоко активные наноматериалы с атомно тонкой структурой и композиционным составом в жидкофазной среде в условиях, близких к комнатным [66].

Ультразвуковая технология была применена для формирования различных серебряных наноструктур: нанопроводов [67], Ag/SiO_2 мезопористых нанокомпозитов

[68], Ag₂S наносфер [69], нанопластин [70], высоко флуоресцентных нанокластеров [71], наночастиц в бумажном покрытии [72], Ag/AgCl нанокубов для фотокатализа [73] и многих других.

- *Свойства серебряно–графеновых наночастиц*

Во многих работах доказано, что серебряно–графеновые наночастицы можно использовать в качестве наноматериала для доставки противоопухолевого препарата доксорубина [74]. Показано, что серебряно–графеновый наноматериал проявляет свойство нацеливания на опухоль, высвобождения лекарственного средства при облучении в ближнем инфракрасном диапазоне, высокой фототермической активности и рентгеновской визуализации. Кроме того, серебряно–графеновый наноматериал оказывает противомикробное действие на бактерии кишечной (E. coli) и синегнойной палочек (P. Aeruginosa) [75].

Установлено, что биоцидные свойства наночастиц серебра опосредованы длительным высвобождением ионов Ag⁺ из ядра Ag⁰ вследствие поверхностного окисления. Кроме того, коллоидная неустойчивость наночастиц серебра в физиологической среде способствует неконтролируемой агрегации, что ограничивает их применение. К тому же кислородсодержащий графен с низкой концентрацией наночастиц серебра на его поверхности является цитотоксичным для микробов, но безопасным для клеток человека [76]. При этом благодаря конъюгации наночастиц серебра с кислородсодержащим графеном уменьшается окисление серебра и повышается коллоидная стабильность серебряно–графеновых наночастиц. Притом, на поверхности кислородсодержащего графена происходит кристаллизация серебра, что способствует уменьшению окисления серебра и уменьшению цитотоксичности наноматериала.

Важно отметить, что в настоящее время активно ведутся исследования по определению воздействия наночастиц серебра на здоровье человека при продолжительном действии их низких доз. Клеточные исследования, проведенные группой ученых под руководством профессора А. Денио (университет Гренобль–Альпы, Франция), показали, что внутри клеток происходит растворение наночастиц серебра внутри эндолизосом с последующим связыванием катионов Ag⁺ с биомолекулярными тиолатсодержащими молекулами [77]. Однако точное субклеточное распределение Ag⁺ и природа нарушенных физиологических путей остается неизвестной. Новые подходы к визуализации позволили определить перемещение лизосом, содержащих наночастицы серебра, в перинуклеарное расположение и выявить ядерный перенос молекул с Ag⁺ при их накоплении в ядрышках. Установлено, что эти виды Ag⁺ нарушают активность ядерных рецепторов и воздействуют на критические механизмы физиологии печени при действии низких доз, что оправдывает

дальнейшие исследования по определению основы безопасного использования наночастиц серебра.

В результате проведенных исследований с наночастицами серебра выявлен их хорошо известный недостаток – эффект выщелачивания, который изучен и количественно определен, например, в тканях и потребительских товарах для детей [78–80]. Доказано, что медицинские изделия на основе наночастиц серебра (катетеры и повязки на раны), хотя и предназначены для высвобождения биоцидных ионов Ag^+ , могут также выщелачивать ядра Ag^0 . В результате, наночастицы серебра попадают в кровоток, лимфатические и кровеносные сосуды. Результаты *in vivo* исследований показали, что накопление наночастиц серебра происходит преимущественно в печени. За последние несколько лет были проведены исследования, в результате которых было выявлено поведение наночастиц серебра в различных моделях клеток млекопитающих [81]. В связи с этим возник консенсус, что в эндосомах и лизосомах происходит растворение наночастиц Ag с последующим распределением ионов Ag^+ по всей клетке преимущественно в виде Ag -тиолатных комплексов [82–86]. Доказано, что именно ионы Ag^+ , а не наночастицы серебра, транслоцируются в клеточное ядро. В связи с этим транслоцирование катионов Ag^+ происходит с ингибированием ядерных рецепторов гепатоцитов (X-рецептора печени и рецептора фарнезоида X), даже при очень низкой концентрации ионов серебра.

Во многих работах подтверждена противомикробная активность серебряно–графеновых наночастиц при взаимодействии с золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*), ацинетобактер Бауманни (*Acinetobacter baumannii*), энтерококк фекалисом (*Enterococcus faecalis*), и кишечной палочкой (*Escherichia coli*) [87]. Показано, что антибактериальное действие серебряно–графеновых наночастиц сравнимо с эффективностью стандартного антибиотика левомицетина. По всей видимости, антибактериальная эффективность серебряно–графеновых наночастиц опосредована интерферированным действием в многоступенчатом процессе гомеостаза жизнедеятельности бактерий, включая разрушение клеточной мембраны и создание окислительного стресса [88]. В настоящее время серебряно–графеновые наночастицы входят в состав многих противомикробных материалов с целью увеличения защиты и улучшения питания растений. Одним из таких примеров является модификация наночастиц серебра с помощью ДНК с последующим их осаждением на поверхность кислородсодержащего графена [89]. Преимуществами такой стратегии являются сильное антибактериальное действие этих наночастиц и отсутствие фитотоксичности на листьях.

В целом, конъюгация серебра со структурой кислородсодержащего графена позволяет контролировать амфифильные, электронные, оптические и каталитические

свойства конечного серебряно–графенового наноматериала, что приводит к расширению областей его применения в наноэлектронике и наномедицине. Например, серебряно–графеновые наночастицы могут использоваться в качестве высокопроизводительного акустического датчика диоксида азота благодаря 3D–пористой архитектуре, активируемой ультрафиолетом [90]. Легирование структуры кислородсодержащего графена атомами или наночастицами серебра приводит к увеличению удельной электропроводности материала до $6,25 \times 10^7$ См/м, что на 4–5 порядков выше величины термически модифицированного кислородсодержащего графена.

Согласно гипотезе к ключевым факторам высокого каталитического действия серебряно–графеновых наночастиц можно отнести следующие:

- а) предотвращение агломерации наночастиц серебра малого размера, конъюгированных с большой площадью поверхности кислородсодержащего графена;
- б) увеличение концентрации адсорбированных молекул аналита на кислородсодержащем графене, в результате нековалентного π – π –стэкинг взаимодействия;
- в) повышение скорости переноса электронов от донора к акцептору через расширенную структуру π –сопряжения.

Каталитические свойства серебряно–графеновых наночастиц были выявлены в реакции восстановления 4–нитрофенола (приоритетного загрязнителя – по данным агентства по охране окружающей среды США). Обнаружено, что при концентрации серебра ~3,3 ат.% серебряно–графеновые наночастицы проявляют себя как высокоэффективные катализаторы, подлежащие вторичной переработке при восстановлении 4–нитрофенола с помощью борогидрида натрия [91]. Модифицирование наночастиц серебра с помощью поливинилпирролидона для осаждения на поверхности кислородсодержащего графена, функционализация серебряно–графеновых наночастиц посредством фаз TiO_2 или Fe_2O_3 позволяют значительно повысить эффективность восстановления конечного наноматериала и увеличить число каталитических циклов. Вероятно, превосходная каталитическая активность таких наночастиц обусловлена π – π взаимодействием молекул 4–нитрофенола с листами кислородсодержащего графена, что приводит к увеличению концентрации этих молекул вблизи наночастиц серебра.

Кроме того, серебряно–графеновые наночастицы находят широкое применение в фотокаталитическом разложении органических загрязнителей (фенолов, бисфенолов А, атразина, красителей: родамина Б, метиленового синего, конго красного); химическом сенсинге токсичных и опасных веществ, тяжелых металлов и газов; биосенсинге различных биомолекул и бактерий [92]. Другими свойствами серебряно–графеновых наночастиц являются их активность в зондировании, увеличение производства тепловой энергии, что востребовано в электродах топливных элементов [93–95].

Таким образом, во всех этих исследованиях передовые сенсорные, визуализирующие и каталитические характеристики серебряно–графеновых наночастиц обусловлены способностью гетерогенной структуры эффективно переносить электроны близлежащим окружающим атомам и молекулам, что приводит к их активации. Следовательно, фундаментальное понимание принципов активации органических молекулярных кристаллов в комплексах и их связь с процессами переноса электрона в серебряно–графеновой структуре является важной научной проблемой. Несмотря на полученные знания, физико–химические свойства наноматериалов на основе серебряных наночастиц и графена определены еще не в полной мере.

Формирование и свойства наночастиц на основе кислородсодержащего графена и оксида железа

- Особенности формирования наночастиц, содержащих магнетит

Магнитные наночастицы активно применяются в микро– и наноэлектронике, наномедицине и материаловедении для решения широкого спектра научно–технических и биологических задач. Например, магнитные наночастицы находят применение в системах записи и хранения информации, в новых постоянных магнитах, при иммуноанализе, для лечения рака методом гипертермии, доставки лекарств и разделения клеток. Гематит Fe_2O_3 и магнетит Fe_3O_4 являются наименее цитотоксичными в сравнении с железом, многими оксидами железа и некоторыми ферритами, что обуславливает их широкое применение в наномедицине. В настоящее время необходимы дополнительные токсикологические исследования синтезированных магнитных наночастиц и экспериментальные работы по определению условий стабильности их структуры и свойств. Кроме того, для выполнения технических и медицинских требований по применению магнитных наночастиц необходимы методики их синтеза с размером менее 100 нм и специальным покрытием.

Среди магнитных наночастиц магнетит (Fe_3O_4) представляет большой интерес благодаря своим магнитным свойствам, низкой цитотоксичности и биосовместимости. В настоящее время технологический процесс синтеза Fe_3O_4 позволяет получить желаемую структуру, форму и композицию этих магнитных наночастиц. Для транспортировки лекарственного вещества в большую клетку необходима матрица, выбранная в качестве материала диода Шоттке, в которую можно внедрить наночастицы магнетита. В качестве такой матрицы может служить кислородсодержащий графен с большой площадью активной поверхности, биосовместимостью, универсальным химическим составом и наличием гидроксильных, эпоксидных и карбоксильных групп в своей структуре. Наличие

кристаллических графеновых и аморфных участков в кислородсодержащем графене способствует образованию ковалентных и/или нековалентных связей в процессе модифицирования структуры кислородсодержащего графена магнетитом [96].

Установлено, что конъюгация магнетита с кислородсодержащим графеном позволяет получить перспективное контрастное вещество для магнитно-резонансной томографии (МРТ). С другой стороны, магнетит-графеновые наночастицы могут значительно улучшить нагрузочную способность органических молекул благодаря π - π стогованию и образованию водородной связи. С биологической точки зрения, структура магнетит-графеновых наночастиц способствует образованию активных форм углерода, увеличению концентрации ионов Ca^+ , окислительному стрессу в митохондриях и активизированию каспазы-9 и каспазы-3, что приводит к апоптозу клеток [97]. Поскольку магнетит-графеновые наночастицы проявляют пероксидазоподобную активность, их потенциально можно использовать в качестве наноферментов («нанозимов») [98].

Поскольку немодифицированные наночастицы магнетита являются гидрофобными, то в водных растворах из-за сил Ван-дер-Вальса и магнитного взаимодействия с другими наночастицами происходит их агрегация. В связи с этим проводится модифицирование наночастиц магнетита, чтобы придать им дополнительные свойства и предотвратить агрегацию [99]. Результатом проведенного модифицирования является образование разной структуры конечного наноматериала с фазой магнетита. Такие наночастицы магнетита можно использовать в биосенсорах, фильтрах для очистки воды, сепарации кислот, протеинов и клеток. Отделение аналита от магнитных наночастиц производится под действием растворителя, что позволяет многократное использование этих наночастиц.

Наиболее распространенными методами синтеза наночастиц магнетита являются следующие:

1. Метод гидролиза или Массарта (дегидратационного соосаждения) [100];
2. Гидротермальный и сольвотермальный метод [101];
3. Сонохимический (или ультразвуковой) [102];
4. Метод шарового измельчения;
5. Пиролиз металлических соединений;
6. Золь-гель технология;
7. Микроэмульсионный метод;
8. Синтез с применением микроволнового облучения;
9. Биогенный метод с использованием грибов, бактерий, водорослей и высших растений [99, 103].

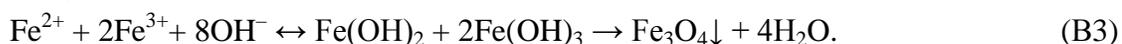
Рассмотрим эти методы.

1. Метод гидролиза (дегидратационного соосаждения)

Одним из наиболее удобных и часто используемых способов получения наночастиц Fe_3O_4 является метод совместного осаждения солей двух- и трёхвалентного железа, основанный на образовании в водном растворе гидроксидов $\text{Fe}(\text{OH})_2$, $\text{Fe}(\text{OH})_3$ и последующего формирования из них фазы магнетита. Метод соосаждения был впервые показан бельгийским ученым Массартом в 1981 г. Суть метода заключается в формировании осадка Fe_3O_4 в водной среде при добавлении аммиака к раствору смеси хлоридов железа $\text{FeCl}_2:\text{FeCl}_3$ в молярном соотношении 1:2 при нагревании. Сначала происходит диссоциация солей железа с образованием аква-ионов (B1, B2) согласно принятому механизму соосаждения до добавления водного аммиака:



Затем происходит депротонация лигандов H_2O , которую ускоряют добавлением водного аммиака в реакционный раствор при взаимодействии с $\text{Fe}(\text{OH})_2$ и $\text{Fe}(\text{OH})_3$ при нагревании (B3):



Формирование наночастиц магнетита происходит в инертной атмосфере для предотвращения окисления Fe^{2+} до Fe^{3+} .

Разнообразные модифицированные варианты этой методики отличаются типом используемых солей железа и гидроксидов, концентрацией солей, температурой и продолжительностью нагревания. Наиболее важные параметры – это молярное отношение $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$, природа реагента для осаждения, температура и продолжительность нагревания, которые оказывают существенное влияние на форму, размер и состав наночастиц. Данным методом получают наночастицы со сферической формой и средним размером до 50 нм. Размер сферических наночастиц Fe_3O_4 можно варьировать от 2 до 20 нм, но стабильность таких коллоидов трудно контролировать. В связи с этим необходимо вводить в процесс синтеза стабилизирующие вещества, такие как: олеиновую или лимонную кислоты, или бромид цетилтриметиламмония. При этих условиях происходит увеличение размера наночастиц в диапазоне 20–50 нм. Показано, что микроволновое нагревание приводит к образованию монодисперсной коллоидной системы при сокращенной продолжительности синтеза. Установлено, что нуклеация зародышей оксида железа происходит быстрее в растворе с $\text{pH} < 11$ и при $\text{pH} > 11$ рост наночастиц ускоряется.

Основными преимуществами метода соосаждения являются высокая производительность, простота исполнения и аппаратного оформления, доступность и дешевизна используемых реагентов. Несмотря на популярность этого метода, вопросы оптимизации условий синтеза для получения наночастиц с узким распределением по

размерам исследованы крайне слабо. Применение сильных оснований в синтезе может привести к ожогам.

2. Гидротермальный и сольвотермальный методы

Сольвотермальный способ синтеза наночастиц магнетита является вторым по распространённости, хотя и более сложным в исполнении. Суть метода состоит в восстановлении железа при взаимодействии солей железа с многоатомными спиртами (обычно этиленгликолем) при высокой температуре и повышенном давлении в автоклаве. Полиолы одновременно выполняют роль растворителя и восстановителя в реакционной системе. Реакции растворения и образования кристаллов протекают при высоких температуре и давлении. Типичная методика синтеза заключается в следующем: соль железа (III) (обычно хлорид) и ацетат натрия растворяют в этиленгликоле в присутствии небольшого количества воды, а затем помещают в автоклав, нагревают до 2000 °С и выдерживают при этой температуре от 4 до 18 ч, охлаждают до комнатной температуры и выделяют осадок магнетита. В водной среде сольвотермальный способ синтеза наночастиц магнетита называется гидротермальным. Основными параметрами контроля морфологии наночастиц являются соотношение исходных прекурсоров, pH раствора, продолжительность синтеза и его температура.

Данный метод позволяет получить наночастицы Fe_3O_4 с узким распределением по размеру и высокой степенью кристалличности. Однако необходимость поддерживать высокую температуру и повышенное давление в автоклаве продолжительное время увеличивает его дороговизну. Этот способ синтеза в последние годы все чаще используют для изготовления магнитных сорбентов несмотря на длительность и сложность процесса.

3. Сонохимический (или ультразвуковой) метод

В основу сонохимического метода заложен принцип акустической кавитации, возникающей под действием ультразвука в жидкофазной среде. Акустическая кавитация – это процесс образования, роста и схлопывания газовых пузырьков в жидкости под действием ультразвукового поля. Схлопывание газовых пузырьков приводит к созданию условий для формирования локальных горячих точек с высокими температурой (~5000 К) и давлением (~1000 атм). Такие условия способствуют сонолизу и пиролизу молекул, участвующих в редокс реакциях. Такие реакции называются сонохимическими. Сонохимические реакции происходят с образованием свободных радикалов на поверхности кавитационных пузырьков.

Наночастицы магнетита можно синтезировать сонохимическим методом, используя летучие (пентакарбонил железа) или нелетучие (хлорид железа) прекурсоры. Сонохимический метод включает в себя разложение паров летучего прекурсора и воды. Сонолиз воды приводит к образованию радикалов OH^{\bullet} и H^{\bullet} . Радикалы могут реагировать с

органическими веществами (например, спиртами). Результатом такой реакции является образование вторичных радикалов, которые могут восстанавливать Fe^{3+} до Fe^{2+} . Гидроксильный радикал OH^\bullet может присоединяться к катиону железа и участвовать в формировании фазы магнетита. В процессе акустической кавитации в растворе кроме сонохимических реакций также учитывают влияние шоковых волн, турбулентных потоков и различных капиллярных микроструй жидкости.

Ввиду особенностей (отсутствия дорогостоящих оборудования и материалов), сонохимический метод является относительно безопасным и доступным способом формирования наночастиц магнетита. Этот метод позволяет варьировать размеры магнитных наночастиц в зависимости от интенсивности и продолжительности действия ультразвука, но трудности контроля формы и монодисперсности наночастиц пока еще остаются. К недостатку сонохимического метода можно отнести неблагоприятное влияние ультразвука на организм человека.

4. Метод шарового измельчения

Этот метод основан на измельчении крупных частиц магнетита на более мелкие с помощью стальных шаров в специальном резервуаре. В результате измельченный материал магнетита загрязняется порошком от стальных шаров, что требует дополнительной очистки с помощью специально разработанных методик. Еще одним недостатком этого метода является длительное время измельчения и неизбежность аморфизации полученных наночастиц.

5. Метод на основе пиролиза металлических соединений

Термическое разложение железосодержащих прекурсоров в органическом растворителе составляет основу данного метода для получения наночастиц магнетита. Метод пиролиза позволяет синтезировать монодисперсные наночастицы с высокой степенью кристалличности. Морфология наночастиц магнетита зависит от температуры, скорости нагревания, соотношения реагентов и продолжительности синтеза. Большие затраты электроэнергии и синтез, занимающий до нескольких дней, существенно ограничивают применение этого метода.

6. Золь-гель технология

В основу золь-гель метода заложен принцип формирования стабильной коллоидной дисперсии в форме геля в условии испарения растворителя. Порошок наночастиц можно получить после термической обработки геля. Установлено, что морфология наночастиц зависит от типа органического прекурсора в условии варьирования соотношения используемых реагентов. В итоге синтезированные наночастицы магнетита имеют большую степень кристалличности, диспергируются в полярных растворителях, т. к. поверхность наночастиц содержит много гидрофильных

лигандов. Выделение токсичных паров растворителя на этапе формирования геля можно отнести к недостатку этого метода.

7. Микроэмульсионный метод

Микроэмульсия – это термодинамически стабильная коллоидная смесь, состоящая из двух жидкостей и поверхностно активных веществ. Диаметр образованных мицелл варьируется от 10 до 200 нм. Мицеллы формируются для синтеза магнетита из раствора, содержащего двух- и трёхвалентное железо. В микроэмульсию добавляют основание для получения гидроксидов железа, и полученный раствор нагревают для образования фазы магнетита. Размер наночастиц можно контролировать, варьируя концентрацию ионов железа в растворе и размер мицелл.

8. Метод микроволнового облучения

Раствор с железосодержащим прекурсором нагревается под действием микроволнового облучения (диапазон длин волн 0,01–1 м) в специальной микроволновой печи. Раствор может нагреваться за счёт выделения теплоты из-за диэлектрических потерь, возникающих при поляризации и протекании наведенных токов в веществе. Синтез наночастиц магнетита с применением микроволнового облучения является простым и быстрым, но требует дорогостоящего оборудования.

9. Биогенный метод

Биосинтез магнетита представляет собой формирование наночастиц магнетита живыми организмами. В процессе жизни некоторые грибки, бактерии, водоросли и высшие растения поглощают соли железа и могут формировать наночастицы магнетита, как внутри своих клеток, так и вне их. Токсичные вещества не используются и опасные побочные продукты не образуются в данном методе, поэтому он является самым безопасным и экологически чистым. Процесс образования магнетита живыми организмами не изучен в полной мере, поэтому поиск методов контроля формы и размера наночастиц магнетита является актуальной задачей.

- *Свойства наночастиц, содержащих магнетит*

Магнетит Fe_3O_4 является комплексным оксидом, состоящим из FeO и Fe_2O_3 , в структуре которого ионы кислорода образуют кубическую гранцентрированную решетку, где на один двухвалентный ион железа приходится два трехвалентных иона железа [104, 105]. В кристаллической структуре магнетита происходят сложные взаимодействия электрической и магнитной природы. А именно, между атомными носителями магнетизма возникает положительная обменная энергия, и становится выгодным параллельное расположение магнитных моментов. Таким образом, вектор намагниченности возникает у каждого отдельного домена и может меняться в

зависимости от размера частиц магнетита. Частицы размером 6–15 нм проявляют суперпарамагнитные свойства, а с субмикронным размером показывают ферромагнитные свойства. Наночастицы размером 5–20 нм, сопоставимым с доменом, представляют собой однородно намагниченную однодоменную частицу, обладающую оптимальными магнитными свойствами, по причине отсутствия междоменного взаимодействия при внесении частицы во внешнее магнитное поле. В массивном материале магнетита вектора компенсируются из-за разнонаправленности отдельных доменов, и при отсутствии внешнего магнитного поля суммарная намагниченность материала равна нулю. Наночастицы магнетита со средним размером ~30 нм–50 нм проявляют ярко выраженные ферромагнитные свойства. Во внешнем магнитном поле определенной частоты эти наночастицы накапливают энергию и нагреваются до пороговой температуры, соответствующей переходу из ферромагнитного состояния в немагнитное.

Установлено, что перескоковые электроны образуются в наночастицах магнетита с большой концентрацией. Перескоковые электроны возникают между парами катионов Fe^{3+} и Fe^{2+} , находящихся в октаэдрических позициях. Перескоковый электрон – один из 3d-электронов катиона Fe^{2+} , который при небольшой энергии теплового возбуждения отрывается от последнего и движется к катиону Fe^{3+} , превращая его в Fe^{2+} . Затем электрон отрывается от катиона Fe^{2+} и движется в обратном направлении, и т. д. Электрические свойства магнетита в основном определяются именно этими перескоковыми электронами. Электроны, привносимые примесями и дефектами в магнетите, дают малый вклад в электрические свойства магнетита. При приложении разности электрических потенциалов к образцу магнетита перескоковые электроны перемещаются по нему, обуславливая полупроводниковые свойства. Перескоковый механизм электропроводности в настоящее время широко используется для интерпретации электрических свойств в неупорядоченных полупроводниковых системах, к которым принадлежат сильнолегированные полупроводники.

До настоящего времени исследования в области наночастиц оксида железа были посвящены синтезу Fe_3O_4 и его конъюгации с кислородсодержащим графеном, содержащем функциональные группы: карбоксильные ($-COOH$), гидроксильные ($-OH$), карбонильные ($-C=O$) и эпоксидные ($-C-O-C$) [106]. Наличие функциональных групп и структура с π -конъюгацией в кислородсодержащем графене способствуют его модифицированию с помощью оксида железа. Исходя из этого, сформированные наночастицы конгрегируют в растворах при пониженной кислотности и могут быть обратимо диспергированы в щелочной среде. Таким образом, конечный магнитно-графеновый наноматериал проявляет повышенные суперпарамагнитные, гидрофильные и биосовместимые свойства [107].

Магнитно–графеновые наноматериалы проявляют также интересные оптические свойства. Наноматериалы на основе магнетита имеют ряд преимуществ в сравнении с другими магнитными композитами [108–112]. Магнетит–графеновые наноматериалы проявляют такие свойства, как низкая токсичность, невысокая стоимость и хорошие магнитные свойства. До настоящего времени нанокompозит магнетита в матрице кислородсодержащего графена пока ещё мало исследован, что является актуальной темой исследования в электронике, фотонике и наномедицине. Магнетит–графеновые наночастицы имеют способность к образованию связи с биомолекулами, что обусловлено взаимодействием с кислородсодержащим графеном.

Комплексообразование лекарственных лигандов в наночастицах с магнетитом

Установлено, что структура магнетит–графеновых наночастиц способствует комплексообразованию с доксорубицином или фолиевой кислотой, что приводит к формированию наночастиц, обладающих свойствами повышенного внутриклеточного поглощения и таргетной визуализации онкологических опухолей [113–115]. В этих работах показано, что формирование композиционных наночастиц происходит либо с образованием фазы магнетита на поверхности кислородсодержащего графена, либо предварительно синтезированные наночастицы Fe_3O_4 покрываются слоем кислородсодержащего графена с адсорбированными молекулами противораковых препаратов.

Установлено, что комплексообразование лекарственных лигандов с магнетит–графеновой структурой можно усилить под действием ультразвука в условиях, при которых структура лигандов не подвергается значительной деформации и остается стабильной в процессе синтеза наночастиц [116, 117]. К настоящему моменту, методика с применением ультразвука ограничена сонофрагментацией молекулярных и ионных кристаллов [118, 119], сонокатализом карбонильных соединений железа [120], синтезом коллоидов железа в результате распада железосодержащих веществ [121], формированием полых наночастиц с фазой гематита [122] и функционализированием графена [123].

В целом, лекарства на основе железа представляют особый интерес, поскольку железо является переходным металлом, который имеет несколько стабильных степеней окисления, и его окислительно–восстановительный химический состав можно точно контролировать [124]. Однако лишь немногие препараты на основе железа, такие как «Профердекс», «Дексферрум», «ИнФед», «Венофер» проходят клинические испытания, поскольку точные молекулярные механизмы их функции и каталитической активности в биологической среде полностью не изучены. Следовательно, необходимы новые методы

модификации лекарственных лигандов, чтобы определить условия для улучшенной функционализации металлопрепаратов.

В последние годы были предложены следующие наиболее эффективные методики функционализации лекарственных лигандов: технология химической металлопептидной биоконъюгации [125], конъюгация ДНК G–квадруплекса [126], биоортогональная синтетическая летальность [127], мультиомика [128] и ультразвуковое комплексообразование [129]. Среди выше указанных методов, ультразвуковой способ модификации лекарственных лигандов является одним из самых эффективных, поскольку в нем задействованы сонохимические реакции и механизмы молекулярной сборки веществ [47, 130].

Другим направлением применения сонохимического метода является акустическое эмульгирование для инкапсуляции лекарственных лигандов (паклитакселя, гемцитабина HCl, тетрациклина, рифампицина, АСК, альфа–токоферола и пироксикама), молекул РНК и наночастиц Fe₃O₄ [131, 132]. В настоящее время сонохимический метод был применен для синтеза наночастиц со следующим составом: Fe₃O₄ [133]; магнетита с кислородсодержащим графеном [134] с комплексами доксорубина и мелатонина [135], фолиевой кислоты [136] и полиэтиленгликолем для экстракции лекарств [137]. Установлено, что сформированные наночастицы на основе кислородсодержащего графена с магнетитом можно применить для адсорбции бисфенола А, напроксена и триклозана [138]; для магнитной твердофазной экстракции ибупрофена в крови человека [139]; для инкапсулирования рапамицина [140] или адсорбции и экстракции напроксена, диклофенака и ибупрофена [141]. На основании анализа данных работ, можно сделать вывод о том, что в настоящее время мало знаний получено о функционализации исходных лекарственных лигандов с целью улучшения их фармакологического действия посредством активации и минимизации побочного действия на организм.

Формирование и свойства наночастиц на основе кислородсодержащего графена и оксида ванадия

- *Особенности формирования наночастиц, содержащих оксид ванадия*

В отличие от серебра и магнетита, конъюгация кислородсодержащего графена с оксидом ванадия позволяет получить наночастицы с высокой каталитической активностью, свойством вставки молекул или ионов в структуру по принципу «хозяин–гость», с сильной электрон–электронной корреляцией и фазовыми переходами «металл–изолятор» [142]. Показано, что морфологию наночастиц оксида ванадия можно сформировать на основе методик, включающих процессы химического восстановления,

окисления или гидротермической обработки. Например, в процессе химического восстановления используют пентоксид ванадия в качестве исходного материала, который подвергают воздействию водородом или аммиачным газом (в качестве восстановительной среды). Помимо, в процессе химического окисления применяют металлический ванадий в качестве исходного материала. Наряду с этим в гидротермическом процессе используют смесь, состоящую из алкоголятов или сульфидов ванадия и органических молекул (например, тиомочевины, бензилового спирта), из которой происходит формирование структуры триоксида ванадия. В итоге установлено, что морфология сформированного наноматериала триоксида ванадия во многом определяется формой исходного материала. Как правило, трудность при формировании наноматериала оксида ванадия состоит в стабильности его структуры и контроле стехиометрии между кислородом и ванадием в условии жидкофазного метода синтеза, что до настоящего времени представляет собой нерешенную задачу.

- *Свойства наночастиц, содержащих оксид ванадия*

Синтезированные наноматериалы на основе оксида ванадия находят широкое применение в области преобразования и сбережения энергии, а именно в ионных батареях, устройствах расщепления воды, умных окнах, суперконденсаторах, сенсорах и т. д. [143–145]. Оксиды ванадия V_2O_3 , VO_2 , и V_2O_5 с однократным окислением и сильной электрон–электронной корреляцией испытывают обратимый фазовый переход «металл–изолятор». При таком фазовом переходе происходит изменение кристаллографических, магнитных, оптических и электрических свойств материалов.

Благодаря структуре V_2O_3 корундового типа с низкой валентностью V^{3+} , представляющей собой 3–мерный каркас со связями V–V и внутренней туннельной структурой, происходит ускорение транспортировки и интеркалирования ионов, что особенно востребовано в катализе и производстве материалов для хранения ионов. К преимуществам V_2O_3 можно отнести его пористую структуру с более высокой удельной поверхностью, что приводит к увеличенному образованию реакционных центров. Недостатком V_2O_3 является ускорение фазового перехода от V_2O_3 до $V_2O_5-x \cdot nH_2O$.

Доказано, что наночастицы на основе V_2O_3 и аллотропных форм углерода находят широкое применение в качестве катализаторов в реакции выделения водорода или кислорода, и также в процессе расщепления воды. Как правило, в процессе расщепления воды применяется электрокатализ для ускорения химической реакции за счет снижения энергии активации, чтобы уменьшить избыток электрохимического потенциала. В связи с этим наночастицы на основе V_2O_3 и аллотропных форм углерода являются отличными электрокатализаторами. Однако недостаточная химическая, механическая и

электрохимическая стабильность катализаторов на основе V_2O_3-C , газообразование с физическим отделением компонентов катализатора и растворением при разных pH среды вводят ограничения для применения этого материала в циклическом катализе. Установлено, что термодинамическая стабильность наночастиц V_2O_3-C нарушается из-за выделения решеточного кислорода в структуре V_2O_3 . В перспективе, согласно полученным теоретическим результатам, катализатор на основе наночастиц V_2O_3 и аллотропных форм углерода должен удовлетворять следующим трем критериям:

1. Иметь отличные характеристики диссоциации воды;
2. Обладать подходящей энергией адсорбции Гиббса H^* (ΔG_H^*);
3. Проявлять быструю десорбцию H_2 .

В противоположность, наночастицы на основе V_2O_3 и кислородсодержащего графена проявляют улучшенные свойства циклической стабильности и большой реверсивной емкости, в отличие от их отдельных компонентов. Увеличение емкости в таких наночастицах может быть вызвано ускоренной диффузией электронов благодаря мезопористой структуре V_2O_3 , стабилизированной кислородсодержащим графеном. Кроме того, двумерная атомно тонкая углеродная структура кислородсодержащего графена способствует ускорению передачи электронов. Упругие свойства кислородсодержащего графена могут частично снизить напряжение, вызванное объемным изменением структуры V_2O_3 в процессе катионного обмена. Однако трудность представляет собой создание гомогенного электронно-ионного контакта между V_2O_3 и кислородсодержащим графеном, что обусловлено неравномерным распределением компонентов.

Показано, что кластеры полиоксида ванадия проявляют хороший противовирусный эффект. Кроме того, такие кластеры отображают характеристики контрастного вещества благодаря своим ядерным свойствам, что востребовано для визуализации и детектирования радиологических изображений. Лекарственные средства на основе соединений ванадия проявляют небольшую цитотоксичность, антидиабетические и противораковые свойства. К тому же, такие лекарственные средства могут стимулировать и активизировать Т-клетки, что способствует улучшенному действию иммунной системы и востребовано для коронавирусной терапии [146, 147]. Обнаружено, что наноматериалы на основе ванадия и кислородсодержащего графена имеют противораковые функции. К настоящему времени исследования свойств наночастиц на основе V_2O_3 и кислородсодержащего графена ограничены созданием композиционных наноматериалов с интеркалированными компонентами хитозана, диоксида титана, CdSe, Au, Ag, Au-Ag, галлия, висмута и палладия для исследования их действия против коронавируса.

Важно отметить, что до сих пор потенциал наноматериалов на основе оксида ванадия не полностью раскрыт, что побуждает на поиск новых возможных направлений

исследований, особенно в визуализации биологических объектов в качестве контрастного вещества. Особый интерес представляют двумерные тонкопленочные наноматериалы оксида ванадия благодаря их отличительным электронным и электрическим свойствам. Поскольку наноматериалы оксида ванадия являются гигроскопическими, то будут востребованы новые методы для улучшения их химической стабилизации. Механизмы биodeградации и цитотоксичности таких наноматериалов не определены, что также представляет большой исследовательский интерес.

Формирование и свойства наночастиц на основе кислородсодержащего графена и платины

- *Особенности формирования наночастиц, содержащих платину*

Наночастицы платины используются в качестве катализаторов и фотокатализаторов в форме коллоидных дисперсий, стабилизированных на подложках из твердых материалов (SiO_2 , Al_2O_3 , активированного угля) благодаря их особым электронным и оптическим свойствам. Эти свойства наночастиц платины можно точно контролировать посредством физических и химических методов формирования:

1. Лазерной абляцией платиновой мишени [148];
2. Жидкофазным восстановлением платины из платинохлористоводородной кислоты лимонной кислотой или цитратом натрия [149];
3. При взаимодействии с водородом и фотохимическом, импульсно–радиолитическом или термическом воздействии [150, 151].

Однако метод лазерной абляции позволяет получить наночастицы платины с бимодальной формой распределения по размеру: первая фракция с размером <10 нм и вторая – с >10 нм, что объясняется скоростью процесса, конкурентной рекомбинацией и фотофрагментацией дисперсных наночастиц в растворе. Несмотря на эффективность метода лазерной абляции, стабилизация наноструктуры платины требует проведения синтеза в условиях стабилизирующих агентов покрытия (цитрата натрия или поливинилового спирта). Особенностью жидкофазного метода является первоначальное формирование частиц–семян размером 3–8 нм в условиях быстрого термического восстановления платины. Эти семенные частицы являются нуклеационными центрами для контролируемого роста сферических наночастиц (≤ 10 нм) под действием слабого восстановителя (аскорбиновой кислоты). Следует отметить, что моодисперсность синтезированных наночастиц платины обратно пропорционально зависит от продолжительности термического процесса. Таким образом, химический жидкофазный восстановительный метод позволяет получить также полидисперсные наночастицы

платины, в зависимости от следующих параметров: типа стабилизатора или pH среды, температуры и скорости нагрева раствора во время реакции [152–154].

Кислородсодержащий графен можно рассматривать в качестве наиболее подходящей подложки для формирования и стабилизации наночастиц платины благодаря его высокой площади активной поверхности, электропроводности и амфифильности. В связи с этим такая структура кислородсодержащего графена способствует монодисперсному формированию наночастиц в условиях: 1) осаждения преформенных наночастиц платины на поверхность кислородсодержащего графена и 2) *in situ* формирования композиционных наночастиц.

В первом случае, методика позволяет получить монодисперсные наночастицы платины размером до 3 нм на тонких листах кислородсодержащего графена с улучшенной электрохимической стабильностью. Однако поверхность этих наночастиц проявляет склонность к загрязнению в результате молекулярной адсорбции поверхностно активными веществами или полимерами, что приводит к блокировке активных центров. Следовательно, в первой методике необходимо учитывать добавление анионообменных иономеров, что усложняет процесс формирования наночастиц с требуемой функциональностью.

Во втором случае, *in situ* жидкофазное восстановление платины происходит на поверхности кислородсодержащего графена в условиях полиольного или сольвотермического процесса [155, 156]. Установлено, что сформированные композиционные нанокатализаторы, включающие платину на поверхности кислородсодержащего графена, проявляют высокое каталитическое действие в реакции восстановления кислорода и обладают улучшенными характеристиками поляризации в топливных элементах, в отличие от коммерчески доступных катализаторов на основе углеродно–платиновой наноструктуры. Выявлено, что термический процесс оказывает двойное действие на изменение структуры кислородсодержащего графена: происходит эксфолиация кислородсодержащего графена и его восстановление, что создает условия для формирования монодисперсных наночастиц на его поверхности с улучшенной стабильностью структуры и каталитическим свойством в реакции восстановления кислорода [157]. Важно отметить, что функционализация кислородсодержащего графена карбоксильными группами в условиях восстановления в атмосфере CO также способствует формированию монодисперсного покровного слоя из наноструктур платины на тонких листах кислородсодержащего графена. Главным образом, вклад в формирование такого монодисперсного слоя вносит низкая концентрация прекурсоров платины, а в его локализацию – островки частично восстановленной структуры кислородсодержащего графена.

Между тем, мало было проведено фундаментальных исследований по определению закономерностей формирования графено–платиновой наноструктуры, чтобы ответить на вопрос, в какой степени структура кислородсодержащего графена и его свойства поверхности влияют на каталитическую функцию и стабильность связанных наночастиц платины. В связи с этим такие факторы, как степень восстановления структуры кислородсодержащего графена, его латеральный размер и число графеновых слоев, остаются неизвестными.

- *Свойства наночастиц, содержащих платину и комплексы лекарственных лигандов*

Важно отметить, что первые противораковые эффекты неорганических солей и комплексов ионов металлов были выявлены в ингибировании роста раковых клеток. На основании этих наблюдений были сделаны выводы о том, что биологическое действие обусловлено не сколько одиночным ионом металла, но также типом лигандов и их пространственной организацией. Спустя 34 года случайное открытие цисплатина Розенбергом [158] установило веху для клинических исследований металлоорганических комплексов платины (галогениды PtIV) и позже изготовление лекарств на их основе с улучшенной противораковой активностью. Согласно экспериментальным данным, определен механизм действия цисплатина и его производных, по которому происходит замещение лекарственных лигандов и образование ДНК–аддуктов посредством формирования координационной связи с металлическим центром иона платины. Успешные клинические испытания цисплатина и карбоплатина, как его последующее поколение, особенно против злокачественных новообразований молочной железы и колоректального рака, привели к продаже уже готового лекарства в 1992 г. [159]. Новое металлолекарство на основе третьего поколения комплексных соединений платины – оксалиплатин – было одобрено в 2002 г. для лечения онкологических опухолей в кишечнике, включая ингибирование метастаз, неизбежно возникающих при таком виде рака [160]. Вследствие, по результатам клинических исследований, металлолекарства с комплексами платины оказались наиболее эффективными в химиотерапии для лечения 18 видов рака [161]. Однако неспецифические образования связей с нетаргетными белками вызывают побочные эффекты и резистивность к таким металлолекарствам для здоровых клеток и организма в целом, что вынуждает ученых искать новые методики формирования функциональных лекарственных металлокомплексов на основе платины или других металлов.

Формирование и свойства наночастиц на основе кислородсодержащего графена и рутения

- *Особенности формирования наночастиц, содержащих рутений*

Наиболее известной методикой формирования наночастиц рутения является полиольный синтез, при котором происходит восстановление ионов рутения при воздействии полиольного растворителя (соединений этиленгликоля, включая полиэтиленгликоль) в условиях высокой температуры [162]. Осаждение рутениевых наночастиц на подложке активированного углерода способствует катализу аэробной окислительной перекрестной реакции между спиртами (например, бензиловыми спиртами) и аминами (например, ароматическим анилином, ациклическими и циклическими алифатическими), что приводит к формированию правильных иминов [163]. В целом, наночастицы рутения можно осаждать на различных подложках, например кислородсодержащем графене. Главным образом, осаждение рутения происходит при восстановлении ионов металла в полиольном синтезе в условиях добавочного восстановителя (например, аскорбиновой кислоты). Специфическая плоская форма рутениевых наночастиц, имеющих большую фракцию рефлексов {111} на их поверхности, может быть использована в качестве высоко селективного и многоазового гетерогенного катализатора для производства первичных аминов посредством восстановительного аминирования карбонильных соединений с высокой реакционной скоростью реакции при низкой температуре [164].

Между тем, рутениевые нанокатализаторы до сих пор являются дорогостоящим материалом. Поэтому любой метод, позволяющий значительно сократить количество рутения, заслуживает особое внимание с экономической точки зрения. Ввиду этого необходимо развивать методики формирования нанокатализаторов со структурой «ядро/оболочка», в которой оболочка состоит из рутениевых наночастиц. Например, фосфоресцирующий комплекс рутения с полиэтиленгликолем (ПЭГ) и его последующая конъюгация с кислородсодержащим графеном позволяет использовать этот наноматериал в комбинированной фототермической и фотодинамической противораковой терапии [165]. Установлено, что высвобождение комплекса «Ru-ПЭГ» из структуры кислородсодержащего графена является рН зависимым и его ускорение происходит в условии облучения с длиной волны 808 нм для фототермической и 450 нм для фотодинамической терапии. В результате гибель раковых клеток происходит посредством образования активных форм кислорода в процессе апоптоза, включающем апоптозные сигнальные пути, инициируемые катепсином. Другими методиками формирования наночастиц на основе кислородсодержащего графена и рутения, позволяющих сократить

количество рутения, являются способ пропитки от влаги в условиях ультразвукового воздействия на водный коллоидный раствор [166], сольвотермальное одностадийное восстановление Ru^{3+} на поверхности кислородсодержащего графена в атмосфере водорода [167], термический отжиг коллоидной смеси в условии восстановления Ru^{3+} на поверхности кислородсодержащего графена, модифицированного меламинам, в атмосфере аргона [168].

- *Свойства наночастиц, содержащих рутений*

Наночастицы рутения находят широкое применение в производстве электрических контактов, электронных элементов, термопар и сплавов для создания устройств в стоматологии, элементов в ювелирных изделиях, фильтрах некоторых рентгеновских аппаратах, противораковых лекарств благодаря своим характеристическим свойствам. Несомненно наиболее важной областью применения этих наночастиц является гетерогенный катализ. А именно эти наночастицы используются в качестве каталитических преобразователей в автомобилях, где участвуют в трансформации монооксида углерода, оксидов азота и несгоревших углеводородов, образующихся в выбросах выхлопных газов, в менее вредные газы. В связи с этим установлено, что наночастицы рутения проявляют высокую каталитическую активность в процессах окисления CO, влажного воздуха. Преимуществом этих наночастиц является стабильность их структуры при выщелачивании уксусной кислотой.

Другим примером экономически важного процесса, катализируемого наночастицами рутения, является синтез Фишера–Тропша, который представляет собой класс химических реакций преобразования смеси CO и H_2 в углеводороды. В этих условиях, выявлена зависимость состава конечного продукта реакции от размера наночастиц рутения: большой размер способствует метанированию, а малый – стимулирует рост цепи. Еще одним фактором наночастиц рутения в этом синтезе выступает размер их пор: большой размер содействует преобразованию CO и селективности по отношению к углеводородам C^{5+} , а малый – избирательности к этану.

Третье важное направление применения рутениевых нанокатализаторов представляет гидрогенизация из различных веществ, используемых в качестве резервуаров для хранения водорода. На основании этого многообещающей методикой хранения водорода служит вещество борана аммиака (NH_3BH_3). Высвобождение водорода из борана аммиака катализируется наночастицами рутения в реакции гидролитического дегидрирования и ее существенное ускорение наблюдается в условиях использования графена, взятого в качестве подложки для наночастиц.

Наночастицы из кислородсодержащего графена и рутения находят применение в качестве высоко активных катализаторов в реакции гидрирования галонитроароматических соединений благодаря электронодефицитному состоянию мелко дисперсных рутениевых наночастиц (~2 нм), что особенно востребовано в промышленном производстве фармацевтических веществ, красителей, гербицидов и пестицидов. Вместе с тем рутений проявляет свойство высокой энергии адсорбции промежуточных продуктов LiO_2 , легко адсорбируется на углеродном скелете и эффективно способствует распаду побочных и разряженных продуктов, что соответствует требованиям рационального дизайна при создании высокоэффективного катализатора в батареях типа Li-O_2 .

В последующем рутениевые нанокатализаторы несомненно заменят многие коммерчески доступные катализаторы, что опосредовано их улучшенными каталитическим и селективным действиями. В силу этого научные исследования направлены на улучшение стабильности рутениевых нанокатализаторов, повышение их восстанавливаемости и возможности повторного использования с помощью образования композиционного состава и конъюгации с магнитными структурами.

- *Комплексообразование лекарственных лигандов в наночастицах с рутением*

В настоящее время, материалы на основе рутениевых комплексов находят широкое применение в противораковой терапии [169]. Началом проведения таких исследований является обнаружение первых противораковых эффектов неорганических солей и комплексов ионов металлов (Cu, Pb, Cr, Mn, Fe, Ni, Co, Ru, Os) учеными Колье и Крауссом в 1931 г. [170]. Дизайн металлолекарств на основе рутения был изначально создан путем подражания принципу действия платиновых противораковых комплексов.

К настоящему времени по накопившимся экспериментальным данным, очевидно, что многие металлолекарства на основе рутения проявляют повышенную цитотоксичность согласно новому механизму действия на раковые клетки. Согласно этому основная идея разработки новых металлических комплексов и органометаллических соединений с целью улучшенного ингибирования злокачественных опухолей базируется на понимании того, что металлические соединения содержат молекулы биологически активных лигандов (например, производных веществ природных лекарственных соединений). Следовательно, химический синтез рутениевых комплексов должен включать в себя как неорганические, так и органические компоненты.

За последние годы рутениевые комплексы (NAMI-A, KP1019 и KP1339) прошли клинические испытания в качестве заменителей существующих платиновых лекарственных средств для химиотерапии. Недавно рутениевый комплекс TLD1433 также прошел испытания во второй клинической фазе для фотодинамической терапии. В

настоящее время создано много новых рутениевых комплексов с такими лигандами, как бипиридин, β -карболин, хинолин/изохинолин, куркумин, аминокислоты, флавоноиды, сахара и другие, которые проявляют *in vitro* и *in vivo* противораковую активность. Такая противораковая активность этих материалов опосредована структурой лигандов при ее воздействии на липофильность, стерическое препятствие и заряд на поверхности. Однако во многих случаях, структурная модификация рутениевых комплексов необязательно приводит к улучшению свойств конечного материала. В частности, нерешенной проблемой является трудность в удовлетворении требованиям стерической помехоустойчивости и липофильности в одном соединении конечного материала.

Исходя из этого новые методики включают комбинирование синтезированных рутениевых комплексов с терапевтическими технологиями по двум направлениям. В первом направлении разработка рутениевых комплексов комбинируется с методиками доставки лекарственных средств посредством сборки одиночных молекул в наночастицы, исключая эксипиенты. Во втором направлении противораковая активность рутениевых комплексов комбинируется с некоторыми видами терапии (например, фотодинамической, фототермической, фотоактивированной химиотерапией и иммунотерапией).

ГЛАВА 1. АССИСТИРОВАННОЕ УЛЬТРАЗВУКОМ ФОРМИРОВАНИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА

Среди методик формирования композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена ультразвуковая технология является наиболее эффективной, потому что она позволяет создать уникальные условия для синтеза атомно тонкой структуры в жидкофазной среде. Основу ультразвуковой технологии составляют акустическая кавитация и сонохимия. Акустическая кавитация – создание, рост и схлопывание газовых пузырьков – позволяет создать локальные градиенты высокой температуры ($\sim 5 \times 10^3$ К) и давления ($\sim 1 \times 10^3$ атм), ударные шок-волны с радиусом действия ~ 200 нм и микроструи жидкости. Все эти явления происходят циклически под действием акустического поля. Конец каждого цикла сопровождается схлопыванием газовых пузырьков, что приводит к созданию локального пиролиза молекул жидкофазной среды с образованием радикалов и их производных соединений.

Окислительно–восстановительные реакции с образованием радикалов и их производных соединений, включая их взаимодействие, описывает сонохимия. Сейчас развитие сонохимии в области формирования наноматериалов на основе кислородсодержащего графена ограничено следующими явлениями:

1. Синтезом неорганических наночастиц и их взаимодействием с углеродными точками и текстильными материалами или полимерами при конъюгации с кислородсодержащим графеном;
2. Синтезом неорганических коллоидов в результате распада металлосодержащих веществ;
3. Формированием полых или пористых наночастиц, содержащих оксид металла;
4. Синтезом металлических наночастиц;
5. Функционализированием графена.

Важно отметить, что наночастицы на основе ванадия являются наименее изученными в этих работах.

Технология на основе применения ультразвука (в частности акустической кавитации) имеет особые преимущества перед другими согласно следующим критериям:

1. Увеличенная скорость и эффективность физико–химических процессов ~ 10 эВ/с (энергия/время) в 10^{-12} с, что на несколько порядков превышает показатели таких традиционных источников энергии, как шок-волны (несколько эВ/с) в 10^{-8} с,

электромагнитное излучение видимого диапазона (~ 10 эВ/с) в 10^{-8} с, плазма (>10 эВ/с) на 10^{-4} с или огонь (0,1–1,0 эВ/с) в 10^{-3} – 10^{-2} с.;

2. Простота и доступность в обслуживании ультразвукового устройства (не требует высоких температур и давления, специально обученного персонала, работает при нормальных условиях);

3. Относительная дешевизна устройства и его компонентов.

В отличие от многих других, ультразвуковая технология позволяет изготовить новые функциональные наноматериалы с улучшенными свойствами на основе модифицирования уже имеющихся компонентов, что приведет к значительному снижению затрат и стоимости конечного продукта.

1.1 Синтез кислородсодержащего графена

Кислородсодержащий графен был синтезирован с помощью метода Тура [171]. Метод основан на окислении графита в растворе ортофосфорной и серной кислот с добавлением перманганата калия. Сначала графит ($m=1,16$ г) был соединен с концентрированной ортофосфорной кислотой (15×10^{-3} л) при механическом перемешивании до получения гомогенного раствора. Затем в эту смесь был добавлен порошок перманганата калия в массовом соотношении к графиту 6:1. Для получения гомогенной коллоидной системы смесь перемешивали и охлаждали до 0 °С. Затем к этой смеси поэтапно добавляли серную кислоту (100×10^{-3} л) с последующим нагреванием при $T=(55 \pm 1)$ °С в течение 12 ч в термостате для окисления графита. Эта суспензия была разбавлена ледяной водой (290×10^{-3} л) при объемном соотношении льда к воде 1:4. Затем к этой охлажденной суспензии был добавлен раствор пероксида водорода (1×10^{-3} л). Полученный продукт – окисленный графит – был отделен от материнского раствора с помощью центрифугирования при центробежном ускорении $4,3 \times g$ в течение 15 мин. В полученный седимент была добавлена смесь, содержащая деионизированную воду (145×10^{-3} л), соляную кислоту (72×10^{-3} л) и этанол (145×10^{-3} л), чтобы удалить MnO_2 и другие возможные металлосодержащие примеси, включая фосфатные соединения. После чего, очищенный осадок дополнительно был промыт деионизированной водой с помощью центрифугирования ($4,3 \times g$, 30 мин) до достижения $pH=5,5$ водного коллоидного раствора. Осадок, представляющий собой очищенный кислородсодержащий графен, был высушен при $T=(100 \pm 1)$ °С до получения порошка с гранулометрическим размером ($0,5 \pm 0,1$) мкм. Выход синтеза составил 146–152 %, что превышает 100 % благодаря наличию кислородсодержащих групп в структуре графенового наноматериала. Критическая концентрация конечного порошка составила около 15–20 мг/мл, и эту смесь можно было

хранить в течение 4–6 месяцев. Предположительно, порошковая смесь сформированного кислородсодержащего графена не содержит чешуек неокисленного графита.

Перед синтезом наночастиц порошок синтезированного кислородсодержащего графена (1 мг/мл) был диспергирован в деионизированной воде (pH=5,5) с помощью ультразвука при его интенсивности ~ 18 Вт/см² в течение 30 мин в ледяной ванне. Конечная суспензия кислородсодержащего графена имела темный коричневый цвет без видимого осадка.

1.2 Окисление синтезированного кислородсодержащего графена

На первом этапе для синтеза кислородсодержащего графена был применен пиролитический графит ($m=1,02$ г), который смешали с концентрированной ортофосфорной кислотой (87 масс.%) в объеме 14×10^{-3} л и механически перемешивали до получения гомогенного состояния. После добавления перманганата калия ($m=5,85$ г) в эту смесь было проведено механическое перемешивание до получения гомогенной коллоидной системы, которую затем охладили до 0 °С с использованием льда. Затем к этой смеси добавили по 20×10^{-3} л из общего объема 100×10^{-3} л серной кислоты (93 масс.%) и оставили ее на инкубирование при $T=(6 \pm 1)$ °С в течение пяти суток. Затем эта смесь была термически обработана при $T=(57 \pm 1)$ °С в течение 46 ч для окисления графита. Полученная суспензия была разбавлена ледяной деионизированной водой (150×10^{-3} л) и пероксидом водорода (3×10^{-3} л, 50 масс.%) с последующим образованием пены и оставлена на инкубацию в течение 30 мин. Эту суспензию периодически перемешивали каждые 5 мин. По окончании инкубационного периода суспензия приобрела темно–черно–коричневый цвет. Седимент окисленного графита был получен центрифугированием при центробежном ускорении $9,5 \times g$ в течение 5 мин в 6 циклах. Затем к полученному седименту была добавлена смесь, содержащая деионизированную воду (68×10^{-3} л), соляную кислоту (34×10^{-3} л, 35 масс.%) и этанол (68×10^{-3} л, 96 масс.%), чтобы удалить MnO_2 и другие возможные металлосодержащие примеси, в том числе фосфатные соединения. Эта смесь была промыта деионизированной водой посредством центрифугирования ($9,5 \times g$, 60 мин) до достижения pH=5,5 и изопропанолом в течение 30 мин с образованием очищенного осадка конечного продукта седимента. В результате полученный кислородсодержащий графен был высушен при $T=(100 \pm 1)$ °С до получения порошка субмикронного размера следующего состава (ат.%): С ($63,7 \pm 6,1$), О ($34,9 \pm 4,6$), S ($1,1 \pm 0,1$). Присутствие остаточной серы в кислородсодержащем графене обусловлено взаимодействием серной кислоты в процессе окисления графитового материала. Концентрация неорганических примесей в синтезированном кислородсодержащем

графене по отношению к исходному графиту составила $\leq 0,4\%$ по массе (ат.%): Cl ($0,16 \pm 0,0$), P ($0,11 \pm 0,0$), K ($0,06 \pm 0,0$), Ca ($0,03 \pm 0,0$).

На втором этапе окисления образовавшийся продукт кислородсодержащего графена после первого этапа синтеза ($m=1,045$ г) был инкубирован в течение 30 мин в смеси, состоящей из ортофосфорной кислоты (1×10^{-3} л, 87 масс.%) и деионизированной воды (4×10^{-3} л). После декантирования с помощью центрифугирования ($7,2 \times g$, 5 мин) в 5 циклах суспензия кислородсодержащего графена была отмыта деионизированной водой до $pH=5,5$. В образовавшийся очищенный осадок кислородсодержащего графена был добавлен изопропанол, после чего коллоидная суспензия была термически обработана при $T=(100 \pm 1)^\circ C$. Затем к высушенному порошку кислородсодержащего графена были добавлены ортофосфорная кислота ($13,93 \times 10^{-3}$ л, 87 масс.%) и перманганат калия ($m=6,27$ г) и суспензия была инкубирована при $T=(21 \pm 1)^\circ C$ в течение 30 мин. К этой суспензии поэтапно была добавлена серная кислота (93 масс.%) в объеме $104,5 \times 10^{-3}$ л и смесь была термически обработана при $T=(57 \pm 3)^\circ C$ в течение 19 ч 75 мин. В обработанный коллоидный раствор сначала была добавлена ледяная деионизированная вода в объеме 139×10^{-3} л, а затем пероксид водорода (3×10^{-3} л, 50 масс.%) с последующим образованием пены и инкубацией в течение 30 мин с периодическим перемешиванием каждые 5 мин. Декантирование полученного раствора было проведено с помощью центрифугирования ($9,5 \times g$) в течение 10 мин.

Полученный супернатант приобрел коричневый цвет и его осадок стал черно-коричневым ($pH=1$). Затем была проведена очистка полученного осадка от непрореагировавших остатков путем промывки смесью, состоящей из деионизированной воды (70×10^{-3} л), соляной кислоты (35×10^{-3} л, 35 масс.%) и этанола (70×10^{-3} л, 96 масс.%) с использованием повторных циклов центрифугирования ($9,5 \times g$) с общей продолжительностью 105 мин до достижения $pH=5,5$. Конечный продукт был получен центрифугированием очищенной суспензии при центробежном ускорении $3,7 \times g$ в течение 45 мин в 4 циклах с последующей термической обработкой при $T=(100 \pm 1)^\circ C$. Сформированный окисленный кислородсодержащий графен имел следующий элементный состав (ат.%): C ($58,4 \pm 5,6$), O ($39,3 \pm 5,1$) и S ($1,7 \pm 0,2$) с некоторыми примесями (Mn $\sim 0,25$, P $\sim 0,16$ и Cl $\sim 0,15$). Этот окисленный кислородсодержащий графен был применен для формирования наночастиц, содержащих магнетит.

1.3 Формирование легированной структуры кислородсодержащего графена

Кислородсодержащий графен был синтезирован улучшенным методом Хаммерса с применением ультразвука (20 кГц, 18 Вт/см²), соблюдая объемное отношение суспензии порошка к воде как 1:1 на открытом воздухе в ледяной ванне. Сформированный

кислородсодержащий графен был использован в качестве материала для получения металло–графеновой структуры и комплексообразования с производными пропионовой и индолуксусной кислот.

Для получения легированной структуры кислородсодержащего графена смесь, состоящую из водного раствора кислородсодержащего графена и изопропилового раствора аммония роданистого (1 М) подвергли сначала инкубированию при комнатной температуре в течение 60 мин и затем тепловой обработке на нагревательной плитке при непрерывном перемешивании до достижения раствором температуры $T=(87\pm 1)^\circ\text{C}$. Нагревание раствора выдерживали в течение 15 мин. Затем постепенно повышая температуру термической обработки коллоидного раствора до $T=(400\pm 1)^\circ\text{C}$ в газовой смеси азота и водорода, раствор выдержали при достигнутой высокой температуре в течение 120 мин. После завершения термического цикла обработанная смесь была охлаждена до комнатной температуры, и седимент материала был получен декантированием посредством центрифугирования и термической обработки при $T=(100\pm 1)^\circ\text{C}$ для образования сухого порошка черного цвета.

1.4 Синтез наночастиц, содержащих рутений, платину или ванадий и комплекс производных пропионовой или индолуксусной кислот

Лекарственные лиганды на основе производных пропионовой или индолуксусной кислот относятся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения таких заболеваний, как диабет 2–го типа, болезнь Альцгеймера, ревматизм и многих видов злокачественных образований [172] (рис. 1.1). Производные вещества пропионовой или индолуксусной кислот имеют общие черты химической структуры, такие как гидрофильные (карбоновая или енолевая) и липофильные (ароматическое кольцо, атомы галогена) группы, а также обладают высоким сродством при связывании с белками плазмы, ДНК и РНК (рис. 1.1). Однако большим недостатком этих органических соединений является повреждение органов желудочно–кишечного тракта и сердечно–сосудистой системы, что напрямую связано с количеством лекарства, принимаемого во время лечения.

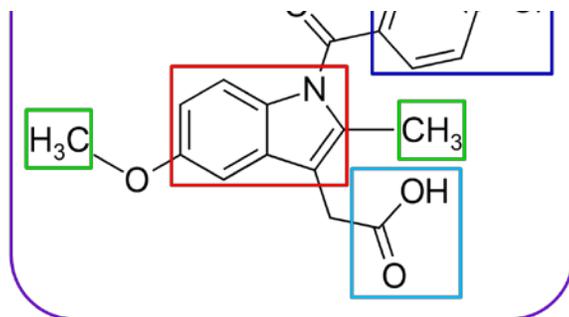


Рисунок 1.1 – Схематическая иллюстрация структур производных пропионовой и индолуксусной кислот на примере ибупрофена, напроксена и индометацина, где основные функциональные фрагменты молекул обведены прямоугольниками разного цвета: индольное кольцо (красным), бензольное ароматическое кольцо (синим), кетогруппа (зеленым) и карбоксильная группа (голубым)

Установлено, что модифицирование производных веществ пропионовой или индолуксусной кислот ионами металлов значительно улучшает эффективность лекарства за счет изменения электронно-молекулярной структуры его лигандов на энергетически более выгодную [173]. Металлы применяются в медицине на протяжении многих лет, и лекарства на их основе успешно прошли клинические испытания. Некоторые из них в настоящее время одобрены министерствами здравоохранения многих стран [174]. В рамках фундаментального понимания того, каким образом металлоорганические лекарственные вещества взаимодействуют с целевыми объектами клеток на атомном уровне, растет потребность в выявлении факторов, воздействующих на их активность [175].

В наши дни эффективность металлоорганических лекарств объясняют разнообразием молекулярных структур лигандов, скоординированных вокруг центрального иона металла посредством комплексообразования. Такие

металлоорганические лекарственные комплексы проявляют свое действие посредством модифицирования или замещения лигандов, что приводит к изменению их термодинамики и кинетики взаимодействия с биомолекулами [176]. Ускорение термодинамических и кинетических биологических процессов с участием металлоорганических лекарственных комплексов определяется физико–химическими характеристиками металлокомплекса и степенями окисления металла, что способствует взаимодействию с биомолекулами посредством контролируемых окислительно–восстановительных реакций. Зачастую в таких реакциях недостаточная биодоступность металлоорганических лекарственных комплексов и их низкая селективность по отношению к разным белкам приводит к возникновению систематической токсичности и серьезных побочных эффектов, вызываемых ионами металлов.

В связи с этим рассмотрим возможные методики комплексообразования производных пропионовой или индолуксусной кислот в условиях формирования наночастиц на основе кислородсодержащего графена и металлов (рутения, платины или ванадия):

1. Первый способ представляет собой комплексообразование лекарственного лиганда с металлом на поверхности кислородсодержащего графена под действием ультразвука (20 кГц), что позволит образовать металлографеновый лекарственный комплекс в форме наночастиц. Метод комплексообразования органических лигандов с одним из металлов основан на реакции прекурсоров Ru^{3+} , Pt^{4+} или VO_4^{3-} в деионизированной воде с исходным лекарственным лигандом, предварительно обработанным в этаноле. Полученную смесь необходимо механически перемешивать в атмосфере азота в течение нескольких часов и выдерживать термостатически при температуре 60 ± 1 °С. Образовавшийся продукт реакции в твердой фазе нужно очистить от непрореагировавших остатков с помощью нескольких циклов центрифугирования в деионизированной воде, после чего конечный продукт растворить в этаноле и отфильтровать в атмосфере азота. Для формирования наночастиц синтезированный металло–лекарственный комплекс можно растворить в смеси из кислородсодержащего графена в водном растворе этанола (30 масс.%) и обработать ультразвуком (18 Вт/см²) с целью образования водородной связи и интеркалирования молекул металло–лекарственного комплекса в решетку графена.

2. Второй способ состоит в формировании наночастиц металла на поверхности кислородсодержащего графена на первом этапе и интеркалирование молекул лекарственного лиганда в металло–графеновую структуру с помощью ультразвука на втором этапе. Для выполнения первого этапа необходимо приготовить водный раствор прекурсоров Ru^{3+} , Pt^{4+} или VO_4^{3-} и привести в контакт с кислородсодержащим графеном

методом механического перемешивания, предварительно обработав суспензию ультразвуком в течение 60 мин. В процессе механического перемешивания происходит взаимодействие между отрицательно заряженными функциональными группами кислородсодержащего графена и ионами металла, в результате чего образуется атомно–кластерная металло–графеновая наноструктура. Далее полученную смесь разбавляют свежеприготовленной аммиачной водой (рН ~7) с целью более интенсивного образования водородной связи в герметизированном резервуаре для микроволнового облучения. После 10 мин микроволновой обработки полученный продукт можно охладить на воздухе, отфильтровать и тщательно промыть деионизированной водой. На втором этапе происходит взаимодействие коллоидной металло–графеновой смеси с лекарственными лигандами в жидкой фазе, состоящей из 30 масс.% этанола в деионизированной воде, под действием ультразвука (20 кГц). Взаимодействие реакционных компонентов можно координировать, варьируя интенсивность ультразвука (7–55 Вт/см²), продолжительность его взаимодействия и атмосферу газа (аргон, кислород, водород). Атомно–кластерную металло–графеновую структуру можно контролировать, варьируя концентрацию прекурсора металла.

Главным преимуществом представленных методов является их универсальность в применении ко многим другим органическим лигандам, которые также содержат в своей структуре фенильные кольца и группы: карбоксильную и метиловую. Кроме того, модифицирование кислородсодержащего графена ионами металлов может привести к увеличению специфической площади поверхности, удельному объему и среднему диаметру пор. В результате такая структура будет способствовать более эффективному интеркалированию органических молекул лекарственного вещества, что приведет к увеличению реакционной активности сформированных композиционных наночастиц.

1.5 Синтез наночастиц с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты

Метод формирования состоит из первоначального комплексообразования органического лиганда производной пропионовой кислоты со структурой кислородсодержащего графена (3 мг/мл), соблюдая массовое отношение компонентов как 1,5:1 под действием ультразвука в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем к этой смеси добавляется ледяной водный раствор борогидрида натрия (70×10^{-3} моль/л) при непрерывном механическом перемешивании. На следующем этапе к реакционному раствору покапельно добавляется водный раствор нитрата серебра, соблюдая его объемное отношение к восстановителю как 1:3, под действием ультразвука в течение 20 мин в ледяной ванне. В результате конечный продукт седимента получается

посредством центрифугирования коллоидной смеси с последовательным удалением супернатанта и диспергированием осадка в деионизированной воде до pH коллоидного раствора ~5,5. Конечный продукт сформированных композиционных наночастиц в виде сухого порошка получается после термической обработки при $T=(85\pm 1)$ °С.

1.6 Образование сферических наночастиц с оксидом ванадия или магнетитом методом акустического безмасляного эмульгирования

В наши дни исследования о влиянии ультразвука на лекарственные вещества ограничены сонофрагментацией молекулярных (ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, фенацетина и сульфадиметоксина) и ионных кристаллов, и инкапсуляцией наночастиц антибиотиков в исходную или модифицированную серебром, золотом или магнетитом структуру кислородсодержащего графена. Мало знаний получено об ультразвуковом комплексообразовании лекарственных веществ с модифицированной структурой кислородсодержащего графена и образовании специфических связей: металл–углерод, металл–кислород и водородной в одноэтапном синтезе.

Методика акустического безмасляного эмульгирования

В связи с этим разработана методика на основе ультразвуковой технологии для формирования композиционных наночастиц, содержащих лекарственные металлокомплексы в структуре кислородсодержащего графена, представляет большой научный интерес. Согласно этому, процесс акустического эмульгирования двух жидкостей был выбран в качестве методики формирования композиционных наночастиц по следующим причинам.

Во–первых, в процессе акустического эмульгирования важными параметрами жидкостей являются их плотность ρ и вязкость η , и скорость звука ν в них, что одновременно способствует контролируемому формированию композиционных наночастиц на основе несмешивающихся компонентов (при нормальных условиях синтеза) и комплексообразованию лекарственных лигандов (рис. 1.2).

Во–вторых, в этом процессе объемная доля и порядок добавления одной жидкости к другой, включая величину амплитуды акустического давления, будут определять конечный размер образованных коллоидных капель смеси согласно двухступенчатому механизму акустического эмульгирования, предложенного Х.С. Фоглером и его коллегами в 1978 г. [177, 178] (рис. 1.3). Таким образом, первым этапом акустического эмульгирования является образование крупных капель путем разрыва волн на плоской границе раздела фаз: жидкость «1»:жидкость «2» (рис. 1.3, а). А именно, ультразвук

возмущает межфазную зону двух жидкостей: «1» (неполярная фаза) и «2» (полярная фаза) струей с длиной $l_{\text{макс}}$, что приводит к образованию капли диаметром d .

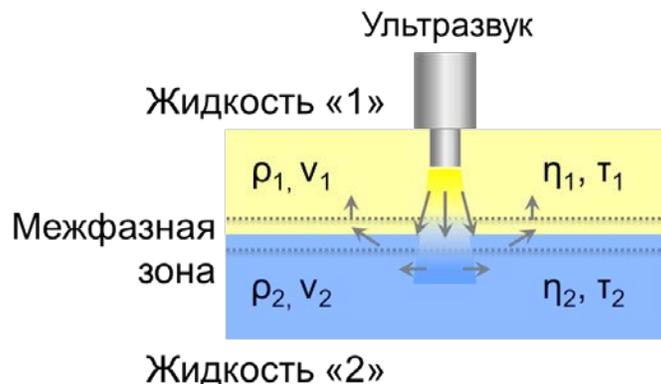


Рисунок 1.2 – Схематическая иллюстрация акустического эмульгирования двух жидкостей, образующих межфазную зону. Жидкости имеют следующие параметры: плотность (ρ_1 и ρ_2), скорость звука (v_1 и v_2), вязкость (η_1 и η_2) и время релаксации (τ_1 и τ_2)

Образование капли происходит при условии, когда межфазная граница жидкостей становится нестабильной и удовлетворяет критерию $(\rho_2 - \rho_1) > 0$ или $(\eta_1 + \eta_2) < 0$. На втором этапе крупные капли постоянно разбиваются на более мелкие под действием ударных волн, возникающих в результате схлопывания кавитационных пузырьков (рис. 1.3, б).

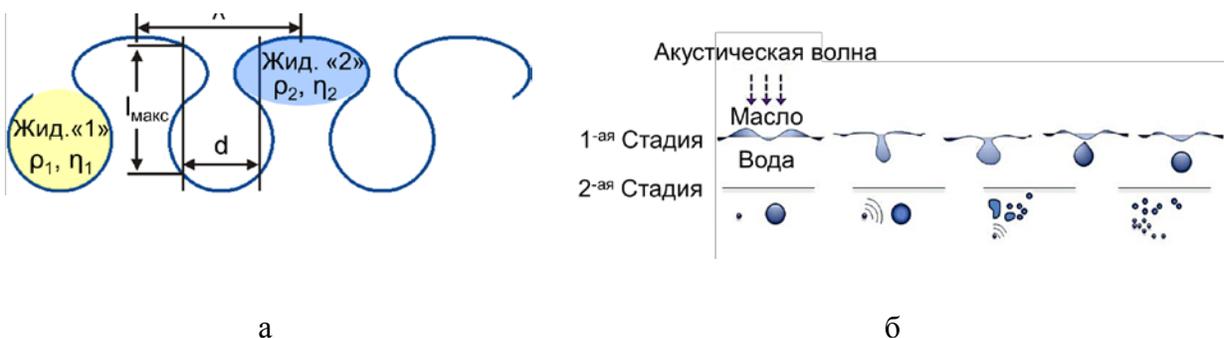


Рисунок 1.3 – Схематическая иллюстрация механизма акустического эмульгирования двух жидкостей, образующих межфазную зону. Жидкости имеют следующие параметры: плотность (ρ_1 и ρ_2), скорость звука (v_1 и v_2), вязкость (η_1 и η_2) и время релаксации (τ_1 и τ_2): а – модель образования начальной жидкофазной коллоидной капли со средним диаметром d и длиной жгета $l_{\text{макс}}$ в смеси, состоящей из жидкости «1» с плотностью ρ_1 и вязкостью η_1 и жидкости «2» с ρ_2 и η_2 , под действием ультразвука с длиной волны λ ; б – модель двухступенчатого механизма акустического эмульгирования для образования коллоидной капли

Принимая в рассмотрение все эти параметры двух жидкостей можно оценить приблизительный размер исходных больших частиц, величина которого обусловлена амплитудой излучающего и вибрирующего ультразвукового рупора, что вызывает разрушение плоской границы межфазной зоны согласно механизму неустойчивости Рэлея–Тейлора. По определению, механизм неустойчивости Рэлея–Тейлора включает в себя разрыв границы между двумя жидкостями с разными величинами плотности при условии, когда более легкая жидкость выталкивает тяжелую. Равновесие двухфазной смеси жидкостей неустойчиво к любым возмущениям или разупорядочиваниям границы раздела, которая имеет меньшую потенциальную энергию по сравнению с исходным состоянием двух жидкостей. Таким образом, более плотная фаза одной жидкости диспергируется в менее плотную и более вязкую фазу второй жидкости, которая в основном должна покрывать поверхность капель первой жидкости в двухфазной смеси. Такие условия акустического эмульгирования способствуют комплексообразованию лекарственных лигандов в процессе формирования композиционных наночастиц.

Наиболее вероятно, что структура композиционных наночастиц может формироваться на первом этапе акустического эмульгирования. Наряду с этим небольшая продолжительность ультразвуковой обработки (3 мин) является достаточной для распада капель на очень мелкие частицы, что определяется, скорее, величинами плотности и вязкости жидкостей и высокой интенсивностью применяемого акустического поля.

Формирование композиционных наночастиц, содержащих оксид ванадия и комплексы производных пропионовой или индолуксусной кислот

Формирование композиционных наночастиц можно провести по двум методикам:

1. Основу первой методики составляет негидролитический метод формирования наночастиц на основе кислородсодержащего графена, триоксида ванадия V_2O_3 и одного из производных пропионовой или индолуксусной кислот (ибупрофена, индометацина или напроксена). Синтез происходит в условии взаимодействия прекурсора оксианионов ванадия (VO_4^{3-}) с ортованадатом натрия и бензиловым спиртом, взятым в качестве органической среды, не содержащей галогенидов. В основу метода заложен принцип восстановления оксианиона VO_4^{3-} с образованием беспримесной структуры триоксида ванадия V_2O_3 при более низкой температуре синтеза $T=(175\pm 1)^\circ C$, в отличие от традиционного гидролитического процесса [179].

Преимуществом данного метода является возможность повышения гомогенности материала, контролируемое уменьшение размера полученных наночастиц и формирование мезопористой структуры без использования темплатных или структурнонаправляющих

агентов. Для синтеза наноплатформы до и после комплексообразования с одним из лекарственных лигандов применили постоянное объемное соотношение бензилового спирта к водному раствору кислородсодержащего графена как 1,54 с учетом общего объема реактивной смеси ≤ 33 мл. Реакционную смесь поместили в плотно загерметизированный стеклянный сосуд и термически обработали в течение 5 ч с промежутками ультразвукового воздействия (20 кГц) на раствор в течение 15 мин при интенсивности ультразвука $24,54 \text{ Вт/см}^2$ без или с добавлением одного из органических лигандов. Конечный продукт композиционных ванадий–графеновых наночастиц с комплексами лекарственных лигандов получили в виде порошка после многократных циклов декантирования с помощью центрифугирования коллоидного раствора с абсолютным этанолом и последующим термическим воздействием при $T=(60\pm 1)^\circ\text{C}$.

2. Вторая методика базируется на акустическом эмульгировании двух жидкостей «растворитель–антирастворитель», где в качестве «растворителя» был взят водно–этанольный раствор одного из лекарственных лигандов (80 масс.%), а «антирастворителя» – водный коллоидный раствор предварительно сформированных ванадий–графеновых наночастиц. Первоначально, раствор «растворителя» был по капельно добавлен к водному коллоидному раствору кислородсодержащего графена при объемном отношении 1:1 под действием ультразвука в течение 1 мин. Затем к этой смеси был по капельно добавлен раствор «антирастворителя» или наоборот при объемном отношении 1:1 под действием ультразвука в течение нескольких мин (1–5). Для стабилизации сформированных наночастиц к 10 мл этой смеси был добавлен этанольный раствор полиэтиленгликоля (70 масс.%) при механическом перемешивании при $T=(80\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 20 мин. Конечный продукт в виде композиционных наночастиц, содержащих лекарственные комплексы, был получен декантированием с образованием седимента и его последующей промывкой посредством центрифугирования в деионизированной воде. Сухой порошок композиционных наночастиц был сформирован после термической обработки при $T=(50\pm 1)^\circ\text{C}$.

Формирование композиционных наночастиц, содержащих магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты

Водная смесь, состоящая из FeCl_3 и FeCl_2 с объемным отношением 2,1 была поставлена на механическое перемешивание в атмосфере аргона в течение 15 мин с последующей термической обработкой при $T=(80\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Затем гомогенный коллоидный раствор кислородсодержащего графена был добавлен в реакционную смесь под действием ультразвука в течение 5 мин. Вскоре после этого, не

прерывая механического перемешивания и нагревания, было добавлено две порции водного раствора гидроксида калия (44 масс.%): сначала 5 мл, а затем 6 мл. Полученный чёрный раствор поддерживался при температуре $T=(80\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 30 мин в атмосфере аргона. После синтеза коллоидный раствор приобрел темный черно-коричневый цвет ($\text{pH}=5,0$) и был оставлен при комнатной температуре для охлаждения. Конечный продукт сформированных наночастиц был получен посредством декантирования с образованием седимента и его последующей промывкой с помощью центрифугирования в течение 15 мин, а порошок этого материала – после термической обработки при $T=(100\pm 1)^\circ\text{C}$. Полученный порошок реагировал на внешний магнит.

Формирование композиционных наночастиц с комплексом производной пропионовой кислоты было выполнено с помощью акустического эмульгирования двух жидкостей «растворитель–антирастворитель» под действием ультразвука (20 кГц). В данном методе во время ультразвуковой обработки к «растворителю» постепенно добавляется «антирастворитель». Метод основан на принципе акустического эмульгирования двухфазной смеси, в составе которой гетерогенные жидкости различаются по своей полярности, плотности и вязкости. В результате протекания сонохимических реакций происходит комплексообразование лекарственного лиганда с магнетит–графеновыми наночастицами.

В качестве «растворителя» использовали жидкофазную систему, состоящую из ибупрофена в растворе этанола (80 масс.%), а «антирастворителя» – водный коллоидный раствор магнетит–графеновых наночастиц. В реакции комплексообразования в «растворитель», размещенный в ледяной бане под действием ультразвука с интенсивностью ($24,54 \text{ Вт/см}^2$), покапельно был добавлен «антирастворитель» в объемном отношении 1:1. Полученная смесь «растворитель:антирастворитель» была обработана ультразвуком в течение 3 мин в атмосфере воздуха для образования композиционных наночастиц с лекарственными лигандами. Акустическая кавитация была создана с применением ультразвукового диспергатора рупорного типа с диаметром облучающей поверхности $\sim 12 \cdot 10^{-3}$ м и максимальной амплитудой колебаний $37 \cdot 10^{-6}$ м в непрерывном режиме с максимальной выходной мощностью 400 Вт (ООО «Кавитация», Беларусь). Декантирование полученных наночастиц было проведено с помощью метода центрифугирования в течение 15 мин в два цикла с последующим удалением супернатанта. Никаких белых кристаллов непрореагировавших остатков лекарственных лигандов не было обнаружено. Полученный осадок наночастиц был высушен при температуре $T=(100\pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 5 ч.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Модифицирование структуры кислородсодержащего графена в жидкофазной среде, включающей металлические прекурсоры, возможно посредством методик с применением ультразвука (20 кГц).

2. Ультразвуком ассистированное формирование фазы металла или оксида металла на поверхности синтезированного кислородсодержащего графена происходит в условиях акустической кавитации и сонохимических реакций.

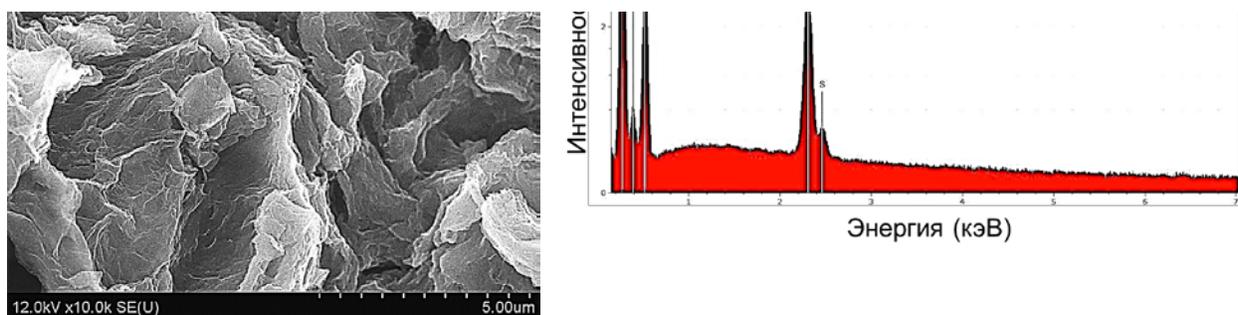
3. Сферическая форма композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с металлом или оксидом металла и комплексом производной пропионовой или индолуксусной кислот образуется в результате акустического эмульгирования двух жидкостей: «растворителя» (лекарственное вещество в этаноле) и «антирастворителя» (металлографеновые наночастицы в деионизированной воде).

ГЛАВА 2. МОРФОЛОГИЯ, СОСТАВ И СТРУКТУРА КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА

2.1 Наночастицы, содержащие серебро и комплекс производной пропионовой кислоты

Морфология и элементный состав кислородсодержащего графена со структурой, легированной азотом и серой

Морфология и элементный состав кислородсодержащего графена со структурой, легированной азотом и серой, были определены с помощью растровой электронной микроскопии (РЭМ) и энергодисперсионной спектроскопии (ЭРС). Анализ РЭМ снимков синтезированного наноматериала позволил выявить тонкую плоскую пластину со средним размером (200 ± 50) нм (рис. 2.1).



а

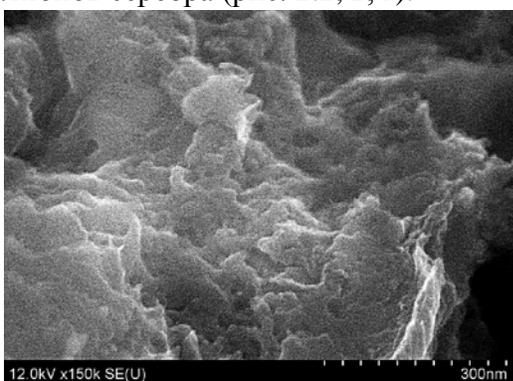
б

Рисунок 2.1 – Морфология и элементный состав сформированного кислородсодержащего графена со структурой, легированной азотом и серой: а – снимки РЭМ (шкала 5 мкм); б – ЭРС спектр

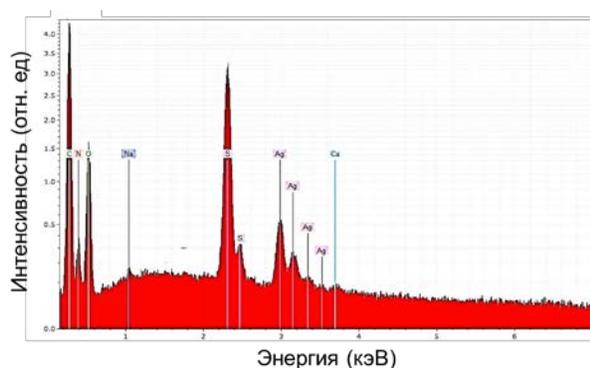
На ЭРС спектре сформированного наноматериала выявлены интенсивные пики С $(60,5 \pm 5,8)$ ат.%, О $(26,0 \pm 3,5)$ ат.%, N $(9,8 \pm 1,4)$ ат.% и S $(3,6 \pm 0,3)$ ат.% с атомным С:О отношением $\sim 2,33$, что указывает на формирование кислородсодержащего графена со структурой, легированной азотом и серой (рис. 2.1).

Морфология и элементный состав наночастиц, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой

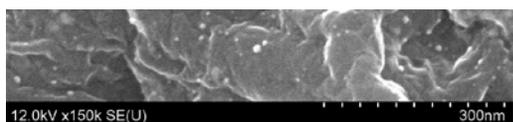
Анализ РЭМ снимков синтезированных наночастиц, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой, позволил выявить, что их структура зависит от концентрации катионов Ag^+ в водном реакционном растворе. А именно, при маленькой концентрации ионов металла прекурсора морфология синтезированных наночастиц преобразуется в грубые серые тонкие листы со средним латеральным размером $\sim(50,00 \pm 10,00)$ нм (рис. 2.2, а) и приобретает яркие светлые сферы (рис. 2.2, б) со средним размером $(11,69 \pm 2,64)$ нм при более высокой концентрации катионов серебра (рис. 2.2, в, г).



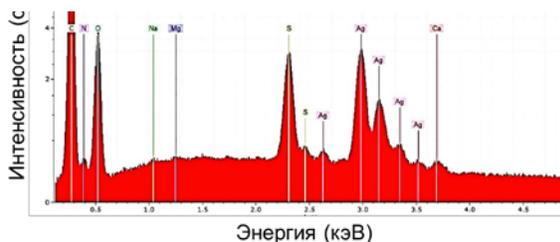
а



б



в



г

Рисунок 2.2 – Морфология и элементный состав наночастиц, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой: а – снимок РЭМ синтезированного наноматериала при концентрации $\text{Ag} \sim 1,1$ ат.% (шкала 300 нм); б – его ЭРС спектр в (а); в – снимок РЭМ синтезированного наноматериала при концентрации $\text{Ag} \sim 3,6$ ат.% (шкала 300 нм); г – его ЭРС спектр в (в)

Анализ ЭРС спектров наноматериалов, синтезированных при разной концентрации прекурсора серебра позволил выявить Ag, N и S в их структуре с разной атомной концентрацией, что подтверждает формирование наночастиц, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой (табл. 2.1 и 2.2). Спектральный анализ наночастиц с Ag ~1,1 ат.% без видимых светлых сфер позволил выявить атомное C:O отношение ~2,62, что немного выше, чем в кислородсодержащем графене со структурой, легированной азотом и серой, (~2,33). Предположительно, формирование наночастиц с Ag ~1,1 ат.% происходит через замещение кислорода, поскольку атомная концентрация O (~22,5 ат.%) меньше, чем в кислородсодержащем графене с легированной азотом и серой структурой (O ~26.0 ат.%) (табл. 2.1).

Таблица 2.1 – Анализ ЭРС спектра наночастиц, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой, с Ag ~1,1 ат.%

Элемент	Атомное число	Концентрация, ат.%
Углерод (C)	6	59,0±4,4
Кислород (O)	8	22,5±2,5
Азот (N)	7	11,7±1,4
Сера (S)	16	5,6±0,4
Серебро (Ag)	47	1,1±0,2
Кальций (Ca)	20	0,1±0,0
Натрий (Na)	11	0,1±0,0

В сформированных наночастицах с Ag ~3,6 ат.%, атомное C:O отношение составило ~2,10, что меньше, чем в кислородсодержащем графене с легированной азотом и серой структурой (табл. 2.2). Сравнительный спектральный анализ сформированных наночастиц и кислородсодержащего графена с легированной азотом и серой структурой позволил выявить закономерность уменьшения концентрации легированных атомов азота и серы в ~3,3 и ~1,7 раза при увеличении концентрации серебра в ~3,5 раза. Предположительно, такая закономерность обусловлена вкладом кислородсодержащих групп в процессах восстановления и стабилизации сферических наноструктур серебра на поверхности кислородсодержащего графена с легированной азотом и серой структурой.

Таблица 2.2 – Анализ ЭРС спектра наночастиц, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой, с Ag ~3,6 ат.%

Элемент	Атомное число	Концентрация, ат.%
Углерод (C)	6	60,1±4,2
Кислород (O)	8	28,9±2,8
Серебро (Ag)	47	3,6±0,7
Азот (N)	7	3,6±0,5
Сера (S)	16	3,4±0,2
Кальций (Ca)	20	0,2±0,0
Натрий (Na)	11	0,1±0,0
Магний (Mg)	20	0,1±0,0

В итоге, в отличие от кислорода, атомная концентрация C в наноматериалах была практически одинаковой: в кислородсодержащем графене с легированной азотом и серой структурой ~60,5 ат.%, и наночастицах, включающих серебро и кислородсодержащий графен со структурой, легированной азотом и серой, с меньшей и большей концентрацией серебра ~59,0 ат.% и ~60,1 ат.%. Это означает, что ультразвуковое легирование структуры кислородсодержащего графена не разрушает целостность кристаллической решетки.

Электронная молекулярная структура наночастиц, включающих серебро и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен

Электронная молекулярная структура наночастиц, включающих серебро и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен, была определена с помощью метода комбинационного рассеяния света (КРС) в сравнении с легированным азотом и серой кислородсодержащим графеном (рис. 2.3). Анализ КРС спектра легированного азотом и серой кислородсодержащего графена позволил выявить колебания полосы D на $\sim 1354 \text{ см}^{-1}$ и полосы G на $\sim 1586 \text{ см}^{-1}$ с высокой интенсивностью [180].

Предположительно, появление колебательной полосы D обусловлено разупорядоченной углеродной структурой [181] и ее положение пика указывает на образование кислородсодержащего графена с частично восстановленной структурой [182]

и алмазо–подобным расположением атомов углерода [183]. Установлено, что полоса D в легированном азотом и серой кислородсодержащем графене имеет величину спектральной ширины $\sim 194 \text{ см}^{-1}$ с самой низкой интенсивностью (~ 4775) в сравнении с полосой G ($\sim 103 \text{ см}^{-1}$, ~ 6585). Отношение интенсивностей этих двух полос IntD/IntG составило $\sim 0,73$. По всей видимости, расширение и уменьшение интенсивности полосы D в структуре легированного азотом и серой кислородсодержащего графена может происходить в результате восстановления зон атомов углерода с sp^2 –гибридизацией, что вызвано образованием дефектов, вакансий и искажений в процессе окисления и легирования атомами азота и серы решетки кислородсодержащего графена.

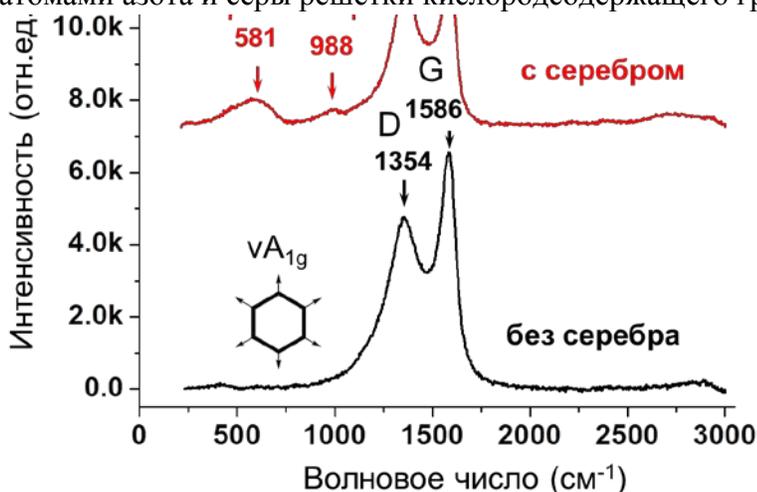


Рисунок 2.3 – Спектры КРС наночастиц, включающих серебро и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен, (красная линия) в сравнении с легированным азотом и серой кислородсодержащим графеном (черная линия) ($\lambda_{\text{возб}}=473 \text{ нм}$)

В отличие от легированного азотом и серой кислородсодержащего графена, анализ КРС спектра наночастиц с серебром позволил выявить маленькие пики на $\sim 581 \text{ см}^{-1}$ и $\sim 988 \text{ см}^{-1}$, что указывает на формирование комплекса серебра с углеродом фенильного кольца (рис. 2.3, красная линия). Появление колебательной полосы на $\sim 581 \text{ см}^{-1}$ может быть обусловлено кручением гидроксильной группы, окруженной атомами азота [184] и также колебаниями (НО)– NO_2 . Возникновение пика на $\sim 988 \text{ см}^{-1}$ указывает на С–Н

колебания пиридина, координированного с серебром через атом азота, и образование водородных связей с молекулами воды [185]. Пиридин может быть отделен монослоем молекул воды, ориентированных в сильном электрическом поле, что экспериментально подтверждено взаимосвязью изменения волнового числа этой полосы с электрическим потенциалом.

Сдвиг полосы D в наночастицах с серебром на $\sim 1358 \text{ см}^{-1}$ может быть связан с формированием монозернистых кристаллов в хорошо закристаллизованной фазе графита [186] и благодаря более высокой чувствительности этой структуры к лазерному излучению, в отличие от легированного азотом и серой кислородсодержащего графена. Сначала в наночастицах с серебром происходит образование маленьких ароматических кластеров, на что указывает усиление колебательных полос, обусловленных сдвигом полосы D в область более высоких волновых чисел. Следовательно, может происходить упорядочивание ароматических кластеров, поскольку спектральная ширина полосы D в наночастицах с серебром значительно уменьшается ($\sim 145 \text{ см}^{-1}$), чем в легированном азотом и серой кислородсодержащем графене ($\sim 194 \text{ см}^{-1}$). Потом, полоса G в структуре наночастиц с серебром претерпевает сдвиг на $\sim 1584 \text{ см}^{-1}$, что указывает на увеличенную концентрацию атомов углерода с sp^2 -гибридизацией в уменьшенном количестве слоев графена. Установлено, что смещение полосы G в область меньших волновых чисел не вызвано процессом окисления структуры легированного азотом и серой кислородсодержащего графена.

В силу этого, низкое атомное C:O отношение ($\sim 2,1$) может быть обусловлено формированием комплекса в структуре наночастиц с серебром благодаря взаимодействию с кислородсодержащими группами. Важно отметить, что величина спектральной ширины полосы G в наночастицах с серебром ($\sim 103 \text{ см}^{-1}$) сравнима с величиной легированного азотом и серой кислородсодержащего графена ($\sim 103 \text{ см}^{-1}$), что влияет на формирование нанокристаллитов с фазой графита в упорядоченной структуре графеновых пластин в процессе восстановления серебра. В отличие от легированного азотом и серой кислородсодержащего графена, отношение интенсивностей ИнтD/ИнтG (4074/4333) в наночастицах с серебром составляет $\sim 0,94$, что вызвано менее упругим рассеянием света благодаря уменьшенному размеру кристаллита зон углерода с sp^2 -гибридизацией.

Принцип ультразвукового формирования композиционных наночастиц на основе легированного азотом и серой кислородсодержащего графена с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты

Рассмотрим принцип ультразвукового комплексообразования лигандов производной пропионовой кислоты (ибупрофена) с наночастицами, включающими серебро и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен, то есть формирования композиционных наночастиц с составом «ибупрофен–Ag–кГ–N,S» (где кГ – кислородсодержащий графен) (рис. 2.4).

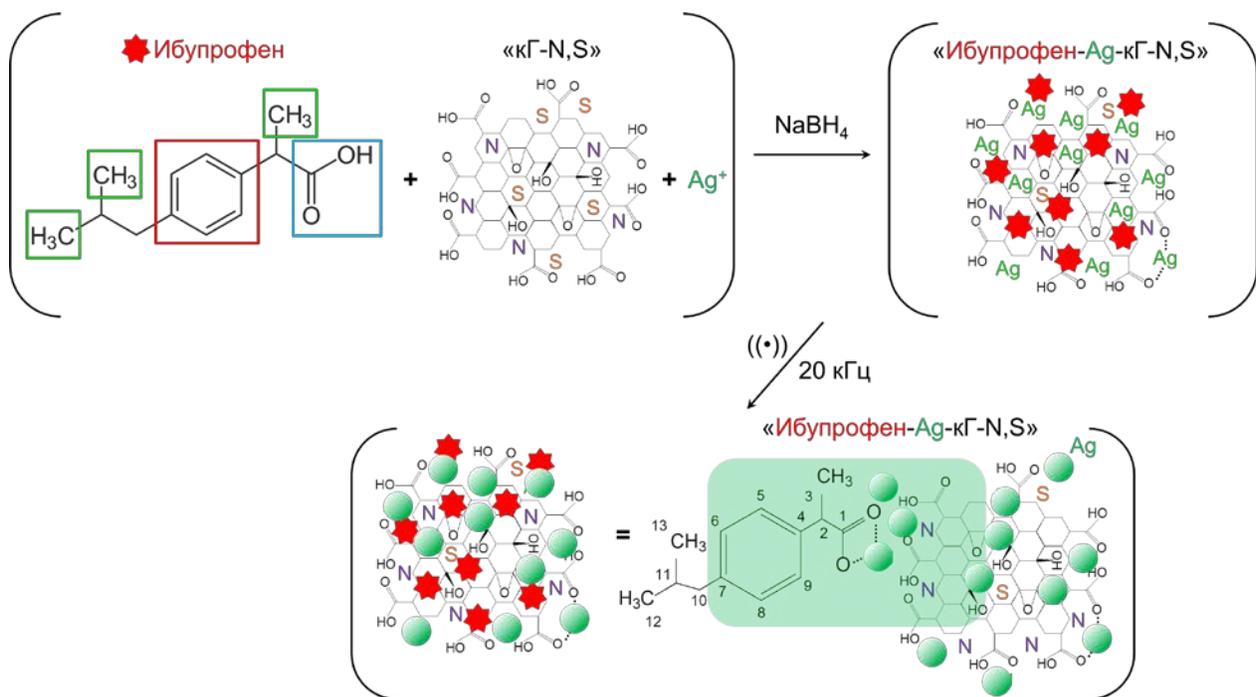


Рисунок 2.4 – Схематическая иллюстрация принципа ультразвукового комплексообразования исходного ибупрофена *per se* с наночастицами, включающих серебро и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен («Ag–кГ–N,S»), где «кГ–N,S» – легированный азотом и серой кислородсодержащий графен

Принцип формирования наночастиц «ибупрофен–Ag–кГ–N,S» основан на первоначальной конъюгации исходных молекул ибупрофена *per se* с легированной азотом и серой структурой кислородсодержащего графена, то есть «кГ–N,S», и катионами Ag⁺ при взаимодействии с борогидридом натрия. На второй стадии происходит

комплексообразование ибупрофена посредством образования связей с компонентами «Ag–кГ–N,S» в процессе роста серебряных структур под действием ультразвука, что приводит к формированию композиционных наночастиц «ибупрофен–Ag–кГ–N,S».

Электронная молекулярная структура композиционных наночастиц на основе легированного азотом и серой кислородсодержащего графена с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты

Электронная молекулярная структура наночастиц на основе легированного азотом и серой кислородсодержащего графена с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты (ибупрофена) была определена с помощью метода молекулярной абсорбционной спектроскопии (рис. 2.5).

Анализ спектра исходного ибупрофена в этаноле (30 масс.%, pH=5,5) позволил выявить широкую полосу поглощения с тремя максимумами на ~257,3 нм, 264,5 нм и 272,7 нм. Пик поглощения на 257,3 нм соответствует продуктам гидроксирования фенильного кольца в его реакции с радикалами гидроксила $\cdot\text{OH}$, в результате чего переходный гидроксициклогексаденильный радикал превращается в гидроксированную молекулу. Два других пика поглощения на ~264,5 нм и 272,7 нм указывают на изменение электронной молекулярной структуры молекул фенила при образовании радикалов бензильного типа без замещения в боковой цепи [187]. Установлено, что три абсорбционных максимума соответствуют электронным переходам ибупрофена $n-\pi^*$ между фенильным кольцом и C–O связью, что обусловлено окислением, вызванным действием радикалов гидроксила $\cdot\text{OH}$.

В отличие от исходного ибупрофена, на абсорбционном спектре водного раствора наночастиц, включающих комплекс ибупрофена с серебром, выявлены несколько слабо разрешенных пиков в высокоэнергетическом диапазоне (~210–215 нм и ~215–273 нм) и сильная широкая полоса с максимумом на ~414 нм. Пики в области 210–215 нм можно отнести к $n-\pi^*$ электронным переходам в карбоксильной группе, а 215–273 нм – к $\pi-\pi^*$ электронным переходам в модифицированной фенильной группе ибупрофена. Сильная полоса поглощения обусловлена $n-\pi_{CO}^*$ электронным переходом, происходящим во всей структуре наночастиц. Такой электронный переход имеет место в процессе переноса заряда между молекулами ибупрофена, имеющими C–O связи в комплексе с серебром.

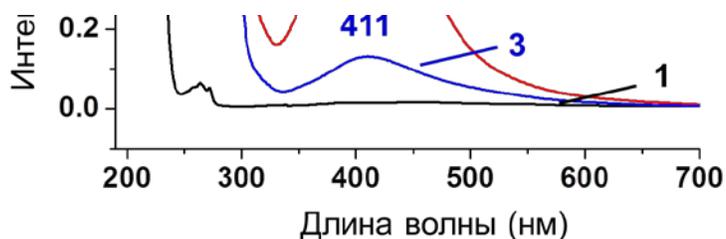


Рисунок 2.5 – Абсорбционные спектры водных коллоидных растворов исходного ибупрофена *per se* (черная линия 1), наночастиц, включающих только комплекс ибупрофена с серебром (красная линия 2), и композиционных наночастиц на основе легированного азотом и серой кислородсодержащего графена с серебром и комплексом ибупрофена (синяя линия 3). В скобках показана схематическая иллюстрация молекулы ибупрофена с образованием связи с серебром. В прямоугольниках указаны энергетические переходы согласно максимумам пиков поглощения

При сравнении абсорбционных спектров водных растворов наночастиц (2) и (3), можно заметить, что в спектре 3 происходит батохромный сдвиг полосы с 414 нм на 411 нм. Ослабление этой полосы сопровождается увеличением электронных переходов $\pi_{C=C} \rightarrow \pi_{C=C^*}$ в измененном фенильном кольце и $\pi_{PY} \rightarrow \pi_{CO^*}$ в ибупрофене, происходящих между фенильным кольцом и С–О связью, что обусловлено взаимодействием с радикалами $\cdot OH$. Поскольку батохромный сдвиг опосредован группами, действующими как доноры электронов, можно предположить, что поглощение молекул такого донора приводит к увеличению электронной плотности композиционных наночастиц. Из этого можно заключить, что комплексообразование ибупрофена происходит посредством образования связи между его карбоксильной группой и серебром. Следовательно, при таких условиях увеличивается электронная плотность в композиционных наночастицах, что также обусловлено взаимодействием с окисленной формой фенильного кольца.

Электронная структура поверхности композиционных наночастиц, включающих легированный кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена

Электронная структура поверхности композиционных наночастиц была определена с помощью метода КРС (рис. 2.6).

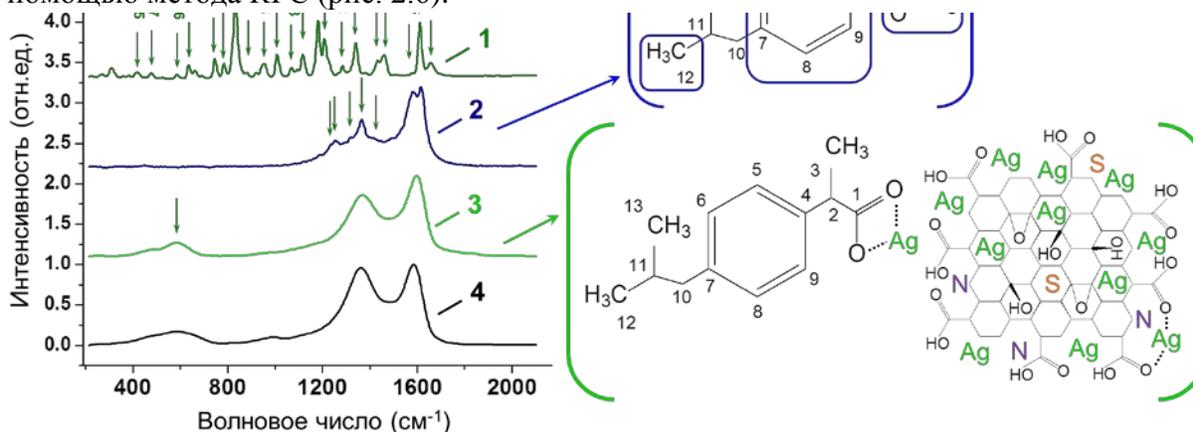


Рисунок 2.6 – Спектры КРС исходного ибупрофена *per se* (оливковая линия 1), наночастиц, включающих только комплекс ибупрофена с серебром (синяя линия 2), композиционных наночастиц (зеленая линия 3) в сравнении с наночастицами, включающими легированный кислородсодержащий графен и серебро (черная линия 4) ($\lambda_{\text{возб}}=473$ нм, 100x объектив, 10 с накопления сигнала). В скобках показаны молекулярные структуры синтезированных наночастиц

Анализ КРС спектров позволил выявить, что среди многочисленных колебательных полос пик на $\sim 745,9$ см^{-1} является характеристическим для ибупрофена и его появление указывает на степень чистоты его кристаллической структуры [188]. Появление пика на $\sim 1460,5$ см^{-1} обусловлено характеристическим колебанием, вызванным образованием водородной связи между карбоксильными группами ибупрофена и молекулами воды. Выявлено, что колебательная полоса на ~ 1340 см^{-1} исходной молекулы ибупрофена не расщепляется, что связано с упорядоченной структурой ибупрофена, находящимся в фазе I с величиной δ , определяемой как разница между $\nu_{\text{асимм}}(\text{COO}^-)$ на ~ 1587 см^{-1} и $\nu_{\text{симм}}(\text{COO}^-)$ на ~ 1405 см^{-1} , и равной ~ 182 см^{-1} .

Анализ спектров КРС наночастиц, включающих только комплекс ибупрофена с серебром (2), и композиционных наночастиц (3) позволил определить уменьшенное

количество колебательных полос и их заметное уширение, сопровождающееся со сдвигом, в отличие от спектра исходного ибупрофена (рис. 2.6, табл. 2.3–2.5).

Таблица 2.3 – Анализ экспериментальных колебательных полос (см^{-1}) в спектре КРС наночастиц, включающих только комплекс ибупрофена с серебром ($\lambda_{\text{возб}}=473 \text{ нм}$)

Волновое число, см^{-1}	Интенсивность, отн.ед.	Описание
1256,0	2825	$\nu(\text{C}-\text{O})$ карбоксильной группы ^[189]
1321,7	3181	Изгиб фенильного кольца в плоскости $\phi\text{C}-\text{H}$ и $\phi\text{CO}-\text{H}$ ^[190]
1366,2	5112	Изгиб $\text{C}-\text{H}$ и $\text{CO}-\text{H}$, ^[190] растяжение $\text{C}-\text{C}-\text{O}$
1413,4	3166	$\nu_{\text{симм}}(\text{COO})$ ^[191] , растяжение фенильного кольца $\phi\text{C}-\text{C}$, кручение CH_2 , деформация $\text{C}-\text{C}-\text{H}$ ^[190]
1445,8	2843	Деформация CH_2 , $\text{C}-\text{H}$ и $\text{C}-\text{H}$ ^[190]
1492,7	3130	$\delta\text{C}-\text{H}$, $\delta_{\text{асимм}}\text{C}-\text{H}$, $\delta_{\text{асимм}}\text{C}-\text{H}$ ^[192]
1579,9	8092	$\nu_{\text{асимм}}(\text{COO})$ ^[191] , деформация кольца со связью $\text{C}-\text{C}$ в плоскости, изгиб кольца со связью $\text{C}-\text{H}$ в плоскости, $\nu\text{C}-\text{C}$, ^[192] растяжение фенильного кольца $\phi\text{C}-\text{C}$ в результате образования водородной связи между карбоксилатными группами и молекулами воды ^[193]

Анализ спектра КРС композиционных наночастиц позволил выявить колебательную полосу $\nu(\text{C}-\text{O})$ карбоксильной группы, которая появилась со сдвигом на 27 см^{-1} в области более высоких волновых чисел. Также было обнаружено, что симметричные $\nu_{\text{симм}}(\text{COO}^-)$ и антисимметричные $\nu_{\text{асимм}}(\text{COO}^-)$ колебательные полосы появляются со сдвигом на $\sim 8 \text{ см}^{-1}$ и $\sim 7 \text{ см}^{-1}$ в области более низких волновых чисел благодаря комплексообразованию ибупрофена с серебром и легированным азотом и серой кислородсодержащим графеном. Установлено, что полосы растяжения $\text{C}-\text{C}$, кручения CH_2

и деформации С–С–Н появляются со сдвигом в более высокочастотную область на 5 см^{-1} в композиционных наночастицах. Величина δ , равная разнице волновых чисел пиков на 1445 см^{-1} и 1579 см^{-1} , в композиционных наночастицах составляет 134 см^{-1} , что меньше, чем в исходном ибупрофене (182 см^{-1}), и хорошо согласуется с данными литературы комплексов ибупрофена с серебром (127 см^{-1}) [193]. Кроме того, пики КРС изгиба и деформации фенильного кольца С–Н в плоскости появляются со сдвигом в более высокочастотной области на 6 см^{-1} , что вызвано образованием водородной связи между карбоксильными группами ибупрофена и молекулами воды.

Таблица 2.4 – Анализ экспериментальных колебательных полос (см^{-1}) в спектре КРС композиционных наночастиц, включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена ($\lambda_{\text{возб}} = 473 \text{ нм}$)

Волновое число, см^{-1}	Интенсивность, отн.ед.	Описание
583,7	542	Ag–бензольный комплекс, деформация кольца С–С вне плоскости, $\omega\text{H–O}$ ^[192]
991,9	160	Ag–бензольный комплекс, деформация кольца С–С в плоскости, $\delta\text{H–C–C}$, $\nu\text{C–C}$, качание ^[192]
1369,1	2446	Теоретически рассчитанная полоса изгиба кольца С–Н в плоскости ^[192] и полоса D в кислородсодержащем графене с легированной азотом структурой
1597,3	3219	Полоса G в частично восстановленном кислородсодержащем графене, ^[194] деформация кольца С–С в плоскости, растяжение кольца С–С, изгиб кольца С–Н, кручение ^[192]

Таблица 2.5 – Анализ экспериментальных колебательных полос (см^{-1}) в спектре КРС наночастиц, включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен и серебро ($\lambda_{\text{возб}} = 473 \text{ нм}$)

Волновое число, см^{-1}	Интенсивность, отн.ед.	Описание
593,3	671	Ag–бензольный комплекс
995,0	374	Ag–бензольный комплекс
1363,2	4015	Полоса D в кислородсодержащем графене с легированной азотом структурой ^[195]
1585,7	4194	Полоса G в кислородсодержащем графене ^[21] и серебряно–графеновой гетероструктуры, ^[194] рассеяние первого порядка E_{2g} колебаний ^[196]

Выявлено, что в КРС спектрах композиционных наночастиц и наночастиц, включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен и серебро, систематически появляются активные колебательные полосы серебряно–ароматического комплекса с характеристическими пиками на $\sim 584 \text{ см}^{-1}$, $\sim 992 \text{ см}^{-1}$ и $\sim 593 \text{ см}^{-1}$, $\sim 995 \text{ см}^{-1}$, но деформационные колебательные полосы появляются только в композиционных наночастицах (табл. 2.4). Колебательные полосы D и G обнаружены со сдвигом в высокочастотной области на $5,9 \text{ см}^{-1}$ и $11,6 \text{ см}^{-1}$ в композиционных наночастицах, что обусловлено комплексообразованием ибупрофена с серебром и легированным азотом и серой кислородсодержащим графеном. Полоса G появляется в композиционных наночастицах на $\sim 1597 \text{ см}^{-1}$, что указывает на колебание комплекса, которое включает в себя деформацию C–C и фенильного кольца C–H ибупрофена и растяжение C–C связи.

Элементный состав композиционных наночастиц, включающих легированный кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена

Элементный состав композиционных наночастиц был определен с помощью анализа спектров ЭРС в сравнении с наночастицами, состоящими из комплекса ибупрофена с серебром (рис. 2.7, табл. 2.6 и 2.7). Установлено, что композиционные наночастицы имеют следующий атомный состав (ат.%): C ($55,2 \pm 2,8$), O ($17,4 \pm 1,3$),

S ($9,2\pm 0,4$), N ($8,4\pm 0,7$) и Ag ($8,2\pm 1,1$) (рис. 2.7, а, табл. 2.6). В наночастицах также обнаружены следующие элементы (ат.%): K ($0,86\pm 0,1$), Na ($0,50\pm 0,1$), Mg ($0,15\pm 0,0$), Ca ($0,13\pm 0,0$) и Si ($0,08\pm 0,0$). Для сравнения элементный состав наночастиц, состоящих из комплекса ибупрофена с серебром составляет (ат.%): C ($78,5\pm 3,4$), O ($7,2\pm 0,5$) и Ag ($14,3\pm 1,6$) (рис. 2.7, б, табл. 2.7).

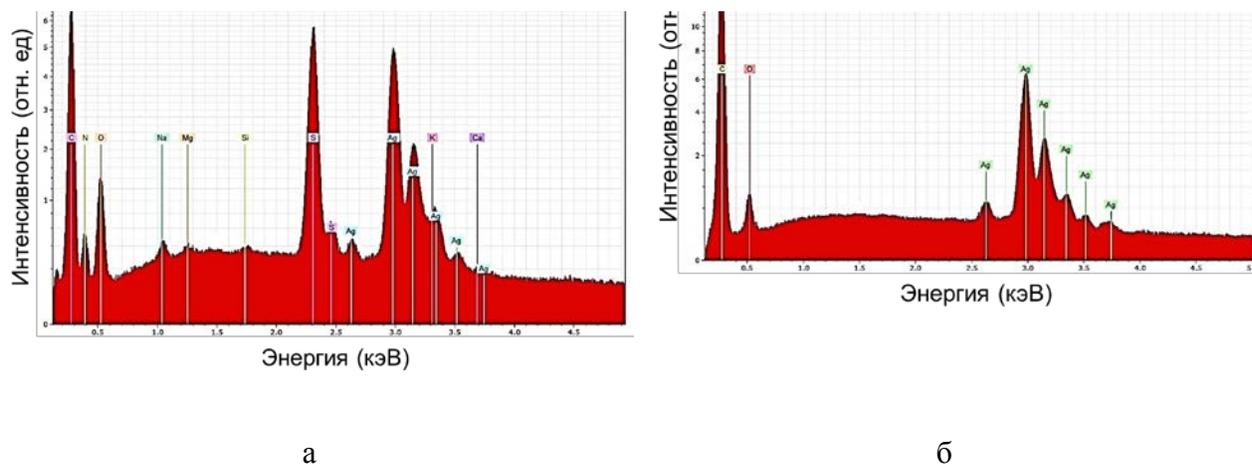


Рисунок 2.7 – Элементный состав синтезированных наночастиц: а – спектр ЭРС композиционных наночастиц, включающих легированный кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена; б – спектр ЭРС наночастиц, состоящих из комплекса ибупрофена с серебром

Таблица 2.6 – Анализ спектра ЭРС композиционных наночастиц, включающих легированный кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена

Элемент	Атомное число	Концентрация, ат.%
Углерод (C)	6	$55,2\pm 2,8$
Кислород (O)	8	$17,4\pm 1,3$
Сера (S)	16	$9,2\pm 0,4$
Азот (N)	7	$8,4\pm 0,7$
Серебро (Ag)	47	$8,2\pm 1,1$

Таблица 2.7 – Анализ спектра ЭРС наночастиц, состоящих из комплекса ибупрофена с серебром

Элемент	Атомное число	Концентрация, ат.%
Углерод (С)	6	78,5±3,4
Кислород (О)	8	7,2±0,5
Серебро (Ag)	47	14,3±1,6

Установлено, что в композиционных наночастицах, включающих легированный кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена, отношение атомной концентрации С:О составляет ~3,17 (табл. 2.6), что больше, чем в легированном кислородсодержащем графене с серебром (~2,08) (табл. 2.2), но меньше, чем в наночастицах, состоящих из комплекса ибупрофена с серебром (~10,93) (табл. 2.7), благодаря комплексообразованию ибупрофена в композиционных наночастицах. Выявлено, что атомная концентрация N, Ag и S на ~4,8, ~4,6 и ~5,8 ат.% больше в композиционных наночастицах, чем в легированном кислородсодержащем графене с серебром, при этом концентрация Ag на ~6,1 ат.% меньше, чем в наночастицах, состоящих из ибупрофена, связанного с серебром, что обусловлено более комплексным составом.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Установлен процесс передачи заряда между молекулами ибупрофена с серебром через С–О связи в карбоксильной и фенильной группах.
2. В композиционных наночастицах, включающих кислородсодержащий графен с серебром и комплексом ибупрофена, выявлено увеличение электронной плотности за счет того, что карбоксильная группа ибупрофена непосредственно участвует в комплексообразовании с атомно–кластерной структурой серебра и фенильной группой, находящейся в окисленной форме.
3. В композиционных наночастицах кислородсодержащий графен находится только в комплексе с серебром и ибупрофеном, причем большее количество атомов серебра образуется в серебряно–графеновых комплексах с ибупрофеном при концентрации наночастиц 9 мг/мл в условии образования водородной связи.

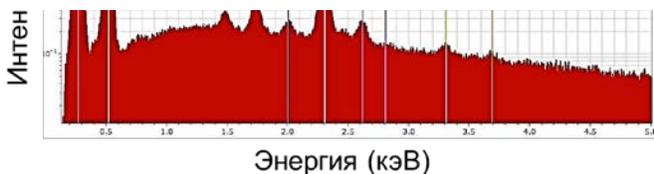
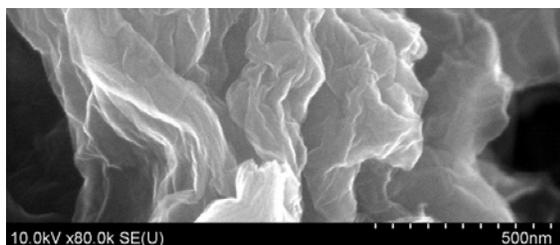
2.2 Наночастицы, содержащие магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты

Морфология и элементный состав кислородсодержащего графена

Морфология и элементный состав окисленного кислородсодержащего графена были определены с помощью методов РЭМ и ЭРС спектроскопии в сравнении с материалом, полученным после первой стадии окисления по улучшенному методу Хаммерса (рис. 2.8 и 2.9).

В результате проведенного анализа установлено, что полученный кислородсодержащий графен имеет атомное отношение $C:O \sim 1,49$ (рис. 2.9), что ниже, чем в материале, который был синтезирован после первой стадии окисления ($\sim 1,83$), что указывает на усиленное окисление графеновых листов и образование кислородсодержащих функциональных групп.

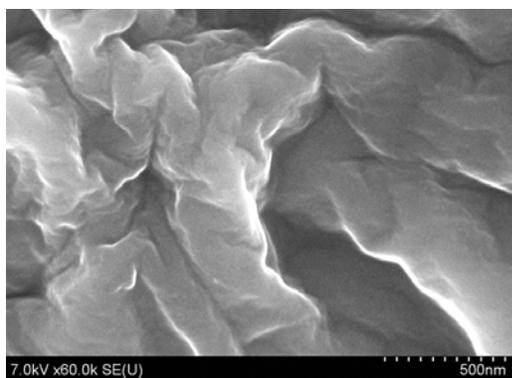
Полученный кислородсодержащий графен был взят за основу для синтеза наночастиц с магнетитом.



а

б

Рисунок 2.8 – Морфология и элементный состав кислородсодержащего графена: а – РЭМ снимок наноматериала (шкала 500 нм); б – ЭРС спектр этого наноматериала



а

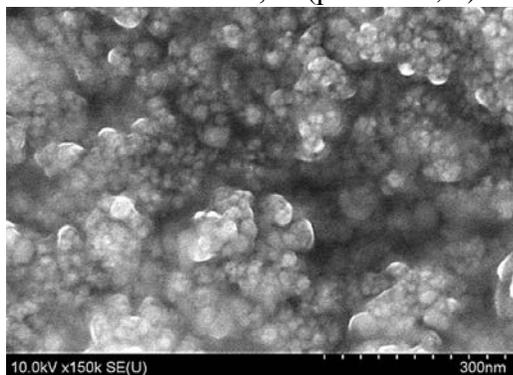


б

Рисунок 2.9 – Морфология и элементный состав окисленного кислородсодержащего графена после повторного синтеза: а – РЭМ снимок кислородсодержащего графена после повторного синтеза (шкала 500 нм); б – ЭРС спектр этого наноматериала

Морфология и элементный состав наночастиц на основе кислородсодержащего графена и магнетита

Анализ РЭМ снимков сформированных наночастиц позволил выявить их сферическую форму и средний размер ($26,9 \pm 7,1$) нм (рис. 2.10, а). В результате проведенного анализа ЭРС спектра установлено, что наночастицы имеют следующий элементный состав (ат.%): О ($48,1 \pm 2,7$), Fe ($43,1 \pm 2,1$), С ($8,6 \pm 0,6$) и Cl $\sim 0,14$ и атомное отношение С:О $\sim 0,18$ (рис. 2.10, б).



а



б

Рисунок 2.10 – Морфология и элементный состав синтезированных наночастиц на основе кислородсодержащего графена и магнетита: а – РЭМ снимок синтезированных наночастиц (шкала 300 нм); б – их ЭРС спектр

Морфология композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен, магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты (ибупрофена)

Акустическое эмульгирование двухфазной смеси, состоящей из «растворителя» (раствора исходного ибупрофена *per se* в этаноле) и «антирастворителя» (водного коллоидного раствора наночастиц на основе кислородсодержащего графена и магнетита), приводит к образованию композиционных наночастиц со сферической формой (рис. 2.11, а).

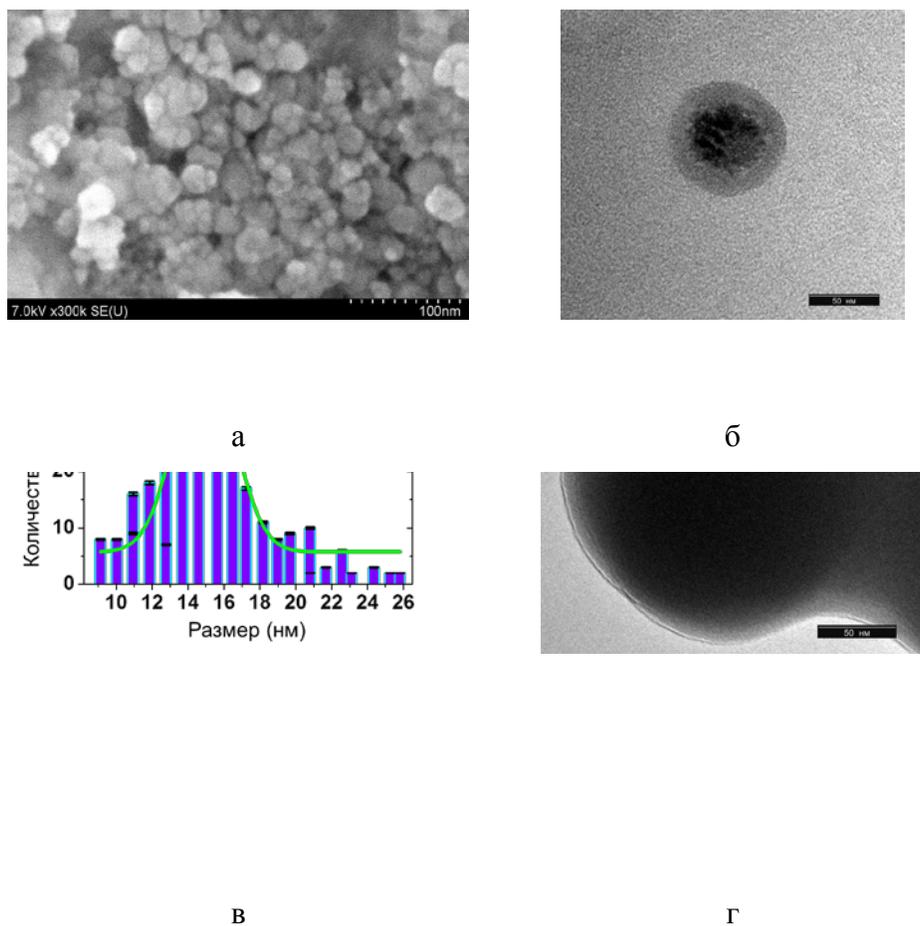


Рисунок 2.11 – Морфология, структура и средний размер сформированных композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен, магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты, и наночастиц исходного ибупрофена: а – РЭМ снимок композиционных наночастиц (шкала 100 нм); б – ПЭМ снимок этих наночастиц (шкала 50 нм); в – статистическая гистограмма распределения этих наночастиц по размеру; г – ПЭМ снимок наночастиц исходного ибупрофена (шкала 50 нм)

Анализ морфологии сформированных наночастиц с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) позволил выявить их структуру «ядро/оболочка» (рис. 2.11, б). В результате ПЭМ анализа доказано, что ядро состоит из небольших темных частиц со средним размером $(14,91 \pm 0,17)$ нм, которые образуют сборку большего размера $\sim(50,81 \pm 0,23)$ нм (рис. 2.11, в). Это темное ядро покрыто серой оболочкой с толщиной $\sim 14,0$ нм. Детальное исследование ПЭМ снимков сформированных композиционных наночастиц позволило определить их пористую внутреннюю структуру с двумя отдельными областями: черным ядром и серой оболочкой (рис. 2.11, а–в), в отличие от наночастиц исходного ибупрофена, синтезированных в процессе акустического эмульгирования методом «растворитель:антирастворитель», где «растворитель» – раствор ибупрофена в этаноле и «антирастворитель» – деионизированная вода (рис. 2.11, г).

Молекулярный состав поверхности композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена

Молекулярный состав поверхности композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с магнетитом и комплексом ибупрофена, был определен методом КРС, в результате сравнительного спектрального анализа исходного ибупрофена *per se*, наночастиц на основе магнетита и кислородсодержащего графена с магнетитом (рис. 2.12).

Анализ КРС спектра композиционных наночастиц позволил определить характеристический пик оксида железа с фазой магнетита на 576 см^{-1} [197], полосу D на $\sim 1355 \text{ см}^{-1}$, появление которой обусловлено аморфизацией и окислением нанокристаллов с фазой графита [186], и полосу G на $\sim 1590 \text{ см}^{-1}$, указывающую на кислородсодержащий графен с атомами углерода с sp^2 -гибридизацией, образующих искаженные шестикратные кольца или кольца других порядков [180], и пики от ибупрофена на 268 см^{-1} , 378 см^{-1} и 477 см^{-1} [192, 198], что подтверждает формирование магнетит–графеновой структуры в комплексе с ибупрофеном. Анализ КРС спектра наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом позволил выявить полосу Fe_3O_4 на $\sim 337 \text{ см}^{-1}$, и колебания Fe–O ($\sim 492 \text{ см}^{-1}$) и Fe_3O_4 ($\sim 667 \text{ см}^{-1}$) [199], показывая образование наночастиц Fe_3O_4 на поверхности кислородсодержащего графена. Отношение интенсивностей полос D и G $\text{Инт(D)}/\text{Инт(G)}$ составляет $\sim 0,83$ в композиционных наночастицах и $\sim 0,95$ в наночастицах на основе кислородсодержащего графена с магнетитом, демонстрируя образование более низкой плотности дефектов в композиционных наночастицах.

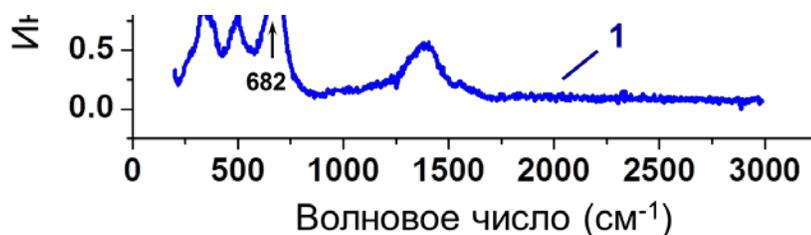


Рисунок 2.12 – Спектры КРС синтезированных наночастиц магнетита (синяя линия 1); наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с магнетитом (зеленая линия 2); композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена (фиолетовая линия 3); исходного ибупрофена *per se* (оранжевая линия 4) ($\lambda_{\text{возб}} = 473 \text{ нм}$)

Для сравнения, КРС спектр наночастиц магнетита, стабилизированных лигандами лимонной кислоты, позволяет выявить фазу оксида железа с органическим покрытием этих лигандов, что обусловлено лазерно-индуцированным окислением ($\sim 337 \text{ см}^{-1}$) [199], формированием связи Fe–O–Fe ($\sim 500 \text{ см}^{-1}$) [200] и фазы Fe_3O_4 ($\sim 682 \text{ см}^{-1}$) [201]. Пики колебаний на $\sim 1387 \text{ см}^{-1}$ и $\sim 1559 \text{ см}^{-1}$ можно отнести к фазе магнетита на наномасштабе с поверхностью, покрытой лигандами лимонной кислоты, в условии окисления под действием лазерного возбуждения [202], в отличие от КРС спектра объемного магнетита, взятого в качестве эталона [203] (рис. 2.13).

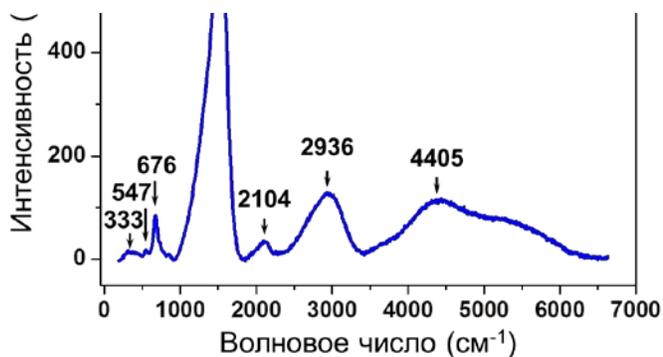


Рисунок 2.13 – Спектр КРС объемного магнетита, взятого в качестве эталона (RRUFF ID: R060222), на поверхности которого образован слой гематита [203]

Электронная молекулярная структура композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена

Электронная молекулярная структура композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена была определена методом молекулярной абсорбционной спектроскопии в УФ–видимом диапазоне (рис. 2.14).

В результате проведенного спектрального анализа установлено, что абсорбционный спектр водного раствора композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена является многообразным с одним ярко выраженным пиком на ~218 нм и сериями маленьких пиков на ~233 нм, 243 нм, 262 нм, 273 нм, 285 нм, 295 нм и 305 нм, расположенных на повышенном континууме. Появление этих множественных пиков указывает на комплексную электронную структуру этих наночастиц, в которой хромофор ибупрофен может быть локализован между поверхностными слоями.

Для того, чтобы определить такую комплексную электронную молекулярную структуру, рассмотрим абсорбционный спектр раствора исходного ибупрофена *per se* в этаноле (81 масс.%) при pH=5,5 (рис. 2.14, линия 1). На абсорбционном спектре ибупрофена обнаружены пики на ~222 нм, 233 нм и 264 нм, появление которых обусловлено π - π^* электронными переходами его модифицированной фенильной группы и

$\pi_{\text{PY}} \rightarrow \pi_{\text{CO}}^*$ переходами между фенильным кольцом со связями С–О в результате окисления при взаимодействии с радикалами гидроксила [187].

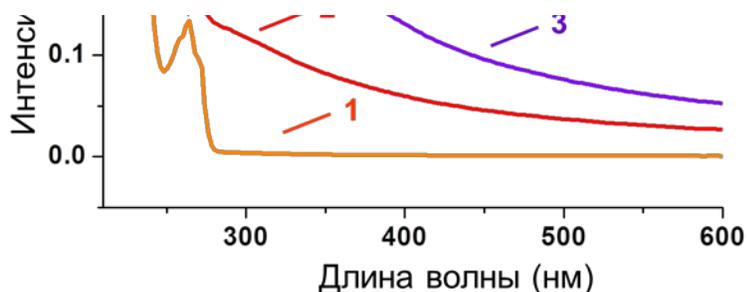


Рисунок 2.14 – Молекулярный абсорбционный спектр водных растворов: исходного ибупрофена *per se* (оранжевая линия 1), наночастиц на основе кислородсодержащего графена с комплексом ибупрофена (красная линия 2) и композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена (фиолетовая линия 3). Вставка показывает схематическую иллюстрацию молекулярной структуры комплекса ибупрофена с образованием Fe–O связи, что соответствует $n \rightarrow \pi^*$ электронному переходу

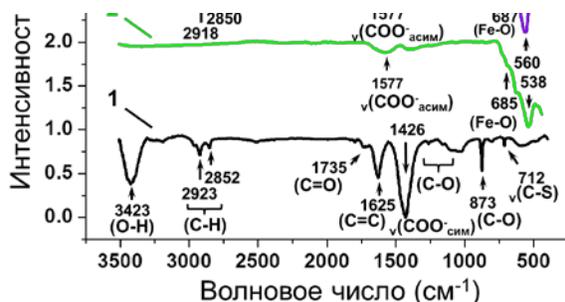
Ультразвуковое комплексообразование ибупрофена с кислородсодержащим графеном приводит к усилению полосы поглощения на ~222 нм и исчезновению полосы на ~233 нм, что вызвано уменьшением концентрации протонированных видов, которые проявляют первое вертикальное возбуждение S1 (HOMO→LUMO) $\pi-\pi^*$ природы [204] (рис. 2.14, линия 2). В водном растворе наночастиц на основе кислородсодержащего графена с комплексом ибупрофена (50 масс.%, pH=5,5) сильная полоса с пиком на ~264 нм становится широкой с намного меньшей интенсивностью, чем в исходном ибупрофене, что свидетельствует о замещении в боковых цепях молекулярной структуры ибупрофена внутри модифицированного фенильного кольца [205].

Из этого следует, что ультразвуковое комплексообразование исходного ибупрофена с магнетит–графеновой структурой происходит через отрыв атома водорода радикалом гидроксила $\cdot\text{OH}$, приводя к образованию различных радикалов бензильного типа (например, метилбензила) и гидроксициклогексанильного типа благодаря $\pi\text{-}\pi^*$ переходам. Батохромный сдвиг полосы композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена в область с более высокой энергией от 210–215 нм до 218 нм влияет на формирование комплекса между железом и карбоксильной группой ибупрофена. Такой батохромный сдвиг может быть связан с $n\text{-}\pi^*$ переходом, вызванным реакцией переноса электрона между лигандами ибупрофена и атомами железа в магнетит–графеновой структуре, или образованием ионно–парных комплексов.

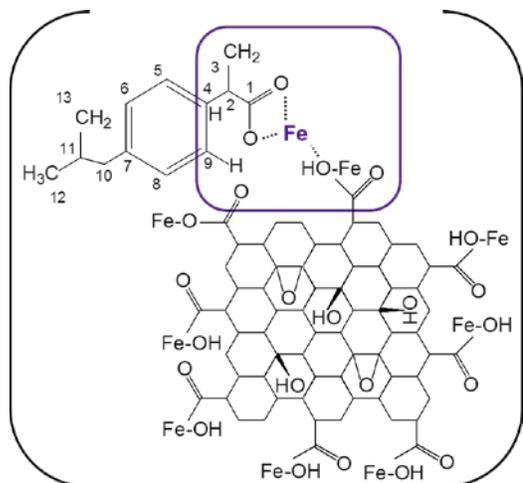
Появление небольшой полосы на ~ 243 нм вызвано сдвигом полосы на ~ 264 нм к ~ 262 нм, сопровождающимся появлением множества более мелких пиков вплоть до 305 нм, демонстрируя, что гидроксилирование может происходить в боковых цепях и также в кольце ибупрофена в результате реакции с радикалами гидроксилов $\cdot\text{OH}$. Появление полосы поглощения композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена с пиком на ~ 273 нм обусловлено взаимодействием ибупрофена с этанолом. Относительно низкая интенсивность полосы на ~ 285 нм указывает на преобладание радикалов гидроксициклогексанильного типа и формирование гидроксилированных продуктов в кольце. Таким образом, можно сделать вывод о том, что карбоксильная группа ибупрофена, которая непосредственно вовлечена в комплексообразование с железом, и окисленная форма фенильной группы вносят вклад в увеличение электронной плотности ибупрофена, образующего комплекс внутри магнетит–графеновой структуры.

Образование химических связей между ибупрофеном, магнетитом и кислородсодержащим графеном в композиционных наночастицах

Химические связи между ибупрофеном, магнетитом и кислородсодержащим графеном были определены в композиционных наночастицах методом инфракрасной (ИК) спектроскопии пропускания с преобразованием Фурье (рис. 2.15). Результаты проведенного спектрального анализа приведены в таблицах 2.8–2.11.



а



б

Рисунок 2.15 – Инфракрасные спектры пропускания с преобразованием Фурье сформированных наноматериалов для определения химических связей между ибупрофеном, магнетитом и кислородсодержащим графеном: а – спектры кислородсодержащего графена (черная линия 1), наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом (зеленая линия 2), композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена (фиолетовая линия 3) и исходного ибупрофена *per se* (оранжевая линия 4); б – схематическая иллюстрация выведенной структуры композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена, в которой обозначены образованные связи между ибупрофеном, Fe–O и Fe–ОН на поверхности кислородсодержащего графена

Таблица 2.8 – Анализ экспериментального ИК спектра пропускания исходного ибупрофена *per se* [190]

Волновое число, см ⁻¹	Обозначение
420	C–C симметричная деформация, φ изгиб кольца
480	C–C–ОН деформация, φ изгиб кольца в плоскости
522	СО–Н изгиб, φ внеплоскостной изгиб кольца
589	C–C–ОН деформация, φ внеплоскостной изгиб кольца

Продолжение таблицы 2.8

Волновое число, см ⁻¹	Обозначение
637	СО–Н внеплоскостной изгиб кольца, С–С=О деформация
669	СО–Н внеплоскостной и φ изгиб кольца в плоскости, С–С=О
747	СН ₃ качание, φСН внеплоскостной изгиб кольца
780	φ внеплоскостной изгиб кольца, СН ₃ качание, С–О
867	φСН внеплоскостной изгиб кольца, СН ₃ качание
970	СН ₃ качание, С–С–С антисимметричное растяжение
1008	φСН изгиб в плоскости
1074	СН ₂ кручение, СН ₃ качание, С–Н изгиб
1116	φСН изгиб в плоскости
1184	С–С растяжение
1231	СО–Н изгиб в плоскости (Н–связь)
1269	С–Н изгиб, СО–Н изгиб кольца в плоскости
1321	φС–Н и СО–Н изгиб кольца в плоскости
1375	СН ₃ противофазная симметричная деформация
1421	СО–Н изгиб (Н–связь), ν(СОО ⁻) _{симм} карбоксильной группы
1452	Колебание кольца + СН ₃ антисимметричная деформация
1508	Колебание кольца С=О + φС–С растяжение
1706	С–О растяжение
2869	С–Н растяжение
2918	СН ₃ противофазное симметричное растяжение
2949	СН ₂ антисимметричное растяжение

Анализ ИК спектра кислородсодержащего графена позволил выявить характеристические колебания $\nu(\text{C-S})$ ($\sim 712 \text{ см}^{-1}$), C–O колебания эпоксидной группы ($\sim 873 \text{ см}^{-1}$, $1021\text{--}1220 \text{ см}^{-1}$), $\nu(\text{COO}^-)$ и C=O карбоксильной и карбонильной групп (~ 1426 и 1735 см^{-1}), деформацию молекул воды, интеркалированных в окисленные зоны графита ($\sim 1625 \text{ см}^{-1}$), алифатическое растяжение C–H связи (2852 и 2923 см^{-1}) и адсорбированных молекул воды, гидроксильных и карбоксильных групп (~ 3190 и 3423 см^{-1}) (табл. 2.9).

В итоге, синтезированный кислородсодержащий графен состоит из гидроксильных, карбоксильных и эпоксидных групп, включая большие ароматические зоны колец. Важно отметить, что в структуре этого наноматериала не обнаружены бисульфатные, $\text{O}_3\text{S-OH}$, O=S=O , SO_3^- и H_3O^+ группы, что подтверждает образование кислородсодержащего графена с высокой чистотой [206, 207].

Таблица 2.9 – Анализ экспериментального ИК спектра пропускания кислородсодержащего графена

Волновое число, см^{-1}	Обозначение
712	$\nu(\text{C-S})^{[208]}$
873	C–O изгиб эпоксидов ^[209]
1021–1220	C–O растяжение ^[171,203] и C–O–C эпоксидной группы ^[210]
1426	$\nu(\text{COO}^-)$ симметричное колебание карбоксильной группы ^[211]
1625	Деформация молекул воды, интеркалированных в окисленные графитовые домены ^[209]
1735	(C=O) растяжение карбонильной и карбоксильной группы ^[209]
2852, 2923	Алифатическое растяжение C–H ^[209]
3190	C–OH ^[209]
3423	O–H растяжение ^[209]

Таблица 2.10 – Анализ экспериментального ИК спектра пропускания наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом

Волновое число, см ⁻¹	Обозначение
538	Fe–O растяжение в окисленном магнетите ^[212]
624	Fe–O в окисленном магнетите ^[212]
685	Fe–O в окисленном магнетите ^[212]
1577	$\nu(\text{COO}^-)$ асимметричное растяжение карбоксильной группы ^[211]

Анализ ИК спектра наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом позволил определить характеристическую полосу на $\sim 538 \text{ см}^{-1}$ и два плеча на ~ 624 и 685 см^{-1} , которые соответствуют фазе Fe_3O_4 после окисления в результате действия повышенной температуры [181] или взаимодействия с кислородсодержащим графеном согласно динамической структурной модели с мигрирующими функциональными группами [182] (табл. 2.10).

В композиционных наночастицах на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена полоса фундаментального колебания связи Fe–O появляется со сдвигом от 538 до 560 см^{-1} и плечом на 687 см^{-1} , что соответствует фазе Fe_3O_4 с адсорбированными гидроксильными группами в результате окисления при контакте с кислородсодержащим графеном и ибупрофеном в процессе акустического эмульгирования (табл. 2.11).

Колебательное смещение атомов кислорода в C–O связи кислородсодержащего графена (согласно динамической структурной модели) подтверждает усиленное окисление поверхности композиционных наночастиц. Обнаружены следующие полосы ибупрофена в композиционных наночастицах: изгиб C–H связи, кручение CH_2 и качание CH_3 на $\sim 1074 \text{ см}^{-1}$, изгиб в плоскости CO–H с образованием водородной связи на $\sim 1231 \text{ см}^{-1}$, растяжение связи C–C–O и изгиб CO–H на $\sim 1370 \text{ см}^{-1}$, колебание фенильного кольца и асимметричная деформация CH_3 на $\sim 1452 \text{ см}^{-1}$ и растяжение C=O связи с образованной водородной связью на $\sim 1721 \text{ см}^{-1}$, симметричное растяжение CH_3 вне фазы на $\sim 2918 \text{ см}^{-1}$ [190], что указывает на специфическое комплексообразование лигандов ибупрофена посредством формирования водородной связи с магнетит–графеновой структурой.

Таблица 2.11 – Анализ экспериментального ИК спектра пропускания композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена

Волновое число, см ⁻¹	Обозначение
560	Fe–O в магнетите ^[212]
687	Fe–O в окисленном магнетите с адсорбированными гидроксильными группами ^[212]
850	C–O изгиб эпоксидной группы в кислородсодержащем графене ^[209]
1074	CH ₂ кручение, CH ₃ качание, C–H изгиб в ибупрофене ^[213]
1231	CO–H изгиб в плоскости (H–связь), ^[213] δ(C–H) ^[214] в ибупрофене
1370	C–H изгиб, C–C–O растяжение, CO–H изгиб в ибупрофене ^[213,214]
1452	Колебание кольца + CH ₃ асимметричная деформация в ибупрофене ^[213]
1577	ν(COO ⁻) асимметричное растяжение карбоксильной группы в Fe ₃ O ₄ с кислородсодержащим графеном ^[211]
1721	C=O растяжение (H–связь) в ибупрофене ^[214]
2850	C–H растяжение в ибупрофене ^[190] и ν(OH) в димерной COOH кислородсодержащего графена ^[214]
2918	CH ₃ симметричное вне фазы растяжение ибупрофена ^[190]

Выявленная полоса асимметричного растяжения ν(COO⁻) карбоксильной группы на ~1577 см⁻¹ в наночастицах на основе кислородсодержащего графена с магнетитом также проявляется в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена, с увеличенной интенсивностью, что подтверждает комплексообразование ибупрофена с магнетит–графеновой структурой (рис. 2.15, б). На основании анализа полученных данных

можно сделать вывод о том, что боковые цепи ибупрофена, такие как CH , CH_2 и CH_3 участвуют в образовании водородной связи с $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ при взаимодействии карбоксильной группы со связью $\text{Fe}-\text{O}$ в магнетит-графеновой структуре, на поверхности которой расположены адсорбированные группы OH .

Кристаллическая структура композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена

Кристаллическая структура композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена была определена с помощью рентгеновской порошковой дифракции в сравнении с исходным ибупрофеном *per se*, кислородсодержащим графеном и наночастицами на основе кислородсодержащего графена с магнетитом. Дифракционные рентгенограммы этих наноматериалов представлены на рисунке 2.16 и рассчитанные величины межплоскостного расстояния приведены в таблице 2.12.

На рентгенограмме кислородсодержащего графена появляются два отчетливых рефлекса на $2\theta=11,73$ и $24,53^\circ$ со значениями межплоскостного расстояния $\sim 8,759$ и $\sim 4,215 \text{ \AA}$, которые можно отнести к (001) и (003) плоскостям этого углеродного наноматериала [183]. Установлено, что величина межплоскостного расстояния рефлекса (001) на $0,779 \text{ \AA}$ больше в сравнении с интеркалированным графитом ($\sim 7,980 \text{ \AA}$) в процессе формирования кислородсодержащего графена, что указывает на образование связей с атомами кислорода и углеродной решеткой в окисленных зонах графита. Кроме того, величина $d \sim 8,759 \text{ \AA}$ рефлекса (001) сравнима с межплоскостным расстоянием в условии расширения решетки (001) в кислородсодержащем графене из-за интеркаляции изопропанола ($\sim 8,650 \text{ \AA}$). Появление рефлекса на $2\theta \sim 24,53^\circ$ опосредовано гетерогенной природой кислородсодержащего графена, которая содержит зоны с углеродом с sp^2 - и sp^3 -гибридизацией. Согласно этому размер кристаллитов синтезированного кислородсодержащего графена составляет $\sim 7,41 \text{ \AA}$ ($2\theta=24,53^\circ$, $\beta=0,22$), что соответствует ≈ 2 слоям графена, принимая в рассмотрение Ван-дер-Ваальсовый диаметр углерода $\sim 3,45 \text{ \AA}$ [183].

Величины межплоскостного расстояния в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена сравнимы со значениями в наночастицах на основе кислородсодержащего графена с магнетитом, выявляя образование связей между кислородсодержащим графеном, фазами магнетита и графит-алмазного промежуточного продукта (табл. 2.12), но не ибупрофена [207]. Рефлексы на рентгенограмме исходного ибупрофена *per se* можно отнести к кристаллической структуре рас-ибупрофена с формой

II, находящейся в гидратированном состоянии [184]. Анализ дифракционной рентгенограммы наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом позволил выявить характеристические рефлексы кислородсодержащего графена и фазы магнетита, образованной при давлении $\sim 1,55$ ГПа [203].

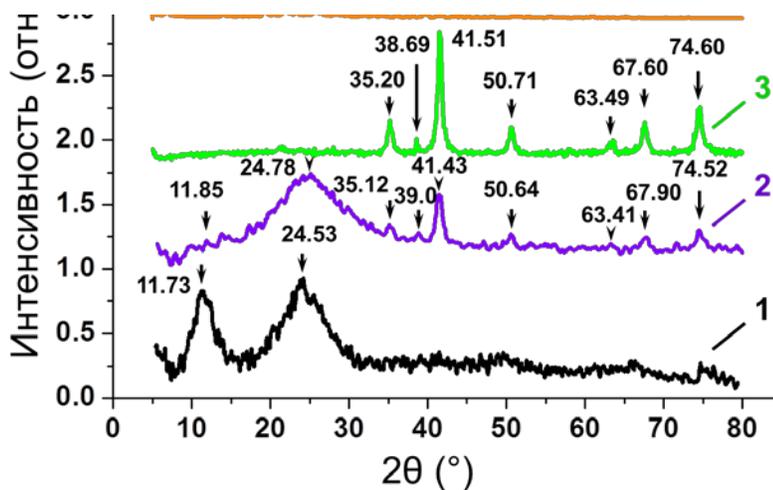


Рисунок 2.16 – Дифракционные рентгенограммы кислородсодержащего графена (черная линия 1), композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена (фиолетовая линия 2), наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом (зеленая линия 3) и исходного ибупрофена *per se* (оранжевая линия 4) ($\text{Co } K_{\alpha} = 1,79 \text{ \AA}$)

Доказано, что на рентгенограмме композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена большинство рефлексов соответствуют чистой фазе магнетита [129] за исключением величин межплоскостного расстояния (422) и (511), которые стали меньше, предположительно, в результате действия высокого давления $\sim 4,99$ ГПа на Fe_3O_4^* [203]. Высокое давление с такой величиной способно вызвать уменьшение величины межплоскостного расстояния в структуре кислородсодержащего графена от 0,876 до 0,866 нм, от 0,421 до 0,417 нм и в графит–алмазном промежуточном продукте от 0,270 до 0,268 нм.

Таблица 2.12 – Результаты анализа экспериментальных дифракционных рентгенограмм наноматериалов на основе кислородсодержащего (кисл.) графена с рассчитанными значениями межплоскостного расстояния d ($C\alpha K_{\alpha} = 1,79 \text{ \AA}$).

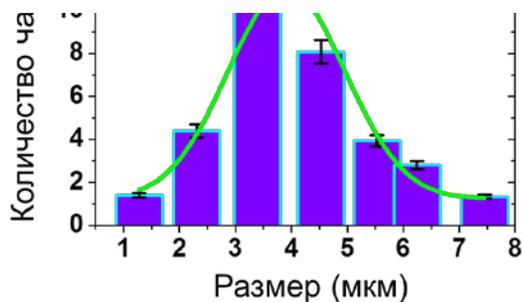
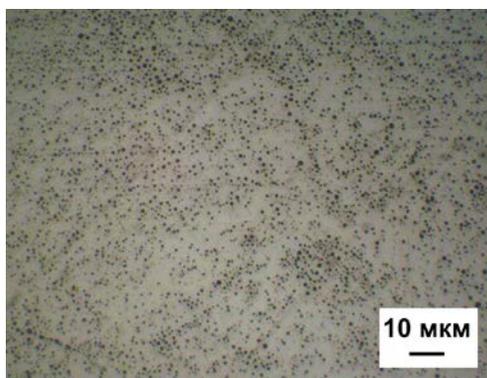
Наноматериал	2θ (°)	Интенсивность (отн.ед.)	d (нм)	(hkl)	Обозначение
Кисл. графен	11,73	100	0,876	(001)	Кисл. графен
	24,53	82	0,421	(003)	Кисл. графен
Композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена	11,85	1	0,866	(001)	Кисл. графен
	24,78	100	0,417	(003)	Кисл. графен
	35,12	67	0,297	(220)	Fe_3O_4
	39,00	61	0,268	(004)	Кисл. графен
	41,43	86	0,253	(311)	Fe_3O_4
	50,64	59	0,209	(400)	Fe_3O_4
	63,41	52	0,170	(422)	$Fe_3O_4^*$
67,90	58	0,160	(511)	$Fe_3O_4^*$	
74,52	61	0,148	(440)	Fe_3O_4	
Наночастицы на основе кисл. графена с магнетитом	35,20	44	0,296	(220)	Fe_3O_4
	38,69	33	0,270	(004)	Кисл. графен
	41,51	100	0,253	(311)	Fe_3O_4
	50,71	41	0,209	(400)	Fe_3O_4
	63,49	36	0,170	(422)	Fe_3O_4
	67,60	48	0,161	(511)	Fe_3O_4
74,60	58	0,148	(440)	Fe_3O_4	

В связи с этим на упорядочивание водородной связи с карбоксильной группой может повлиять увеличение молекулярных взаимодействий ибупрофена с атомами кислорода в карбоксильной группе и уменьшение расстояний между ними. Результатом таких изменений является уменьшение барьера потенциальной энергии между атомами водорода в водородной связи с ибупрофеном, что способствует упорядочиванию его структуры с водородной связью в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена [215].

Стабильность морфологии композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена

Условия стабильности структуры композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена были определены с помощью метода оптической фазово-контрастной микроскопии в сравнении с частицами исходного ибупрофена (рис. 2.17 и 2.18). В ходе проведенного анализа установлено, что частицы исходного ибупрофена имеют сферическую форму с монодисперсным распределением по размеру и средним значением $\langle d \rangle = (3,90 \pm 0,07)$ мкм. Испарение нескольких капель этого раствора приводит к образованию однородного покрытия по всей поверхности стеклянного покровного стекла (рис. 2.17, а, б). Установлено, что после 24 ч выдержки свежеприготовленных частиц исходного ибупрофена в материнском растворе их форма остается сферической, а средний диаметр частиц увеличивается и становится $\langle d \rangle = (5,41 \pm 0,21)$ мкм (рис. 2.17, в, г). Распределение количества частиц по размеру на гистограмме становится шире, что определяет увеличенное количество частиц с большим диаметром вплоть до ~ 20 мкм (рис. 2.17, в, г). На основании этого можно предположить, что после 24 ч выдержки диаметр частиц увеличился, включая меньшинство маленьких частиц с первоначальным средним диаметром $\langle d \rangle$ меньшим, чем $\sim 2,9$ мкм.

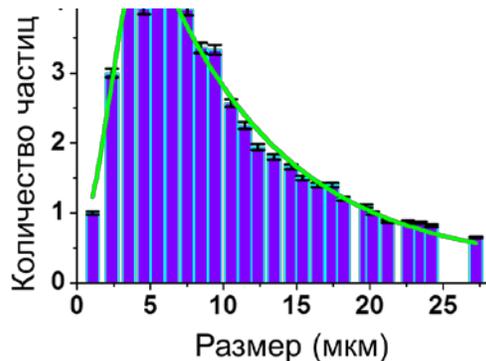
В отличие от частиц исходного ибупрофена, анализ снимков оптического фазово-контрастного микроскопа свежеприготовленных композиционных частиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена позволил определить их средний размер $\langle d \rangle = (2,72 \pm 0,04)$ мкм (рис. 2.18, а, б). Спустя 24 ч выдержки этих частиц в материнском растворе их средний диаметр увеличился до $(3,45 \pm 0,04)$ мкм, причем величина самого большого выявленного диаметра частиц не превысила ~ 8 мкм (рис. 2.18, в, г).



а



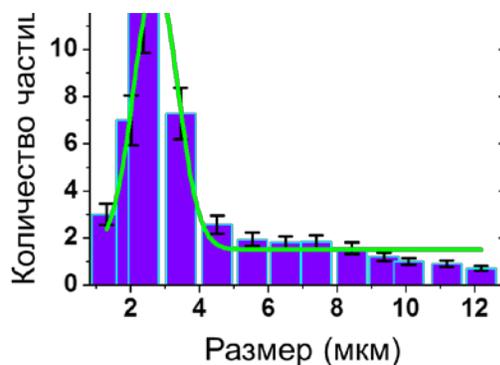
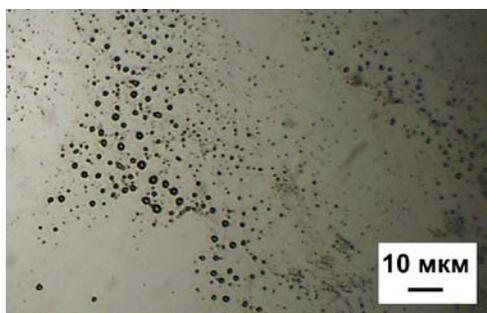
б



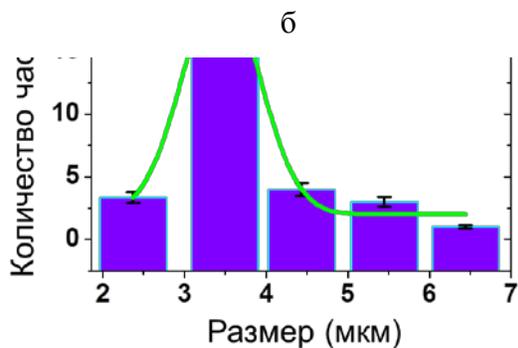
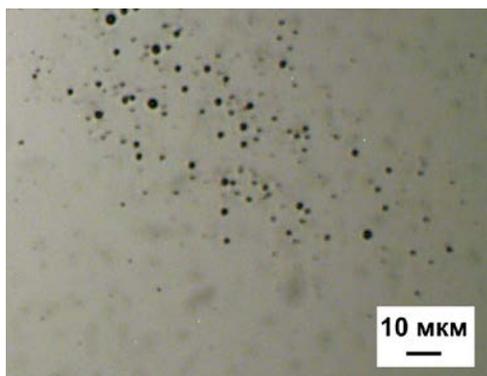
в

г

Рисунок 2.17 – Снимки оптического фазово–контрастного микроскопа частиц исходного ибупрофена, синтезированные в процессе акустического эмульгирования, до и после 24 ч выдержки: а – частицы исходного ибупрофена после испарения капли коллоидного раствора на покровном стекле; б – статистическая гистограмма распределения этих частиц по размеру; в – частицы исходного ибупрофена после 24 ч выдержки и испарения капли коллоидного раствора на покровном стекле; г – статистическая гистограмма распределения этих частиц по размеру



а



г

в

Рисунок 2.18 – Снимки оптического фазово-контрастного микроскопа композиционных частиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена, синтезированные в процессе акустического эмульгирования, до и после 24 ч выдержки: а – композиционные частицы с комплексом ибупрофена после испарения капли коллоидного раствора на покровном стекле; б – статистическая гистограмма распределения этих частиц по размеру; в – композиционные частицы с комплексом ибупрофена после 24 ч выдержки и испарения капли коллоидного раствора на покровном стекле; г – статистическая гистограмма распределения этих частиц по размеру

Важно отметить, что все типы частиц сохранили свою форму сфер после 24 ч выдержки в материнском растворе. Таким образом, рост композиционных частиц с комплексом ибупрофена значительно замедляется, в отличие от частиц исходного ибупрофена, что вызвано комплексообразованием ибупрофена с магнетит–графеновой структурой.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Ультразвук способствует комплексообразованию ибупрофена с магнетит–графеновой структурой за счёт образования связей Fe–O, C–Fe, CO–Fe, CO и групп COOH и OH, концентрация которых в ~1,3, ~4,3, ~3,7, ~2,8, ~3,6, ~3,6 раз больше в композиционных наночастицах, образованных под действием ультразвука, чем без него.

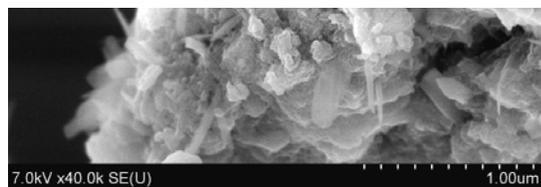
2. Ультразвуковое комплексообразование ибупрофена в композиционных наночастицах на основе кислородсодержащего графена с магнетитом происходит за счёт образования водородных связей, π – π взаимодействия и образования связи между карбоксильной группой ибупрофена и Fe–O.

3. Акустическое эмульгирование согласно методике «растворитель–антирастворитель» позволяет сформировать композиционные наночастицы со структурой «ядро/оболочка»: диаметр ядра составляет ~50 нм и толщина оболочки – ~14,0 нм.

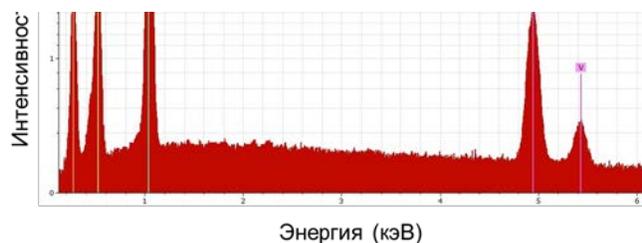
2.3 Наночастицы, содержащие оксид ванадия и комплексы производной пропионовой или индолуксусной кислоты

Морфология и элементный состав наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия

Формирование наночастиц было проведено с помощью негидролитического метода на основе триоксида ванадия V_2O_3 и кислородсодержащего графена при использовании ортованадата натрия в качестве прекурсора и бензилового спирта в виде органической фазы среды, не содержащей галогенидов. В основу метода заложен принцип восстановления оксианиона $(VO_4)^{3-}$ с образованием чистой фазы триоксида ванадия V_2O_3 при более низкой температуре синтеза $T=(175\pm 1)^\circ C$, в отличие от традиционного гидролитического процесса. Ассистированное ультразвуком формирование наночастиц позволяет получить неоднородные наноструктуры прямоугольной формы, декорированные мелкодисперсными сферами, со средней толщиной $(42,9\pm 4,4)$ нм и диаметром сфер $(17,8\pm 5,9)$ нм, как выявлено в результате анализа морфологии с помощью метода РЭМ (рис. 2.19, а).



а



б

Рисунок 2.19 – Морфология и элементный состав синтезированных наночастиц на основе кислородсодержащего графена и оксида ванадия: а – РЭМ снимок наночастиц (шкала 1 мкм); б – ЭРС спектр этих наночастиц

С помощью элементного анализа, проведенного методом ЭРС спектроскопии, установлено, что сформированные наночастицы имеют следующий состав (ат.%):

O ($37,3 \pm 3,4$), C ($36,5 \pm 2,5$), Na ($17,1 \pm 1,1$) и V ($9,0 \pm 0,6$) и атомное отношение C:O $\sim 0,98$ (рис. 2.19, б). Важно отметить, что полученный наноматериал был дополнительно отмыт деионизированной водой или этанолом посредством многократного центрифугирования с целью удаления атомов натрия. Однако атомы натрия были обнаружены в структуре сформированных наночастиц также после циклов очистки, что обусловлено их интеркалированием и образованием связей с кислородсодержащим графеном в порах оксида ванадия.

Формирование наночастиц в условиях акустического эмульгирования двухфазной смеси «растворитель–антирастворитель», в составе которой «растворитель» – бензиловый спирт и «антирастворитель» – водный раствор кислородсодержащего графена и ортованадата натрия, происходит с образованием сфер. Анализ морфологии с помощью просвечивающей электронной микроскопии позволил установить, что сформированные наносферы имеют сплошную структуру и средний диаметр ($251,75 \pm 7,63$) нм (рис. 2.20).

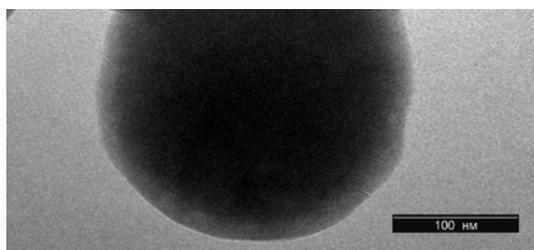
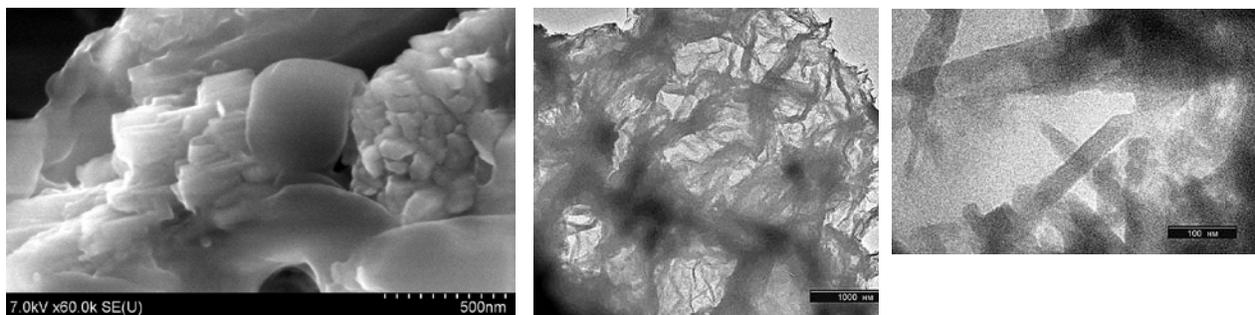


Рисунок 2.20 – ПЭМ снимок синтезированных наночастиц на основе кислородсодержащего графена и оксида ванадия, сформированных в условии акустического эмульгирования двухфазной смеси жидкостей (шкала 100 нм)

Морфология и элементный состав композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплекс производной пропионовой (ибупрофен) или индолуксусной кислоты (индометацин или напроксен)

Морфология полученных композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплекс производной пропионовой кислоты (ибупрофен), была определена в результате анализа снимков РЭМ и ПЭМ (рис. 2.21). После проведения анализа доказано, что сформированные наночастицы имеют сплошную пленочную структуру, состоящую из тонких листов кислородсодержащего графена с зонами увеличенной контрастной плотности и стержневой морфологией со средним диаметром ($27,73 \pm 8,03$) нм.



а

б

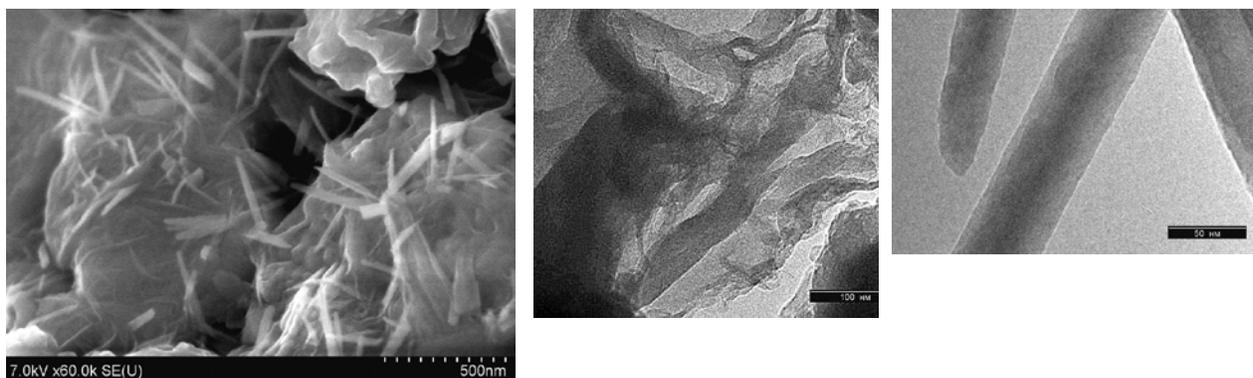
в

Рисунок 2.21 – Морфология синтезированных композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия и комплексом ибупрофена: а – РЭМ снимок наночастиц (шкала 500 нм); б, в – ПЭМ снимки этих наночастиц (шкала 1 мкм и 100 нм)

Элементный анализ с помощью метода ЭРС спектроскопии показал, что сформированные композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена имеют следующий состав (ат.%): С ($53,4 \pm 5,2$), О ($27,9 \pm 3,7$), Na ($11,4 \pm 1,2$), Cl ($4,4 \pm 0,4$) и V ($2,3 \pm 0,3$) и атомное отношение С:О $\sim 1,91$ и остаточные примеси (S, Ca, Ti, Fe, P, Mg и K) < 1 ат. %.

Морфология полученных композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом производной индолуксусной кислоты (индометацином), была определена в результате анализа снимков

РЭМ и ПЭМ (рис. 2.22). Анализ этих снимков показал, что такие наночастицы также образуют сплошную пленочную структуру на основе кислородсодержащего графена с выявленными кристаллическими плоскостями, на поверхности которых расположены прямоугольные наностержни со средним диаметром $(44,55 \pm 8,31)$ нм. В отличие от композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена, ассистированное ультразвуком комплексообразование индометацина с ванадий–графеной структурой приводит к образованию ярко выраженной упорядоченной стержневой морфологии.



а

б

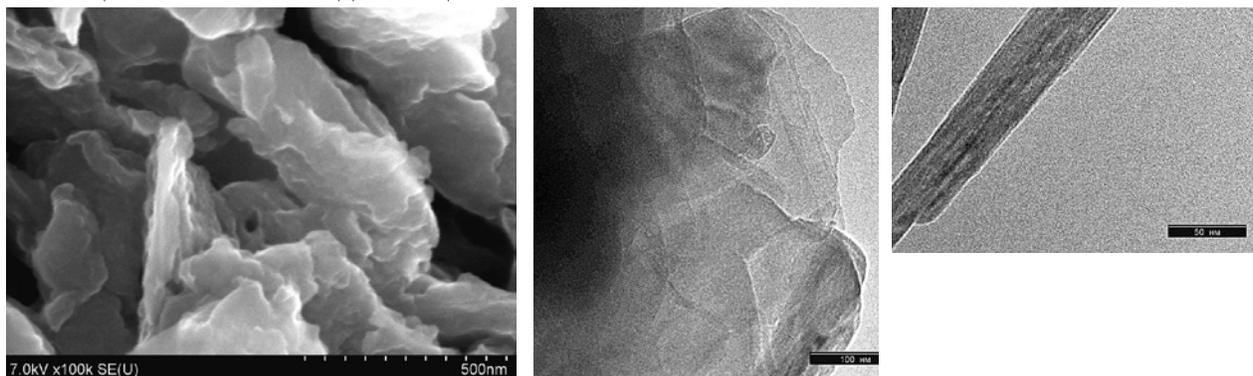
в

Рисунок 2.22 – Морфология синтезированных композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия и комплексом индометацина: а – РЭМ снимок наночастиц (шкала 500 нм); б, в – ПЭМ снимки этих наночастиц (шкала 100 нм и 50 нм)

В результате проведенного элементного анализа с помощью метода ЭРС спектроскопии установлено, что сформированные композиционные наночастицы с комплексом индометацина имеют следующий состав (ат.%): С $(43,4 \pm 3,3)$, О $(34,6 \pm 3,5)$, Na $(13,5 \pm 1,0)$, V $(4,9 \pm 0,4)$ и Cl $(2,4 \pm 0,2)$ и атомное отношение С:О $\sim 1,25$ и остаточные примеси (S, Ca, Ti, Fe, P, Mg и K) < 1 ат. %.

Морфология полученных композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом напроксена, представлена на рис. 2.23. Анализ морфологии этих наночастиц с помощью методов растровой и просвечивающей электронной микроскопии позволил выявить сплошную мезопористую структуру, состоящую из наностержней со средним диаметром $(28,87 \pm 6,68)$ нм. Диаметр таких наностержней сопоставим с размером композиционных наночастиц с комплексом

ибупрофена, а упорядочение стержневой морфологии сравнимо с наночастицами, имеющими комплекс индометацина.



а

б

в

Рисунок 2.23 – Морфология синтезированных композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия и комплексом напроксена: а – РЭМ снимок наночастиц (шкала 500 нм); б, в – ПЭМ снимки этих наночастиц (шкала 100 нм и 50 нм)

Элементный анализ, проведенный с помощью метода ЭРС спектроскопии, показал, что сформированные композиционные наночастицы с комплексом напроксена имеют следующий состав (ат.%): С ($70,7 \pm 5,5$), О ($25,4 \pm 2,9$), V ($1,1 \pm 0,1$), Na ($1,0 \pm 0,1$) и Cl ($0,5 \pm 0,1$) и атомное отношение С:О $\sim 2,78$ и остаточные примеси (S, Ca, Ti, Fe, P, Mg и K) < 1 ат.%.

Кристаллическая структура композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена

Кристаллическая структура сформированных композиционных наночастиц с комплексами ибупрофена, индометацина или напроксена была определена с помощью метода рентгеновской порошковой дифрактометрии с учетом λ (Co K $_{\alpha}$) = 1,79 Å. Дифракционные рентгенограммы синтезированных наноматериалов представлены на рисунке 2.24 и рассчитанные величины межплоскостного расстояния приведены в таблице 2.13.

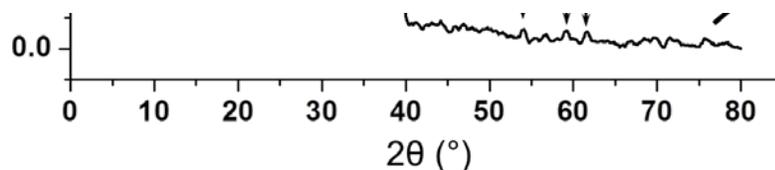


Рисунок 2.24 – Рентгенограммы синтезированных наноматериалов: наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия (черная линия 1); композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом ибупрофена (синяя линия 2), комплексом индометацина (красная линия 3) или напроксена (оранжевая линия 4) с учетом λ (Co K α)=1,79 Å

В результате проведенного анализа доказано, что все типы сформированных наночастиц имеют кристаллическую структуру с фазой V₂O₃ с плоскостями (012), (104), (202) и (024), что хорошо согласуется со стандартной рентгенограммой карелианита из базы данных (карта amcsd 0010595 [216] и карта 26–278 [217]). Кроме того, были также выявлены фазы графита с плоскостями (001), (002), (020) и (003) согласно данным карты amcsd 0013980 и фазы алмаза с плоскостями (001) и (220) по данным карты amcsd 0013983, что влияет на формирование 3D углеродной структуры в качестве прогрессивного полупродукта в графите [218].

Анализ рентгенограмм показал, что множество необозначенных рефлексов на дифрактограммах имеют величины межплоскостного расстояния, которые можно отнести к промежуточным величинам кристаллической структуры органического лиганда в комплексе с V₂O₃ и графитом. Вместе с тем на всех представленных рентгенограммах обнаружено гало, на поверхности которого выявлены пики, соответствующие

обозначенным рефлексам, что указывает на аморфную компоненту, опосредованную кислородсодержащим графеном, в составе всех сформированных наноматериалов.

Таблица 2.13 – Рассчитанные величины межплоскостного расстояния синтезированных наноматериалов на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия без и с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена с учетом λ (Co K $_{\alpha}$)=1,79 Å

Наночастицы на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия			Композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена			Фаза
2 θ (°)	(hkl)	d _{hkl} (Å)	2 θ (°)	(hkl)	d _{hkl} (Å)	
17,45	(001)	5,900	17,50	(001)	5,883	Графит
23,85	(001)	4,331	23,80	(001)	4,340	Алмаз
29,75	(012)	3,486	29,35	(012)	3,533	Карелианит V ₂ O ₃
37,05	(104)	2,817	37,40	(104)	2,792	Карелианит V ₂ O ₃
39,50	(020)	2,649	38,80	(020)	2,694	Графит (3Д структура)
54,15	(003), (202)	1,966	54,25	(003), (202)	1,963	Графит
59,15	(024)	1,813	59,25	(024)	1,811	Карелианит V ₂ O ₃
61,60	(220)	1,748	61,45	(220)	1,752	Алмаз

Продолжение таблицы 2.13

Композиционные наночастицы с комплексом индометацина			Композиционные наночастицы с комплексом напроксена			Фаза
2 θ (°)	(hkl)	d _{hkl} (Å)	2 θ (°)	(hkl)	d _{hkl} (Å)	
17,45и	(001)	5,900	17,85	(001)	5,769	Графит
23,35	(001)	4,423	23,15	(001)	4,460	Алмаз
29,95	(012)	3,464	29,45	(012)	3,521	Карелианит V ₂ O ₃
37,30	(104)	2,799	37,25	(104)	2,802	Карелианит V ₂ O ₃
38,95	(020)	2,685	39,05	(020)	2,678	Графит (3Д структура)
54,20	(003), (202)	1,965	54,35	(003), (202)	1,960	Графит
59,20	(024)	1,812	59,35	(024)	1,994	Карелианит V ₂ O ₃
61,40	(220)	1,753	61,25	(220)	1,757	Алмаз

Стабильность электронной молекулярной структуры сформированных наноматериалов

Стабильность электронной молекулярной структуры синтезированных наноматериалов была изучена методом КРС после инкубирования коллоидов в водных растворах при рН=1 (среда желудка), 5 или 7 (кровь и кишечник) (рис. 2.25). Результаты спектроскопического анализа показали, что при рН=1 в наночастицах на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия видны только пики полос D (~1373 см⁻¹) и G (~1607 см⁻¹) от кислородсодержащего графена и их обертоны (~2730 и 2937 см⁻¹), демонстрируя образование нековалентной связи V₂O₃ с кислородсодержащим графеном. При рН=5 происходит сдвиг полос D на 20 см⁻¹ и G на 30 см⁻¹ с появлением характеристических пиков от V₂O₃ на 376 см⁻¹ ($\omega_{E_g(4)}$) [219], 667 см⁻¹ ($\omega_{E_g(5)}$) [220], 949 и 986 см⁻¹ с $\nu(C-C)$ и $\nu(C=C)$ в V(C₆H₆)₂ [208]. При рН=7 видны только пики от кислородсодержащего графена, которые слегка сдвинуты в область меньших волновых чисел, что может быть вызвано ионизацией поверхности кислородсодержащего графена,

которое приводит к усилению электростатического отталкивания между этим наноматериалом и V_2O_5 .

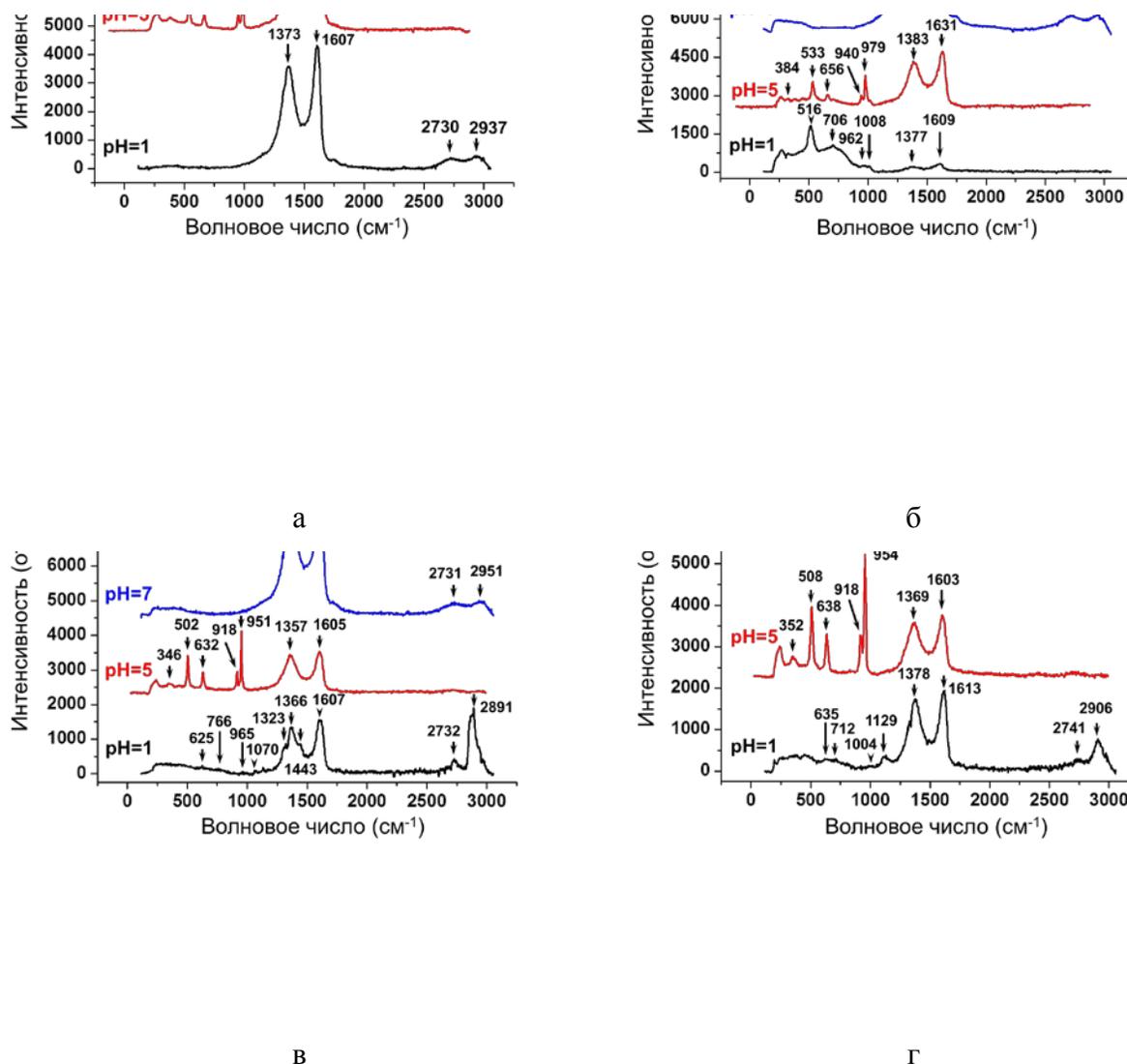


Рисунок 2.24 – Спектры КРС сформированных наноматериалов на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия без и с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена после инкубирования при pH=1, 5 или 7 ($\lambda_{\text{возб}}=473$ нм): а – наночастицы на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия; б, в, г – композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена, индометацина, напроксена

В противоположность, при pH=1 спектры всех наночастиц с лекарственными комплексами показывают множество пиков со сдвигами от V_2O_5 и кислородсодержащего графена, которые обусловлены образованием ковалентной связи между органическими

лигандами, V_2O_3 и кислородсодержащим графеном. Обнаруженное уширение полос D и G и появление плеча в полосе D указывает на специфическое комплексообразование органического лиганда со структурой кислородсодержащего графена, которое носит индивидуальный характер для каждого типа лекарственного соединения. При $pH=5$ спектры композиционных наночастиц сравнимы по составу со спектрами кислородсодержащего графена, но отличаются сдвигами всех пиков. Однако при $pH=7$ происходит уширение пиков от V_2O_3 и значительное уменьшение их интенсивности в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена или индометацина, но не в наночастицах с комплексом напроксена. Такое отличие в композиционных наночастицах с комплексом напроксена может быть вызвано их мезопористой структурой, внутри пор которой находятся молекулы воды, что способствует образованию более сильной водородной связи между органическими лигандами, V_2O_3 и кислородсодержащим графеном.

В целом, все типы сформированных композиционных наночастиц с лекарственными комплексами, за исключением наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия, сохраняют свою электронную молекулярную структуру при $pH \leq 5$. Из этого следует, что композиционные наночастицы будут интерферировать с редокс биологическими процессами в клетках, протекающими в первом барьерном для них слое – клеточной мембране – благодаря комплексам лекарственных лигандов с оксидом ванадия и кислородсодержащим графеном. Среди них комплекс лекарственного лиганда с кислородсодержащим графеном будет способствовать проникновению сквозь мембрану и удерживаться внутри нее благодаря амфифильности и редокс активности кислородсодержащего графена. Таким образом, на этой стадии можно ожидать начало ингибирования пролиферативной активности раковых клеток. В области $5 \leq pH \leq 7$, например, в кишечнике с раковыми клетками, композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена или индометацина будут распадаться на отдельные составляющие компоненты лекарственного лиганда с оксидом ванадия, которые сразу же вступят во взаимодействие с редокс активными белками, а другая часть в виде наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия вероятно останется внутри клеточной мембраны. В данном случае можно ожидать двойное усиление антипролиферативного действия композиционных наночастиц, что может привести к апоптозу раковых клеток. Поскольку композиционные наночастицы с комплексом напроксена отличаются своей мезопористой структурой и повышенной стабильностью в водной среде при $5 \leq pH \leq 7$, можно предположить, что их антипролиферативное действие будет более продолжительным и эффективным, в отличие от композиционных наночастиц с комплексами ибупрофена или индометацина.

Кроме того, анализ коллоидных растворов с помощью метода оптической фазовой микроскопии позволил определить параметры устойчивости структуры композиционных наночастиц и выявить условия их наилучшей стабильности. Результаты анализа показали, что основными параметрами для наилучшей устойчивости структуры композиционных наночастиц являются:

- 1) химический состав кислородсодержащего графена, то есть атомная концентрация С и О и их отношение, функциональные группы;
- 2) исходная концентрация лекарственного соединения (не более 25 ммоль/л);
- 3) растворимость лекарственного соединения в водно–спиртовой среде (не менее 50 масс.%).

Анализ ИК спектров пропускания композиционных наночастиц позволил установить, что наилучшее ультразвуковое комплексообразование лекарственных лигандов происходит только при условии взаимодействия с функциональными группами кислородсодержащего графена посредством образования с ним водородных связей. Такие параметры ультразвука, как продолжительность действия (1–5 мин) и интенсивность (не более 32,7 Вт/см²) улучшают комплексообразование лекарственных лигандов в наночастицах. Результаты рентгенограмм наночастиц позволили определить фазы частично восстановленного кислородсодержащего графена, но без характеристических кристаллических плоскостей лекарственных соединений, означая, что комплексообразование лекарственных лигандов с кислородсодержащим графеном ингибирует кристаллизацию лекарственных соединений, что способствует улучшению каталитической активности, биосовместимости и растворимости композиционных наночастиц.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Акустическое эмульгирование по методике «растворитель–антирастворитель» позволяет сформировать композиционные наночастицы с фазой триоксида ванадия и одним из комплексов ибупрофена, индометацина или напроксена с формой сфер со структурой «ядро/оболочка».

2. Ассистированное ультразвуком формирование композиционных наночастиц с фазой триоксида ванадия и одним из комплексов ибупрофена, индометацина или напроксена приводит к образованию тонко пленочной стержневой структуры.

3. На примере композиционных наночастиц с комплексом индометацина установлено, что средний размер полученных наночастиц составляет ~201 нм с толщиной

слоя покрытия ~15 нм, в отличие от наночастиц исходного индометацина со сплошной структурой и средним размером ~252 нм.

4. Формирование композиционных наночастиц происходит с образованием кристаллической фазы V_2O_3 , 3D углеродной структуры и мостиковых связей V–O–V.

5. Установлена координация кислородсодержащей группы с ионами ванадия, что подтверждает образование связи между кислородсодержащим графеном и $VO(OH)_2$.

6. Устойчивость структуры композиционных наночастиц со исследуемыми лекарственными комплексами ибупрофена, индометацина и напроксена уменьшается в водной среде при повышении pH от 1 до 7, что обусловлено формированием ковалентных связей, в отличие от ванадий–графеновой структуры.

ГЛАВА 3. ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА

3.1 Электромагнитная активизация ибупрофена в композиционных наночастицах с серебром

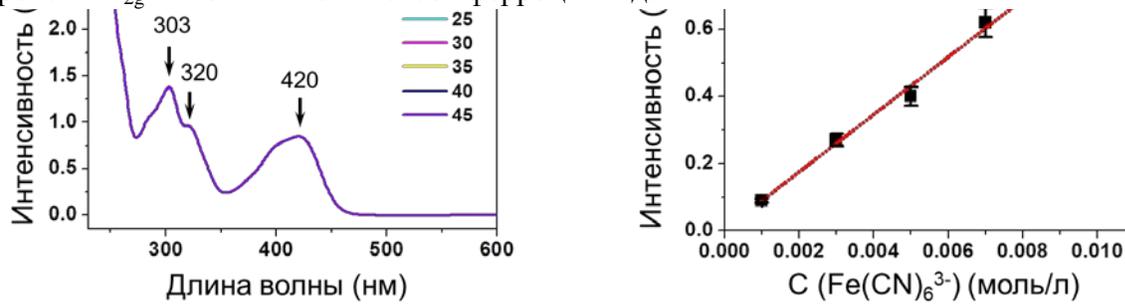
Стоит отметить, что во многих исследованиях передовые сенсорные, визуализирующие и каталитические характеристики наночастиц на основе легированного кислородсодержащего графена с серебром возникают благодаря способности гетерогенной структуры эффективно переносить электроны к близлежащим окружающим атомам и молекулам, что приводит к их активации. Следовательно, фундаментальное понимание принципов активации органических молекулярных кристаллов в комплексах с серебряно–графеновой структурой и их взаимосвязь с процессами переноса заряда очень важны. В этом контексте рассмотрим принципы активации молекул исходного ибупрофена в комплексе с серебром в легированной азотом и серой структуре кислородсодержащего графена. На этом основании реакция переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ была выбрана для изучения каталитической активности сформированных композиционных наночастиц, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированным кислородсодержащим графеном, в сравнении с исходными молекулами ибупрофена и наночастицами, состоящими из комплекса ибупрофена с серебром.

Реакция переноса электрона в ионной паре $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}/\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$

Процесс переноса электрона был исследован при отношении молярной концентрации $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ к $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ как 1:10 при pH=5,5. В течение 45 мин каталитической реакции были зарегистрированы абсорбционные спектры с интервалом в 5 мин (рис. 3.1).

Желтый цвет реакционного раствора обусловлен поглощением ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. Абсорбционный спектр этого раствора показывает три характеристических пика на 246 нм ($\sim 40650,41 \text{ см}^{-1}$), 303 нм ($\sim 33003,30 \text{ см}^{-1}$) с плечом на 320 нм ($\sim 31250,00 \text{ см}^{-1}$) и 420 нм ($\sim 23809,52 \text{ см}^{-1}$) (рис. 3.1, а). Появление первого абсорбционного пика вызвано переносом заряда в d^6 феррицианида в $L \rightarrow M$ [221]. Абсорбционный максимум на 330 нм с плечом влияет на образование $\text{Fe}^{3+}(\text{H}_2\text{O})_6\text{NO}_2^-$ с несколькими внутрисферными комплексами d^5 иона трехвалентного железа с конфигурацией основного состояния $(3t_{1u})^6(2t_{2g})^5 = {}^2T_{2g}$, указывая на разрешенную четность перехода $g \rightarrow u$ (интенсивная полоса) с $d \rightarrow d$ переходом (плечо) в результате их близости к интенсивным полосам. Широкую полосу

поглощения на ~420 нм можно отнести к одному из разрешенных переходов Лапорте типа $L \rightarrow M$, что обусловлено электронным возбуждением при переходе с уровня $3t_{1u}$ на уровень $2t_{2g}$ d^5 ионных комплексов ферроцианида.



а

б

Рисунок 3.1 – Редокс реакция процесса переноса электрона в водном растворе, содержащем $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200×10^{-6} л 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200×10^{-6} л 0,1 моль/л) в течение 45 мин: а – абсорбционные спектры редокс реакции; б – зависимость интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (калибровочный график)

В ходе реакции непрерывно отслеживалось уменьшение пика поглощения гексацианоферрата(III) на 420 нм в течение 45 мин редокс процесса (рис. 3.1, а). После 45 мин этого процесса реакционный раствор не потерял цвет, что обозначает образование конечных продуктов реакции, таких как ионы $\text{Fe}(\text{CN})_6^{4-}$ и SO_4^{2-} , не происходит, что обусловлено избытком исходной концентрации ионов тиосульфата. В условии отсутствия катализатора и неизменной концентрации ионов $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ интенсивность абсорбционного пика на 420 нм линейно зависит от концентрации ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ в диапазоне от 0,001 до 0,01 моль/л, использованная для построения калибровочного графика (рис. 3.1, б). Важно отметить, что начальная скорость реакции не зависит от количества ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$. В связи с этим для проведения дальнейших исследований была выбрана концентрация 0,01 моль/л. Подтверждено, что при отсутствии катализатора редокс реакция обмена между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ в водном растворе не протекает.

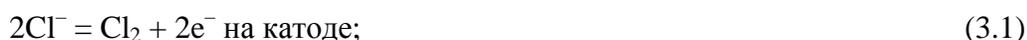
Для определения механизма действия исходного ибупрофена и его комплекса в композиционных наночастицах в реакции переноса электрона было проведено теоретическое моделирование генерации ионов водорода H^+ в реакции расщепления воды на поверхности электрода, содержащей адсорбированные молекулы исходного

ибупрофена или наночастиц, состоящих из комплекса ибупрофена с серебром, или композиционных наночастиц, включающих легированный кислородсодержащий графен, серебро и комплекс ибупрофена.

Теоретическое моделирование образования ионов водорода в реакции расщепления воды на поверхности электрода

Теоретическое моделирование образования ионов водорода в реакции расщепления воды было исследовано на поверхности электрода при контакте с наночастицами размером 15 нм, сформированных на основе легированного кислородсодержащего графена и серебра до и после ультразвукового комплексообразования с ибупрофеном в сравнении с исходным ибупрофеном или наночастицами, состоящими из комплексов ибупрофена с серебром.

Проведенное моделирование основано на фундаментальном вычислении электрохимической обработки раковой опухоли печени, подразумевая, что пораженная ткань находится под действием прямого электрического тока при контакте с металлическим электродом, вставленным внутрь клеточной среды органа. В модели предполагается, что пораженная ткань подвергается электролизу, приводя к протеканию химических реакций на аноде: реакции эволюции кислорода и генерации хлора. Результатом реакции эволюции кислорода является образование ионов водорода H^+ , что способствует понижению pH клеточной среды органа вблизи анода согласно следующим реакциям:



В данном моделировании применено уравнение Нернста–Планка для определения концентрации ионов водорода H^+ на границе раздела двух сред: поверхности игольчатого электрода Ag/AgCl со средним диаметром 1 мм и длиной, не превышающей 60 мм, и сформированных наночастиц, содержащих комплексы лигандов ибупрофена, используя программный инструмент COMSOL Multiphysics. В теоретическом расчете в качестве электролита на носителе был использован насыщенный исходный водный раствор KCl с концентрацией 5 моль/л в диапазоне приложенного потенциала от -0,5 В до 1,2 В. В моделировании предполагается, что ионный транспорт, представленный тремя разновидностями ионов – водорода, хлора и калия – протекает в радиальном направлении к и от поверхности электрода, учитывая вращательную симметрию. Данная модель является упрощенной, поскольку в ней рассматривается ионный транспорт между двумя

электродами, вблизи поверхности которых образуются потоки ионов водорода и хлора, непосредственно участвующих в электрохимических реакциях, в то время, как ионы калия считаются инертными. В моделировании ионный баланс удовлетворяет уравнению 3.3:

$$\partial C_i / \partial t + \nabla \cdot (-D_i \nabla C_i - Z_i U_{mi} F_{Ci} \nabla V) = R_i, \quad (3.3)$$

где C_i – концентрация ионов (моль/м³); D_i – диффузионная способность (м²/с); Z_i – величина заряда (Кл); U_{mi} – подвижность ионного потока (моль·м²/Дж·с); F_{Ci} – постоянная Фарадея (Кл/моль); V – напряжение (В); R_i – молярная скорость образования ионов (моль/м³·с).

Для расчета плотности тока в реакции эволюции кислорода j_I в приграничных условиях было применено уравнение 3.4:

$$j_i = j_{I,0} \{ \exp(-F(V + E_{eq,I,0})/2RT) - (P_{O_2})^{1/4} C_{H^+} \exp(F(V + E_{eq,I})/2RT) \}, \quad (3.4)$$

где $j_{I,0}$ – обменная плотность тока (А/м²); F – постоянная Фарадея (Кл/моль); $E_{eq,I}$ – стандартный электродный потенциал (В); R – универсальная газовая постоянная (8,31 Дж/моль·К); T – температура (К); P_{O_2} – давление, создаваемое кислородом (Па); C_{H^+} – концентрация ионов водорода (моль/м³).

Из уравнения молярного потока N_H (число молей в единицу времени на единицу площади, моль/м²·с) вблизи поверхности электрода с учетом входных данных $n_I=1$ и $\nu_{H,I}=1$ можно определить число ионов водорода n согласно следующему уравнению 3.5:

$$N_H n = \frac{j_I}{F}. \quad (3.5)$$

Предполагается, что на внешней границе электрода концентрация ионов является постоянной, а величина напряжения $V_0(t)$ меняется со временем t согласно уравнению 3.6:

$$V_0(t) = -(0.4977 + 0.2567 \ln(100 + \frac{t}{s}))V. \quad (3.6)$$

В моделировании использовали следующие величины: диффузионная способность ионов калия $D_K = 1,84 \times 10^{-9}$ м²/с, концентрация ионов калия и хлора на входе в электрод $C_{K,0} = C_{Cl,0} = 4,76$ моль/л (учитывая насыщенный водный раствор KCl), исходное напряжение на аноде $V_0 = -0,5$ В, диффузионная способность ионов водорода $D_H = 9,31 \times 10^{-9}$ м²/с, температура $T = 298$ К, подвижность ионов калия $U_K = 7,43 \times 10^{-13}$ с·моль/кг, подвижность ионов водорода $U_H = 3,76 \times 10^{-12}$ с·моль/кг, подвижность ионов хлора $U_{Cl} = 8,19 \times 10^{-12}$ с·моль/кг.

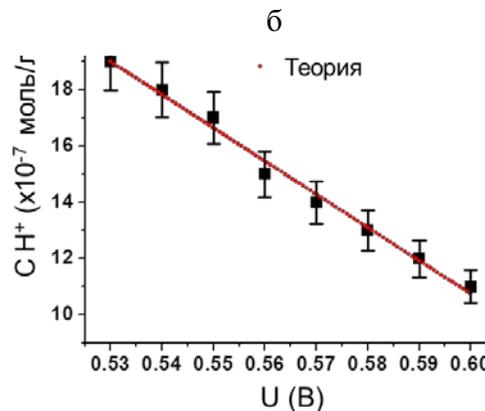
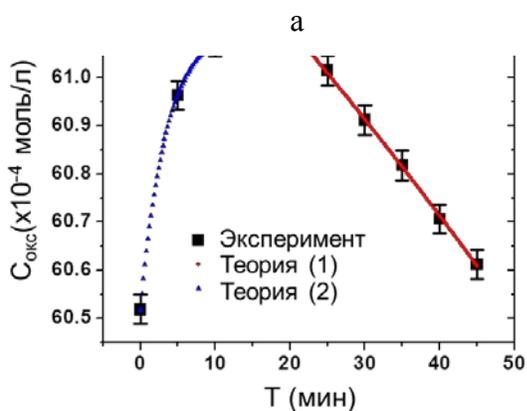
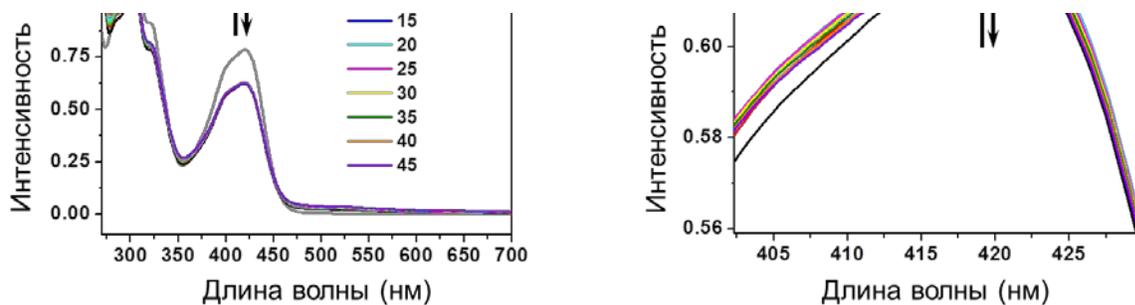
¹³ С·моль/кг, исходная концентрация ионов водорода $C_{H^+}=1,00 \times 10^{-4}$ моль/м³ и напряжение при условиях равновесия для расчета ионов водорода $V=0,53$ В (учитывая, что при этом напряжении образуются гидроксильные радикалы в процессе Фентона). Величина удельной электропроводности (σ) кислородсодержащего графена была определена с учетом отношения интенсивностей полос D и G, зарегистрированных на спектрах комбинационного рассеяния света на поверхности синтезированного материала. Концентрация ионов водорода была рассчитана, варьируя напряжение на электродах от 0,53 до 0,60 В в течение периода 3600 с, с учетом сферической формы наночастиц.

Каталитическое действие исходного ибупрофена per se в реакции переноса электрона

Сначала рассмотрим реакцию переноса электрона между $Fe(CN)_6^{3-}$ и $S_2O_3^{2-}$ при взаимодействии с молекулами исходного ибупрофена *per se*. Спектральный анализ позволил выявить слабый абсорбционный пик на 272 нм ($\sim 36764,71$ см⁻¹), сильный максимум на 303 нм ($\sim 33003,30$ см⁻¹) с двумя плечами на 283 нм ($\sim 35335,69$ см⁻¹) и 321 нм ($\sim 31152,65$ см⁻¹) и аналитический пик на 420 нм ($\sim 23809,52$ см⁻¹) (рис. 3.2, а). Первую полосу поглощения можно отнести к комплексу ибупрофена с d⁵ ионами ферроцианида с переходом $d \rightarrow d$, включающим процессы переноса заряда в молекулах фенила без замещенных боковых цепей. Появление двух других интенсивных полос поглощения связано с электронными переходами ²T_{2g} ионных комплексов ферроцианида со спин-разрешенными переходами $d \rightarrow d$. Гипсохромный сдвиг плеча на 31152,65 см⁻¹ происходит из-за депротонирования азотистого конца цианида, как было обнаружено в растворе этанола ионов ферроцианида благодаря сдвигу в результате первого перехода $d \rightarrow d$ с 31000,00 см⁻¹. В итоге гипсохромный сдвиг плеча указывает на увеличение обратной связи у депротонированных видов благодаря дестабилизации уровня t_{2g}.

После 45 мин реакции интенсивность малых пиков в диапазоне от 250 до 321 нм увеличилась, в отличие от интенсивности аналитического пика на 420 нм, демонстрируя увеличение электронной плотности комплексов «ибупрофен-ферроцианид». Анализ аналитического пика на 420 нм позволил выявить, что его интенсивность увеличивается в течение первых 20 мин реакции, а затем падает в течение 25 мин (рис. 3.2, б).

График зависимости интенсивности концентрации окислителя ($\times 10^{-4}$ моль/л) от продолжительности каталитической реакции позволил определить в процессе две различные стадии, протекающие с разной скоростью.



в

г

Рисунок 3.2 – Каталитическое действие исходного ибупрофена *per se* в реакции переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ с образованием ионов водорода в реакции расщепления воды на поверхности электрода: а – абсорбционные спектры водных коллоидных растворов исходного ибупрофена *per se* (5×10^{-3} моль/л, 30 масс.%, 600×10^{-6} л) в реакции переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200×10^{-6} л, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200×10^{-6} л, 0,1 моль/л) в течение 45 мин реакции (« \leftrightarrow » указывает на раствор до добавления ибупрофена); б – локальное увеличение спектрального диапазона около аналитического пика на 420 нм; в – график зависимости интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ($C_{\text{окс}} (\times 10^{-4}$ моль/л)) (черные точки) в течение 45 мин реакции; г – график зависимости концентрации ионов водорода H^+ , образованных на поверхности ибупрофена, от приложенного электрического потенциала в диапазоне от 0,53 до 0,60 В.

Постоянная скорости реакции была определена из уравнения экспоненциальной функции в результате ее соответствия с экспериментальными данными уменьшения интенсивности аналитического пика в зависимости от продолжительности каталитической реакции. В результате были получены две экспоненциальные функции $y_1 = 61 - 0,59 \exp(x/-3,48)$ в течение первых 20 мин (синие точки) и $y_2 = 65 - 3,02 \exp(x/-183,25)$ в последующие 25 мин (красные точки) с корреляционным коэффициентом Пирсона равным $R^2 = 0,99$ (рис. 3.2, в). Таким образом, первый процесс протекает с коэффициентом $\sim 3,48$, а второй с $\sim 183,25$. Реакция медленного обмена зарядом между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ может протекать по одноэлектронному процессу с участием положительных ионов, однако нельзя исключить отрицательные заряды, о чем свидетельствует увеличенная скорость обмена через 25 мин реакции. Поэтому положительный ион предположительно будет присутствовать в виде аквакомплексов или, по крайней мере, в виде высокогидратированных частиц во внешней оболочке, состоящей, преимущественно, из атомов водорода, поскольку атомы кислорода в молекулах воды должны быть ориентированы к ионам металлов.

Действительно, перенос заряда на поверхности исходного ибупрофена опосредован водородными связями, образованными между фенильными и карбоксильными группами и молекулами воды. Такой перенос заряда возможен благодаря действию периферийных атомов водорода, несущих положительный формальный заряд, что приводит к задержке каталитического действия ибупрофена в течение первых 20 мин реакции. Следовательно, периферийные атомы водорода с положительным формальным зарядом создадут условия дефицита электронов, что приведет к уменьшению вероятности электронного обмена при столкновении двух таких ионов. Поскольку механизм кинетики окисления ионов тиосульфата ионами гексацианоферрата(III) в водно-щелочной среде можно интерпретировать, как спонтанная замена тиосульфата на скорость определяющей стадии с последующим быстрым восстановлением гексацианоферрата(III), то медленная стадия может возникнуть из-за образования связи с серой, что потребует энергии активации.

С другой стороны, внешние атомы азота в комплексах «ибупрофен-цианид» несут отрицательный формальный заряд, что приводит к окружению центрального иона оболочкой атомов, насыщенных электронами. Ввиду этого происходит увеличение электронной плотности, благодаря которой повышается скорость переноса электронов. Таким образом, в нашем растворе с исходным ибупрофеном первоначальное увеличение интенсивности пика поглощения на 420 нм может быть опосредовано ростом концентрации ионов H^+ при контакте с ибупрофеном в течение первых 20 мин реакции. Как следствие, происходит формирование ионной пары «ибупрофен- $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ » и « $\text{HFe}(\text{CN})_6^{3-}$ », действующей как активный окислитель, который вносит вклад в окисление

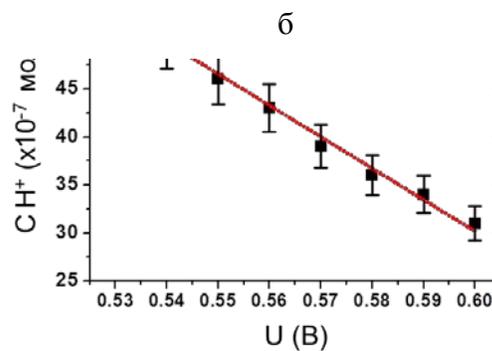
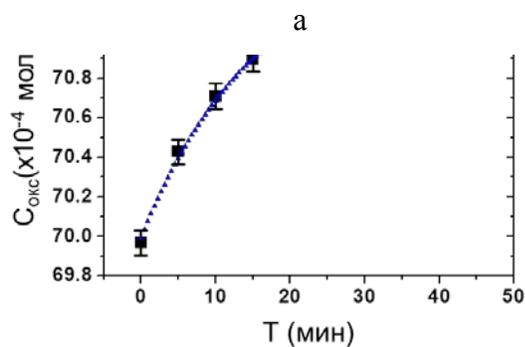
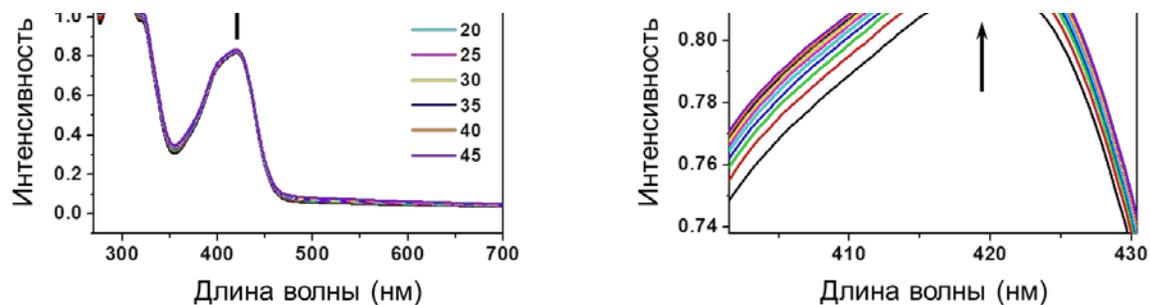
ибупрофена и ионов тиосульфата, что приводит к ускорению этой реакции в течение последующих 25 мин.

Кроме того, в ибупрофене происходят электронные переходы между фенильным кольцом и С–О, опосредованные окислением, что может приводить к увеличению активности ибупрофена. В частности, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ реагирует с H^+ , что приводит к образованию $\text{HFe}(\text{CN})_6^{2-}$, которые также вступают в реакцию с $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$. Из этого следует, что происходит формирование S_2O_3^- с $\text{HFe}(\text{CN})_6^{3-}$ и каталитическая реакция замедляется. К тому же, S_2O_3^- может вступать в реакцию с H^+ и приводить к ускоренному образованию $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$. Ионы $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$ подвергаются последующему расположению к $\text{S}_3\text{O}_6^{2-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ на долгое время, что находит подтверждение в выявлении увеличения интенсивности абсорбционных пиков в диапазоне от 272 до 321 нм. Итак, роль атома водорода и водородной связи, образованной между карбоксильными группами ибупрофена и молекулами воды, имеет решающее значение для реакции.

Каталитическое действие наночастиц, содержащих комплекс ибупрофена с серебром, в реакции переноса электрона

Анализ абсорбционных спектров наночастиц, содержащих комплекс ибупрофена с серебром, (далее «ибупрофен–Ag») позволил выявить две интенсивные полосы на ~302 нм ($33112,58 \text{ см}^{-1}$) с плечами на 285 нм ($35087,72 \text{ см}^{-1}$) и 322 нм ($31055,90 \text{ см}^{-1}$) и аналитическим пиком на 421 нм ($23752,97 \text{ см}^{-1}$) (рис. 3.3, а). В отличие от исходного ибупрофена, интенсивность всех абсорбционных пиков в наночастицах «ибупрофен–Ag» растет с увеличением продолжительности каталитической реакции (рис. 3.3, а, б). Установлено, что интенсивность аналитического пика растет нелинейно в процессе редокс реакции и может быть описана экспоненциальной функцией $y = 72 - 1,47 \exp(x/ -15,55)$ с коэффициентом ~15,55 (рис. 3.3, в) в течение 45 мин, который в ~4,5 раза выше, чем в исходном ибупрофене (~3,48) в течение первых 20 мин реакции.

Притом, в наночастицах «ибупрофен–Ag» главные пики и их плечи появляются с батохромным сдвигом на 1–2 нм с повышенной на 10,3 (~71,4) концентрацией ионов окислителя в сравнении с исходным ибупрофеном (~61,1). В противоположность исходному ибупрофену, в наночастицах «ибупрофен–Ag» образован серебряно–ароматический комплекс и усиление электронных переходов происходит по всей структуре наночастиц. Такие условия в структуре наночастиц «ибупрофен–Ag» способствуют ускорению переноса заряда между фенильными и карбоксильными группами молекул ибупрофена в комплексе с серебром и образованными связями С–О.



в

г

Рисунок 3.3 – Каталитическое действие наночастиц, содержащих комплекс ибупрофена с серебром, в реакции переноса электрона между ионами $Fe(CN)_6^{3-}$ и $S_2O_3^{2-}$ с образованием ионов водорода в реакции расщепления воды на поверхности электрода: а – абсорбционные спектры водных растворов 600×10^{-6} л наночастиц, содержащих комплекс ибупрофена с серебром, в реакции переноса электрона между $Fe(CN)_6^{3-}$ (200×10^{-6} л, 0,01 моль/л) и $S_2O_3^{2-}$ (200×10^{-6} л, 0,1 моль/л) в течение 45 мин реакции; б – локальное увеличение спектрального диапазона около аналитического пика на 420 нм; в – график зависимости интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации $Fe(CN)_6^{3-}$ ($C_{окс} (x10^{-4} \text{ моль/л})$) (черные точки) в течение 45 мин реакции; г – график зависимости концентрации ионов водорода H^+ , образованных на поверхности этих наночастиц, от приложенного электрического потенциала в диапазоне от 0,53 до 0,60 В.

Исходя из этого, механизм электронного обмена между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ на поверхности наночастиц «ибупрофен–Ag» сопоставим с тем, который обнаружен в исходном ибупрофене в течение первых 20 мин реакции, включая генерацию ионов водорода H^+ , $\text{HFe}(\text{CN})_6^{2-}$ и $\text{HFe}(\text{CN})_6^{3-}$, но при более высокой скорости, что обусловлено увеличенной электронной плотностью наночастиц, содержащих комплекс ибупрофена с серебром.

Каталитическое действие композиционных наночастиц, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированный кислородсодержащий графен, в реакции переноса электрона

По аналогии с наночастицами «ибупрофен–Ag» абсорбционные спектры композиционных наночастиц, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированный кислородсодержащий графен (далее «ибупрофен–Ag–кГ–N,S»), показывают пики поглощения с максимумами на ~ 302 нм ($33112,58 \text{ см}^{-1}$) и ~ 421 нм ($23752,97 \text{ см}^{-1}$), но с одним плечом на 322 нм ($31055,90 \text{ см}^{-1}$) (рис. 3.4, а). Однако, в отличие от наночастиц «ибупрофен–Ag», интенсивность всех пиков, в том числе и аналитического пика на ~ 421 нм, в структуре «ибупрофен–Ag–кГ–N,S», уменьшается в течение 45 мин реакции (рис. 3.4, а, б). Доказано, что концентрация ионов окислителя уменьшается в диапазоне от $\sim 87,7 \times 10^{-4}$ до $\sim 85,8 \times 10^{-4}$ моль/л после 45 мин реакции, что в ~ 42 раза ($\sim 7696,85$) превосходит коэффициент реакции исходного ибупрофена ($\sim 183,25$) (рис. 3.4, в). Из этого следует, что выявленное усиление каталитического действия композиционных наночастиц «ибупрофен–Ag–кГ–N,S» скорее всего будет регулироваться процессами впрыскивания и выброса заряда на поверхность индивидуальных полупроводящих кристаллов и из нее.

В целом, увеличенная электронная плотность композиционных наночастиц «ибупрофен–Ag–кГ–N,S» опосредована $\pi_{\text{C}=\text{C}} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{C}}^*$ электронными переходами в измененном фенильном кольце и $\pi_{\text{C}=\text{O}} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{O}}^*$ – в ибупрофене, происходящими между фенильным кольцом и С–О в легированной азотом и серой структуре кислородсодержащего графена, действующими как доноры электронов, и атомной серебряно–кластерной структурой в комплексе «ферроцианид–ибупрофен», благодаря которым снижается энергетический барьер и значительно повышается скорость реакции. Принимая в рассмотрение результаты кинетических измерений некоторых фенолов, можно сделать вывод о том, что при взаимодействии ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ с композиционными наночастицами «ибупрофен–Ag–кГ–N,S» происходит образование арилокси радикалов

[222]. В результате этой реакции в качестве конечных продуктов могут быть получены диарилы или диарилловые эфиры.

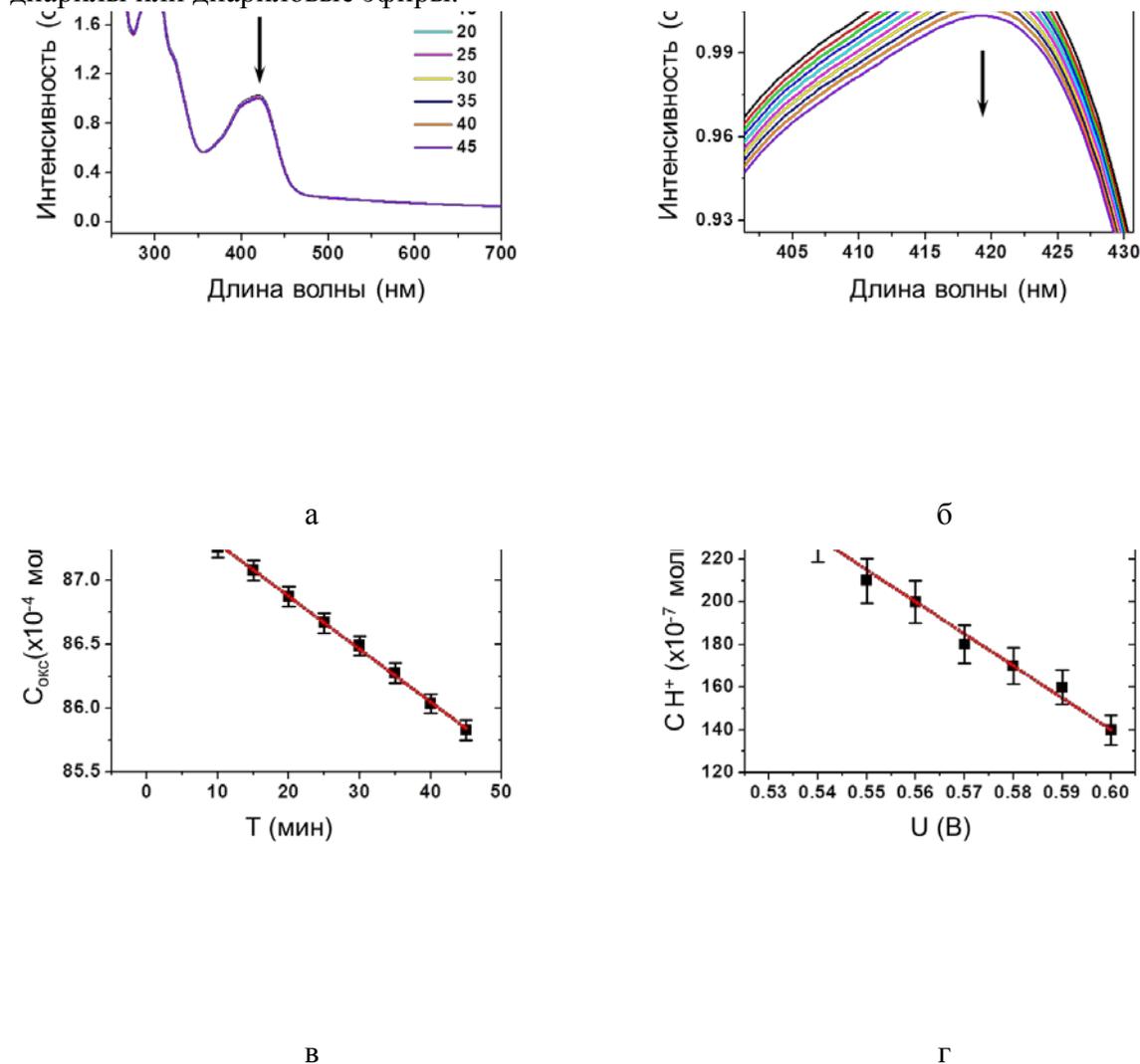


Рисунок 3.4 – Каталитическое действие композиционных наночастиц, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированный кислородсодержащий графен, в реакции переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ с образованием ионов водорода в реакции расщепления воды на поверхности электрода: а – абсорбционные спектры водных растворов 600×10^{-6} л этих наночастиц, в реакции переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200×10^{-6} л, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200×10^{-6} л 0,1 моль/л) в течение 45 мин реакции; б – локальное увеличение спектрального диапазона около аналитического пика на 420 нм; в – график зависимости интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ($C_{\text{окс}} (\times 10^{-4}$ моль/л)) (черные точки) в течение 45 мин реакции; г – график зависимости концентрации ионов водорода H^+ , образованных на поверхности этих наночастиц, от приложенного электрического потенциала в диапазоне от 0,53 до 0,60 В.

Эти продукты реакции являются стабильными благодаря делокализации нечетного электрона в условии резонанса, особенно в орто- и пара-положениях ароматического кольца. Окисление фенолов феррицианидом приводит к тому, что димеры могут образовываться в результате конденсации фенокси-анионов и арилокси-катионов. Это означает, что процесс сопряжения является гетеролитическим, включающим в себя катионное замещение фенола мезомерным арилокси-катионом, образованным в результате двухстадийного окисления феноксирадикала. Из этого следует, что скорость реакции прямо пропорционально увеличивается с концентрацией окисляемых частиц, таких как арилокси-анионы. Такой вывод подтверждается формированием гидролизованных фенильных колец в наночастицах, включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с серебром, и комплексами ибупрофена с серебрянной кластерной структурой в композиционных наночастицах «ибупрофен-Ag-кГ-N,S».

Таким образом, согласно предложенному механизму окисления альдегидов, кетонов и нитропарафинов, можно предположить, что комплекс образуется между анионами феррицианида и мезомерной структурой энолата в композиционных наночастицах «ибупрофен-Ag-кГ-N,S». Этот комплекс может быть атакован вторым ионом феррицианида, что приводит к образованию конечных продуктов с увеличенной каталитической активностью. К тому же, ион тиосульфата $(S_2O_3)_2^{3-}$ может формировать сильный серебряно-тиосульфатный комплекс $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$. В связи с этим результаты исследования кинетики окисления $S_2O_3^{2-}$ металлическими окислителями подтверждают образование металл-тиосульфатных комплексов, как предшественников на равновесной стадии до переноса электрона. В силу этого окисление комплексами переходных металлов может протекать посредством формирования промежуточных соединений $Fe(CN)_5(CNSO_3)^{5-}$ и $Fe(CN)_5(CNSO_3)^{4-}$. Вероятно, во внешнесферном механизме переноса электронов лиганды цианида играют значительную роль ввиду меньшей реакционной способности протонированных комплексов $Fe(CN)_6H^{3-}$ и $Fe(CN)_6H_2^{2-}$ с OH. Из этого вытекает, что реакция ионов водорода H^+ с ионами $S_2O_3^{2-}$ и серебра приведет к образованию активного комплекса « $AgHS_2O_3$ », который ускорит действие $Fe(CN)_6^{3-}$. Важно отметить, что в биохимическом контексте скорость последующих биомолекулярных процессов с ибупрофеном может быть высока при условии, когда концентрация реагентов составляет $\sim 10^{-6}$ – 10^{-4} моль/л и величина энергии активации является небольшой. Ввиду этого наиболее вероятно, что атака ионов $Fe(CN)_6^{3-}$ станет определяющим фактором скорости реакции.

Механизм каталитического действия композиционных наночастиц, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированный кислородсодержащий графен, в реакции переноса электрона

Для того, чтобы определить роль ибупрофена и индивидуальных неорганических компонентов, составляющих структуру композиционных наночастиц «ибупрофен–Ag–кГ–N,S», была проведена серия контрольных экспериментов в исследовании реакции переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ на поверхности наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с серебром (далее «Ag–кГ»), легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с серебром (далее Ag–кГ–N,S»), или при взаимодействии с катионами серебра (Ag^+ , 5 ммоль/л), в сравнении с наночастицами без серебра (рис. 3.5–3.7).

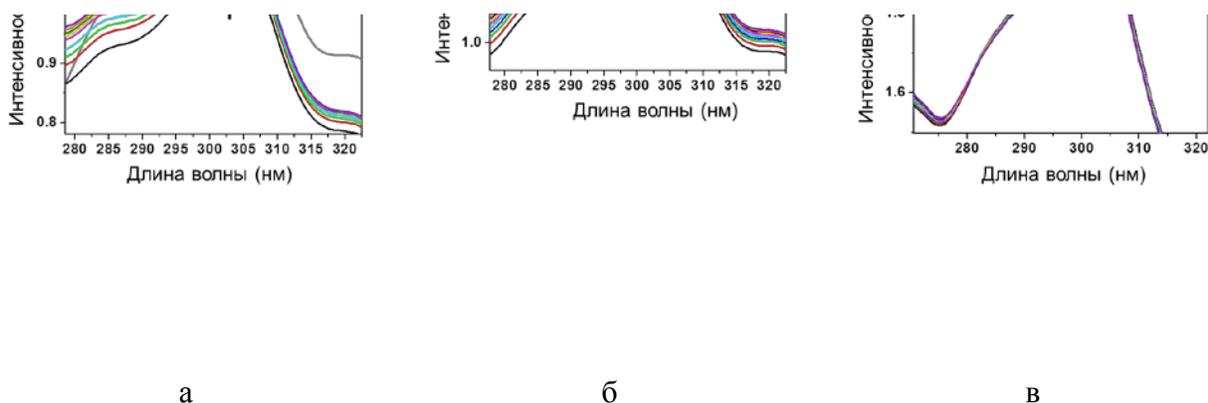
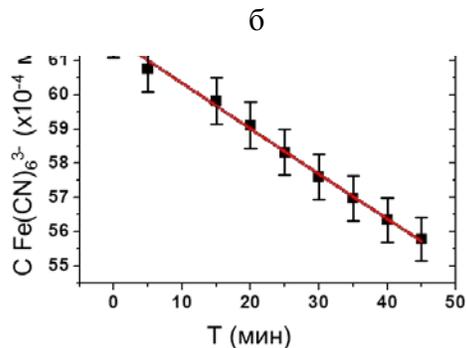
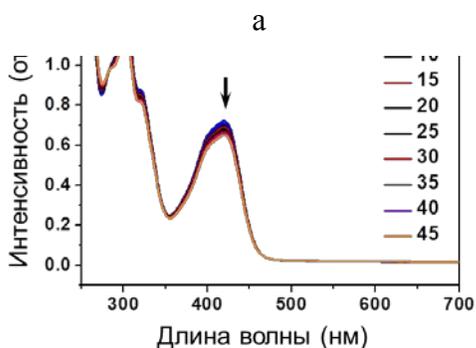
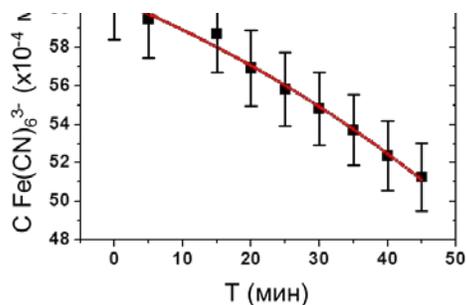
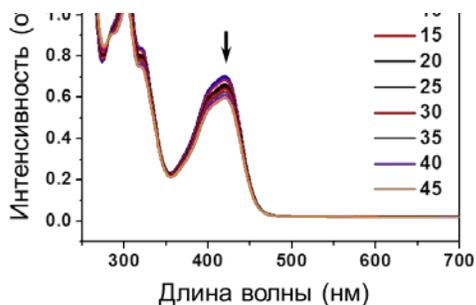


Рисунок 3.5 – Абсорбционные спектры с локальным увеличением аналитического пика в диапазоне от 200 до 300 нм водных растворов с $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200×10^{-6} л, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200×10^{-6} л, 0,1 моль/л) с исходным ибупрофеном *per se* (5×10^{-3} моль/л, 30 масс.%), наночастицами, содержащих комплекс ибупрофена с серебром («ибупрофен–Ag»), или включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с серебром и комплексом ибупрофена («ибупрофен–Ag–кГ–N,S»), в течение 45 мин реакции: а – исходный ибупрофен *per se*; б – «ибупрофен–Ag»; в – «ибупрофен–Ag–кГ–N,S»

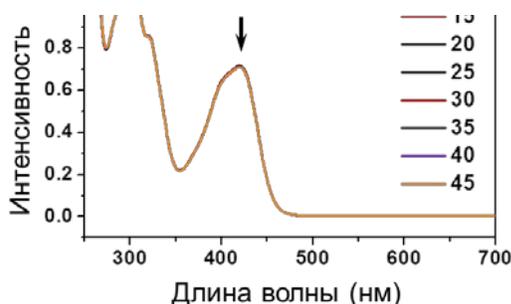
По аналогии с композиционными наночастицами, включающих комплекс ибупрофена с серебром в легированном азотом и серой кислородсодержащем графене, анализ всех контрольных абсорбционных спектров позволил выявить полосы поглощения на 302–303 нм с плечом на 322 нм и характеристическим пиком на 420 нм, но с меньшими коэффициентами скорости реакции (табл. 3.1).



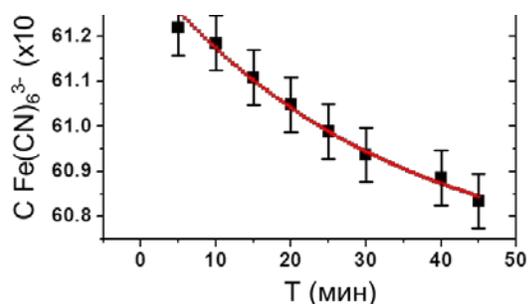
в

г

Рисунок 3.6 – Каталитическое действие наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с серебром или легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с серебром, в реакции переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$: а – абсорбционные спектры 600×10^{-6} л водных растворов этих наночастиц в реакции переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200×10^{-6} л, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200×10^{-6} л 0,1 моль/л) в течение 45 мин реакции; б – график зависимости интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ($C_{\text{окс}} (\times 10^{-4}$ моль/л)) (черные точки) в течение 45 мин реакции с этими наночастицами; в – абсорбционные спектры 600×10^{-6} л водных растворов наночастиц, включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с серебром, в этой реакции; г – график зависимости интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (черные точки) в течение 45 мин реакции с этими наночастицами



а



б

Рисунок 3.7 – Каталитическая реакция переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ в условии катионов серебра (AgNO_3 , 5 ммоль/л): а – абсорбционные спектры 600×10^{-6} л водных растворов AgNO_3 (5 ммоль/л) в реакции переноса электрона между $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200×10^{-6} л, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200×10^{-6} л 0,1 моль/л) в течение 45 мин реакции; б – график зависимости интенсивности аналитического пика на 420 нм от концентрации $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ ($C_{\text{окс}}(\times 10^{-4}$ моль/л)) (черные точки) в течение 45 мин реакции в условии катионов серебра

Таблица 3.1 – Результаты анализа каталитической реакции электронного переноса между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ на поверхности наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с серебром или легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с серебром, или при взаимодействии с катионами серебра

Наночастицы или Ag^+	Уравнение	Коэффициент скорости
Ag^+	$y=60,68+0,68\exp(-x/32,02)$	32,02
«Ag–кГ»	$y=71,28-10,78\exp(-x/-71,80)$	71,80
«Ag–кГ–N,S»	$y=-86,40+148,08\exp(-x/1096,36)$	1096,36

Установлено, что постоянная скорости каталитической реакции переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ на поверхности наночастиц «Ag–кГ–N,S» (~1096,36) в ~15,27 раз больше величины в «Ag–кГ» (~71,80) (табл. 3.1). Это подтверждает

выраженный каталитический эффект кислородсодержащего графена, что обусловлено его легированной азотом и серой структурой, включающей кластеры серебра.

Известно, что при взаимодействии с анионами тиоцианата наноструктуры серебра подвергаются окислению [223], что вызывает образование труднорастворимой соли серебра $\text{AgSCN}(s)$ [224, 225] и высвобождение электрона согласно механизму $\text{Ag} + \text{SCN}^- \leftrightarrow \text{AgSCN} + e^-$. При высокой концентрации тиоцианата, как в нашем случае, $\text{AgSCN}(s)$ может реагировать с дополнительными анионами SCN^- , что приводит к образованию растворимых комплексов роданида серебра высшего порядка $[\text{Ag}(\text{SCN})_y]^{1-y}$. Выщелачивание ионов серебра можно считать незначительным, поскольку изотропное или анизотропное растворение комплексных наноструктур серебра не сопровождается процессами электрохимического окисления.

Подтверждение гипотезы активации ибупрофена в композиционных наночастицах, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен

Достоверность гипотезы активации исходного ибупрофена *per se* в результате ультразвукового (20 кГц) комплексообразования в композиционных наночастицах, включающих комплекс ибупрофена с серебром и легированный азотом и серой кислородсодержащий графен («ибупрофен–Ag–кГ–N,S»), можно подтвердить согласно механизму, представленному на рисунке 3.8. Схематическая иллюстрация показывает принцип активации исходного ибупрофена *per se*, в основу которого заложено образование связи C–O его карбоксильной группы в легированной структуре кислородсодержащего графена с кластерами серебра. Доказано, что несвязанный ибупрофен проявляет в ~42 раза более низкую каталитическую активность в реакции переноса электрона между ионами гексацианоферрата и тиосульфата, в отличие от композиционных наночастиц. Более высокая активность композиционных наночастиц обусловлена впрыскиванием/выброской электронов на поверхности молекулярных кристаллов ибупрофена в наночастицах, включающих серебро и легированный кислородсодержащий графен, и увеличенной электронной плотностью композиционных наночастиц. Установлено, что в композиционных наночастицах происходит образование связи между карбоксильными группами ибупрофена и серебрянно–кластерной легированной структурой упорядоченной углеродной решетки с водородной связью.

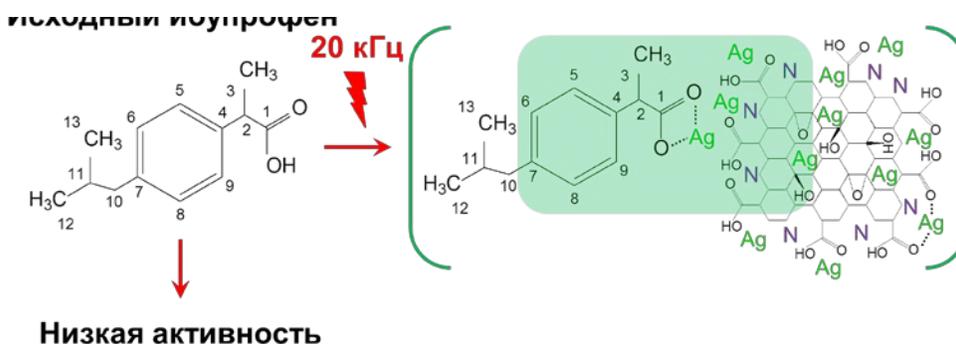


Рисунок 3.8 – Схематическая иллюстрация механизма активации исходного ибупрофена с помощью ультразвукового комплексообразования в наночастицах, включающих легированную азотом и серой структуру кислородсодержащего графена с серебром

Вдобавок, подтверждением действия активизированного ибупрофена в композиционных наночастицах является увеличенная скорость каталитической реакции, опосредованная избытком образования H^+ , что приводит к формированию промежуточных продуктов реакции, таких как $Fe(CN)_5(CNSO_3)^{x-}$ ($x=4$ или 5) и $AgHS_2O_3$, которые непосредственно увеличивают окислительное действие ионов $Fe(CN)_6^{3-}$.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Ультразвуковое комплексообразование производной пропионовой кислоты (ибупрофена) с синтезированной серебряно–графеновой структурой приводит к формированию композиционных наночастиц со средним размером ~ 50 нм.
2. Под действием ультразвука происходит формирование атомной кластерной структуры серебра в комплексе с ибупрофеном в составе композиционных наночастиц, сформированных на основе кислородсодержащего графена.

3. Перенос заряда при окислении тиосульфата ионами гексацианоферрата между фенильной и карбоксильной группами молекул ибупрофена в комплексе с серебром, имеющим связи С–О, происходит с ускорением в 4,5 раза на поверхности наночастиц, состоящих из ибупрофена, связанного с серебром.

4. Скорость переноса заряда при окислении тиосульфата ионами гексацианоферрата на поверхности композиционных наночастиц, включающих азотом и серой легированный кислородсодержащий графен в комплексе с серебром и ибупрофеном, происходит со скоростью, в 42 раза превышающей скорость реакции исходного ибупрофена согласно выявленному механизму впрыскивания/выброски электрона на поверхности отдельных полупроводниковых кристаллов.

5. Каталитическая активность исходного ибупрофена зависит от общей увеличенной электронной плотности композиционных наночастиц. Такое увеличение электронной плотности опосредовано $\pi_{c-c} \rightarrow \pi_{c-c}^*$ электронными переходами в измененном фенильном кольце и $\pi_{py} \rightarrow \pi_{co}^*$ – в молекулах ибупрофена, структурой азотом и серой легированного кислородсодержащего графена, выступающими в качестве доноров электронов, и атомной серебряно–кластерной структурой в комплексе соединения «ферроцианид–ибупрофен».

6. Теоретическое моделирование генерации ионов H^+ на поверхности композиционных наночастиц в опухолевой ткани шейки матки позволило определить, что концентрация ионов H^+ снижается в 12,5 раза быстрее, чем в исходном ибупрофене в диапазоне приложенного электрического потенциала от 0,53 до 0,60 В.

3.2 Скорость изменения напряженности электрического поля на поверхности наночастиц с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты в условии микроволнового облучения

Рассмотрим теоретическое моделирование напряженности электромагнитного поля и распределения плотности потока мощности на поверхности композиционных наночастиц, включающих азотом и серой легированный кислородсодержащий графен с серебром и комплексом производной пропионовой кислоты (ибупрофена).

Физические основы моделирования электромагнитного поля на поверхности сформированных наночастиц в опухоли шейки матки в микроволновом поле

Теоретическое моделирование напряженности электромагнитного поля и распределения плотности потока мощности на поверхности этих композиционных наночастиц основано на уравнении биотепла в опухоли шейки матки под воздействием микроволнового облучения с использованием программы COMSOL Multiphysics. В данной модели рассчитано распределение поля электромагнитного излучения в зависимости от удельной электропроводности сформированных наночастиц со следующим составом:

- 1) комплексом ибупрофена с серебром;
- 2) кислородсодержащим графеном, легированного азотом и серой, с серебром и комплексом ибупрофена;
- 3) исходным ибупрофеном *per se*

под действием микроволнового поля в диапазоне частот от 0,1 до 1 ГГц. Эта модель относится к области микроволновой химиотерапии онкологических заболеваний и позволяет рассчитать электромагнитное поле, создаваемое наночастицами, в сочетании с уравнением биотепла ткани шейки матки. В модели рассматривается селективное облучение глубоко расположенной шейки матки в условиях снижения повреждения окружающих здоровых тканей путем введения в опухоль тонкой микроволновой коаксиальной щелевой антенны [109]. Проникающие микроволны нагревают опухоль изнутри, образуя коагулированную область, в которой раковые клетки могут быть уничтожены.

Задача частотной области в этой модели была сформулирована в предположении неизвестной комплексной азимутальной компоненты электромагнитного поля. Внутреннее пространство металлических компонентов в наночастицах не

моделировалось. Вместо этого в математическом моделировании были вычислены граничные условия, при которых тангенциальная составляющая электрического поля равна нулю. Предполагалось, что гармонические по времени электромагнитные поля имеют комплексные амплитуды, описываемые следующими уравнениями:

$$E = e_r \frac{C}{r} e^{j(\omega t - kz)}; \quad (3.7)$$

$$H = e_\phi \frac{C}{rZ} e^{j(\omega t - kz)}, \quad (3.8)$$

где E и H – напряженность электрического ($\text{кг}\cdot\text{м}\cdot(\text{с}^3\cdot\text{А})^{-1}$) и магнитного ($\text{Н}\cdot\text{с}\cdot(\text{См}\cdot\text{м})^{-1}$) полей; C – удельная теплоемкость ($\text{Дж}\cdot(\text{кг}\cdot\text{К})^{-1}$); r, ϕ, z – цилиндрические координаты с центром вдоль коаксиальной оси; Z – волновое сопротивление в диэлектрической части наночастиц; r – радиус наночастиц, ω – угловая частота и k – константа распространения ($2\pi/\lambda$, λ – длина волны в нм).

Было применено следующее волновое уравнение:

$$\nabla \left(\left(\epsilon_r - \frac{j\sigma}{\omega\epsilon_0} \right)^{-1} \nabla \times H_\phi \right) - \mu_r \kappa_0^2 H_\phi = 0, \quad (3.9)$$

где ϵ_r – относительная диэлектрическая проницаемость (комплексная диэлектрическая проницаемость); ϵ_0 – абсолютная диэлектрическая проницаемость ($\text{с}^4\cdot\text{А}^2\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{м}^{-3}$); σ – удельная электропроводность ($\text{См}\cdot\text{м}^{-1}$); μ_r – относительная магнитная проницаемость; κ_0 – теплопроводность при давлении в 1 бар $10^5 \text{ Н}\cdot\text{м}^{-2}$ ($\text{Вт}\cdot(\text{м}\cdot\text{К})^{-1}$) наночастиц и ткани шейки матки.

Граничные условия для металлических поверхностей антенны были следующими:

$$n \times E = 0. \quad (3.10)$$

Точка питания была определена при граничном условии порта с уровнем мощности, равным 10 Вт. В модели стационарная задача теплопередачи была рассчитана как

$$\nabla(-\kappa \nabla T) = \rho_{\text{blood}} C_{\text{blood}} \omega_{\text{blood}} (T_{\text{blood}} - T) + Q_{\text{cervix}}, \quad (3.11)$$

где k – теплопроводность шейки матки ($0,53 \text{ Вт} \cdot (\text{м} \cdot ^\circ\text{См})^{-1}$); ρ_{blood} – плотность крови в тканях шейки матки ($1070 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3}$); C_{blood} – удельная теплоемкость крови ($4000 \text{ Дж} \cdot (\text{кг} \cdot \text{К})^{-1}$); ω_{blood} – скорость перфузии крови (с^{-1}); T_{blood} – температура шейки матки ($36 \text{ }^\circ\text{С}$); T – конечная температура нагретой шейки матки, Q_{cervix} – плотность рассеивания мощности в шейке матки ($\text{Вт} \cdot \text{м}^{-3}$), которая считалось равной резистивному теплу, образованному в результате взаимодействия с электромагнитным полем согласно следующему уравнению:

$$Q_{\text{cervix}} = \frac{1}{2} \text{Re}[(\sigma - j\omega\omega\varepsilon) \cdot E^*], \quad (3.12)$$

где σ – удельная электропроводность ($\text{См} \cdot \text{м}^{-1}$); ε – диэлектрическая проницаемость ткани шейки матки в зависимости от частоты микроволнового облучения, определенная с помощью базы данных, доступной из Фонда исследований информационных технологий в обществе (Foundation for Research on Information Technologies in Society, FRITS, Швейцария) (табл. 3.2).

Таблица 3.2 – Величины удельной электропроводности и диэлектрической проницаемости ткани шейки матки в микроволновом поле в диапазоне частот от 1 до 1000 МГц

Частота, МГц	Диэлектрическая проницаемость	Удельная электропроводность, См/м
1	49,60	0,99
2	48,20	1,45
3	46,90	2,11
4	45,70	2,95
5	44,40	3,93
6	43,10	5,03
7	41,70	6,21
8	40,40	7,46
9	39,00	8,74

Продолжение таблицы 3.2

Частота, МГц	Диэлектрическая проницаемость	Удельная электропроводность, См/м
10	180,00	0,63
20	117,00	0,67
30	92,80	0,69
40	80,50	0,71
50	73,40	0,72
60	68,90	0,72
70	65,70	0,73
80	63,40	0,74
90	61,70	0,74
100	60,30	0,74
200	54,40	0,78
300	52,60	0,80
400	51,60	0,82
500	51,00	0,85
600	50,60	0,87
700	50,30	0,90
800	50,00	0,93
900	49,80	0,96
1000	49,60	0,99

В моделировании значения напряженности электрического поля и плотности потока рассеиваемой мощности были рассчитаны с учетом величин удельной электропроводности исходного ибупрофена, наночастиц с комплексом ибупрофена с серебром со средним диаметром ~ 30 нм в диапазоне от 80 до 8×10^{-4} См·м⁻¹ и композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена с серебром со средним диаметром ~ 15 нм в диапазоне от $0,8$ до 8×10^{-5} См·м⁻¹. Значения остальных параметров были следующими: плотность воды 997 кг·м⁻³ и этанола 789 кг·м⁻³, удельная теплоемкость воды 4187 Дж·(кг·К)⁻¹, плотность ткани шейки матки 1105 кг·м⁻³, и ее теплоемкость при постоянном давлении 3676 Дж·(кг·°С).

Результаты расчетов моделирования напряженности электромагнитного поля и распределения плотности потока мощности на поверхности наноматериалов

Данный вид моделирования относится к области микроволновой химиотерапии в условиях создания локальных градиентов повышенной напряженности электрического поля на поверхности композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с легированной азотом и серой структурой и комплексом ибупрофена с серебром, при микроволновом облучении ($0,100$ – 1 ГГц, 10 Вт). Целью данного моделирования является определение условий для изменения напряженности электрического поля E (В/м) и усредненного по времени распределения удельного потока мощности P_{cervix} (Вт/кг) на поверхности сформированных наночастиц внутри опухолевой ткани шейки матки в сравнении с исходным ибупрофеном (рис. 3.9).

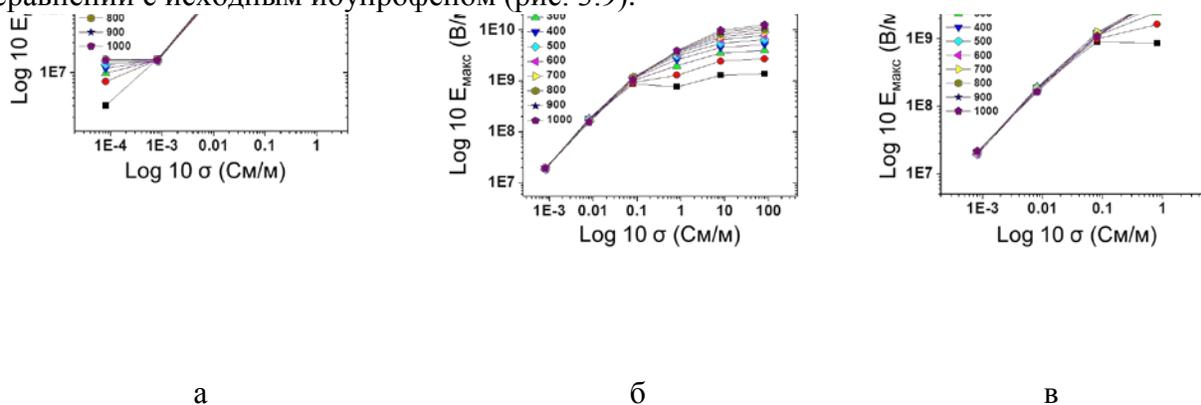


Рисунок 3.9 – График зависимости рассчитанных E_{max} (В/м) от σ в диапазоне от 1×10^{-4} до 1×10^2 См/м при микроволновом облучении в диапазоне $0,1$ – 1 ГГц на поверхности электрода со слоем из наноматериалов внутри опухолевой ткани шейки матки: а – исходный ибупрофен; б – наночастицы ибупрофена с серебром; в – композиционные наночастицы, включающие легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с комплексом ибупрофена с серебром

Итак, на рисунке 3.9 показана общая тенденция нелинейного увеличения рассчитанных максимальных величин напряженности электрического поля на поверхности исходного ибупрофена (рис. 3.9, а), наночастиц с комплексом ибупрофена с серебром (рис. 3.9, б) или композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена с серебром (рис. 3.9, в) согласно их физическим свойствам в условии увеличения удельной электропроводности в исследованном диапазоне от 1×10^{-4} до 1×10^2 См/м при микроволновом облучении. Анализ рассчитанных величин $E_{\text{макс}}$ (В/м) позволил выявить скорость изменения этих величин в зависимости от удельной электропроводности (E , В/м(См·м⁻¹)) под действием микроволнового облучения внутри опухолевой ткани шейки матки с исходным ибупрофеном (рис. 3.10, а), наночастицами ибупрофена с серебром (рис. 3.10, б) и композиционными наночастицами с комплексом ибупрофена с серебром (рис. 3.10, в).

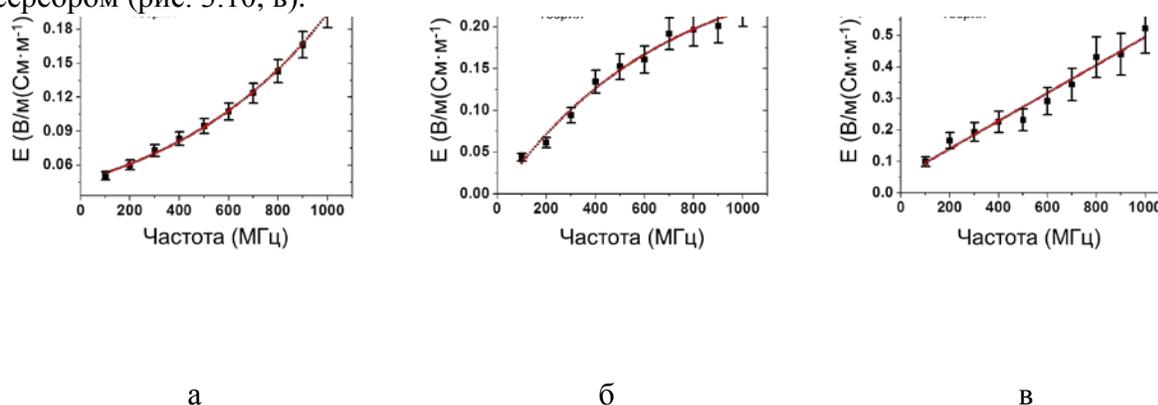


Рисунок 3.10 – График зависимости рассчитанных максимальных величин скорости изменения напряженности электрического поля $E_{\text{макс}}$ (В/м(См·м⁻¹)) от частоты микроволнового излучения в диапазоне 0,100–1 ГГц на поверхности электрода со слоем из наноматериалов внутри опухолевой ткани шейки матки: а – исходный ибупрофен; б – наночастицы ибупрофена с серебром; в – композиционные наночастицы, включающие легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с комплексом ибупрофена с серебром

Установлено, что рассчитанные значения величин скорости максимального изменения напряженности электрического поля в выбранном диапазоне удельной электропроводности от 1×10^{-3} до 1×10^{-1} См/м достигают наибольших значений постоянной скорости в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена с серебром $\sim 1,27 \times 10^8$ согласно уравнению экспоненциального затухания (рис. 3.10, а) и наименьших сравнимых значений в исходном ибупрофене ($\sim 6,68 \times 10^2$) (рис. 3.10, б) и

композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена с серебром ($\sim 6,74 \times 10^2$) (рис. 3.10, в) в таблице 3.3.

Рассчитанные значения изменения усредненного по времени распределения удельного потока мощности P_{cervix} (Вт/кг) в зависимости от удельной электропроводности σ (См·м⁻¹) в выбранном диапазоне от 1×10^{-3} до 1×10^{-1} См/м представлены в таблице 3.4 и на рисунке 3.11. Установлено, что рассчитанные значения величин скорости изменения P_{cervix} в наночастицах с комплексом ибупрофена с серебром достигают $\sim 7,39 \times 10^3$ (рис. 3.11, б), что в $\approx 1,1$ раз меньше значений в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена с серебром ($\sim 6,83 \times 10^2$) (рис. 3.11, в) и в $\approx 2,0$ раза меньше, чем в исходном несвязанном ибупрофене ($\sim 3,63 \times 10^2$) (рис. 3.11, а).

Таблица 3.3 – Результаты теоретического моделирования изменения скорости максимальной величины напряженности электрического поля в зависимости от удельной электропроводности в исходном несвязанном ибупрофене, наночастицах с комплексом ибупрофена с серебром и композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена с серебром под действием микроволнового облучения

Материал	Уравнение	Коэффициент скорости
исходный несвязанный ибупрофен	$y=0,05+3,7 \times 10^{-3} \exp(x_1/678,69)$	678,69
наночастицы с комплексом ибупрофена с серебром	$y=0,28-0,29 \exp(-x_1/673,87)$	673,87
композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена с серебром	$y=5,66 \times 10^4 - 5,66 \times 10^4 \exp(-x_1/1,28 \times 10^8)$	$1,28 \times 10^8$

Доказано, что величина рассчитанного усредненного по времени распределения удельного потока мощности P_{cervix} (Вт/кг) биотепла достигает наибольшей интенсивности на кончике электрода с поверхностным слоем, содержащем сформированные наноматериалы, а их поверхностные зоны рассеяния в прорези уменьшаются в следующем порядке в зависимости от типа наноматериала: от наночастиц с комплексом ибупрофена с серебром к композиционным наночастицам с комплексом ибупрофена с серебром и

исходному ибупрофену, что обусловлено отличительным действием серебра и его связи с ибупрофеном и кислородсодержащем графене (рис. 3.12).

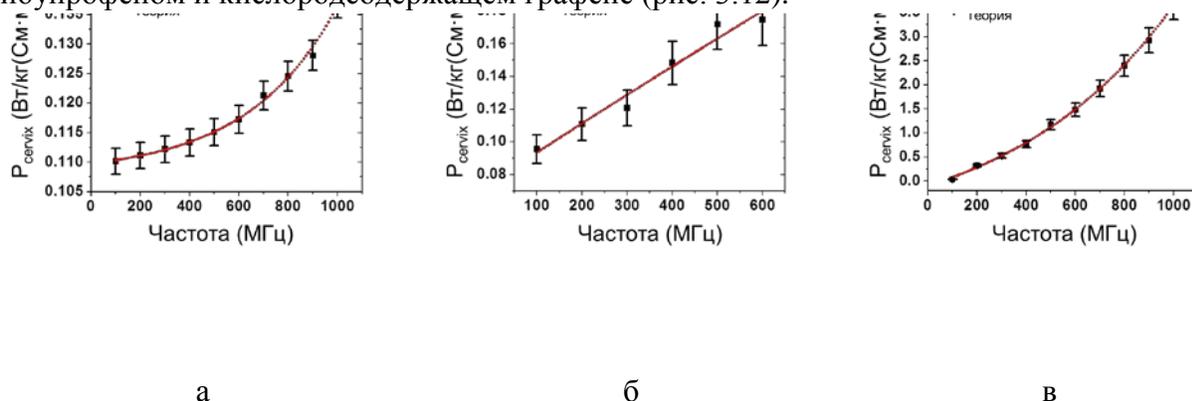


Рисунок 3.11 – График зависимости рассчитанного усредненного по времени распределения удельного потока мощности P_{cervix} (Вт/кг) от удельной электропроводности σ (См·м⁻¹) в выбранном диапазоне от 0,01 до 0,08 См/м от частоты микроволнового облучения в диапазоне 0,100–1 ГГц на поверхности электрода со слоем из наноматериалов внутри опухолевой ткани шейки матки: а – исходный ибупрофен; б – наночастицы ибупрофена с серебром; в – композиционные наночастицы, включающие легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с комплексом ибупрофена с серебром

Важно отметить, что только с поверхностным слоем из композиционных наночастиц, включающих легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с комплексом ибупрофена с серебром, величина профиля рассчитанного усредненного по времени распределения удельного потока мощности P_{cervix} (Вт/кг) биотепла показала периодическое появление локальных изменений поля, в отличие от исходного ибупрофена и наночастиц с комплексом ибупрофена с серебром. Для объяснения выявленного периодического изменения величины P_{cervix} рассмотрим взаимодействие микроволнового излучения с материалом.

В общем, микроволновая энергия доставляется непосредственно к материалам посредством молекулярного взаимодействия с электромагнитным полем. В отличие от теплопередачи, при которой энергия передается за счет температурных градиентов, при микроволновом нагреве электромагнитное излучение переходит в тепловое с преобразованием энергии. Передача энергии не зависит от диффузии тепла от поверхностей и приводит к быстрому и равномерному нагреву материала, тем самым сокращая время обработки и повышая общее качество микроволновой технологии. Перенос энергии на молекулярном уровне может привести к избирательному нагреву материала, и этот эффект более выражен, если материал состоит из различных

компонентов, имеющих разные диэлектрические свойства, поскольку микроволны избирательно соединяются с материалом, имеющим более высокие величины рассеивания. Таким образом, микроволны могут инициировать химические реакции в материале благодаря избирательному нагреву его элементов, включая протекание нетепловых явлений. Вдобавок, неоднородность внутри электромагнитного поля может привести к неравномерному нагреву материала, что вызовет физические и структурные преобразования, влияющие на диэлектрические свойства материала.

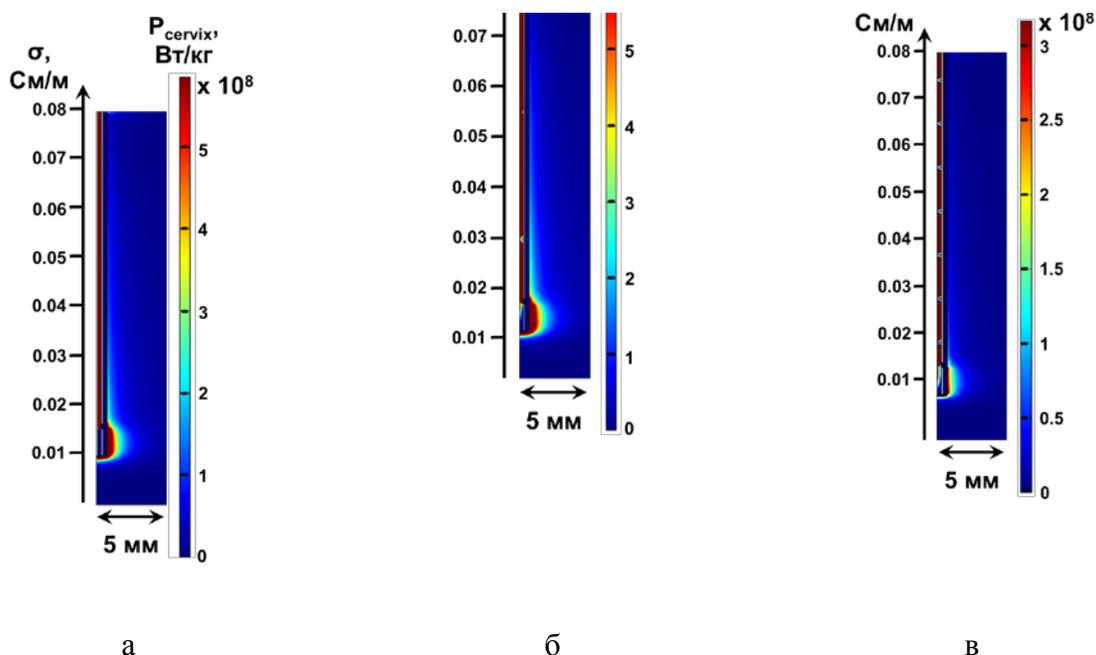


Рисунок 3.12 – График зависимости изменения величины рассчитанного усредненного по времени распределения удельного потока мощности P_{cervix} (Вт/кг) биотепла на кончике электрода и поверхностных зонах рассеяния в прорези от удельной электропроводности σ в диапазоне от 0,01 до 0,08 См/м с поверхностным слоем из сформированных наноматериалов: а – исходный ибупрофен; б – наночастицы ибупрофена с серебром; в – композиционные наночастицы, включающие легированный азотом и серой кислородсодержащий графен с комплексом ибупрофена с серебром

С точки зрения физики, микроволны взаимодействуют с молекулярными диполями, вызывая их вращение, при этом энергия рассеивается в виде тепла от внутреннего сопротивления вращению. В связи с этим молекулярные диполи материалов могут быть образованы электронной поляризацией, атомной поляризацией, ионной проводимостью, дипольной (ориентационной) поляризацией и механизмами поляризации Максвелла–Вагнера, тем самым способствуя взаимодействию материала с

микроволновым излучением. Среди этих видов дипольная поляризация и поляризация Максвелла–Вагнера (накопление заряда на границе раздела материалов) являются наиболее важными механизмами передачи энергии на молекулярном уровне. Поляризация в материале возникает в результате движения связанного заряда и не зависит от свободных зарядов. Поляризация электрического заряда, при которой поступательное движение ограничено, или поляризация молекул, при которой ограничено вращательное движение, приводит к возникновению продолжительности релаксации между электрическим полем и поляризацией, что обусловлено рассеянием энергии в виде тепла внутри материала. Процесс такой релаксации аналогичен релаксации, происходящей в электрических цепях, состоящих из резисторов и конденсаторов. Время релаксации прямо пропорционально величине сопротивления, умноженной на величину емкости материала.

Установлено, что серебро обладает высокой электропроводностью, низкой емкостью и высоким коэффициентом диэлектрических потерь. Из этого следует, что глубина проникновения микроволн в серебре невелика. Поэтому серебро можно рассматривать как отражатель микроволн, что приводит к очень небольшому поглощению энергии, то есть к прозрачности для микроволнового излучения. Однако микроволны, действующие на наночастицы, могут возбуждать химические реакции за счет включения в материал функциональных групп, поглощающих микроволновое излучение. Это может повысить скорость нагревания и привести к значительному увеличению скорости реакции. В наночастицах с комплексом ибупрофена и серебра такие поглощающие функциональные группы могут быть обеспечены связанными молекулами ибупрофена, которые имеют кислородсодержащие химические связи, такие как C–O и C=O, действующие как доноры и акцепторы электронов между атомами углерода и кислорода, тем самым индуцируя электрическую дипольную поляризацию.

В случае композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена и серебром кислородсодержащий графен может способствовать модуляции импеданса и быстрому переходу энергии из смежных состояний на уровень Ферми, при этом вызывая поляризацию и электронную дипольную релаксацию групп. В итоге кислородсодержащий графен, как один из структурных компонентов композиционных наночастиц, может улучшить проникновение и поглощение электромагнитных волн в таких частицах, размещенных внутри опухолевой ткани. Исследователями было показано, что кислородсодержащий графен может эффективно поглощать микроволновое излучение по механизму диэлектрических потерь [111]. К тому же, кислородсодержащий графен может обеспечивать локализованные состояния вблизи уровня Ферми в результате дефектов решетки, образовавшихся в процессе восстановления после получения усовершенствованным методом Хаммерса. Предположительно, в композиционных

наночастицах могут образовываться дополнительные дефекты, поскольку концентрация атомов С ниже на ~5 ат.%, чем в наночастицах, сформированных на основе азотом и серой легированной структуры кислородсодержащего графена. В силу этого в композиционных наночастицах происходит увеличение поглощения микроволн.

Таким образом, периодическое появление локальных изменений поля может означать:

1) усиление микроволнового поглощения в участках легированной структуры кислородсодержащего графена в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена;

2) его прозрачность на участках с серебром.

Такое периодическое усиление локального поля может инициировать химические реакции с участием ибупрофена и легированной структуры кислородсодержащего графена через связи С–С, С–О и С=О и механизмы передачи энергии, в то время как серебро может способствовать локальному увеличению тепла близлежащих биомолекул и способствовать окислительно–восстановительным реакциям с участием формирования активных форм кислорода. Вдобавок, усиленное микроволновое поглощение в зонах легированной структуры кислородсодержащего графена с комплексом ибупрофена также может вызывать локальный переход молекул ибупрофена из кристаллического состояния в аморфное, тем самым улучшая растворение ибупрофена и его взаимодействие с биомолекулами в тканях.

Оценка цитотоксичности наночастиц с серебром в актуальной противоопухолевой терапии

Установлено, что цитотоксичность наночастиц серебра опосредована высвобождением катионов Ag^+ на поверхности материала и зависит от физико–химических свойств наночастиц и их окружающей среды. В соответствии с этим, высвобождение катионов Ag^+ в наночастицах серебра с большой площадью поверхности происходит с меньшей скоростью, чем в маленьких наночастицах. У маленьких наночастиц отношение площади поверхности к их объему больше, чем в больших наночастицах, что приводит к увеличенной биосовместимости серебра в биологической среде. Кроме того, выщелачивающая способность катионов Ag^+ зависит от формы и типа лиганда на поверхности серебряных наночастиц и их концентрации в коллоидном растворе. В частности, показано, что скорость высвобождения катионов Ag^+ связана с наличием доступа к хлору, тиолам, сере и кислороду. Высвобождению катионов Ag^+ из наночастиц также сильно способствует кислая среда раковых клеток.

Выявлено, что наночастицы серебра проявляют цитотоксичность *in vitro* в отношении различных раковых клеток посредством проявления различных эффектов. В частности, наночастицы серебра вызывают сокращение клеток и небольшое их расширение, проявляют ограниченный характер распространения, что приводит к гибели альвеолярных эпителиальных клеток (A549) дозозависимым образом [112]. Обнаружено, что наночастицы серебра со средним размером 20 нм могут приводить к повреждению ДНК и сверхэкспрессии металлотионеинов в клетках A549. Сферические наночастицы серебра со средним размером ~20 нм могут вызывать дозозависимое снижение жизнеспособности клеток HeLa и вызывать повреждение клеточных мембран. После введения в раковые клетки наночастицы серебра могут способствовать развитию апоптотических путей с образованием активных форм кислорода, изменениям мембранного потенциала митохондрий, повреждению ДНК и остановке клеточного цикла вследствие активации каспазы.

Экспериментально доказано, что механизм цитотоксичности, обусловленный действием наночастиц серебра, может быть связан с сигнальным путем апоптоза, запускаемым каспазой-3. При концентрации катионов $Ag^+ \geq 5$ мкг/мл раковые клетки HeLa погибают в течение нескольких часов из-за нарушения проницаемости мембран внеклеточными катионами Ag^+ , взаимодействующими с сульфгидрильными группами белков клеточных мембран. Этот механизм не зависит от внутриклеточного накопления катионов Ag^+ , в отличие от наночастиц серебра. Также было продемонстрировано, что цитотоксичность наночастиц серебра может быть обращена вспять при контакте с витамином C, но механизм еще не до конца понятен. Важно отметить, что наночастицы серебра являются более токсичными для раковых клеток, чем для нормальных здоровых клеток, что представляет собой ценность для разработки противораковых лекарств. Однако основной механизм цитотоксичности наночастиц серебра в раковых клетках до настоящего времени пока не изучен. Вероятно, цитотоксичность наночастиц серебра в раковых клетках может быть вызвана образованием избытка внутриклеточных катионов Ag^+ , стимулирующих повышенное формирование активных форм кислорода в процессе клеточного метаболизма кислорода.

Исследования *in vivo* биораспределения и цитотоксичности наночастиц серебра на крысах и мышах показали, что эти наночастицы можно ввести ингаляционно, перорально или инъекционно. Установлено, что после *in vivo* введения наночастицы попадают в кровь, что впоследствии вызывает токсические эффекты в легких, печени, почках, желудочно-кишечном тракте и мозге. До настоящего времени накоплено мало данных о токсикокинетических свойствах, метаболизме и клиренсе наночастиц серебра. Поэтому до сих пор не достигнуто полное понимание того, в каком состоянии происходит элиминация

наночастиц серебра из тканей: в ионном или атомарном состоянии. В результате оценка риска воздействия наночастиц серебра на человека и окружающую среду еще не определена.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Применительно к микроволновой химиотерапии опухолевой ткани шейки матки рассчитанные максимальные величины напряженности электрического поля на поверхности композиционных наночастиц претерпевают изменения в $\sim 10^5$ раз выше, чем в исходном ибупрофене или наночастицах, состоящих из комплексов ибупрофена с серебром, в микроволновом диапазоне 0,100–1 ГГц.

2. Периодическое появление локальных изменений электромагнитного поля на поверхности композиционных наночастиц может означать: а) усиление микроволнового поглощения в участках легированной структуры кислородсодержащего графена в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена и б) его прозрачность на участках с серебром.

3. Периодическое усиление локального электромагнитного поля может инициировать химические реакции с участием ибупрофена и легированной структуры кислородсодержащего графена через связи С–С, С–О и С=О и механизмы передачи энергии, в то время как серебро способствует локальному увеличению тепла близлежащих биомолекул и окислительно–восстановительным реакциям с образованием активных форм кислорода.

4. Усиленное микроволновое поглощение в зонах легированной структуры кислородсодержащего графена с комплексом ибупрофена может вызывать локальный переход молекул ибупрофена из кристаллического состояния в аморфное, тем самым улучшая растворение ибупрофена и его взаимодействие с биомолекулами в тканях.

3.3 Распределение плотности электрического тока на поверхности композиционных наночастиц, содержащих рутений, платину или ванадий и комплексы производных пропионовой или индолуксусной кислот

Физическая модель для расчета распределения плотности электрического тока на поверхности сформированных наноматериалов

Распределение плотности электрического тока f (A/m^2) на поверхности наночастиц со средним размером 15 нм, сформированных на основе металлографеновой структуры, включающей кислородсодержащий графен с рутением, платиной или ванадием в комплексе с ибупрофеном, индометацином или напроксеном, было рассчитано с помощью программного инструмента COMSOL Multiphysics. В моделировании были изучены свойства следующих наноматериалов:

1) наночастиц, содержащих комплекс рутения с одним из лекарственных лигандов (ибупрофеном, индометацином или напроксеном), или включающих кислородсодержащий графен с рутением и один из указанных органических соединений;

2) наночастиц, содержащих комплекс платины с одним из лекарственных лигандов (ибупрофеном, индометацином или напроксеном), или включающих кислородсодержащий графен с платиной и один из указанных органических соединений;

3) наночастиц, содержащих комплекс ванадия с одним из лекарственных лигандов (ибупрофеном, индометацином или напроксеном), или включающих кислородсодержащий графен с ванадием и один из указанных органических соединений;

4) наночастиц на основе одного из металлов (рутения, платины или ванадия);

5) наночастиц на основе кислородсодержащего графена с рутением, платиной или ванадием.

В теоретическом расчете было учтено фундаментальное уравнение проводимости тока и сохранения заряда (уравнение 3.13) на поверхности наночастиц:

$$\Delta \cdot (-\sigma \Delta V) = 0, \quad (3.13)$$

где σ – удельная электропроводность (Cm/m), V – электрический потенциал (V).

В моделировании использовали следующие справочные значения удельной электропроводности металлов: $\sigma(Ru) = 1,4 \times 10^7$ Cm/m , $\sigma(Pt) = 9,4 \times 10^6$ Cm/m и $\sigma(V) = 5,0 \times 10^6$ Cm/m . Величину σ кислородсодержащего графена определили по отношению

интенсивностей полос D и G (Инт D/Инт G), зарегистрированных на спектрах комбинационного рассеяния света. Величина Инт D/Инт G синтезированного кислородсодержащего графена составила $\sim 1,08$, что соответствует $\sigma = 30 \text{ См/см}$ [226]. Значения удельной электропроводности исходных производных пропионовой или индолуксусной кислот определили, руководствуясь экспериментальными данными, полученными в микроэмульсиях [227–231]. В моделировании учли величину электрического напряжения U (В) равную $\sim 0,53 \text{ В}$, что соответствует образованию гидроксильных радикалов в окислительном процессе Фентона. Распределение потенциала рассчитали по поверхности наночастиц в диапазоне от $0,56$ до $0,60 \text{ В}$ и добавлении потока электрического поля тока. Вычисление локальной величины плотности электрического тока f (А/м^2) провели с помощью уравнения проводимости тока (уравнение 3.14) с учетом коэффициента формы граничного интерфейса и диффузии:

$$c = \sigma \cdot d, \quad (3.14)$$

где d – толщина электрохимического слоя поверхности (нм).

В моделировании учитывали наночастицы со сферической структурой, симметрия которой позволяет моделировать одно поперечное сечение на плоскости «yz». В уравнении 3.15 входные параметры для такого моделирования были следующие:

- 1) начальная производная потенциала по времени $\delta V/\delta t = 0,01 \text{ В/с}$;
- 2) коэффициент сохранения конвекции потока α с $x = 1, y = 1$ и $z = 1$;
- 3) коэффициент конвекции β с $x = 1, y = 1$ и $z = 1$;
- 4) источник постоянного потока γ (А/м) с $x = 1, y = 1$ и $z = 1$:

$$e_a \frac{\partial^2 V}{\partial t^2} + d_a \frac{\partial V}{\partial t} + \Delta \cdot (-c \Delta \cdot V - \alpha V + \gamma) + \beta \cdot \Delta V + \alpha V = f, \quad (3.15)$$

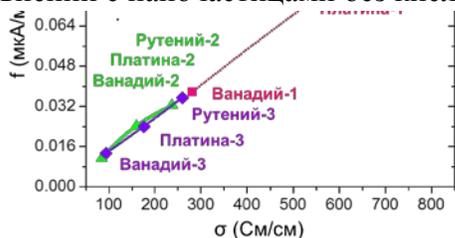
где e_a – коэффициент массы, приравненный к нулю; d_a – коэффициент затухания ($\Phi/\text{м}^2$), приравненный к 1, и f – искомая величина плотности электрического тока (А/м^2).

Зависимость рассчитанной плотности электрического тока f на поверхности сформированных наноматериалов от их удельной электропроводности σ

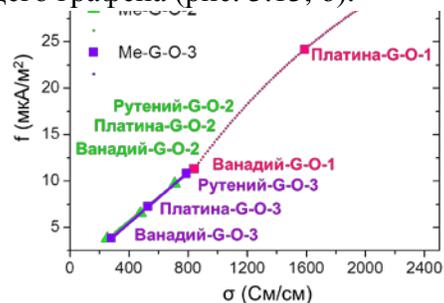
В результате проведенного теоретического расчета установлена прямо пропорциональная зависимость рассчитанной плотности электрического тока f от удельной электропроводности наночастиц, включающих рутений, платину или ванадий с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена без или на основе

кислородсодержащего графена, в условии приложенного потенциала $\sim 0,53$ В, как показано на рисунке 3.13. Установлено, что комплексы производных пропионовой или индолуксусной кислот с рутением имеют наибольшую величину плотности электрического тока, а с ванадием – наименьшую (рис. 3.13, а). В этих условиях выявлена прямо пропорциональная зависимость увеличения плотности электрического тока в каждом металлокомплексе лекарственных лигандов от ванадия до рутения. Согласно этому скорость такого увеличения тока можно контролировать, варьируя тип лекарственного лиганда. В результате, скорость роста плотности электрического тока с металлокомплексом напроксена имеет наибольшее значение ($\sim 3,23 \times 10^5$), а с ибупрофеном – наименьшее ($\sim 1,56 \times 10^4$) в сравнении с величиной индометацина ($\sim 1,66 \times 10^5$).

Установлена аналогия зависимости увеличения рассчитанной плотности электрического тока f на поверхности композиционных наночастиц, включающих рутений, платину или ванадий с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена на основе кислородсодержащего графена, от типа металла и лекарственного комплекса, в сравнении с наночастицами без кислородсодержащего графена (рис. 3.13, б).

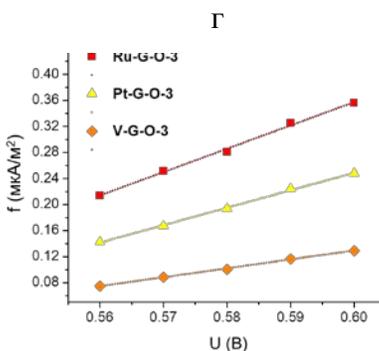
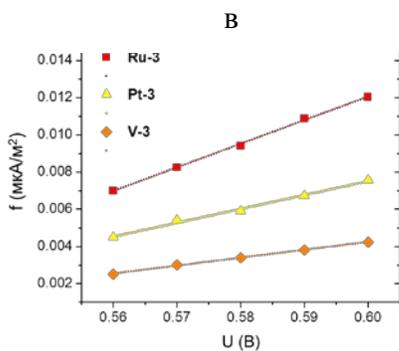
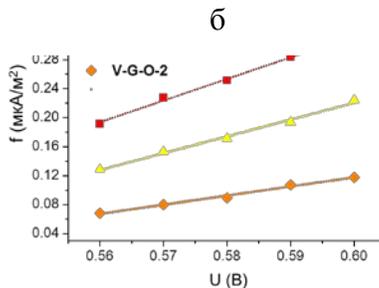
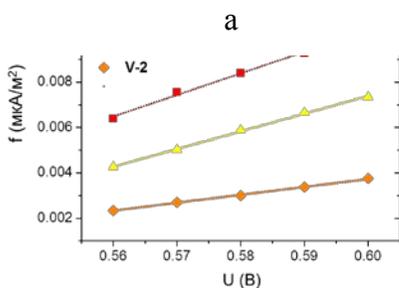
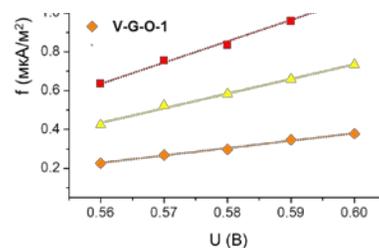
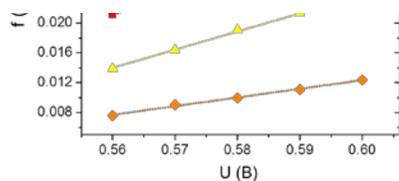


а



б

Рисунок 3.13 – Графики зависимости рассчитанной плотности электрического тока f в условии приложенного потенциала $\sim 0,53$ В от удельной электропроводности σ наночастиц, включающих рутений, платину или ванадий с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена без или на основе кислородсодержащего графена: а – наночастицы, содержащие один из металлов (Me: рутений, платину или ванадий) и комплекс ибупрофена (1), индометацина (2) или напроксена (3); б – композиционные наночастицы, включающие кислородсодержащий графен (G–O) с одним из металлов (Me: рутений, платину или ванадий) и комплекс ибупрофена (1), индометацина (2) или напроксена (3)



д

е

Рисунок 3.14 – Графики зависимости рассчитанной f в условии приложенного потенциала в диапазоне от 0,56 до 0,60 В от σ наноматериалов: а, в, д – наночастицы с комплексом ибупрофена (1), индометацина (2) или напроксена (3) и одним из металлов (Me: рутением Ru, платиной Pt или ванадием V); б, г, е – композиционные наночастицы, включающие кислородсодержащий графен (G–O), один из лекарственных комплексов и металлов (Me: Ru, Pt или V)

Ввиду этого, рост величины f происходит на четыре порядка быстрее на поверхности композиционных металлографеновых наночастиц в комплексе с ибупрофеном ($\sim 1,54 \times 10^8$) и на восемь порядков – с индометацином ($\sim 1,37 \times 10^{13}$) и напроксеном ($\sim 1,30 \times 10^{13}$) (рис. 3.14). Представленные результаты расчета прямолинейного увеличения величины плотности электрического тока f при увеличении приложенного потенциала от 0,56 до 0,60 В соответствуют смещению пика от гидроксильных радикалов в окислительном процессе Фентона. Результаты проведенного анализа скорости роста рассчитанных величин f в зависимости от типа сформированных наночастиц в этом диапазоне приложенного потенциала приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Скорости роста рассчитанных величин f в зависимости от типа сформированных наночастиц, включающих лекарственные комплексы с одним из металлов (рутений, платина или ванадий) без или с кислородсодержащим графеном, в диапазоне приложенного потенциала от 0,56 до 0,60 В

Наночастицы с комплексом ибупрофена (1)			
Рутений–1	$3,62 \times 10^{-7}$	Рутений–G–O–1	$1,10 \times 10^{-3}$
Платина–1	$2,43 \times 10^{-7}$	Платина–G–O–1	$7,53 \times 10^{-4}$
Ванадий–1	$1,16 \times 10^{-7}$	Ванадий–G–O–1	$3,80 \times 10^{-4}$
Наночастицы с комплексом индометацина (2)			
Рутений–2	$9,50 \times 10^{-8}$	Рутений–G–O–2	$2,98 \times 10^{-4}$
Платина–2	$7,79 \times 10^{-8}$	Платина–G–O–2	$2,32 \times 10^{-4}$
Ванадий–2	$3,48 \times 10^{-8}$	Ванадий–G–O–2	$1,26 \times 10^{-4}$
Наночастицы с комплексом напроксена (3)			
Рутений–3	$1,27 \times 10^{-7}$	Рутений–G–O–3	$3,59 \times 10^{-4}$
Платина–3	$7,45 \times 10^{-8}$	Платина–G–O–3	$2,68 \times 10^{-4}$
Ванадий–3	$4,25 \times 10^{-8}$	Ванадий–G–O–3	$1,37 \times 10^{-4}$

Установлено, что скорость роста величины f в металлографеновых наночастицах с комплексом ибупрофена (1) имеет наибольшее значение с рутением и наименьшее – с ванадием, в отличие от наночастиц с комплексом ибупрофена без кислородсодержащего графена (рис. 3.14, а, б и табл. 3.4). В этих условиях, значения скорости роста величины f в металлографеновых наночастицах с комплексом ибупрофена в $\sim 0,3 \times 10^4$ раза выше с рутением, $\sim 3,1 \times 10^3$ с платиной и $\sim 3,3 \times 10^3$ с ванадием по сравнению с наночастицами без кислородсодержащего графена (рис. 3.14, а, б). По аналогии была определена прямолинейная зависимость роста величины f в металлографеновых наночастицах с комплексом индометацина (рис. 3.14, в, г), где рассчитанная скорость роста величины f в $\sim 0,3 \times 10^4$ раза выше значения с рутением и платиной, и в $\sim 0,4 \times 10^4$ с ванадием (табл. 3.4). Согласно этому были определены значения скорости величины f в металлографеновых наночастицах с комплексом напроксена, увеличение которых составило в $\sim 2,8 \times 10^3$ раза с рутением, $\sim 0,4 \times 10^4$ с платиной и $\sim 0,3 \times 10^4$ с ванадием (рис. 3.14, д, е и табл. 3.4).

Для сравнения, в моделировании рассчитали также значения величины f в наночастицах, сформированных на основе только рутения, платины или ванадия, и также только исходного ибупрофена, индометацина или напроксена. Результаты такого моделирования показали, что величина f в наночастицах рутения имеет наибольшее значение $\sim 1,87 \times 10^{-6}$ А/м², в наночастицах платины $\sim 1,26 \times 10^{-6}$ А/м² и в наночастицах ванадия наименьшее $\sim 7,08 \times 10^{-6}$ А/м². Наночастицы с исходными лекарственными соединениями имеют следующие значения величины f (А/м²): с ибупрофеном $\sim 8,51 \times 10^{-16}$, индометацином $\sim 2,57 \times 10^{-16}$ и напроксеном $\sim 2,50 \times 10^{-16}$.

На основании полученных результатов моделирования можно сделать вывод о том, что электрокинетическую активность композиционных металлографеновых наночастиц с лекарственными лигандами (~ 15 нм) можно увеличить при комплексообразовании с рутением и уменьшить – с ванадием.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Рассчитанная плотность электрического тока f прямо пропорционально зависит от электропроводности наночастиц, включающих рутений, платину или ванадий с комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена без или на основе кислородсодержащего графена, в условии приложенного потенциала $\sim 0,53$ В.

2. Комплексы производных пропионовой или индолуксусной кислот с рутением имеют наибольшую величину плотности электрического тока, а с ванадием – наименьшую.

3.4 Свойства электрического поля на поверхности наночастиц с платиной и комплексом производной пропионовой кислоты

Свойства электрического поля – потенциал и локальный ток – были изучены на поверхности композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с рутением и комплексом ибупрофена, со средним диаметром 15 нм. 3D моделирование основано на использовании модели «диффузионной оболочки» программного инструмента COMSOL Multiphysics для расчета распределения электрического потенциала и локального тока с учетом фундаментального уравнения электропроводности тока и сохранения заряда; коэффициента формы граничного интерфейса и диффузии сферы; удельной электропроводности платины $\sigma_1=9,43 \times 10^6$ См/м, кислородсодержащего графена $\sigma_2=30,00$ См/см, ибупрофена $\sigma_3=56,10 \times 10^{-4}$ См/см, наночастиц на основе кислородсодержащего графена с платиной $\sigma_4=28,29 \times 10^9$ См/м и композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с платиной и комплексом ибупрофена $\sigma_5=2,75 \times 10^8$ См/м; с учетом потенциала 0,53 В и развертки 0,01 В/с (рис. 3.15–3.17).

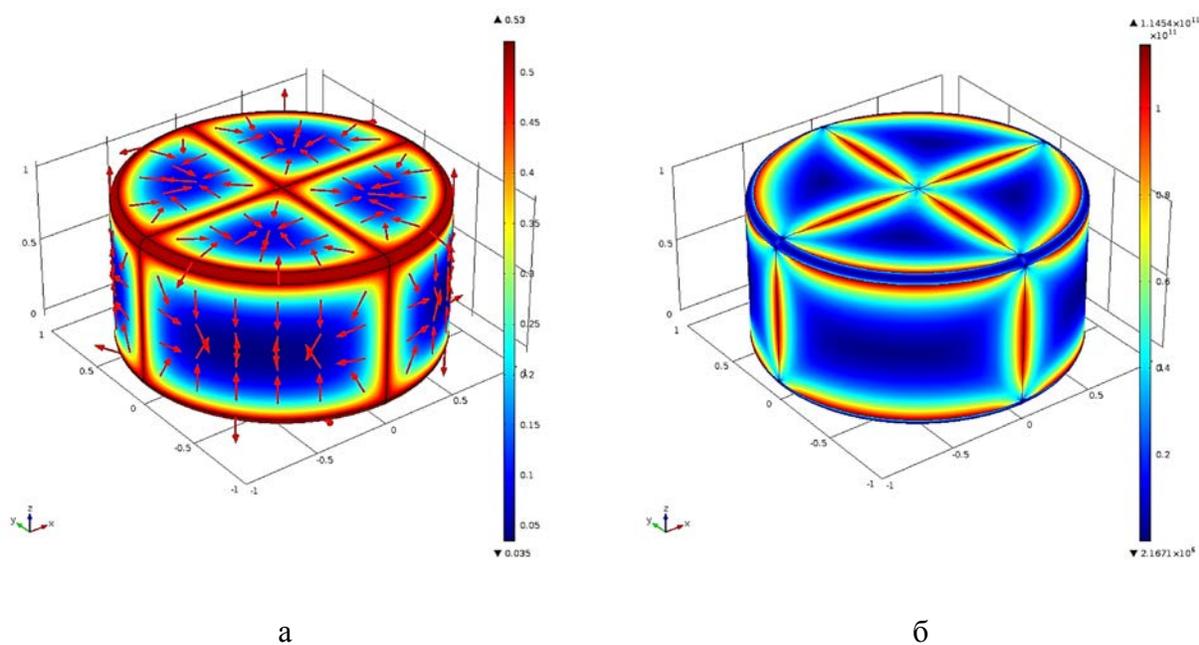


Рисунок 3.15 – Рассчитанная 3D модель электрического потенциала и локального потока электрического тока на поверхности наночастиц, сформированных на основе кислородсодержащего графена с платиной, со средним диаметром 15 нм: а – распределение потенциала в сечении поверхности с обозначенным стрелками направлением локального тока; б – плотность потока электрического тока

В итоге, рассчитанная 3D модель электрического потенциала и локального тока на наночастицах показана на рисунках 3.15–3.17, где слева представлено распределение потенциала в сечении поверхности и стрелками обозначено направление локального тока, а справа – плотность потока этого тока.

Установлено, что наибольшие значения величин плотности тока достигаются на поверхности наночастиц на основе кислородсодержащего графена с платиной (от $2,1671 \times 10^6$ до $1,1454 \times 10^{11}$ А/м²) (рис. 3.15, а, б), а наименьшие – с исходным ибупрофеном (от $8,2771 \times 10^{-9}$ до $2,4423$ А/м²) (рис. 3.17, а, б). Результаты анализа моделирования показали, что комплексообразование ибупрофена в наночастицах размером 15 нм на основе кислородсодержащего графена с платиной приводит к увеличению поверхностной плотности тока ибупрофена от 2,6807 до $2,5911 \times 10^{10}$ А/м² (рис. 3.16, а, б). Для сравнения в таблице 3.5 представлены результаты анализа моделирования в наночастицах диаметром 1 или 50 нм.

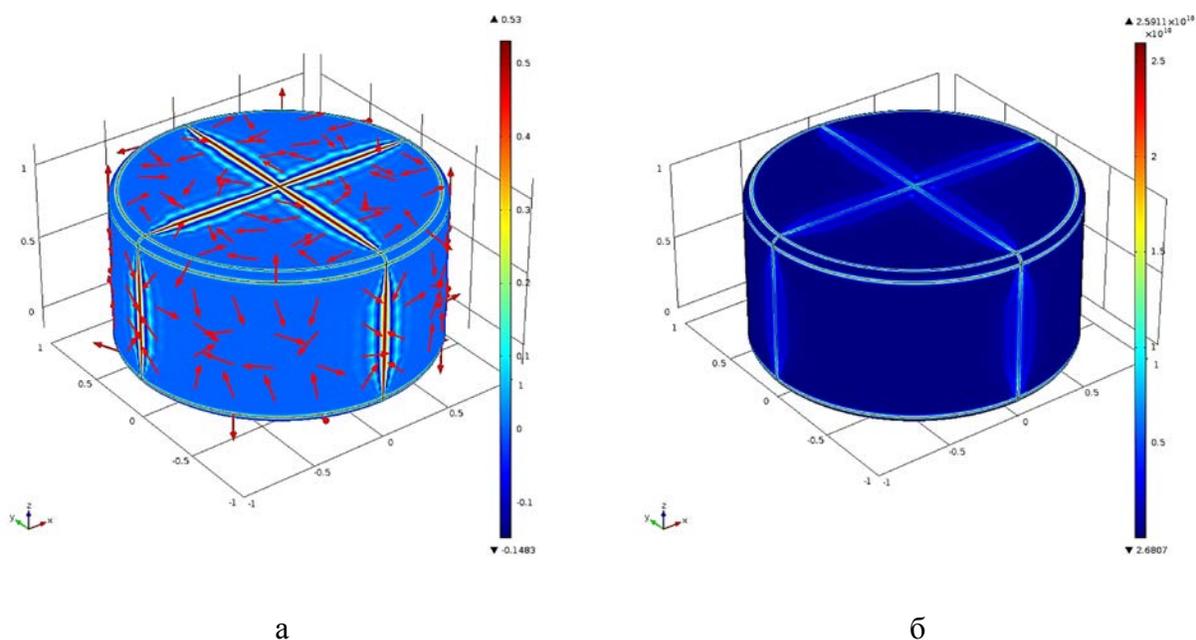


Рисунок 3.16 – Рассчитанная 3D модель электрического потенциала и локального потока электрического тока на поверхности композиционных наночастиц, сформированных на основе кислородсодержащего графена с платиной и комплексом ибупрофена, со средним диаметром 15 нм: а – распределение потенциала в сечении поверхности с обозначенным стрелками направлением локального тока; б – плотность потока электрического тока

Таблица 3.5 – Результаты 3D моделирования плотности электрического тока на поверхности наночастиц, состоящих из платины, ибупрофена или комплекса ибупрофена с платиной в сравнении с композиционными наночастицами на основе кислородсодержащего графена с платиной и комплексом ибупрофена с диаметром 1 или 50 нм

Диаметр, нм	Платина	Ибупрофен	Ибупрофен–платина	Ибупрофен–кислородсодержащий графен–платина
1	$1,4318 \times 10^{-6}$	$8,5182 \times 10^{-16}$	$7,2263 \times 10^{-9}$	$2,2625 \times 10^{-5}$
50	$1,2881 \times 10^{-6}$	$8,3429 \times 10^{-16}$	$7,2263 \times 10^{-9}$	$2,1739 \times 10^{-5}$

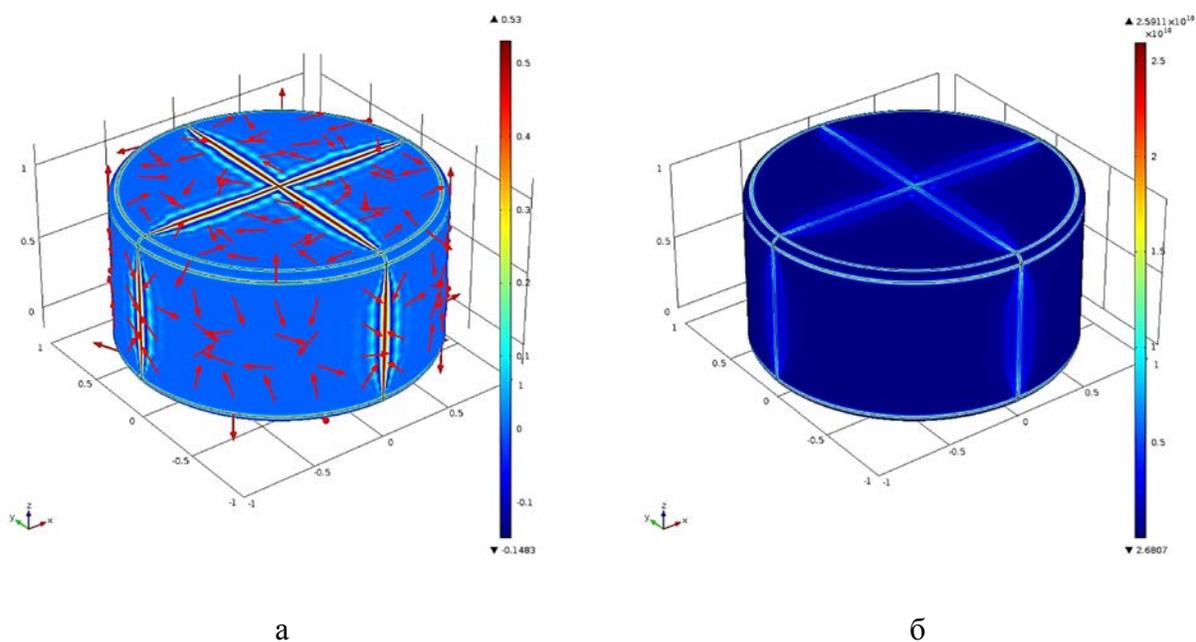


Рисунок 3.17 – Рассчитанная 3D модель электрического потенциала и локального потока электрического тока на поверхности наночастиц исходного ибупрофена со средним диаметром 15 нм: а – распределение потенциала в сечении поверхности с обозначенными стрелками направлением локального тока; б – плотность потока электрического тока

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Наибольшие значения величин плотности тока достигаются на поверхности наночастиц со средним диаметром ~ 15 нм на основе кислородсодержащего графена с платиной, а наименьшие – с исходным ибупрофеном.

2. Комплексообразование ибупрофена в наночастицах с диаметром 15 нм на основе кислородсодержащего графена с платиной приводит к увеличению поверхностной плотности тока ибупрофена в $\sim 10^{10}$.

3. Увеличение среднего диаметра наночастиц от 1 нм до 50 нм приводит к незначительному уменьшению величины плотности электрического тока на их поверхности.

ГЛАВА 4. АНТИОКСИДАНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА

4.1 Ингибирование окислительного процесса Фентона наночастицами, состоящих из оксида ванадия и комплексов производных пропионовой или индолуксусной кислот с кислородсодержащим графеном

Возникновение реакции Фентона имеет весомое значение для медицины, поскольку образование свободных радикалов производит отрицательное воздействие на клетки и органы в организме, обусловленное иницированием перекисного окисления. Митохондрия является основным источником образования пероксида водорода H_2O_2 в организме. При условии доступа ионов железа происходит их реакция с H_2O_2 и, следовательно, протекает реакция Фентона, тем самым индуцируя окислительное повреждение клеток. На этом основании реакция Фентона была выбрана для изучения образования гидроксильных и гидроксильных радикалов в процессе разложения пероксида водорода, катализируемого катионами железа Fe^{2+} , при контакте с синтезированными наночастицами. В основу реакции Фентона заложен механизм «внутренней сферы» [232], согласно которому формируется временное соединение в виде $Fe(II)$ -пероксидного комплекса, то есть $L-Fe(H_2O_2)^{2+}$, согласно реакции (4.1)



В этой и последующих реакциях (4.2–4.4) двухвалентное железо образует комплекс с лигандом L в виде фосфата или, например, любого хелатора:



Временное соединение $L-Fe(H_2O_2)^{2+}$ может распадаться согласно уравнениям (4.2–4.4), и, в результате, приводит к образованию гидроксильных радикалов в (4.2), комплексным соединениям с железом с более высокой степенью окисления в (4.3, 4.4) и к прямому окислению подложки R в (4.4). Скорости этих реакций зависят от доступности пероксида водорода к железу и, как следствие, к числу сайтов хелатора и от pH раствора. Следовательно, в условии наличия подложки R механизм реакции может измениться таким образом, что приведет к меньшему количеству образования радикалов гидроксила. Экспериментальные данные подтверждают образование временного соединения $L-Fe(H_2O_2)^{2+}$ со всеми комплексами железа в качестве первоначального продукта. Взаимодействие с хелатором в реакции приводит к изменению потенциала

восстановления железа и, следовательно, трансформированию эффективности хелатора, действующего в качестве катализатора. В этих условиях некоторые восстановители с хелаторами железа могут содействовать протеканию реакции Фентона, а другие нет. Поэтому рассмотрим свойства синтезированных наночастиц с позиции действия хелаторов.

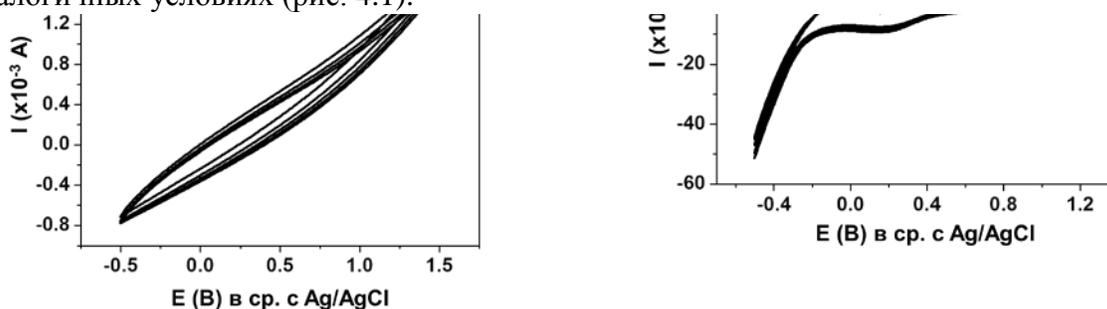
Для проведения реакции Фентона была разработана трехэлектродная электрохимическая система, состоящая из рабочего и счетного электродов в виде листов графитовой бумаги с геометрическим размером 43x17 мм и электрода сравнения Ag/AgCl [233]. Водный раствор KCl с концентрацией 4,78 моль/л был применен в качестве нанесенного электролита. Электрохимические измерения (циклическая вольтамперометрия, ЦВА) проводились с помощью потенциостата/гальваностата Metrohm Autolab, работающего с программным обеспечением Nova 1.11, позволяющим собирать и анализировать данные. Для проведения электрохимического эксперимента были приготовлены два раствора в деионизированной воде: FeCl₂ (5 ммоль/л, в качестве катализатора) и Na₂HPO₄ · 7 H₂O (100 ммоль/л, в качестве фосфатно-буферного раствора, рН=9), которые смешивались в объемном соотношении 1:1. Эта смесь была добавлена водным раствором H₂O₂ (50 масс.%), сохраняя объемное соотношение всех компонентов 1:1:1. Циклические вольтамперометрические кривые регистрировали при скорости развертки 0,1 В/с в диапазоне приложенного напряжения от -0,5 до +1,2 В, применив 10 сканирований.

В результате протекания реакции появляется широкий пик в области ~0,0–0,5 В, что указывает на образование радикалов гидроксила. Для исследования влияния синтезированных наночастиц на образованные радикалы гидроксила в электрохимическую систему последовательно добавляли по 1x10⁻³ л следующие аналитические водные растворы (рН=8,0): исходного соединения производной пропионовой кислоты (ибупрофена *per se*, 25,0x10⁻³ моль/л), препарата «ибупрофен-Макс» (11,0x10⁻³ моль/л) и композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом препарата «ибупрофен-Макс» (14,5x10⁻³ моль/л); исходного соединения производной индолуксусной кислоты (индометацина *per se*, 25,0x10⁻³ моль/л), препарата «индометацин-Софарма» (8,4x10⁻³ моль/л) и композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом препарата «индометацин-Софарма» (9,5x10⁻³ моль/л); исходного соединения пропионовой кислоты (напроксена *per se*, 25,0x10⁻³ моль/л), препарата «напроксен-напрофф-РЕБ» (54,8x10⁻³ моль/л) и композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом «напроксен-напрофф-РЕБ» (20,9x10⁻³ моль/л); наночастиц на основе кислородсодержащего графена с

оксидом ванадия ($4,5 \times 10^{-4}$ моль/л). При приготовлении растворов органических лигандов учитывали массу активного лекарственного соединения в одной таблетке препарата: «ибупрофен–Макс» (масса ибупрофена 0,400 г в 0,519 г таблетки, 77 масс.% активного вещества); «индометацин–Софарма» (масса индометацина 0,025 г в 0,125 г таблетки, 20 масс.% активного вещества); «напроксен–напрофф–РЕБ» (масса напроксена 0,550 г в 0,754 г таблетки, 73 масс.% активного вещества). Для регистрации кривых циклической вольтамперометрии исследовали водные коллоидные растворы с учетом лекарственных соединений при изменении их концентрации: ибупрофена от 0,151 до 0,756 мг/мл; индометацина от 0,200 до 1,00 мг/мл и напроксена от 0,841 до 4,206 мг/мл.

Особенности электрохимической реакции Фентона

Электрохимические эксперименты были проведены в водных растворах, содержащих катионы Fe^{2+} и двухосновный фосфат натрия до и после реакции с H_2O_2 в аналогичных условиях (рис. 4.1).



а

б

Рисунок 4.1 – Графики циклической вольтамперометрии, показывающие, что процесс электрохимической реакции Фентона происходит только при условии добавления H_2O_2 : а – график циклической вольтамперометрии, показывающий относительную реакцию тока (I , $\times 10^{-3}$ А) на графитовом бумажном электроде с каплей водного раствора KCl (4,78 моль/л) в водном растворе FeCl_2 (1 ммоль/л) и Na_2HPO_4 (20 ммоль/л), взятых при объемном отношении 1:1 ($\text{pH}=5,5$), до добавления H_2O_2 в диапазоне потенциала рабочего электрода от $-0,5$ до $+1,5$ В; б – график циклической вольтамперометрии этого же водного раствора после добавления H_2O_2 (2 ммоль/л, $\text{pH}=9,0$) в диапазоне потенциала рабочего электрода от $-0,5$ до $+1,2$ В.

Доказано, что реакция Фентона происходит только после добавления H_2O_2 , что сопровождается появлением двух характеристических пиков, обусловленных окислительно–восстановительными процессами, на циклических вольтамперограммах на потенциале рабочего электрода $E=0,29$ В при величине катодного тока $I_{\text{катод}}=14,57$ мА (процесс окисления) и на $E=0,15$ В при $I_{\text{катод}}=8,56$ мА (процесс восстановления) (рис. 4.1, б), что находится в согласовании с литературными данными различных типов фосфатных буферных растворов в щелочной среде ($\text{pH}=9,0$) [234]. Предположительно, образованные продукты реакции Фентона являются стабильными не в полной мере ввиду отсутствия анодного тока.

Антиоксидантная эффективность композиционных наночастиц с комплексами ибупрофена

Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии, показывающие зависимость величины силы тока (I , $\times 10^3$ А) от потенциала (E , В), в водном растворе исходного ибупрофена в препарате «ибупрофен–Макс» в электрохимическом процессе Фентона показаны на рисунке 4.2 (кодирование линий по цвету соответствует концентрации активного вещества и в скобках указан период насыщения реакции Фентона в секундах).

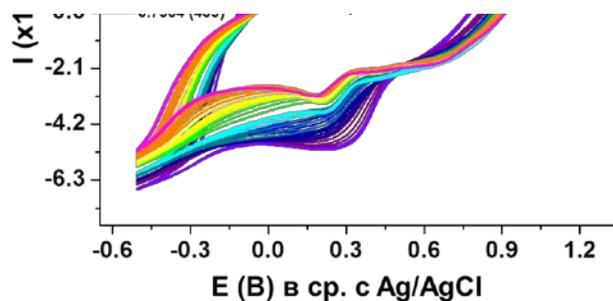
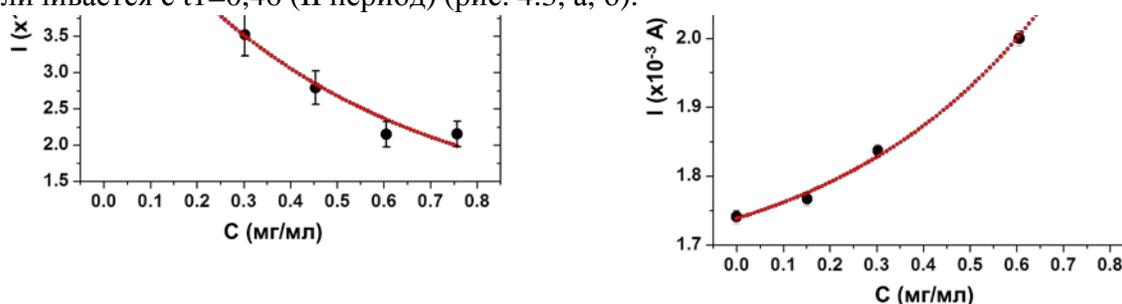


Рисунок 4.2 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с исходным ибупрофеном в препарате «ибупрофен–Макс» в условии увеличения его концентрации от 0,15 до 0,76 мг/мл

На рисунке 4.2 выявлены характеристический пик на $E=0,28$ В с силой катодного тока $I_{\text{катод}}=5,66$ мА и широкий пик на $E=0,30$ В с силой анодного тока $I_{\text{анод}}=-4,89$ мА при наименьшей концентрации добавленного лекарственного соединения ($\sim 0,15$ мг/мл), что обусловлено образованием $L\text{-Fe}^{3+}$, OH^- и гидроксильных радикалов $\cdot\text{OH}$ (рис. 4.2). Анализ кривых циклической вольтамперометрии исходного ибупрофена в препарате «ибупрофен–Макс» показал, что при увеличении его концентрации пик от гидроксильного радикала сначала уменьшается с коэффициентом скорости реакции $t_1=0,51$ (I период, как обозначено стрелкой), используя уравнение экспоненциального затухания, а затем увеличивается с $t_1=0,46$ (II период) (рис. 4.3, а, б).



а

б

Рисунок 4.3 – Графики зависимости величины пика силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от концентрации наночастиц исходного ибупрофена в препарате «ибупрофен–Макс» (C , мг/мл) при уменьшении (I период) и увеличении (II период) пика гидроксильного радикала: а – уменьшение пика силы тока в первом периоде (I); б – увеличение пика силы тока во втором периоде (II)

Выявлено, что аналогичные изменения кривых циклической вольтамперометрии в реакции Фентона происходят в условии добавления исходного ибупрофена *per se* (рис. 4.4), но с незначительно повышенными величинами коэффициента скорости реакции $t_1=0,85$ (I период) и $t_1=0,71$ (II период) (рис. 4.5, а, б). В целом, активная площадь во всех кривых циклической вольтамперометрии уменьшается в области окисления, что сопровождается появлением ярко выраженного пика в области восстановления на $\sim 0,3$ В и широкой полосы на $\sim 0,9$ В, демонстрируя ингибирование окислительного и усиление восстановительного процессов в реакции Фентона. При этом интенсивность пика,

связанного с восстановлением, постепенно уменьшается. В связи с этим можно предположить, что рост пика гидроксильного радикала во II периоде обусловлен окислением ибупрофена, независимо от того, находится ли вещество в свободном состоянии или взаимодействует с эксципиентами препарата «ибупрофен–Макс».

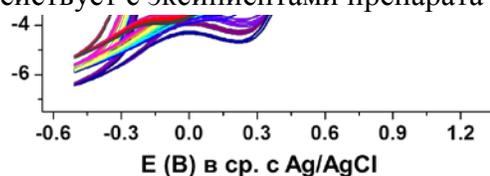
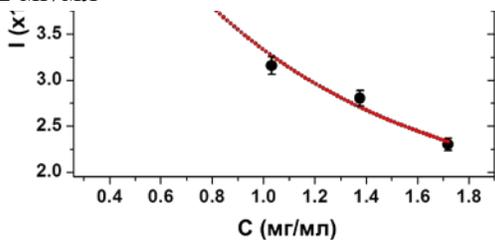
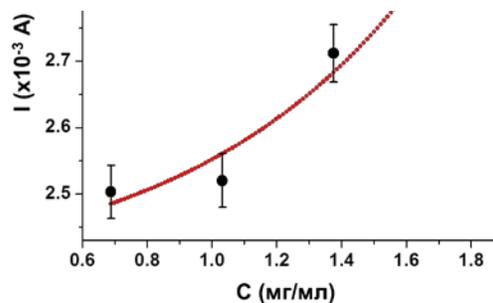


Рисунок 4.4 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с исходным ибупрофеном *per se* в условии увеличения его концентрации от 0,34 до 1,72 мг/мл



а

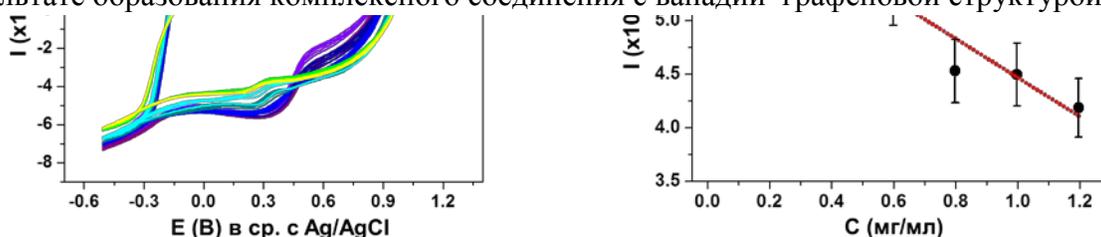


б

Рисунок 4.5 – Графики зависимости величины пика силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от концентрации наночастиц исходного ибупрофена *per se* (C , мг/мл) при уменьшении (I период) и увеличении (II период) пика гидроксильного радикала: а – уменьшение пика силы тока в первом периоде (I); б – увеличение пика силы тока во втором периоде (II)

Похожие изменения были обнаружены с исходными индометацином *per se* и напроксом *per se*, но не их препаратов «индометацин–Софарма» и «напроксен–напрофл–РЕБ», что может быть обусловлено их разным механизмом действия в реакции Фентона и возможно действием эксипиентов.

При анализе кривых циклической вольтамперометрии водных растворов композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом препарата «ибупрофен–Макс», выявлено, что эти наночастицы ингибируют радикалы гидроксила в реакции Фентона с коэффициентом скорости $t_1=28,06$, что в ~ 33 раза больше в сравнении с исходным «ибупрофен–Макс» и в ~ 55 раз сильнее, чем ибупрофен *per se* (рис. 4.6). Кроме того, изменения формы кривых циклической вольтамперометрии в условии взаимодействия с композиционными наночастицами являются схожими с ЦВА ибупрофена *per se* и препарата «ибупрофен–Макс», что свидетельствует об усиленном антиоксидантном действии ибупрофена в результате образования комплексного соединения с ванадий–графеновой структурой.



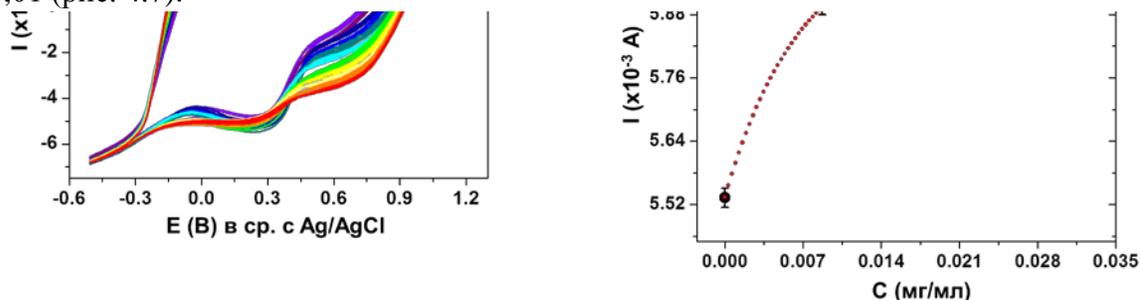
а

б

Рисунок 4.6 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с композиционными наночастицами, включающими кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом препарата «ибупрофен–Макс», в условии увеличения его концентрации от 0,20 до 1,20 мг/мл: а – график зависимости силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от потенциала (E , В); б – график зависимости пика силы тока от концентрации композиционных наночастиц

Доказано, что взаимодействие наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия с компонентами электрохимической реакции Фентона

приводит к медленному росту пика гидроксильного радикала с коэффициентом скорости $t_1=0,01$ (рис. 4.7).



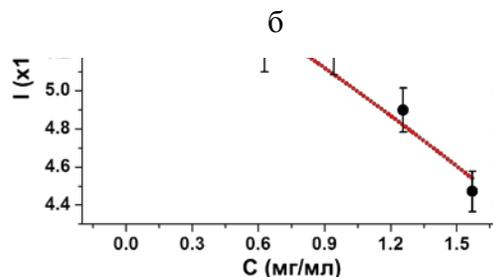
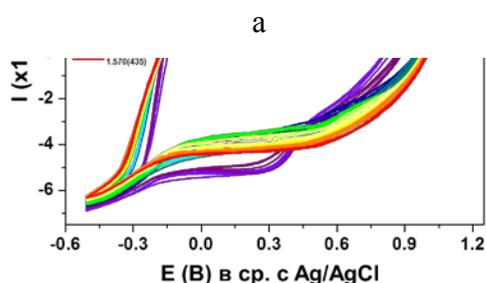
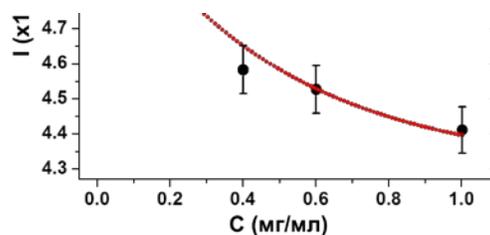
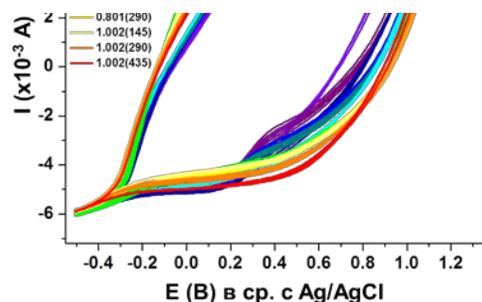
а

б

Рисунок 4.7 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с наночастицами на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия в условии увеличения их концентрации от 8,70 до 31,20 мкг/мл: а – график зависимости силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от потенциала (E , В); б – график зависимости пика силы тока от концентрации наночастиц

Антиоксидантная эффективность композиционных наночастиц с комплексами индометацина или напроксена

В отличие от электрохимической реакции Фентона с ибупрофеном в препарате или в композиционных наночастицах, анализ кривых ЦВА с исходным индометацином в препарате «индометацин–Софарма» или в композиционных наночастицах, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом «индометацин–Софарма», позволил установить более замедленное уменьшение пика гидроксильного радикала в зависимости от продолжительности насыщения коллоидным раствором и с увеличением концентрации наночастиц (рис. 4.8). Отсюда все формы кривых циклической вольтамперометрии выше упомянутых наноматериалов похожи между собой, но изменение в области восстановления более ярко выражено в графике ЦВА с композиционными наночастицами, содержащих комплекс «индометацин–Софарма» (рис. 4.8, в).



в

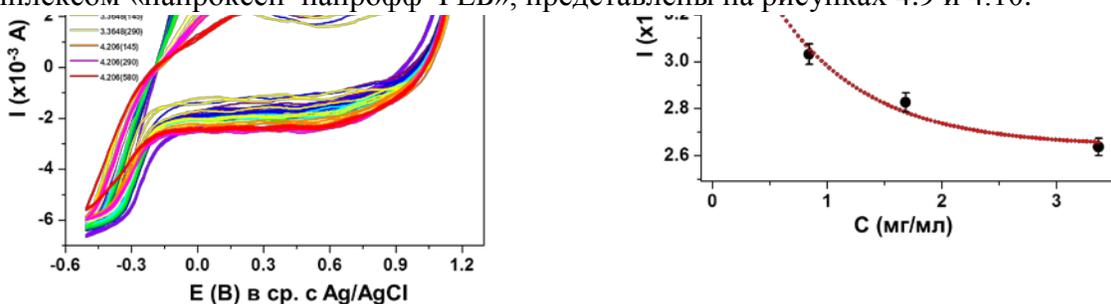
г

Рисунок 4.8 – Экспериментальные кривые ЦВА и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с исходным «индометацин–Софарма» или композиционными наночастицами, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом «индометацин–Софарма» при увеличении их концентрации: а, б, в, г – графики зависимости силы тока ($I, \times 10^{-3} \text{ A}$) от потенциала ($E, \text{ V}$) с исходным индометацином в препарате «индометацин–Софарма» и от концентрации «индометацин–Софарма» ($C, 0,20\text{--}1,00 \text{ мг/мл}$), с композиционными наночастицами с комплексом «индометацин–Софарма» и от концентрации этих композиционных наночастиц ($C, 0,31\text{--}1,57 \text{ мг/мл}$)

Анализ затухания аналитического пика позволил определить коэффициент скорости реакции $t_1=0,47$ (рис. 4.8, б) с исходным индометацином в препарате

«индометацин–Софарма» и $t_1=5,64$ с композиционными наночастицами с комплексом «индометацин–Софарма» (рис. 4.8, г), что указывает на эффект комплекса «индометацин–Софарма» с ванадий–графеновой структурой с усилением в ~ 12 раз.

Кривые циклической вольтамперометрии реакции Фентона с исходным напроксеном в препарате «напроксен–напрофл–РЕБ» или композиционными наночастицами, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия или комплексом «напроксен–напрофл–РЕБ», представлены на рисунках 4.9 и 4.10.



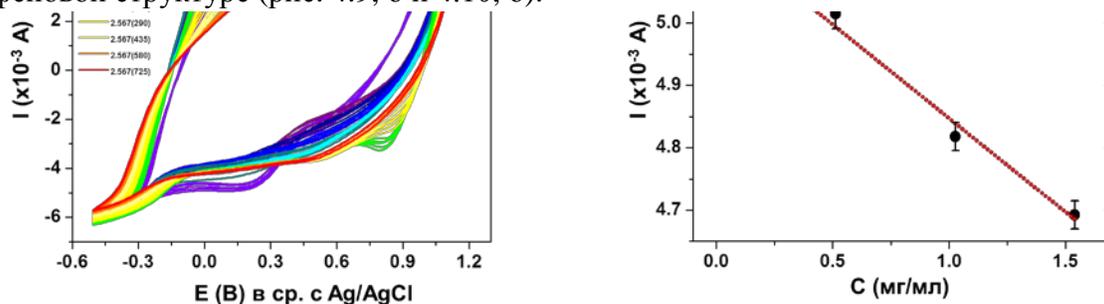
а

б

Рисунок 4.9 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с исходным напроксеном в препарате «напроксен–напрофл–РЕБ» при увеличении его концентрации от 0,84 до 4,21 мг/мл: а – график зависимости силы тока (I , 10^{-3} А) от потенциала (E , В); б – график зависимости пика силы тока от концентрации наночастиц

В результате анализа установлено, что форма кривых циклической вольтамперометрии с композиционными наночастицами с комплексом «напроксен–напрофл–РЕБ» отличается и ее изменение сопровождается появлением двух пиков в области восстановления около $\sim 0,15$ и $\sim 0,80$ В при условии насыщения раствора с продолжительностью не более 580 с и увеличении концентрации добавленных наночастиц с 0,51 до 2,57 мг/мл (рисунок 4.10, а, б). При увеличении продолжительности реакции до 725 с композиционными наночастицами при концентрации 2,57 мг/мл эти два пика исчезают, что приводит к появлению одной широкой полосы около $\sim 0,50$ В. Выявлено, что коэффициент скорости затухания в реакции Фентона с композиционными наночастицами с комплексом «напроксен–напрофл–РЕБ» составляет $t_1=115,39$, а с исходным «напроксен–напрофл–РЕБ» – $t_1=0,80$, демонстрируя эффект ингибирования

окислительного процесса в ~144 раз сильнее в условии комплекса напроксена в ванадий–графеновой структуре (рис. 4.9, б и 4.10, б).



а

б

Рисунок 4.10 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с композиционными наночастицами, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом «напроксен–напрофф–РЕБ» при увеличении их концентрации от 1,03 до 2,57 мг/мл: а – график зависимости силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от потенциала (E , В); б – график зависимости пика силы тока от концентрации композиционных аночастиц

В общем анализ измерений циклической вольтамперометрии показал высокую эффективность ингибирования всех исследуемых в работе производных пропионовой и индолуксусной кислот (ибупрофена, индометацина или напроксена) в комплексе с ванадий–графеновой структурой в процессе Фентона, в отличие от исходных лекарственных соединений в препаратах. Доказано, что среди наноматериалов наибольший коэффициент скорости ингибирования окислительного процесса имеют композиционные наночастицы с комплексами «напроксен–напрофф–РЕБ» или «ибупрофен–Макс», а наименьшую – с «индометацин–Софарма», что может быть обусловлено разными механизмами антиоксидантного действия активных форм лекарственных лигандов в решетке графена с атомами ванадия, в зависимости от их концентрации и биодоступности.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. При увеличении концентрации производной пропионовой кислоты препарата «ибупрофен–Макс» пик от гидроксильного радикала сначала уменьшается, а затем увеличивается, что объясняется окислением ибупрофена, независимо от того, находится ли вещество в свободном состоянии или взаимодействует с эксипиентами лекарства.

2. Композиционные наночастицы, включающие кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплекс препарата «ибупрофен–Макс», ингибируют гидроксильные радикалы в реакции Фентона с коэффициентом скорости в ~33 раза превышающем величину препарата «ибупрофен–Макс» и в ~55 раз – несвязанного ибупрофена.

3. Изменения формы кривых циклической вольтамперометрии в условии взаимодействия с композиционными наночастицами являются схожими с несвязанным ибупрофеном и препаратом «ибупрофен–Макс», что свидетельствует об усиленном антиоксидантном действии ибупрофена в результате образования комплексного соединения с ванадий–графеновой структурой.

4. В области восстановления на кривых циклической вольтамперометрии обнаружены изменения, которые наиболее ярко выражены в графике с композиционными наночастицами, содержащих комплекс «индометацин–Софарма», при этом антиоксидантное действие комплекса «индометацин–Софарма» с ванадий–графеновой структурой происходит с усилением в ~12 раз.

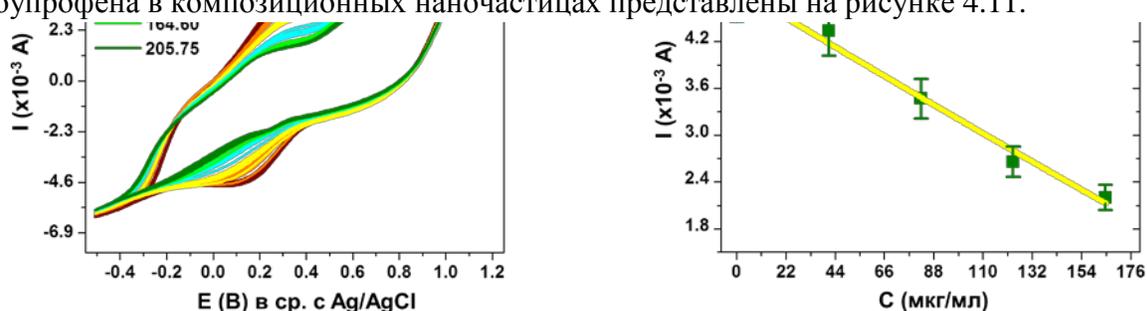
5. Взаимодействие наночастиц на основе кислородсодержащего графена с оксидом ванадия с компонентами электрохимической реакции Фентона приводит к медленному росту пика гидроксильного радикала, что обусловлено незначительным окислением.

6. Ингибирование окислительного процесса происходит в ~144 раза сильнее на поверхности композиционных наночастиц, содержащих комплекс напроксена «напроксен–напрофф–РЕБ» в ванадий–графеновой структуре, в отличие от несвязанного напроксена.

7. Все исследуемые в работе производные пропионовой или индолуксусной кислот (ибупрофена, индометацина или напроксена) в комплексе с ванадий–графеновой структурой показали высокую активность в ингибировании окислительного процесса в реакции Фентона, в отличие от исходных лекарственных соединений в препаратах.

4.2 Удаление гидроксильных радикалов на поверхности наночастиц, содержащих магнетит и комплекс производной пропионовой кислоты

Рассмотрим свойства композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с магнетитом и комплексом ибупрофена, в ингибировании образования гидроксильных радикалов $\cdot\text{OH}$ в электрохимическом процессе Фентона в сравнении с исходным ибупрофеном *per se* (81 масс.%) и наночастицами исходного ибупрофена. Кривые циклической вольтамперометрии этого процесса с комплексом ибупрофена в композиционных наночастицах представлены на рисунке 4.11.



а

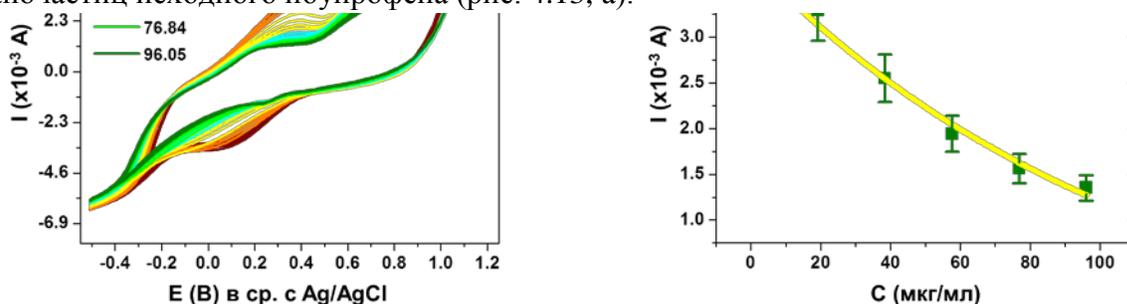
б

Рисунок 4.11 – Экспериментальные кривые циклической вольтамперометрии и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F_0) и при взаимодействии с композиционными наночастицами, включающих кислородсодержащий графен с магнетитом и комплексом ибупрофена, при увеличении их концентрации от 41,15 до 205,75 $\mu\text{g/ml}$. Кодирование линий по цвету соответствует концентрации активного вещества ($\text{pH}=5,5$): а – график зависимости силы тока (I , 10^{-3} A) от потенциала (E , V); б – график зависимости пика силы тока от концентрации композиционных наночастиц

Появление характеристического катодного пика с $\sim 4,86$ mA (на $\sim 0,45$ V) в реакции окисления обусловлено образованием радикалов $\cdot\text{OH}$ и анодного тока с пиком $\sim -4,66$ mA (на $\sim 0,15$ V) в реакции восстановления указывает на обратимый процесс Фентона (рис. 4.11, а). Вскоре после введения композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена в реакцию систему Фентона пики тока нелинейно уменьшились в зависимости от концентрации комплексного ибупрофена согласно уравнению

экспоненциального затухания $y=45,95\exp(-x/2,66\times 10^3)-41,06$ (коэффициент корреляции Пирсона $R^2=0,99$). Анализ кривых ЦВА показал, что пик от гидроксильных радикалов $\cdot\text{OH}$ уменьшается с коэффициентом скорости $2,66\times 10^3$ при увеличении концентрации комплексного ибупрофена в композиционных наночастицах от 41,15 до 205,75 мкг/мл, что подтверждает способность связанного ибупрофена удалять радикалы (рис. 4.11, б). В целом, в обратимом цикле циклической вольтамперометрии с композиционными наночастицами, содержащих комплекс ибупрофена, пик тока в процессе восстановления исчезает, демонстрируя уменьшение вклада продуктов реакции, таких как H^+ , O_2 и H_2O .

Анализ кривых ЦВА позволил установить, что окисление ибупрофена не происходит ввиду отсутствия характеристического пика на $\sim(+1,2\pm 0,2)$ В. Поэтому перенос электрона не происходит в результате возможного процесса декарбоксилирования. Вдобавок, катион–радикал (при окислении) или анион–радикал (при восстановлении) ибупрофена также не образуется [235]. Из этого следует, что эффективность удаления радикалов $\cdot\text{OH}$ как комплексных, так и исходных молекул ибупрофена не связана с токсичностью ибупрофена. Нелинейное уменьшение пиков от гидроксильных радикалов $\cdot\text{OH}$ катодного тока в процессе Фентона было выявлено после введения в электрохимическую реакцию исходного ибупрофена *per se* (рис. 4.12, а) или наночастиц исходного ибупрофена (рис. 4.13, а).

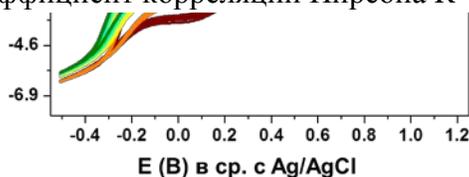


а

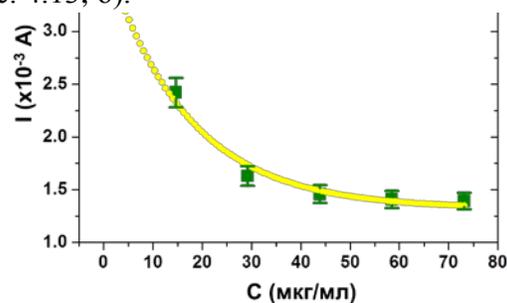
б

Рисунок 4.12 – Экспериментальные кривые ЦВА и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с исходным ибупрофеном *per se* при увеличении его концентрации от 19,21 до 96,05 мкг/мл. Кодирование линий по цвету соответствует концентрации лекарственного соединения (рН=5,5): а – график зависимости силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от потенциала (E , В); б – график зависимости пика силы тока от концентрации исходного ибупрофена *per se*

А именно, уменьшение пика от гидроксильных радикалов $\cdot\text{OH}$ при взаимодействии с исходным ибупрофеном *per se* удовлетворяет уравнению экспоненциального затухания $y = -0,17\exp(-x/113,00) + 6,26$ (коэффициент корреляции Пирсона $R^2 = 0,98$) (рис. 4.12, б) и с наночастицами исходного ибупрофена – уравнению $y = 2,45\exp(-x/16,50) + 1,32$ (коэффициент корреляции Пирсона $R^2 = 0,99$) (рис. 4.13, б).



а



б

Рисунок 4.13 – Экспериментальные кривые ЦВА и их анализ в электрохимической реакции Фентона до добавления (F0) и при взаимодействии с наночастицами исходного ибупрофена при увеличении их концентрации от 14,63 до 73,16 мкг/мл. Кодирование линий по цвету соответствует концентрации наночастиц (pH=5,5): а – график зависимости силы тока (I , $\times 10^{-3}$ А) от потенциала (E, В); б – график зависимости пика силы тока от концентрации наночастиц исходного ибупрофена

Следовательно, удаление радикалов $\cdot\text{OH}$ на поверхности исходного ибупрофена и наночастиц ибупрофена характеризуется более низким коэффициентом скорости: $\sim 113,00$ и $\sim 16,50$, соответственно. Таким образом, ингибирование радикалов $\cdot\text{OH}$ на поверхности композиционных наночастиц с магнетитом и комплексом ибупрофена в $\sim 23,5$ раза выше, чем на поверхности исходного ибупрофена *per se*, и в $\sim 161,2$ раза выше, чем на поверхности наночастиц ибупрофена. В целом, электрохимическое окисление исходного ибупрофена можно объяснить с помощью механизма переноса электрона с последующей гомогенной химической реакцией. Установлено, что механизм электрохимического окисления ибупрофена не является pH-зависимым и возможно включает в себя перенос одного электрона через образование катион радикала, что приводит к декарбоксилированию.

Уменьшенная эффективность в удалении радикалов $\cdot\text{OH}$ на поверхности исходного ибупрофена, в отличие от его связанной формы с магнетит–графеновой структурой, может быть обусловлена действием ибупрофена в качестве прооксиданта благодаря его способности к восстановлению Fe(III). К тому же, ибупрофен может образовывать хелатные соединения, которые не имеют координационных сайтов в свободном доступе для образования связи с железом [236]. В отличие от его несвязанного состояния, комплекс ибупрофена в магнетит–графеновой структуре может содержать хелатированное железо. Следовательно, при таком условии комплекс ибупрофена может предоставить дополнительные каталитические сайты для более эффективного удаления гидроксильных радикалов в ингибировании окислительного процесса Фентона.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Ингибирование пика от гидроксильных радикалов на поверхности композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с магнетитом и комплексом ибупрофена характеризуется коэффициентом скорости $\sim 10^3$ при увеличении концентрации комплексов с ибупрофеном от 41,15 до 205,75 мкг/мл, что подтверждает способность такого связанного лекарственного соединения удалять радикалы.

2. Удаление гидроксильных радикалов на поверхности исходного ибупрофена и наночастиц, состоящих из связанного ибупрофена, характеризуется более низким коэффициентом скорости: $\sim 113,00$ и $\sim 16,50$, в отличие от композиционных магнетит–графеновых наночастиц с комплексом ибупрофена. Таким образом, ингибирование гидроксильных радикалов на поверхности композиционных наночастиц с магнетитом и комплексом ибупрофена в $\sim 23,5$ раза выше, чем на поверхности исходного ибупрофена, и в $\sim 161,2$ раза выше, чем на поверхности наночастиц связанного ибупрофена.

3. Эффективность удаления гидроксильных радикалов как комплексных, так и исходных молекул ибупрофена не связана с токсичностью ибупрофена.

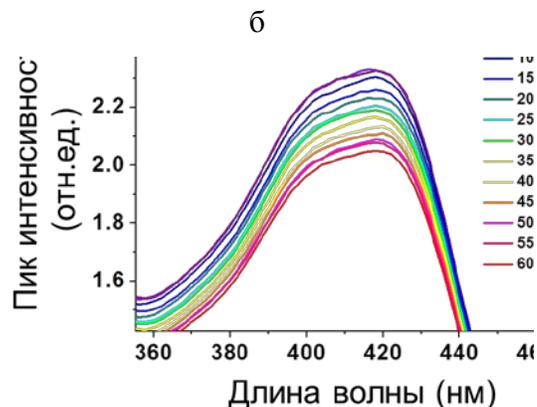
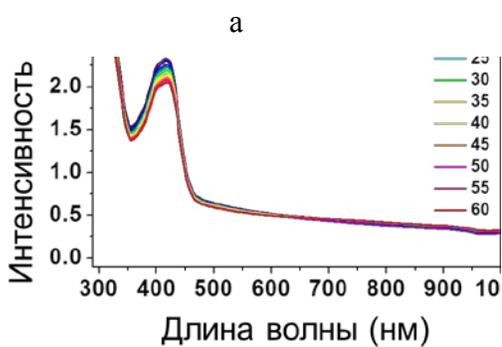
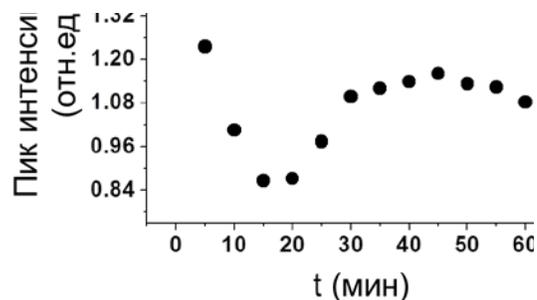
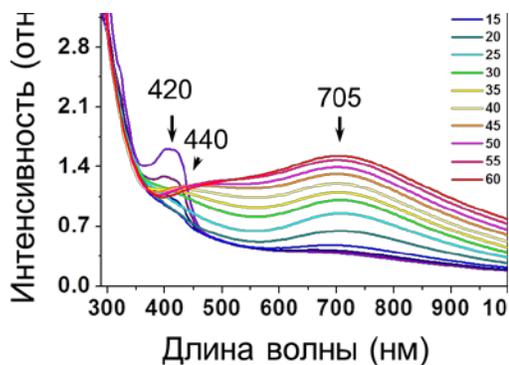
ГЛАВА 5. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМПОЗИЦИОННЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА

5.1 Свойство хелатирования железа в наночастицах с магнетитом и комплексом производной пропионовой кислоты

Как известно из литературы, хелат, который обеспечивает реактивность железа, содержит свободный координационный сайт, через который он легко соединяется с веществом, что приводит к спектральному сдвигу полосы поглощения хелатного соединения. Однако связь хелата с веществом, которое снижает реакционную способность железа, не оставляет координационный сайт открытым, что не приводит к спектральному сдвигу. На основании этих данных рассмотрим свойство композиционных наночастиц, состоящих из кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена, в хелатировании железа.

В качестве модельного каталитического процесса была выбрана реакция переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ при $\text{pH}=2,0$ и $\text{pH}=5,5$ при взаимодействии с композиционными наночастицами с концентрацией комплексов ибупрофена $\sim 4,9$ мкг/мл в сравнении с наночастицами, состоящих из связанного ибупрофена с его концентрацией $\sim 8,8$ мкг/мл. Анализ этой реакции был проведен спектрофотометрически с регистрацией абсорбционных спектров в течение 60 мин и изучением характеристического пика поглощения гексацианоферрата (III) на длине волны ≈ 420 нм в водных коллоидных растворах (рис. 5.1 и 5.2).

Анализ молекулярных абсорбционных спектров реакционных коллоидных растворов позволил выявить ярко выраженный максимум на 300 нм ($\sim 33333 \text{ см}^{-1}$) с плечом на 320 нм ($\sim 31250 \text{ см}^{-1}$) и характеристический пик на 420 нм ($\sim 23810 \text{ см}^{-1}$). Первая полоса поглощения соответствует электронным переходам ${}^2T_{2g}$ комплексов ионов ферроцианида со спин разрешенными $d \rightarrow d$ переходами. Появление плеча указывает на образование депротонированного азотистого конца цианида в результате дестабилизации уровня T_{2g} . В водном реакционном растворе при $\text{pH}=2,0$, содержащем композиционные наночастицы на основе кислородсодержащего графена с магнетитом в комплексе с ибупрофеном, интенсивность характеристического пика на 420 нм уменьшалась в течение первых 15 мин реакции с развитием широкой полосы вблизи 710 нм (рис. 5.1, а). В течение последующих 30 мин реакции интенсивность характеристической полосы увеличилась, что сопровождалось спектральным сдвигом на 440 нм, и достигла плато под перекрытием новой широкой полосы с возросшим континуумом (рис. 5.1, б).



в

г

Рисунок 5.1 – Оптические свойства водного каталитического раствора с составом: $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200 мкл, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200 мкл, 0,1 моль/л) при добавлении 600 мкл коллоидного раствора композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с манетитом в комплексе с ибупрофеном при $\text{pH}=2,0$ и $\text{pH}=5,5$ в течение 60 мин реакции: а – молекулярные абсорбционные спектры такого каталитического раствора при $\text{pH}=2,0$; б – график зависимости пика интенсивности поглощения на 420 нм от продолжительности реакции (t , мин); в – молекулярные абсорбционные спектры такого каталитического раствора при $\text{pH}=5,5$; г – увеличение области характеристического пика поглощения

После дополнительных 15 мин реакции интенсивность характеристической полосы слегка уменьшилась в процессе роста новой широкой полосы, что вызвало ее спектральный сдвиг на 705 нм. Уменьшение интенсивности характеристического пика на 420 нм обусловлено реакцией переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, что объясняется окислением ионов тиосульфата.

Исчезновение полосы поглощения на 420 нм после 15 мин реакции подтверждает, что ионы $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ полностью вступают в реакцию с ионами $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$. Последующее увеличение этой полосы поглощения в течение 30 мин реакции может быть обусловлено формированием разных протонированных видов, таких как $\text{HFe}(\text{CN})_6^{2-}$, $\text{H}_2\text{Fe}(\text{CN})_6^-$ или $\text{H}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, демонстрируя повышенную концентрацию H^+ в водном растворе. Среди выше упомянутых протонированных видов, $\text{HFe}(\text{CN})_6^{2-}$ является активной формой окислителя, благодаря взаимодействию с которой образуются такие продукты реакции, как гексацианоферрат(II) и S_2O_3^- . В целом, изменения характеристической полосы поглощения со спектральным сдвигом на 440 нм и увеличенной широкой полосой поглощения около 705 нм указывают на смешанный тип переноса заряда и лигандно-полевые переходы протонированных комплексов Fe(II) ибупрофена в непосредственной близости от атомов N и фенильного кольца.

Однако в водном реакционном растворе при $\text{pH}=5,5$, содержащем композиционные наночастицы на основе кислородсодержащего графена с магнетитом в комплексе с ибупрофеном, характеристический пик появляется на 420 нм без спектрального сдвига (рис. 5.1, в), но его интенсивность нелинейно уменьшается в течение 60 мин реакции (рис. 5.1, г). Уменьшение интенсивности характеристического пика соответствует экспоненциальной функции затухания $y=0,24+2,09\exp(-x/t_1)$ с коэффициентом скорости $t_1=413,6$ (коэффициент Пирсона $R^2=0,99$) (рис. 5.3, а).

Молекулярный абсорбционный спектр водного раствора в каталитической реакции с наночастицами, состоящих из исходного ибупрофена, при $\text{pH}=2,0$ показывает характеристический пик на 420 нм без спектрального сдвига (рис. 5.2, а). Выявлено, что интенсивность характеристического пика уменьшается в течение 60 мин каталитического процесса, что обусловлено реакцией переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ без усиления процесса протонирования (рис. 5.2, б). Такое замедленное затухание сопровождается появлением широкой полосы поглощения около 720 нм, интенсивность которой увеличивается в течение 60 мин реакции. Эта полоса указывает на низкоэнергетическое поглощение ибупрофена с переносом заряда при повышенной концентрации частично или полностью депротонированных органических комплексов «железо–CN» с фенильными кольцами. Спектральный сдвиг этой полосы поглощения не выявлен, поскольку алкильные группы длиннее метильных групп в мостиковой структуре

с атомом азота и не способствуют сдвигу при переходе заряда в структуре «металл–лиганд» в сторону более низкой энергии.

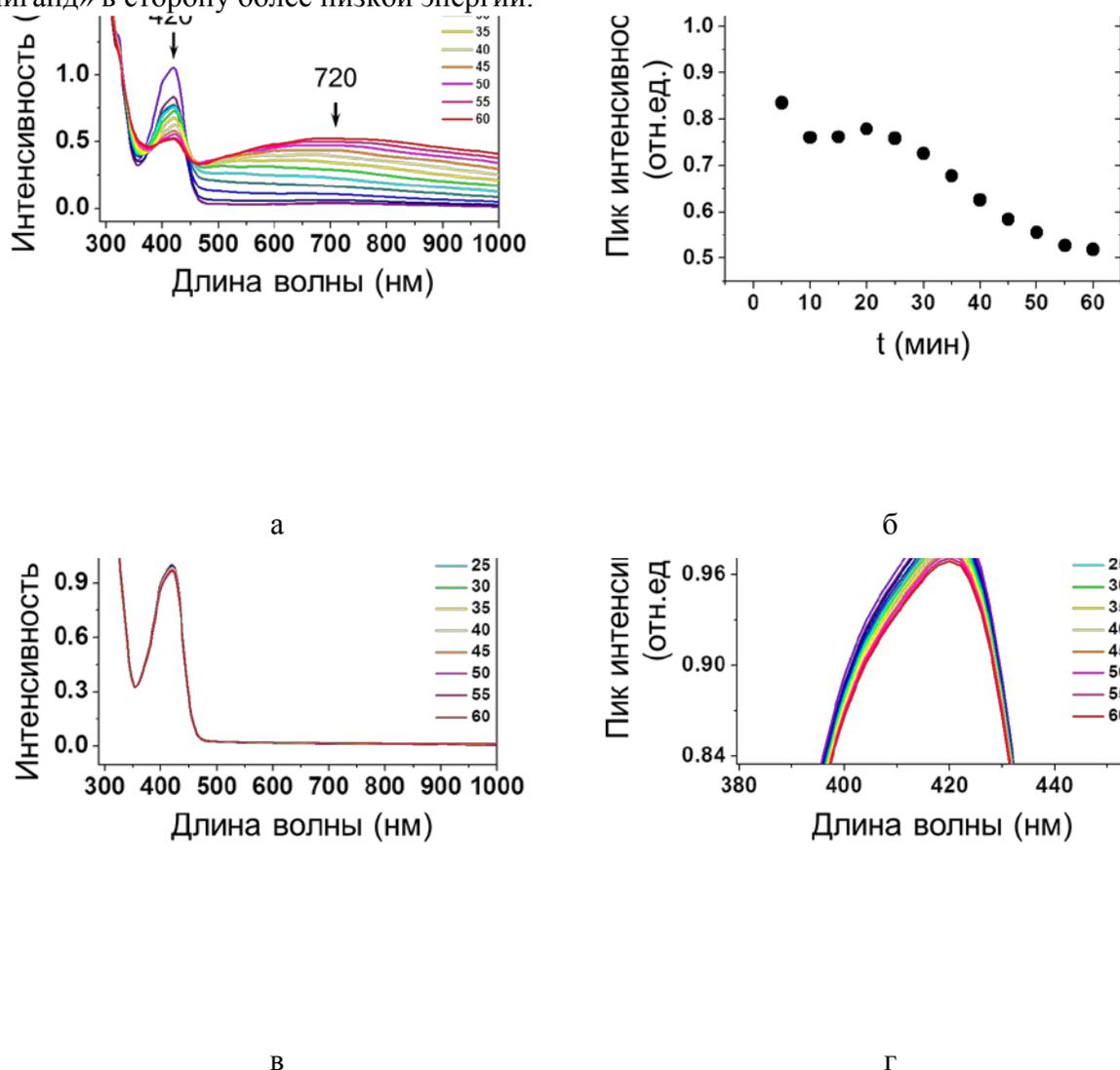


Рисунок 5.2 – Оптические свойства водного каталитического раствора при pH=2,0 и pH=5,5 с составом: $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200 мкл, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200 мкл, 0,1 моль/л) при добавлении 600 мкл коллоидного раствора наночастиц на основе исходного ибупрофена в течение 60 мин реакции: а – молекулярные абсорбционные спектры такого каталитического раствора при pH=2,0; б – график зависимости пика интенсивности поглощения на 420 нм от продолжительности реакции (t, мин); в – молекулярные абсорбционные спектры такого каталитического раствора при pH=5,5; г – увеличение области характеристического пика поглощения

По аналогии с композиционными наночастицами, в водном растворе наночастиц ибупрофена при $pH=5,5$ происходит нелинейное уменьшение интенсивности характеристического пика на 420 нм (рис. 5.2, в, г). Такое уменьшение пика соответствует экспоненциальной функции затухания $y=0,92+0,08\exp(-x/t_1)$ с коэффициентом скорости $t_1=114,3$ ($R^2=0,99$) в течение 60 мин реакции (рис. 5.3, б). Таким образом, скорость переноса электрона в наночастицах ибупрофена ($t_1=114,3$) в $\sim 3,6$ раза ниже, чем в композиционных наночастицах ($t_1=413,6$). Следовательно, комплекс ибупрофена с магнетит–графеновой структурой является более активным в процессе переноса электрона в водной среде при $pH=5,5$.

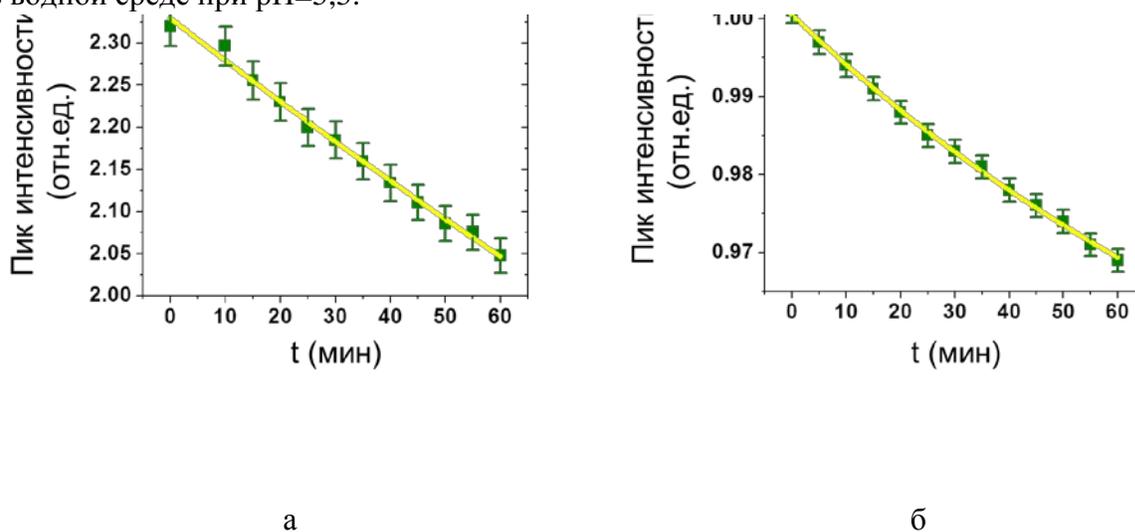


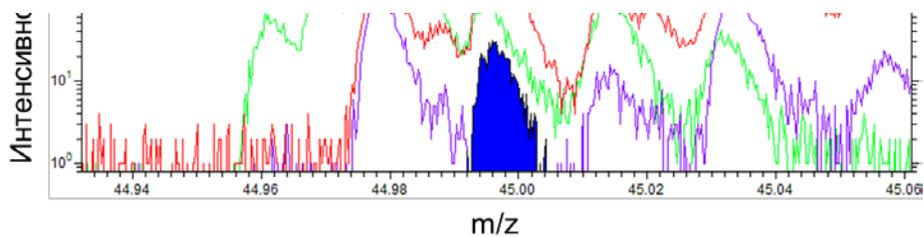
Рисунок 5.3 – График зависимости интенсивности характеристического пика на 420 нм от продолжительности каталитической реакции в водном реакционном растворе при добавлении композиционных наночастиц на основе кислородсодержащего графена с магнетитом и комплексом ибупрофена или наночастиц ибупрофена при $pH=5,5$: а – композиционные наночастицы; б – наночастицы ибупрофена

На основании полученных результатов можно предположить, что при низком значении pH ибупрофен, находясь в неионизированном состоянии, образует комплексы внутри магнетит–графеновой структуры. Такое комплексообразование ибупрофена с магнетит–графеновой структурой происходит с формированием свободного координационного сайта железа и вызывает частичное активизирование соединений железа в реакции переноса электрона между ионами $Fe(CN)_6^{3-}$ и $S_2O_3^{2-}$. В противоположность, наночастицы ибупрофена действуют, как хелаты железа с формированием закрытого координационного сайта, что приводит к уменьшению активности железа в условии низкой величины pH водной среды.

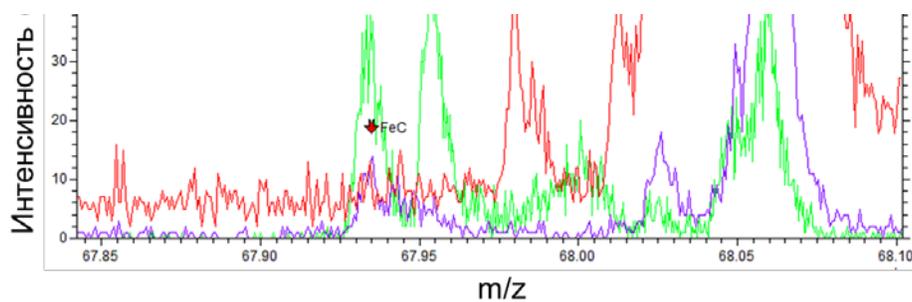
Для доказательства данного предположения рассмотрим природу положительно заряженных ионов и определим их концентрацию на поверхности композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с магнетитом и комплексом ибупрофена в сравнении с исходным ибупрофеном *per se* с помощью метода масс-спектрометрии вторичных ионов. В наших экспериментах наночастицы были образованы с помощью механического перемешивания или под действием ультразвука для того, чтобы выявить отличительное действие ультразвука на комплексообразование ибупрофена с магнетит-графеновой структурой. Рассчитанные концентрации положительных ионов приведены в таблице 5.1 и аналитические масс-спектры показаны на рисунке 5.4.

Таблица 5.1 – Результаты анализа расчета концентрации положительно заряженных ионов (ПЗИ) на поверхности исходного ибупрофена *per se* (Ибу) или композиционных наночастиц (КП) с помощью метода масс-спектрометрии вторичных ионов

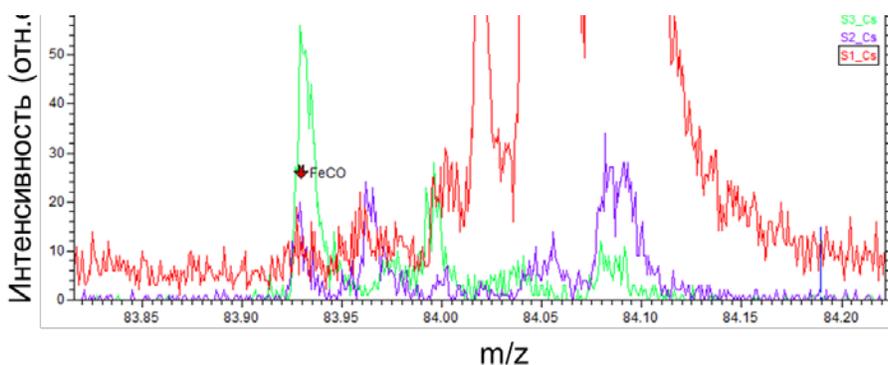
Вид положительных ионов	Интенсивность ПЗИ в Ибу, отн.ед.	Интенсивность ПЗИ в КП (мех.), отн.ед.	Интенсивность ПЗИ в КП (ультразвук), отн.ед.
H ⁺	61240	57102	60375
CHO ₂ ⁺	11707	478	1732
OH ⁺	816	144	521
CO ⁺	2148	633	1795
C ₂ ⁺	421	549	2007
FeO ⁺	–	214	271
CFe ⁺	–	197	843
COFe ⁺	–	180	672
H ⁺	–	57102	60375



а



б



в

Рисунок 5.4 – Спектры масс-спектрометрии вторичных ионов (TOF SIMS) на поверхности исходного ибупрофена *per se* (S1), композиционных наночастиц, образованных механическим перемешиванием (S2) или ультразвуком (S3): а – спектры COOH^+ и $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^+$; б – спектры FeC^+ и FeC ; в – спектры FeCO^+ и FeCO

Рассчитанная концентрация положительных ионов была нормализована на величину, соответствующей самой большой концентрации ионов водорода H^+ . В целом, анализ масс-спектров исходного ибупрофена *per se* позволил выявить самую высокую концентрацию ионов H^+ , CHO_2^+ , OH^+ и CO^+ , в отличие от комплекса ибупрофена с магнетит-графеновой структурой. Установлено, что чрезмерное образование катионных частиц на поверхности исходного ибупрофена может быть обусловлено процессом от второго одноэлектронного окисления с последующим образованием бензильного катиона, действующего в качестве субстрата для формирования конечных продуктов: спирта и эфира. Одновременно может генерироваться лабильный гидропероксид, образующий смесь спирта и кетона в результате присоединения кислорода к бензильному радикалу.

Анализ масс-спектров позволил выявить увеличение в $\sim 4,8$ раза концентрации ионов C_2^+ , образовавшихся на поверхности композиционных наночастиц (под действием ультразвука), в отличие от исходного ибупрофена, что объясняется увеличенным количеством комплексных молекул ибупрофена под действием ультразвука. По аналогии, концентрация ионов C_2^+ на поверхности композиционных наночастиц (при механическом перемешивании) была в $\sim 3,7$ раза увеличена, в отличие от исходного ибупрофена, что обусловлено комплексообразованием молекул ибупрофена при механическом перемешивании, но в меньшей степени эффективно, в отличие от ультразвукового воздействия на них. Интенсивность обнаруженных ионных видов таких, как FeO^+ , CFe^+ и $COFe^+$, была выше в $\sim 1,3$, $\sim 4,3$ и $\sim 3,7$ раза в композиционных наночастицах, образованных ультразвуком благодаря сонохимическим реакциям в процессе ультразвукового комплексообразования ибупрофена с магнетит-графеновой структурой.

Стоит отметить, что концентрация ионов CHO_2^+ , OH^+ и CO^+ является самой высокой на поверхности исходного ибупрофена и самой низкой в композиционных наночастицах, образованных при механическом перемешивании. Оценочно $\approx 14,8$ % больше ионов CHO_2^+ находится на поверхности композиционных наночастиц, образованных под действием ультразвука, чем при перемешивании ($\approx 4,1$ %), в отличие от исходного ибупрофена *per se*. Проведя подобный сравнительный анализ, установлено, что большее количество ионов OH^+ сформировано на поверхности композиционных наночастиц, образованных под действием ультразвука ($\approx 63,9$ %), чем без него ($\approx 17,7$ %); большее количество CO^+ $\approx 83,6$ % – на поверхности композиционных наночастиц (под действием ультразвука), чем без него $\approx 17,7$ %, в отличие от исходного ибупрофена *per se*. Исходя из этого можно предположить, что связи CO и группы $COOH$ и OH являются ключевыми в комплексообразовании ибупрофена с магнетит-графеновой структурой, которое усиливается под действием ультразвука.

В связи с этим повышенная концентрация ионов FeO^+ , CFe^+ и COFe^+ на поверхности композиционных наночастиц подтверждает предположение, сформулированное на основе полученных результатов абсорбционных спектров. А именно, ибупрофен формирует комплексы со смешанным переносом заряда и увеличенными лигандно–полевыми переходами протонированных Fe(II) органических комплексов в непосредственной близости атомов азота и фенильных колец. Кроме того, результаты анализа спектров масс–спектрометрии указывают на усиленную способность композиционных наночастиц (под действием ультразвука) удалять радикалы гидроксильных $\cdot\text{OH}$, в отличие от исходного ибупрофена. Такая эффективность наночастиц обусловлена повышенной концентрацией неактивных протонированных центров Fe(II) в связях Fe–O , C–Fe и CO–Fe (FeO^+ , CFe^+ and COFe^+) комплексных молекул ибупрофена и увеличенной концентрацией ионов CHO_2^+ , OH^+ и CO^+ .

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. При низком значении pH ибупрофен, находясь в неионизированном состоянии, образует комплексы внутри магнетит–графеновой структуры.

2. Ультразвуковое комплексообразование ибупрофена с магнетит–графеновой структурой происходит с формированием свободного координационного сайта железа, что вызывает частичное активизирование соединений железа в реакции переноса электрона между ионами Fe(CN)_6^{3-} и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$.

3. Наночастицы несвязанного ибупрофена действуют в качестве хелатов железа с формированием закрытого координационного сайта, что приводит к уменьшению активности железа в условии низкой величины pH водной среды.

4. На поверхности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена концентрация ионов C_2^+ увеличена в $\sim 4,8$ раза, в отличие от исходного ибупрофена, демонстрируя увеличенное количество комплексных молекул ибупрофена в результате ультразвукового действия.

5. Концентрация ионов FeO^+ , CFe^+ и COFe^+ также увеличена в $\sim 1,3$, $\sim 4,3$ и $\sim 3,7$ раза в композиционных наночастицах, образованных ультразвуком благодаря действию сонохимических реакций в процессе ультразвукового комплексообразования ибупрофена с магнетит–графеновой структурой.

6. Больше количество ионов OH^+ сформировано на поверхности композиционных наночастиц, образованных под действием ультразвука ($\approx 63,9\%$), чем без него ($\approx 17,7\%$); большее количество CO^+ ($\approx 83,6\%$) сгенерировано на поверхности композиционных

наночастиц (под действием ультразвука), чем без него ($\approx 17,7\%$), в отличие от несвязанного ибупрофена. Таким образом, связи СО и группы СООН и ОН являются ключевыми в комплексообразовании ибупрофена с магнетит–графеновой структурой, которое усиливается под действием ультразвука.

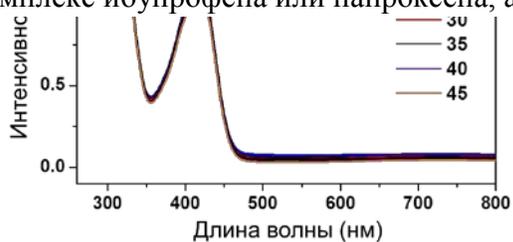
7. Ибупрофен формирует комплексы со смешанным переносом заряда и увеличенными лигандно–полевыми переходами протонированных Fe(II) органических комплексов в непосредственной близости атомов азота и фенильных колец.

8. Улучшенная способность композиционных магнетит–графеновых наночастиц в комплексе с ибупрофеном удалять гидроксильные радикалы, в отличие от несвязанного ибупрофена, обусловлена повышенной концентрацией неактивных протонированных центров Fe(II) в связях Fe–O, C–Fe и CO–Fe (FeO^+ , CFe^+ and COFe^+) комплексных молекул ибупрофена и увеличенной концентрацией ионов CHO_2^+ , OH^+ и CO^+ .

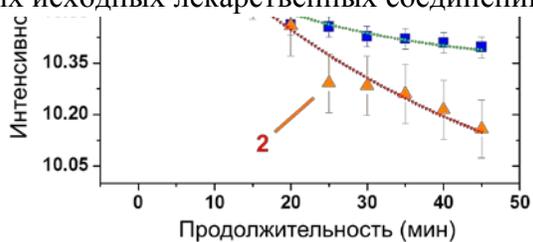
5.2 Электрокинетическая активность наночастиц, содержащих оксид ванадия и комплекс производной индолуксусной кислоты

Каталитическую реакцию переноса электрона между ионами $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (0,1 моль/л) применили в качестве аналитического метода для определения электрокинетической активности композиционных наночастиц, содержащих оксид ванадия и комплекс производной индолуксусной кислоты, в водной среде при $\text{pH}=5$ с помощью абсорбционной спектроскопии (рис. 5.5). В основу метода заложен принцип окисления ионов тиосульфата и восстановления трехвалентного железа [237] при взаимодействии с катализатором. Кинетика данной реакции определяется скоростью переноса электрона, в результате чего интенсивность поглощения ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ снижается в зависимости от продолжительности реакции.

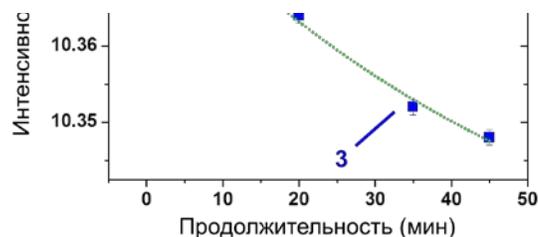
Скорость реакции была охарактеризована через определение коэффициента с применением уравнения экспоненциального затухания. В связи с этим анализ зависимости величины уменьшения пика поглощения ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ от продолжительности реакции показал, что наибольший коэффициент скорости реакции ~ 56 достигается в композиционных наночастицах, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом индометацина, синтезированных при концентрации индометацина 25 ммоль/л ($y=62\exp(-x/56)+10320$), и ~ 43 – при 5 ммоль/л ($y=1081\exp(-x/43)+9769$), а наименьшая – с исходным индометацином ~ 22 ($y=39\exp(-x/22)+10338$). Обнаружено, что аналогичная тенденция наблюдается с композиционными наночастицами, содержащих комплекс ибупрофена или напроксена, а не от их исходных лекарственных соединений.



а



б



В

Рисунок 5.5 – Оптические свойства водного каталитического раствора с составом: $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ (200 мкл, 0,01 моль/л) и $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ (200 мкл, 0,1 моль/л) при добавлении 600 мкл исходного индометацина (1 мг/мл) и аналитические кривые зависимости интенсивности характерической абсорбционной полосы от продолжительности каталитической реакции: а – молекулярные абсорбционные спектры каталитической реакции с исходным индометацином; б, в – графики зависимости интенсивности аналитического пика поглощения ионов $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$ на 420 нм в процессе каталитической реакции при взаимодействии с исходным индометацином (линия 1) или композиционными наночастицами, включающих кислородсодержащий графен с оксидом ванадия и комплексом индометацина, синтезированных при концентрации индометацина 5 (2) или 25 ммоль/л (3)

5.3 Генерация ионов водорода на поверхности наночастиц, содержащих платину, рутений или ванадий с комплексами производной пропионовой или индолуксусной кислоты

Теоретическое моделирование генерации ионов водорода было проведено в реакции расщепления воды на поверхности электрода при контакте с композиционными наночастицами со средним диаметром 15 нм и составом из кислородсодержащего графена с платиной, рутением или ванадием в комплексе с ибупрофеном, индометацином или напроксеном. Проведенное моделирование основано на фундаментальном вычислении электрохимической обработки раковой опухоли печени, подразумевая, что пораженная ткань подвергается воздействию прямого электрического тока при контакте с металлическим электродом, вставленным внутрь клеточной среды органа. В модели

предполагается, что в пораженной ткани проходит электролиз с химическими реакциями на аноде: реакция эволюции кислорода и образование хлора. Результатом реакции эволюции кислорода является образование ионов водорода H^+ , что приводит к понижению рН клеточной среды органа вблизи анода.

В данном моделировании применили уравнение Нернста–Планка для определения концентрации ионов водорода H^+ на границе раздела двух сред: поверхности игольчатого Ag/AgCl электрода со средним диаметром 1 мм и длиной, не превышающей 60 мм, и сформированных композиционных наночастиц, содержащих комплексы одного из лекарственных лигандов: ибупрофена, индометацина или напроксена, используя программный инструмент COMSOL Multiphysics. В моделировании использовали следующие величины: диффузионная способность ионов калия $D_K=1,84 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$; концентрация ионов калия и хлора на входе в электрод $C_{K,0}=C_{Cl,0}=4,76 \text{ моль/л}$ (учитывая насыщенный водный раствор KCl); напряжение на аноде $V_0=-0,5 \text{ В}$; диффузионная способность ионов водорода $D_H=9,31 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$; температура $T=298 \text{ К}$; подвижность ионов калия $U_K=7,43 \times 10^{-13} \text{ с} \cdot \text{моль/кг}$, ионов водорода $U_H=3,76 \times 10^{-12} \text{ с} \cdot \text{моль/кг}$, ионов хлора $U_{Cl}=8,19 \times 10^{-13} \text{ с} \cdot \text{моль/кг}$; исходная концентрация ионов водорода $C_{H0}=1,00 \times 10^{-4} \text{ моль/м}^3$ и напряжение $V=0,53 \text{ В}$ в условии равновесия (для расчета ионов водорода). Концентрацию ионов водорода рассчитали, варьируя разность потенциалов на электродах от 0,53 до 0,60 В в течение периода 3600 с. В моделировании учитывали сферические наночастицы.

Анализ полученных результатов теоретического расчета скорости образования ионов водорода (v_{H^+} , моль/ $\text{м}^3 \cdot \text{с}$) на поверхности сформированных наноматериалов при разности потенциалов 0,53 В и продолжительности 3600 с представлен в таблице 5.2. В результате проведенного анализа доказано, что скорость образования ионов водорода v_{H^+} (моль/ $\text{м}^3 \cdot \text{с}$) в условии приложенной разности потенциалов 0,53 В на поверхности исходных лекарственных соединений составляет 0,037 моль/ $\text{м}^3 \cdot \text{с}$ в ибупрофене, 0,070 моль/ $\text{м}^3 \cdot \text{с}$ в индометацине и 0,035 моль/ $\text{м}^3 \cdot \text{с}$ в напроксене. В этих условиях, выявлено, что скорость образования ионов водорода на поверхности композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с одним из металлов в комплексе с одним из лекарственных лигандов, на 10^4 порядка выше по сравнению с активностью исходных лекарственных соединений и на 10^2 порядка выше, в отличие от действия наночастиц на основе одного из металлов с комплексом лекарственного лиганда без кислородсодержащего графена. К тому же, наночастицы на основе комплексов индометацина с рутением проявляют наиболее высокую активность в образовании ионов водорода. Вдобавок, активность наночастиц на основе платины или ванадия с одним из лекарственных комплексов в образовании ионов водорода является сравнимой вне зависимости от типа органического лиганда.

Таблица 5.2 – Скорость образования ионов водорода (v_{H^+} , моль/м³·с) на поверхности сформированных наноматериалов: «Me–лиганд» (Me: Pt, Ru или V и лиганды: ибупрофен (Ибу), индометацин (Индо) или напроксен (Нап)), «Me–кГ–лиганд» (кГ – кислородсодержащий графен) или «Me–кГ»

Нано– материал	v_{H^+} (моль/м ³ ·с)	Нано– материал	v_{H^+} (моль/м ³ ·с)	Нано– материал	v_{H^+} (моль/м ³ ·с)
Pt	3,0	Ru	3,2	V	3,3
«Pt–Ибу»	3,7	«Ru–Ибу»	2,9	«V–Ибу»	2,9
«Pt–Индо»	3,4	«Ru–Индо»	8,2	«V–Индо»	3,8
«Pt–Нап»	3,4	«Ru–Нап»	3,5	«V–Нап»	3,9
«Pt–кГ»	3151,6	«Ru–кГ»	3119,1	«V–кГ»	8369,6
«Pt–кГ–Ибу»	269,0	«Ru–кГ– Ибу»	318,6	«V–кГ–Ибу»	400,0
«Pt–кГ– Индо»	340,5	Ru–кГ–Индо	958,3	V–кГ–Индо	366,7
«Pt–кГ–Нап»	358,3	Ru–кГ–Нап	341,7	V–кГ–Нап	377,5

В таблице 5.3 представлены результаты теоретического расчета скорости изменения концентрации ионов водорода v_{H^+} (моль/м³·с) на поверхности сформированных наноматериалов при увеличении разности потенциалов от 0,53 до 0,60 В, а графики зависимости концентрации образованных ионов водорода от типа наноматериала в этих условиях показаны на рисунках 5.6–5.8. Проведенный анализ показал, что скорость уменьшения концентрации ионов водорода v_{H^+} (моль/м³·с) при увеличении разности потенциалов от 0,53 до 0,60 В на поверхности исходных лекарственных соединений имеет следующие значения: 1476,7 в ибупрофене, 821,9 в индометацине и 637,1 в напроксене. В этих условиях, скорость уменьшения концентрации ионов водорода v_{H^+} на поверхности наночастиц на основе кислородсодержащего графена с рутением является наименьшей (213,3 моль/м³·с), а с платиной – наибольшей (620,7 моль/м³·с). В соответствии с этим

среди композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен и металлокомплекс с лекарственным лигандом, на поверхности рутениевого комплекса с напроксеном скорость уменьшения ионов водорода v_{H^+} является наименьшей (930,7 моль/м³·с), а платинового комплекса с ибупрофеном – наибольшей (5068,6 моль/м³·с). В целом, обнаружена общая закономерность уменьшения концентрации ионов водорода как в исходных лекарственных соединениях, так и в металлографеновых наночастицах, причем с наибольшей скоростью в комплексах таких частиц с лекарственными лигандами.

Таблица 5.3 – Скорость изменения концентрации ионов водорода (v_{H^+} , моль/м³·с) на поверхности сформированных наноматериалов при увеличении разности потенциалов от 0,53 до 0,60 В, используя следующее обозначение «Me–кГ–лиганд» (кГ – кислородсодержащий графен, Me: Pt, Ru или V и лиганды: ибупрофен (Ибу), индометацин (Индо) или напроксен (Нап))

Нано– материал	v_{H^+} (моль/м ³ ·с)	Нано– материал	v_{H^+} (моль/м ³ ·с)	Нано– материал	v_{H^+} (моль/м ³ ·с)
Pt	960,8	Ru	264,2	V	290,0
«Pt–кГ»	620,7	«Ru–кГ»	213,3	«V–кГ»	229,9
«Pt–кГ–Ибу»	5068,6	«Ru–кГ– Ибу»	2062,0	«V–кГ–Ибу»	1549,4
«Pt–кГ– Индо»	1758,5	Ru–кГ–Индо	1046,9	V–кГ–Индо	1675,8
«Pt–кГ–Нап»	1184,2	Ru–кГ–Нап	930,7	V–кГ–Нап	2241,3

В результате анализа скорости уменьшения концентрации образованных ионов водорода в зависимости от увеличения приложенной разности потенциалов, установлено, что комплексы ибупрофена в платино–графеновой структуре способствуют уменьшению образования ионов водорода H^+ в ~8,16 раза и в платиновой структуре – в ~5,28 раза по сравнению с исходным ибупрофеном (рис. 5.6). По аналогии, комплексы индометацина в платино–графеновой структуре также способствуют ускорению уменьшения образования

ионов водорода в $\sim 2,83$ раза и в платиновой структуре – в $\sim 1,83$ раза по сравнению с исходным индометацином. При таких условиях комплексы напроксена проявляют активность, сравнимую с комплексами индометацина в платино–графеновой структуре в $\sim 1,91$ раза и в платиновой структуре – в $\sim 1,23$ раза.

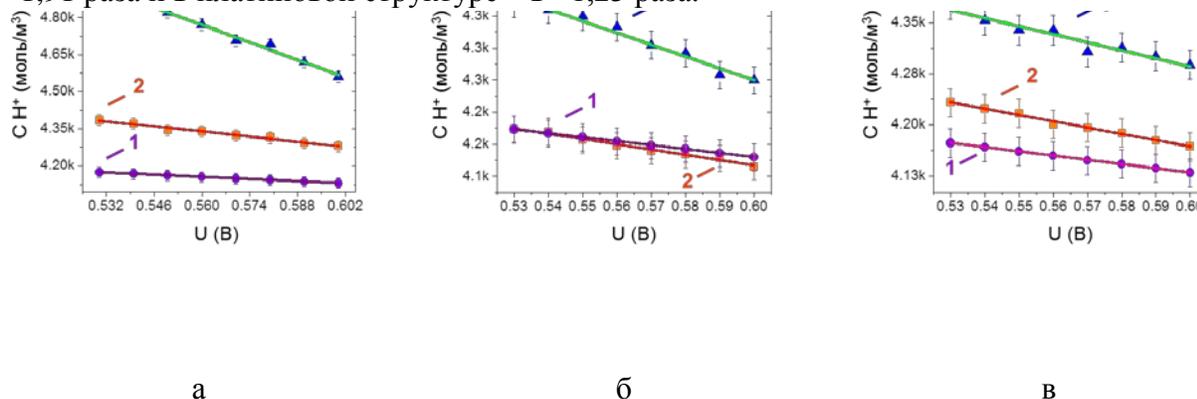


Рисунок 5.6 – Графики зависимости рассчитанной концентрации ионов водорода C_{H^+} (моль/м³), образованных на поверхности сформированных наночастиц с составом из кислородсодержащего графена с платиной в комплексе с одним из исходных производных пропионовой или индолуксусной кислот, от приложенной разности потенциалов U (В): а – наночастицы на основе кислородсодержащего графена с платиной (1), исходный ибупрофен (2) и их композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена (3); б – наночастицы (1), исходный индометацин (2) и их композиционные наночастицы с комплексом индометацина; в – наночастицы (1), исходный напроксен (2) и их композиционные наночастицы с комплексом напроксена

Установлено, что комплексы ибупрофена в рутений–графеновой структуре проявляют повышенную активность в $\sim 9,67$ раза и в рутениевой структуре – в $\sim 7,80$ раза по сравнению с исходным ибупрофеном (рис. 5.7). Поверхность композиционных наночастиц с комплексами индометацина в рутений–графеновой структуре способствует уменьшению концентрации образованных ионов водорода в $\sim 4,91$ раза и в рутениевой структуре – в $\sim 3,96$ раза по сравнению с исходным индометацином. По аналогии, поверхность композиционных наночастиц с комплексами напроксена приводит к ускорению уменьшения концентрации образованных ионов водорода в рутений–графеновой структуре в $\sim 4,36$ раза и в рутениевой структуре – в $3,52$ раза по сравнению с исходным напроксеном. Таким образом, наиболее активными являются композиционные наночастицы на основе рутений–графеновой структуры с комплексами ибупрофена. Активность в этих условиях двух других комплексов – индометацина и напроксена – обнаружена с небольшой разницей.

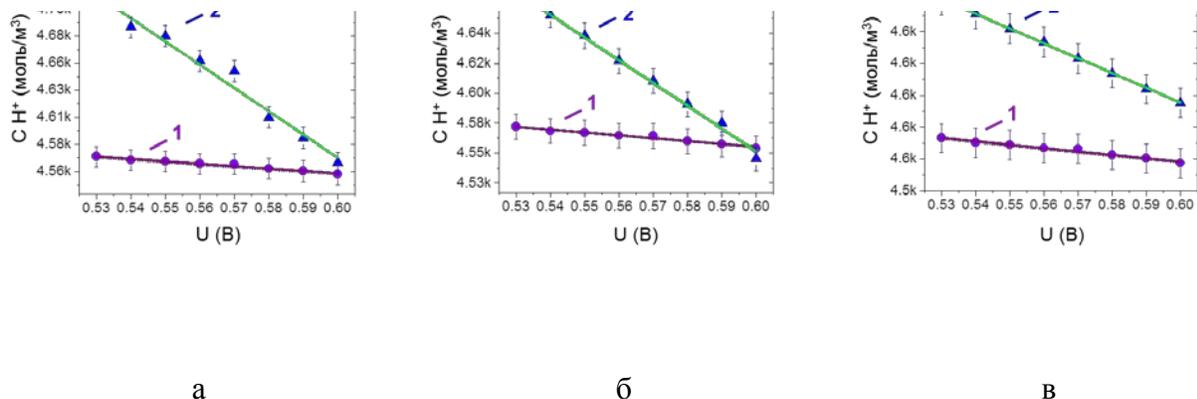


Рисунок 5.7 – Графики зависимости рассчитанной концентрации ионов водорода C_{H^+} (моль/м³), образованных на поверхности сформированных наночастиц с составом из кислородсодержащего графена с рутением и исходных производных пропионовой или индолуксусной кислот, от приложенной разности потенциалов U (В): а – наночастицы на основе кислородсодержащего графена с рутением (1), исходный ибупрофен (2) и их композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена (3); б – наночастицы (1), исходный индометацин (2) и их композиционные наночастицы с комплексом индометацина; в – наночастицы (1), исходный напроксен (2) и их композиционные наночастицы с комплексом напроксена

В результате анализа скорости уменьшения концентрации образованных ионов водорода в зависимости от увеличения приложенной разности потенциалов, выявлено, что комплексы ибупрофена в ванадий–графеновой структуре способствуют скорости уменьшения ионов водорода H^+ в $\sim 6,74$ раза и в ванадиевой структуре – в $\sim 5,34$ раза по сравнению с исходным ибупрофеном (рис. 5.8). В условии замены ибупрофена на индометацин ускорение процесса уменьшения образованных ионов водорода на поверхности композиционных наночастиц при увеличении разности потенциалов происходит более эффективно: в ванадий–графеновой структуре – $\sim 7,29$ раза и в ванадиевой структуре – $\sim 5,78$ раза, в отличие от исходного индометацина. Доказано, что поверхность композиционных наночастиц с комплексами напроксена в ванадий–графеновой структуре способствует уменьшению концентрации образованных ионов водорода в $\sim 9,75$ раза и в ванадиевой структуре – в $\sim 7,73$ раза по сравнению с исходным напроксеном. В результате, наиболее активной в процессе уменьшения ионов водорода при увеличении напряжения является поверхность композиционных наночастиц, содержащих комплекс напроксена в ванадий–графеновой структуре.

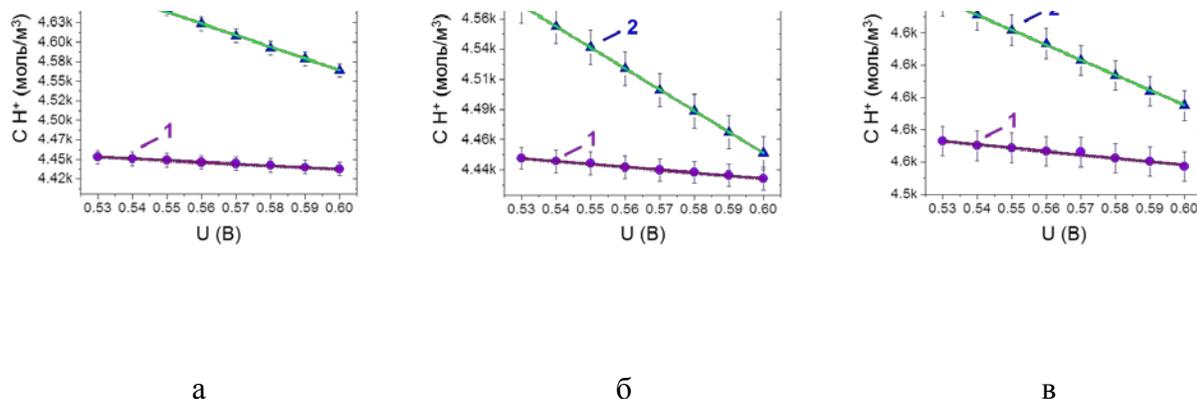


Рисунок 5.8 – Графики зависимости рассчитанной концентрации ионов водорода С Н^+ (моль/ м^3), образованных на поверхности сформированных наночастиц с составом из кислородсодержащего графена с ванадием в комплексе с одним из исходных производных пропионовой или индолуксусной кислот, от приложенной разности потенциалов U (В): а – наночастицы на основе кислородсодержащего графена с ванадием (1), исходный ибупрофен (2) и их композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена (3); б – наночастицы (1), исходный индометацин (2) и их композиционные наночастицы с комплексом индометацина; в – наночастицы (1), исходный напроксен (2) и их композиционные наночастицы с комплексом напроксена

Представленные результаты позволяют сделать следующий вывод:

анализ результатов проведенного моделирования образования ионов водорода на поверхности металлографеновых наночастиц с комплексами ибупрофена, индометацина и напроксена подтверждает предположение о том, что физико-химическую активность исходных лекарственных лигандов можно значительно улучшить в условии комплексообразования с платиной, рутением или ванадием на поверхности кислородсодержащего графена.

5.4 Электрокинетическая активность наночастиц, содержащих рутений и комплекс производной пропионовой или индолуксусной кислоты

На основании электрохимического процесса Фентона, кислотно–основной теории катализа рутения и его оксида было проведено исследование электрокинетических свойств композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с рутением и комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена. Электрохимический процесс Фентона, в основу которого заложена каталитическая реакция распада пероксида водорода в результате взаимодействия с катионами двухвалентного железа, был использован в качестве модели для определения активности ингибирования радикалов гидроксила на поверхности этих композиционных наночастиц в водной среде. Отличительными особенностями выбранной модели являются редокс активизация лекарственных лигандов в структуре композиционных наночастиц в условии образования активных форм кислорода при расщеплении молекул воды и взаимодействии с продуктами распада пероксида водорода. Кроме того, данную модель можно применить к каталитическим металлолекарствам, что обусловлено их химическими свойствами в реакциях, являющихся хорошо известными в органическом синтезе. А именно, реакции гидрирования, переноса электрона и кислорода, активизирование двухатомных молекул (азота, кислорода или водорода) можно применить для определения каталитической активности композиционных наночастиц.

В связи с этим электрокинетическую скорость одной из редокс реакций можно определить с помощью энергии активации E_a (эВ), которая соответствует разности потенциалов между пиками в циклической вольтамперограмме в процессах окисления и восстановления согласно следующему уравнению (5.1):

$$r(U) = v e^{-E_c(U)/k_B T}, \quad (5.1)$$

где $r(U)$ – постоянная скорости реакции; v – префактор; E_a – энергия активации (эВ) k_B – постоянная Больцмана ($1,38 \times 10^{-23}$ Дж/К); T – абсолютная температура (273,15 К).

Согласно Тэйлору поверхность катализатора на основе оксида металла следует рассматривать, как состоящую не из одного, а из двух катализаторов: металлических ионов и ионов оксида [238]. В этом случае природу изменений, обусловленных в адсорбированном реагенте, можно определить, учитывая заряд иона, величина и знак которого влияют на адсорбцию молекул реагента. Согласно этому, можно применить концепцию катализа активных центров, где каталитическая мощность кислотного

катализатора в растворе прямо пропорциональна его электропроводности. Ввиду этого катализатором является ион водорода и каталитический эффект прямо пропорционально зависит от его концентрации в растворе. К тому же, структура кислородсодержащего графена может способствовать активации молекул реагента благодаря своей увеличенной площади поверхности, позволяющей закрепление металлических наночастиц на ее кислородсодержащей углеродной структуре. Атомы углерода в структуре кислородсодержащего графена являются катализаторами в активации кислорода, что вносит вклад в избирательность процесса окисления. В связи с этим необходимым условием для эффективного окисления адсорбированного реагента является доступность протяженной поверхности, состоящей из нескольких слоев кислородсодержащего графена, имеющего структурные дефекты и функциональные группы, для активации кислорода. Таким образом, важно учитывать, что группы, содержащие кислород и углерод, проявляют свойство одновременного катионно-ионного обмена при взаимодействии с молекулами воды и основными группами кислородсодержащего графена. Характер взаимодействия функциональных групп кислородсодержащего графена меняется с основного на кислотный при условии низкотемпературного жидкофазного окисления при контакте с пероксидом водорода в водной среде, что рассматривается в нашей работе. В результате взаимодействия с молекулами воды на металлической поверхности кислородсодержащего графена адсорбируются гидроксильные группы согласно следующим уравнениям (5.2) и (5.3) [239]:



В случае, когда органические лиганды имеют в своей структуре азот, кислород и водород (например, в структуре индометацина), между группами образуются водородные связи. При условии частичного растворения оксида металла в водном растворе полученные мономеры могут взаимодействовать с молекулярными органическими соединениями с образованием Ru-O-Ru связей посредством реакций олиции и оксоляции согласно уравнениям (5.4) и (5.5):



где M – катион металла мономера кислородсодержащего графена или металлического комплекса. Результатами реакций (5.4) и (5.5) являются промежуточные металло-органические соединения, образованные на поверхности композиционных наночастиц. В редокс реакции происходит полный перенос электрона с образованием катионного радикала. В случае кислоты Бронстеда, водород добавляется к одной позиции в молекуле и отнимается у другой, что приводит к скелетной перестройке. В связи с этим в

проведении исследования была учтена реакция эволюции образования водорода на катоде в водной щелочной среде согласно уравнению (5.6):



Исходя из этого, были рассмотрены катализаторы на основе следующих соединений рутения: Ru, RuO₂·OH, RuO₂·O, RuO₂·2OH и RuO₂·2O при условии адсорбции молекул H₂O, H+OH, O и OH на поверхности композиционных наночастиц с одним из лекарственных комплексов (ибупрофена, индометацина или напроксена). Для расчета постоянной скорости электрокинетической активности рутений–графеновых наночастиц с лекарственными комплексами использовали значения энергии активации E_a (эВ), учитывая энергию переноса электрона в зависимости от потенциала U (В), постоянной Больцмана k_B = 1.38x10⁻²³ Дж/К и абсолютной температуры T = 298,15 К (k_BT = 2,57x10⁻² эВ); плотности электрического тока на поверхности наночастиц f (μА/м²) от потенциала U (В) и удельной электропроводности σ (См/см) наночастиц; концентрации ионов водорода (моль/м³) от U (В).

В итоге результаты проведенных расчетов для композиционных наночастиц, включающих кислородсодержащий графен с рутением и комплексом ибупрофена, индометацина или напроксена, наночастиц на основе одного из лекарственных комплексов с рутением и исходного лекарственного соединения представлены в таблицах 5.4–5.6. Для получения этих результатов были использованы следующие значения для композиционных наночастиц с ибупрофеном: 1,0 x 10⁻³ мкА/м² от U (В) и 1,54 x 10⁸ мкА/м² от σ (кСм/см); с индометацином: 2,98 x 10⁻⁴ мкА/м² от U (В) и 1,37 x 10¹³ мкА/м² от σ (кСм/см); с напроксеном: 3,59 x 10⁻⁴ мкА/м² от U (В) и 1,30 x 10¹³ мкА/м² от σ (кСм/см). Также были применены следующие значения наночастиц на основе комплекса ибупрофена с рутением: 3,62x 10⁻⁷ мкА/м² от U (В) и 1,56 x 10⁴ мкА/м² от σ (Сименс/см); индометацина с рутением: 9,50x 10⁻⁸ мкА/м² от U (В) и 1,66 x 10⁵ мкА/м² от σ (Сименс/см); напроксена с рутением: 1,27x 10⁻⁷ мкА/м² от U (В) и 3,23 x 10⁵ мкА/м² от σ (Сименс/см). Кроме того, были использованы значения рассчитанной концентрации ионов водорода C H⁺ (моль/м³) в зависимости от потенциала U (В): 1476,7 (ибупрофен *per se*), 2062,0 (композиционные наночастицы с комплексом ибупрофена), 821,9 (индометацин *per se*), 1046,9 (композиционные наночастицы с комплексом индометацина) и 637,1 (напроксен *per se*) и 930,7 (композиционные наночастицы с комплексом напроксена).

В результате проведенного анализа установлено, что активность всех трех лекарственных соединений в комплексе с рутением или кислородсодержащим графеном с рутением пренебрежимо мала на поверхности оксида рутения с адсорбированными молекулами O, OH или H₂O, что сопоставимо с исходными лекарственными

соединениями. При условии, когда атомы рутения образуют связи с лекарственными лигандами в структуре кислородсодержащего графена и имеют на своей поверхности адсорбированные Н, ОН или Н₂О и их комбинации, то активность композиционных наночастиц или этих наночастиц без кислородсодержащего графена существенно увеличивается.

Таблица 5.4 – Результаты расчетов постоянной скорости γ активности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена в сравнении с исходным ибупрофеном (обозначения: рутений (Ru), кислородсодержащий графен (кГ), и ибупрофен (ibu))

Материал/ молекула	E _a , эВ	γ, (мкА/м ²)/В		γ, (мкА/м ²)/ (кСм/см)	γ, (мкА/м ²)/ (См/см)	γ Н ⁺ , (моль/м ³)/В	
		Ru–кГ– ibu	Ru–ibu	Ru–кГ–ibu	Ru–ibu	Ru–кГ–ibu	Ibu
Ru/H ₂ O	-0,69	5,03E+08	1,65E+05	7,04E+19	7,13E+15	9,43E+14	6,75E+14
Ru/(H+OH)	-1,34	4,85E+19	1,60E+16	6,79E+30	6,87E+26	9,09E+25	6,51E+25
Ru/O	0,20	4,59E-07	1,51E-10	6,42E+04	6,51	8,60E-01	6,16E-01
Ru/OH	-0,40	6,32E+03	2,08	8,85E+14	8,97E+10	1,19E+10	8,49E+09
RuO ₂ OH/O	0,80	3,33E-17	1,10E-20	4,66E-06	4,72E-10	6,24E-11	4,47E-11
RuO ₂ O/O	0,90	6,80E-19	2,24E-22	9,52E-08	9,65E-12	1,28E-12	9,13E-13
RuO ₂ /O	1,00	1,39E-20	4,57E-24	1,94E-09	1,97E-13	2,60E-14	1,86E-14
RuO ₂ 2OH/O	2,00	1,75E-37	5,77E-41	2,46E-26	2,49E-30	3,29E-31	2,36E-31
RuO ₂ 2O/O	2,20	7,32E-41	2,41E-44	1,02E-29	1,04E-33	1,37E-34	9,83E-35

Высокая активность комплекса ибупрофена с рутением без кислородсодержащего графена в наночастицах с адсорбированными молекулами Н₂О и их последующим

распадом на H^+ и $(OH)^-$ превышает в $\sim 3,8$ раза величину r в этих условиях в комплексе индометацина с рутением и в $\sim 2,8$ раза – в комплексе напроксена с рутением. Постоянная переноса электрона r при увеличении разности потенциалов с 0,56 до 0,60 В с адсорбированной H_2O и ее последующим распадом на H^+ и $(OH)^-$ на поверхности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена в $\sim 3,7$ раза превышает величину r на поверхности композиционных наночастиц с комплексом индометацина и в $\sim 3,1$ раза – с комплексом напроксена.

Таблица 5.5 – Результаты расчетов постоянной скорости r активности композиционных наночастиц с комплексом индометацина в сравнении с исходным индометацином (обозначения: рутений (Ru), кислородсодержащий графен (кГ), и индометацин (инд))

Материал/ молекула	E_a , эВ	r , (мкА/м ²)/В		r , (мкА/м ²)/	r , (мкА/м ²)/	$r H^+$,	
		Ru-кГ-инд	Ru-инд	(кСм/см)	(См/см)	(моль/м ³)/В	
				Ru-кГ-инд	Ru-инд	Ru-кГ-инд	Инд
Ru/H ₂ O	-0,69	1,36E+08	4,34E+04	6,26E+24	7,59E+16	4,79E+14	3,76E+14
Ru/(H+OH)	-1,34	1,31E+19	4,19E+15	6,04E+35	7,32E+27	4,61E+25	3,62E+25
Ru/O	0,20	1,24E-07	3,96E-11	5,71E+09	6,92E+01	4,37E-01	3,43E-01
Ru/OH	-0,40	1,71E+03	5,46E-01	7,87E+19	9,54E+11	6,02E+09	4,72E+09
RuO ₂ OH/O	0,80	9,02E-18	2,88E-21	4,15E-01	5,03E-09	3,17E-11	2,49E-11
RuO ₂ O/O	0,90	1,84E-19	5,87E-23	8,47E-03	1,03E-10	6,47E-13	5,08E-13
RuO ₂ /O	1,00	3,76E-21	1,20E-24	1,73E-04	2,10E-12	1,32E-14	1,04E-14
RuO ₂ 2OH/O	2,00	4,75E-38	1,52E-41	2,19E-21	2,65E-29	1,67E-31	1,31E-31
RuO ₂ 2O/O	2,20	1,98E-41	6,32E-45	9,12E-25	1,10E-32	6,97E-35	5,47E-35

При 0,56 В величина γ композиционных наночастиц с комплексом индометацина и адсорбированной H_2O и ее продуктами распада в $\sim 9 \times 10^4$ раза больше, чем на поверхности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена, что обусловлено структурой и химическим составом индометацина, имеющего 21 атом водорода, 19 атомов углерода, 4 атома кислорода, один атом азота и хлора и три фенильных кольца, способствующие увеличению удельной электропроводности лекарственного вещества.

Таблица 5.6 – Результаты расчетов постоянной скорости γ активности композиционных наночастиц с комплексом напроксена в сравнении с исходным напроксом (обозначения: рутений (Ru), кислородсодержащий графен (кГ), и напроксен (нап))

Материал/ молекула	E_a , эВ	γ , (мкА/м ²)/В		γ , (мкА/м ²)/ (кСм/см)	γ , (мкА/м ²)/ (См/см)	γH^+ , (моль/м ³)/В	
		Ru–кГ– нап	Ru–нап	Ru–кГ–нап	Ru–нап	Ru–кГ–нап	Нап
Ru/H ₂ O	-0,69	1,64E+08	5,81E+04	5,94E+24	1,48E+17	4,25E+14	2,91E+14
Ru/(H+OH)	-1,34	1,58E+19	5,60E+15	5,73E+35	1,42E+28	4,10E+25	2,81E+25
Ru/O	0,20	1,50E-07	5,30E-11	5,42E+09	1,35E+02	3,88E-01	2,66E-01
Ru/OH	-0,40	2,06E+03	7,30E-01	7,47E+19	1,86E+12	5,35E+09	3,66E+09
RuO ₂ OH/O	0,80	1,09E-17	3,85E-21	3,94E-01	9,78E-09	2,82E-11	1,93E-11
RuO ₂ O/O	0,90	2,22E-19	7,85E-23	8,04E-03	2,00E-10	5,76E-13	3,94E-13
RuO ₂ /O	1,00	4,53E-21	1,60E-24	1,64E-04	4,08E-12	1,18E-14	8,05E-15
RuO ₂ 2OH/O	2,00	5,73E-38	2,03E-41	2,07E-21	5,15E-29	1,48E-31	1,02E-31
RuO ₂ 2O/O	2,20	2,39E-41	8,45E-45	8,65E-25	2,15E-32	6,19E-35	4,24E-35

В условии без кислородсодержащего графена величина γ в наночастицах с комплексом индометацина и рутения в ~ 10 раз превышает значение γ в наночастицах с

комплексом ибупрофена с рутением, но в ~ 2 раза меньше, чем в наночастицах с комплексом напроксена и рутения, что может быть обусловлено отсутствием нейтральной карбонильной группы и наличием сетки двух фенильных колец с кислотнo-активной H_3CO связью.

При увеличении разности потенциалов от 0,53 до 0,60 В величина g в процессе образования ионов водорода H^+ на поверхности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена является наибольшей и только в ~ 2 раза выше, чем на поверхности композиционных наночастиц с комплексом индометацина или напроксена. В условии без кислородсодержащего графена величина g на поверхности всех трех наночастиц с одним из лекарственных комплексов и рутением является незначительно меньшей. Согласно этому можно заключить, что в этих условиях электрокинетическая активация адсорбированных молекул воды и их последующий распад на ионы водорода и гидроксила, а также скорость образования ионов водорода H^+ сильнее увеличивается на поверхности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена. При разности потенциалов 0,56 В наилучшую активность проявляет поверхность композиционных наночастиц с комплексом индометацина преимущественно благодаря своей химической структуре, содержащей три фенильных кольца, атомы азота и хлора.

Представленные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. При разности потенциалов 0,56 В электрокинетическая активность композиционных наночастиц с комплексом индометацина и адсорбированными молекулами H_2O и их продуктами распада в $\sim 9 \times 10^4$ раза выше, чем в композиционных наночастицах с комплексом ибупрофена, что обусловлено структурой и химическим составом индометацина.
2. Электрокинетическая активация адсорбированными молекулами H_2O , а также скорость образования ионов водорода H^+ сильнее увеличивается на поверхности композиционных наночастиц с комплексом ибупрофена в диапазоне разности потенциалов 0,53–0,60 В.
3. В композиционных наночастицах с составом из комплекса индометацина с рутением электрокинетическая активность в ~ 10 раз выше, чем в наночастицах, состоящих из комплекса ибупрофена с рутением, но в ~ 2 раза меньше, чем в наночастицах, включающих комплекс напроксена с рутением, что может быть обусловлено отсутствием нейтральной карбонильной группы и наличием сетки двух фенильных колец с кислотнo-активной H_3CO связью.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГРАФЕНА В АКТУАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Остановимся подробнее на композиционных наночастицах, структура которых включает кислородсодержащий графен. В целом, химические и физические свойства кислородсодержащего графена, включая его особенности биосовместимости и биораспада, способствуют противораковой терапии. Согласно результатам в научной литературе, основным цитотоксическим механизмом кислородсодержащего графена и наноматериалов на его основе является их непосредственный контакт с клеточной мембраной, что приводит к индуцированию непрямого окислительного стресса. Выявлено, что в отличие от немодифицированного графена и наноматериалов на его основе, кислородсодержащий графен не может пройти через липидный слой клеточной мембраны за короткий период времени и остается на границе раздела среды «вода–мембрана» благодаря его амфифильной структуре. Обнаружено, что кислородсодержащий графен может вызывать образование пор в мембране, тем самым способствуя потоку молекул воды, протекающему через нее [240].

Функционализация кислородсодержащего графена улучшает его биосовместимость, что способствует загрузке его структуры лекарственными средствами для их целенаправленной доставки, регулируемой pH [241, 242]. Подтверждено, что функционализация поверхности кислородсодержащего графена с помощью эндопероксидных групп может вызывать окислительный стресс и способствовать цитотоксичному действию наноматериала. На основании этого цитотоксичность кислородсодержащего графена можно контролировать посредством модифицирования его поверхности. Результаты многих исследований подтвердили, что цитотоксичность кислородсодержащего графена также зависит от его размера. В частности, если размер кислородсодержащего графена составляет <1 мкм, то происходит более эффективное его адсорбирование на клеточной мембране благодаря усиленному связыванию с толл-подобными рецепторами, что приводит к активации путей NF-κB. К тому же, кислородсодержащий графен с таким размером может вызывать изменение поляризации макрофагов, способствовать выработке большего количества воспалительных цитокинов и рекрутированию большего количества иммунных клеток. При условии уменьшения концентрации атомов кислорода в структуре кислородсодержащего графена происходит более быстрая инфильтрация, поглощение и выведение иммунных клеток из места инъекции после подкожной имплантации, демонстрируя снижение хронического

воспаления. Обнаружено, что если размер кислородсодержащего графена составляет <100 нм, то его поглощение клетками облегчается.

До настоящего времени мало данных было получено о долговременном накоплении и стабильной функциональной способности кислородсодержащего графена *in vitro* и *in vivo*. Эти данные ограничены окислением холестерина и нарушением образования липидов плазматической мембраны после систематического воздействия кислородсодержащего графена на клетки [243]. Тем не менее, риски безопасности и биосовместимости кислородсодержащего графена в живых системах еще не полностью оценены и поняты. Обнаружено, что прямая инъекция высокодисперсного кислородсодержащего графена в легкие приводила к тяжелому и стойкому повреждению этого органа, что связано с дисфункцией митохондриального дыхания, образованием активных форм кислорода и активизацией воспалительных и апоптотических путей [244]. Также подтверждено, что преимущественное удержание кислородсодержащего графена в легких мышей в течение длительного периода времени может вызывать патологические изменения, в том числе воспалительную клеточную инфильтрацию и образование гранул [245]. Выявлено, что кислородсодержащий графен с карбоксильными функциональными группами может разлагаться в макрофагах *in vivo* [246] и под действием лигнин пероксидазы [247]. Вдобавок, кислородсодержащий графен может подвергаться NO-зависимой деградации *in vitro* посредством объединения с системой, генерирующей супероксид.

Исходя из выше упомянутого кислородсодержащий графен, связанный с клеточными мембранами, может стимулировать рецепторы и активизировать митохондриальные пути, вызывая апоптоз. С одной стороны, кислородсодержащий графен с выраженной гидрофобностью может адсорбироваться и агрегировать на поверхности клеток с меньшим поглощением. С другой стороны, кислородсодержащие группы этого наноматериала действуют в качестве акцепторов электронов при взаимодействии с клеточными редокс белками, тем самым поддерживая окислительно-восстановительный цикл цитохрома *c* и белков-переносчиков электронов.

Таким образом, за исключением повреждения плазматической мембраны и индукции окислительного стресса, наноматериалы на основе кислородсодержащего графена могут вызывать апоптоз и/или некроз клеток путем прямого воздействия на активность митохондрий клеток. Стэковое π - π взаимодействие между углеродными кольцами графена и парами гидрофобных оснований ДНК может заставить ее сегмент «встать» или «лежать» на поверхности графена с его спиральной осью, перпендикулярной или параллельной, соответственно. Межмолекулярные силы сильно деформируют концевые пары оснований ДНК, что потенциально может повысить генотоксичность.

Размер наночастиц кислородсодержащего графена также может влиять на процесс поверхностной адсорбции белков в плазме крови (опсонизация), что может способствовать более быстрому или медленному выведению наноматериалов на основе кислородсодержащего графена из организма. В связи с этим наноматериалы на основе кислородсодержащего графена размером от 2 до 100 нм могут изменять различные сигнальные процессы клеток.

Помимо применения для доставки лекарств, кислородсодержащий графен используют в высокочувствительных биосенсорах и высокопроизводительных планшетах для биоанализа, а также в каркасах для тканевой инженерии [248] и фототермической терапии рака [249]. Показано, что кислородсодержащий графен можно использовать для химиофототермической терапии рака из-за его высокой способности адсорбировать несколько видов противораковых препаратов или конъюгировать с лекарственными лигандами, что особенно востребовано в таргетной химиофототерапии и фототермической иммунотерапии рака. В отличие от наночастиц серебра, функционализация поверхности кислородсодержащего графена может приводить к усилению биосовместимости и повышению его стабильности в физиологической среде, как показали самые последние исследования цитотоксичности этого материала.

Важно отметить, что для применения в клинической стадии необходимо учитывать не только цитотоксичность, но также биораспределение и экскрецию кислородсодержащего графена для терапии раковых опухолей. На сегодняшний день кислородсодержащий графен применяют в химиотерапии, фототермической, фотодинамической и генной терапии рака как в отдельных, так и в комбинационных режимах, таких как: химиотерапия/фототерапия и фототермическая терапия/иммунотерапия.

В настоящее время трудно сделать вывод о потенциальной опасности кислородсодержащего графена и его частично восстановленной структуры и других функциональных наноматериалов на их основе ввиду недостатка полученных экспериментальных данных и фактов. С одной стороны, кислородсодержащий графен можно рассматривать, как биосовместимый наноматериал с научно доказанной биоразлагаемостью *in vitro* и *in vivo*. С другой стороны, при определенных условиях кислородсодержащий графен проявляет неблагоприятные биологические реакции и цитотоксичность. До сих пор существуют противоречивые факты, полученные в результате физико-химической характеристики (размера, морфологии, площади и структуры поверхности, поверхностного заряда, наличие примесей и агломерации) и поверхностной функционализации кислородсодержащего графена, включая выбор анализа для оценки цитотоксичности наноматериалов на основе кислородсодержащего графена. В

связи с этим пути введения наноматериалов на основе кислородсодержащего графена играют решающую роль в определении цитотоксичности, и разные методы доставки могут приводить к различным токсикологическим реакциям. Поэтому путь введения и период воздействия наноматериалов на основе кислородсодержащего графена на клетки следует тщательно выбирать в соответствии с целью исследования.

Важно выделить необходимость дальнейших исследований, чтобы понять конкретные молекулярные механизмы прохождения наноматериалов на основе кислородсодержащего графена через биофизиологические барьеры, а также определить условия для количественного анализа накопления или экскреции этих наноматериалов в тканях. Более того, функционализируемая поверхность кислородсодержащего графена может улучшить биосовместимость наноматериала на его основе, но следует учитывать долговременную стабильность такого поверхностного покрытия. Исходя из этого многофункциональные наноматериалы на основе кислородсодержащего графена могут демонстрировать высокую таргетную способность, хороший контраст изображений и уникальную терапевтическую эффективность против раковых клеток и опухолей.

Сейчас нет однозначного вывода, который можно сделать относительно рисков безопасности наносистем, сформированных на основе кислородсодержащего графена. В большинстве зарегистрированных случаев цитотоксичность наночастиц на основе кислородсодержащего графена была связана не с графеновым материалом, а с примесями, присутствующими в образце. Причина в том, что модифицированный метод Хаммерса основан на использовании марганца, который, если его не полностью удалить, может способствовать цитотоксичности клеток. При таких условиях кислородсодержащий графен может сильнее воздействовать на гемолитическую активность, приводящую к потенциальной тромботоксичности, в отличие от других исследований, в которых сообщается о почти полном отсутствии гемолиза после инъекции кислородсодержащего графена. Биоразлагаемость наноматериалов, функционализованных кислородсодержащим графеном, может уменьшить или устранить их биоаккумуляцию в клетках, тканях или органах, тем самым ограничивая их долгосрочную цитотоксичность. Однако текущие данные по-прежнему противоречивы из-за большого разнообразия и неоднородности образцов, функционализованных кислородсодержащим графеном. На сегодняшний день химическая функционализация поверхности кислородсодержащего графена является одной из наиболее приемлемых стратегий уменьшения недостатков в терапии с использованием наноматериалов на основе графеновой структуры.

Библиографический список

1. Lerf, A. Graphite oxide story – from the beginning till the graphene hype: graphene oxide: fundamentals and applications / A. Lerf // Chichester, West Sussex: Wiley. – 2016. – P. 1–35.
2. Lerf, A. Structure of graphite oxide revisited / A. Lerf, H. He, M. Forster, J. Klinowski // Journal of Physical Chemistry B. – 1998. – Vol. 102 – № 23. – P. 4477–4482.
3. Erickson, K. Determination of the local chemical structure of graphene oxide and reduced graphene oxide / K. Erickson, R. Erni, Z. Lee, N. Alem, W. Gannett, A. Zettl // Advanced Materials. – 2010. – Vol. 22. – № 40. – P. 4467–4472.
4. Clause, A. Untersuchungen zur struktur des graphitoxyds / A. Clause, R. Plass, H. P. Boehm, U. Hofmann // ZAAC - Journal of Inorganic and General Chemistry. – 1957. – Vol. 291. – № 5–6. – P. 205–220.
5. Klímová, K. Graphene oxide sorption capacity toward elements over the whole periodic table: a comparative study / K. Klímová, M. Pumera, J. Luxa, O. Jankovský, D. Sedmidubský, S. Matějková, Z. Sofer, Z // Journal of Physical Chemistry C. – 2016. – Vol. 120. – № 42. – P. 24203–24212.
6. Kumar, P. V. Scalable enhancement of graphene oxide properties by thermally driven phase transformation / P. V. Kumar, N. M. Bardhan, S. Tongay, J. Wu, A. M. Belcher, J. C. Grossman // Nature Chemistry. – 2014. – Vol. 6. – № 2. – P. 151–158.
7. Mkhoyan, K. A. Atomic and electronic structure of graphene–oxide / K. A. Mkhoyan, A. W. Contryman, J. Silcox, D. A. Stewart, G. Eda, C. Mattevi, S. Miller, M. Chhowalla // Nano Letters. – 2009. – Vol. 9. – № 3. – P. 1058–1063.
8. Dreyer, D. R. The chemistry of graphene oxide / D. R. Dreyer, S. Park, C. W. Bielawski, R. S. Ruoff // Chemical Society Reviews. – 2010. – Vol. 39. – № 1. – P. 228–240.
9. Eda, G. Large–area ultrathin films of reduced graphene oxide as a transparent and flexible electronic material / G. Eda, G. Fanchini, M. Chhowalla // Nature Nanotechnology. – 2008. – Vol. 3. – № 5. – P. 270–274.
10. Eda, G. Transparent and conducting electrodes for organic electronics from reduced graphene oxide / G. Eda, Y.–Y. Lin, S. Miller, C.–W. Chen // Applied Physics Letters. – 2008. – Vol. 92. – № 23. – P. 233305–233305–3.
11. Wu, J. Organic solar cells with solution–processed graphene transparent electrodes / J. Wu, H. A. Becerril, Z. Bao, Z. Liu, Y. Chen, P. Peumans // Applied Physics Letters. – 2008. – Vol. 92. – № 26. – P. 263302.

12. Fowler, J. D. Practical chemical sensors from chemically derived graphene / J. D. Fowler, M. J. Allen, V. C. Tung, Y. Yang, R. B. Kaner, B. H. Weiller // ACS Nano. – 2009. – Vol. 3. – № 2. – P. 301–306.
13. Echtermeyer, T. J. Nonvolatile switching in graphene field effect devices / T. J. Echtermeyer, M. C. Lemme, M. Baus, B. N. Szafrank, A. K. Geim, H. Kurz // IEEE Electron Device Letters. – 2008. – Vol. 29. – № 8. – P. 952–954.
14. He, C. L. Nonvolatile resistive switching in graphene oxide thin films / C. L. He, F. Zhuge, X. F. Zhou [et. al.] // Applied Physics Letters. – 2009. – Vol. 95. – № 23. – P. 232101–3.
15. Jeong, H. Y. Graphene oxide thin films for flexible nonvolatile memory applications / H. Y. Jeong, J. Y. Kim, J. W. Kim [et.al.] // Nano Letters. – 2010. – Vol. 10. – № 11. – P. 4381–4386.
16. Zhuge, F. Mechanism of nonvolatile resistive switching in graphene oxide thin films / F. Zhuge, B. Hu, C. He, X. Zhou, Z. Liu, R.–W. Li // Carbon. – 2011. – Vol. 49. – № 12. – P. 3796–3802.
17. Kim, D. C. Electrical observations of filamentary conductions for the resistive memory switching in NiO films / D. C. Kim, S. Seo, S. E. Ahn [et. al.] // Applied Physics Letters. – 2006. – Vol. 88. – № 20. – P. 202102.
18. Choi, B. J. Resistive switching mechanism of TiO₂ thin films grown by atomic–layer deposition / B. J. Choi, D. S. Jeong, S. K. Kim [et. al.] // Journal of Applied Physics. – 2005. – Vol. 98. – № 3. – P. 033715.
19. Nourbakhsh, A. Bandgap opening in oxygen plasma–treated graphene / A. Nourbakhsh, M. Cantoro, T. Vosch [et. al.] // Nanotechnology. – 2010. – Vol. 21. – № 43. – P. 435203.
20. Zhang, L. Photocatalytic patterning and modification of graphene / L. Zhang, S. Diao, Y. Nie, K. Yan // Journal of the American Chemical Society. – 2011. – Vol. 133. – № 8. – P. 2706–2713.
21. Stankovich, S. Synthesis of graphene–based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide / S. Stankovich, D. A. Dikin, R. D. Piner, K. A. Kohlhaas, A. Kleinhammes, Y. Jia, Y. Wu, S. T. Nguyen, R. S. Ruoff // Carbon. – 2007. – Vol. 45. – № 7. – P. 1558–1565.
22. Fernandez–Merino, M. J. Vitamin C is an ideal substitute for hydrazine in the reduction of graphene oxide suspensions / M. J. Fernandez–Merino, L. Guardia, J. I. Paredes [et.al.] // The Journal of Physical Chemistry C. – 2010. – Vol. 114. – № 14. – P. 6426–6432.
23. Si, Y. Synthesis of water soluble graphene / Y. Si, E. T. Samulski // Nano Letters. – 2008. – Vol. 8. – № 6. – P. 1679–1682.

24. Wei, Z. Nanoscale tunable reduction of graphene oxide for graphene electronics / Z. Wei, D. Wang, S. Kim [et. al.] // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – № 5984. – P. 1373–1376.
25. Ganguly, A. Probing the thermal deoxygenation of graphene oxide using high-resolution in situ X-ray-based spectroscopies / A. Ganguly, S. Sharma, P. Papakonstantinou, J. Hamilton // *The Journal of Physical Chemistry C*. – 2011. – Vol. 115. – № 34. – P. 17009–17019.
26. Staudenmaier, L. A process for the preparation of graphitic acid / L. Staudenmaier // *Reports of the German Chemical Society*. – 1898. – Vol. 31. – № 2. – P. 1481–1487.
27. Hudson, M. J. Chemically prepared colloidal, oxidised graphite / M. J. Hudson, F. R. Hunter-Fujita, J. W. Peckett, P. M. Smith // *Journal of Materials Chemistry*. – 1997. – Vol. 7. – № 2. – P. 301–305.
28. Dimiev, A. M. Graphene oxide. Origin of acidity, its instability in water, and a new dynamic structural model / A. M. Dimiev, L. B. Alemany, J. M. Tour // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 7. – № 1. – P. 576–588.
29. Navalon, S. Active sites on graphene-based materials as metal-free catalysts / S. Navalon, S. A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, M. Antonietti, H. Garcia // *Chemical Society Reviews*. – 2017. – Vol. 46. – № 15. – P. 4501–4529.
30. Dreyer, D. R. Graphene oxide: a convenient carbocatalyst for facilitating oxidation and hydration reactions / D. R. Dreyer, H. P. Jia, C. W. Bielawski // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2010. – Vol. 49. – № 38. – P. 6813–6816.
31. Boukhvalov, D. W. A computational investigation of the catalytic properties of graphene oxide: exploring mechanisms by using DFT methods / D. W. Boukhvalov, D. R. Dreyer, C. W. Bielawski, Y.-W. Son // *ChemCatChem*. – 2012. – Vol. 4. – № 11. – P. 1844–1849.
32. Cen, W. Oxidation of SO₂ and NO by epoxy groups on graphene oxides: the role of the hydroxyl group / W. Cen, M. Hou, J. Liu, S. Yuan, Y. Liu, Y. Chu // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 29. – P. 22802–22810.
33. Gao, Y. J. Reduced graphene oxide as a catalyst for hydrogenation of nitrobenzene at room temperature / Y. Gao, D. Ma, C. L. Wang, J. Guan, X. H. Bao // *Chemical Communications*. – 2011. – Vol. 47. – № 8. – P. 2432–2434.
34. Espinosa, C. Graphenes as efficient metal-free fenton catalysts / C. Espinosa, S. Navalón, A. Primo, M. Moral, J. F. Sanz, M. Álvaro, H. García // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – Vol. 21. – № 34. – P. 11966–11971.
35. Acocella, M. R. Regio- and enantioselective Friedel–Crafts reactions of indoles to epoxides catalyzed by graphene oxide: a green approach / M. R. Acocella, M. Mauro, G. Guerra // *ChemSusChem*. – 2014. – Vol. 7. – № 12. – P. 3279–3283.

36. Lin, H. Environmental and health impacts of graphene and other two-dimensional materials: a graphene flagship perspective / H. Lin, T. Buerki-Thurnherr, J. Kaur, P. Wick, M. Pelin, A. Tubaro [et.al.] // ACS Nano. – 2024. – Vol. 18. – № 8. – P. 6038–6094.
37. Bellier, N. Recent biomedical advancements in graphene oxide and reduced graphene oxide-based nanocomposite nanocarriers / N. Bellier, P. Baipaywad, N. Ryu, J. Y. Lee, H. Park [et.al.] // Biomaterials Research. – 2022. – Vol. 26. – № 65. – P. 1–23.
38. Geim, A. K. Graphene: status and prospects / A. K. Geim // Science. – 2009. – Vol. 324. – № 5934. – P. 1530–1534.
39. Hassan, H. M. A. Microwave synthesis of graphene sheets supporting metal nanocrystals in aqueous and organic media / H. M. A. Hassan, V. Abdelsayed, A. E. R. S. Khder, K. M. AbouZeid, J. Turner, M. S. El-Shall, S. I. Al-Resayes, A. A. El-Azhary // Journal of Materials Chemistry. – 2009. – Vol. 19. – № 23. – P. 3832–3837.
40. Yang, X. Superparamagnetic graphene oxide-Fe₃O₄ nanoparticles hybrid for controlled targeted drug carriers / X. Yang, X. Zhang, Y. Ma, Y. Huang, Y. Wang, Y. Chen // Journal of Materials Chemistry. – 2009. – Vol. 19. – № 18. – P. 2710–2714.
41. Liu, X. Directional growth and density modulation of single-atom platinum for efficient electrocatalytic hydrogen evolution / X. Liu, Y. Zhou, J. Lin, X. Xiao, Z. Wang, L. Jia, M. Li, K. Yang, J. Fan, W. Yang, G. Li // Angewandte Chemie, International Edition. – 2024. doi.org/10.1002/anie.202406650 (accepted article)
42. Sonobe, K. Symmetric breakage-induced semimetallic state: polymorphism in ruthenate nanosheets / K. Sonobe, S. Tominaka, W. Sugimoto // Journal of the American Chemical Society. – 2022. – Vol. 144. – № 33. – P. 15008–15012.
43. Ma, D. Vanadium oxide-based electrode materials for advanced supercapacitors: a review / D. Ma, C. Han, B. Liu, J. Chen, M. Wu, D. Guan // Energy & Fuels. – 2024. – Vol. 38. – № 12. – P. 10494–10516.
44. Vigil, S. A. Dissolution heterogeneity observed in anisotropic ruthenium dioxide nanocrystals via liquid-phase transmission electron microscopy / S. A. Vigil, I. A. Moreno-Hernandez // Journal of the American Chemical Society. – 2024. – Vol. 146. – № 16. – P. 11133–11140.
45. Hu, P. Vanadium oxide: phase diagrams, structures, synthesis, and applications / P. Hu, T. D. Vu, M. Li, S. Wang, Y. Ke, X. Zeng, L. Mai, Y. Long // Chemical Reviews. – 2023. – Vol. 123. – № 8. – P. 4353–4415.
46. Huang, X. Graphene-based composites / X. Huang, X. Qi, F. Boey, H. Zhang // Chemical Society Reviews. – 2012. – Vol. 41. – № 2. – P. 666–686.
47. Suslick, K. S. Sonochemistry / K. S. Suslick // Science. – 1990. – Vol. 247. – № 4949. – P. 1439–1445.

48. Beyene, H. D. Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review / H. D. Beyene, A. A. Werkneh, H. K. Bezabh, T. G. Ambaye // *Sustainable Materials and Technologies*. – 2017. – Vol. 13. – P. 18–23.
49. Li, J. Ag/graphene heterostructures: Synthesis, characterization and optical properties / J. Li, C.Y. Liu // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – № 8. – P. 1244–1248.
50. Karuppiah, C. Green synthesized silver nanoparticles decorated on reduced graphene oxide for enhanced electrochemical sensing of nitrobenzene in waste water samples / C. Karuppiah, K. Muthupandi, S.–M. Chen, M. A. Ali [et.al.] // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5. – № 39. – P. 31139–31146.
51. Wang, X. Green controllable synthesis of silver nanomaterials on graphene oxide sheets via spontaneous reduction / X. Wang, P. Huang, L. Feng, M. He, S. Guo, G. Shen, D. Cui // *RSC Advances*. – 2012. – Vol. 2. – № 99. – P. 3816–3822.
52. Wang, X. In situ synthesis of pristine–graphene/Ag nanocomposites as highly sensitive SERS substrates / X. Wang, C. Zhu, Z. Huang, X. Hu, X. Zhu // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6. – № 94. – P. 91579–91583.
53. Sreekanth, T. V. M. Green synthesis of silver nanoparticles, decorated on graphene oxide nanosheets and their catalytic activity / T. V. M. Sreekanth, M.–J. Jung, I.–Y. Eom // *Applied Surface Science*. – 2016. – Vol. 361. – P. 102–106.
54. Shaikh, A. One step eco–friendly synthesis of Ag–reduced graphene oxide nanocomposite by phytoreduction for sensitive nitrite determination / A. Shaikh, S. Parida, S. Böhm // *RSC Advances*. – 2016. – Vol. 6. – № 102. – P. 100383–100391.
55. Wang, Y. Nitrogen–doped graphene and its application in electrochemical biosensing / Y. Wang, Y. Shao, D. W. Matson, J. Li, Y. Lin // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4. – № 4. – P. 1790–1798.
56. Cui, L. Highly conductive nitrogen–doped vertically oriented graphene toward versatile electrode–related applications / L. Cui, Y. Huan, J. Shan, B. Liu, J. Liu, H. Xie, F. Zhou, P. Gao, Y. Zhang, Z. Liu // *ACS Nano*. – 2020. – Vol. 14. – № 11. – P. 15327–15335.
57. Xu, H. Nitrogen–doped graphene: Synthesis, characterizations and energy applications / H. Xu, L. Ma, Z. Jin // *Journal of Energy Chemistry*. – 2018. – Vol. 27. – № 1. – P. 146–160.
58. Yan, P. Density functional theory study of active sites on nitrogen–doped graphene for oxygen reduction reaction / P. Yan, S. Shu, L. Zou, Y. Liu, J. Li, F. R. Wei // *Royal Society of Open Science*. – 2021. – Vol. 8. – № 9. – P. 210272.

59. Nørskov, J. K. Origin of the overpotential for oxygen reduction at a fuel-cell cathode / J. K. Nørskov, J. Rossmeisl, A. Logadottir, L. Lindqvist, J. R. Kitchin, T. Bligaard, H. Jónsson // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2004. – Vol. 108. – № 46. – P. 17886–17892.
60. Zhou, R. Silver/nitrogen-doped graphene interaction and its effect on electrocatalytic oxygen reduction / R. Zhou, S. Z. Qiao // *Chemistry of Materials*. – 2014. – Vol. 26. – № 20. – P. 5868–5873.
61. Yue, M. Enhanced nonlinear optical properties of reduced graphene oxide decorated with silver nanoparticles / M. Yue, J. Si, L. Yan, Y. Yu, X. Hou // *Optical Materials Express*. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 698–703.
62. Chen, Y. Self-assembly of single-crystal silver microflakes on reduced graphene oxide and their use in ultrasensitive sensors / Y. Chen, J. Tao, M. A. Hammami, P. Hoang, N. M. Khashab // *Advanced Materials Interfaces*. – 2016. – Vol. 3. – № 7. – P. 1500658–1–9.
63. Mohammadi, Z. Sono-synthesis approach in uniform loading of ultrafine Ag nanoparticles on reduced graphene oxide nanosheets: an efficient catalyst for the reduction of 4-nitrophenol / Z. Mohammadi, M. H. Entezari // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2018. – Vol. 44. – P. 1–13.
64. Neppolian, B. Sonochemically synthesized mono and bimetallic Au–Ag reduced graphene oxide based nanocomposites with enhanced catalytic activity / B. Neppolian, C. Wang, M. Ashokkumar // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2014. – Vol. 21. – P. 1948–1953.
65. Xiong, S. High performance acoustic wave nitrogen dioxide sensor with ultraviolet activated 3D porous architecture of Ag-decorated reduced graphene oxide and polypyrrole aerogel / S. Xiong, J. Zhou, J. Wu, H. Li, W. Zhao, C. He, Y. Liu, Y. Chen, Y. Fu, H. Duan // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2021. – Vol. 13. – № 35. – P. 42094–42103.
66. Xu, H. Sonochemical synthesis of nanomaterials / H. Xu, B. W. Zeiger, K. S. Suslick // *Chemical Society Reviews*. – 2013. – Vol. 42. – № 7. – P. 2555–2567.
67. Zhu, J.-J. Synthesis of silver nanowires by a sonoelectrochemical method / J.J. Zhu, Q.-F. Qiu, H. Wang, J.-R. Zhang, J.-M. Zhu, Z.-Q. Chen // *Inorganic Chemistry Communications*. – 2002. – Vol. 5. – № 4. – P. 242–244.
68. Chen, W. Sonochemical preparation of Au, Ag, Pd/SiO₂ mesoporous nanocomposites / W. Chen, J. Zhang, W. Cai // *Scripta Materialia*. – 2003. – Vol. 48. – № 8. – P. 1061–1066.
69. Kumar, R. V. Sonochemical synthesis and characterization of Ag₂S/PVA and CuS/PVA nanocomposite / R. V. Kumar, O. Palchik, Y. Kolytyn, Y. Diamant, A. Gedanken // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2002. – Vol. 9. – № 2. – P. 65–70.

70. Jiang, L.–P. Ultrasonic–assisted synthesis of monodisperse single–crystalline silver nanoplates and gold nanorings / L.–P. Jiang, S. Xu, J.–M. Zhu, J.–R. Zhang, J.–J. Zhu, H.Y. Chen // *Inorganic Chemistry*. – 2004. – Vol. 43. – № 19. – P. 5877–5883.
71. Xu, H. Sonochemical synthesis of highly fluorescent Ag nanoclusters / H. Xu, K. S. Suslick // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4. – № 6. – P. 3209–3214.
72. Gottesman, R. Sonochemical coating of paper by microbicidal silver nanoparticles / R. Gottesman, S. Shukla, N. Perkas, L. A. Solovyov, Y. Nitzan, A. Gedanken // *Langmuir*. – 2011. – Vol. 27. – № 2. – P. 720–726.
73. Chen, D. Sonochemical synthesis of Ag/AgCl nanocubes and their efficient visible–light–driven photocatalytic performance / D. Chen, S. H. Yoo, Q. Huang, G. Ali, S. O. Cho // *Chemistry – A European Journal*. – 2012. – Vol. 18. – № 17. – P. 5192–5200.
74. Shi, J. A. tumor–targeting near–infrared laser–triggered drug delivery system based on GO@Ag nanoparticles for chemo–photothermal therapy and X–ray imaging / J. A. Shi, L. Wang, J. Zhang, R. Ma, J. Gao, Y. Liu, C. Zhang, Z. Zhang // *Biomaterials*. – 2014. – Vol. 35. – № 22. – P. 5847–5861.
75. Das, M. R. Synthesis of silver nanoparticles in an aqueous suspension of graphene oxide sheets and its antimicrobial activity / M. R. Das, R. K. Sarma, R. Saikia, V. S. Kale, M. V. Shelke, P. Sengupta // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2011. – Vol. 83. – № 1. – P. 16–22.
76. Szunerits, S. Antibacterial activity of graphene–based materials / S. Szunerits, R. Boukherroub // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2016. – Vol. 4. – № 43. – P. 6892–6912.
77. Suárez, V. T. Nuclear translocation of silver ions and hepatocyte nuclear receptor impairment upon exposure to silver nanoparticles / V. T. Suárez, E. Karepina, M. Chevallet, B. Gallet, C. Cottet–Rousselle [et.al.] // *Environmental Science: Nano*. – 2020. – Vol. 7. – № 5. – P. 1373–1387.
78. Kulthong, K. Determination of silver nanoparticle release from antibacterial fabrics into artificial sweat / K. Kulthong, S. Srisung, K. Boonpavanitchakul, W. Kangwansupamonkon, R. Maniratanachote // *Particle and Fibre Toxicology*. – 2010. – Vol. 7. – № 8. – P. 1–9.
79. Quadros, M. E. Release of silver from nanotechnology–based consumer products for children / M. E. Quadros, R. Pierson, N. S. Tulve, R. Willis, K. Rogers, T. A. Thomas, L. C. Marr // *Environmental Science & Technology*. – 2013. – Vol. 47. – № 15. – P. 8894–8901.
80. Reidy, B. Mechanisms of silver nanoparticle release, transformation and toxicity: A critical review of current knowledge and recommendations for future studies and applications / B. Reidy, A. Haase, A. Luch, K. A. Dawson, I. Lynch // *Materials*. – 2013. – Vol. 6. – № 6. – P. 2295–2350.

81. Gliga, A. R. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release / A. R. Gliga, S. Skoglund, I. O. Wallinder, B. Fadeel, H. L. Karlsson // *Particle and Fibre Toxicology*. – 2014. – Vol. 11. – № 11. – P. 1–17.
82. Jiang, X. Fast intracellular dissolution and persistent cellular uptake of silver nanoparticles in CHO-K1 cells: implication for cytotoxicity / X. Jiang, T. Miclăuș, L. Wang, R. Foldbjerg, D. S. Sutherland, H. Autrup, C. Chen, C. Beer // *Nanotoxicology*. – 2014. – Vol. 9. – № 2. – P. 181–189.
83. Singh, R. P. Cellular uptake, intracellular trafficking and cytotoxicity of silver nanoparticles / R. P. Singh, P. Ramarao // *Toxicology Letters*. – 2012. – Vol. 213. – № 2. – P. 249–259.
84. Veronesi, G. Exposure-dependent Ag⁺ release from silver nanoparticles and its complexation in AgS₂ sites in primary murine macrophages / G. Veronesi, C. Aude-Garcia, I. Kieffer, T. Gallon, P. Delangle, N. Herlin-Boime, T. Rabilloud, M. Carrière // *Nanoscale*. – 2015. – Vol. 7. – № 16. – P. 7323–7330.
85. Veronesi, G. Visualization, quantification and coordination of Ag⁺ ions released from silver nanoparticles in hepatocytes / G. Veronesi, A. Deniaud, T. Gallon, P.-H. Jouneau, J. Villanova, P. Delangle, M. Carrière, I. Kieffer, P. Charbonnier, E. Mintz, I. Michaud-Soret // *Nanoscale*. – 2016. – Vol. 8. – № 38. – P. 17012–17021.
86. Wang, L. Use of synchrotron radiation-analytical techniques to reveal chemical origin of silver-nanoparticle cytotoxicity / L. Wang, T. Zhang, P. Li [et.al.] // *ACS Nano*. – 2015. – Vol. 9. – № 6. – P. 6532–6547.
87. de Moraes, A. C. Graphene oxide-silver nanocomposite as a promising biocidal agent against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / A. C. de Moraes, B. A. Lima, A. F. de Faria, M. Brocchi, O. L. Alves // *International Journal of Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P. 6847–6861.
88. Song, B. Antibacterial properties and mechanism of graphene oxide-silver nanocomposites as bactericidal agents for water disinfection / B. Song, C. Zhang, G. Zeng, J. Gong, Y. Chang, Y. Jiang // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2016. – Vol. 604. – P. 167–176.
89. Ocsoy, I. Nanotechnology in plant disease management: DNA-directed silver nanoparticles on graphene oxide as an antibacterial against *Xanthomonas perforans* / I. Ocsoy, M. L. Paret, M. A. Ocsoy, S. Kunwar, T. Chen, M. You, W. Tan // *ACS Nano*. – 2013. – Vol. 7. – № 10. – P. 8972–8980.
90. Xiong, S. High performance acoustic wave nitrogen dioxide sensor with ultraviolet activated 3D porous architecture of Ag-decorated reduced graphene oxide and polypyrrole

aerogel / S. Xiong, J. Zhou, J. Wu, H. Li // ACS Applied Materials and Interfaces. – 2021. – Vol. 13. – № 35. – P. 42094–42103.

91. Li, Y. Facile solid–state synthesis of Ag/graphene oxide nanocomposites as highly active and stable catalyst for the reduction of 4–nitrophenol / Y. Li, Y. Cao, J. Xie, D. Jia // Catalysis Communications. – 2015. – Vol. 58. – P. 21–25.

92. Chen, Y. Self–assembly of single–crystal silver microflakes on reduced graphene oxide and their use in ultrasensitive sensors / Y. Chen, J. Tao, M. A. Hammami, P. Hoang, N. M. Khashab // Advanced Materials Interfaces. – 2016. – Vol. 3. – № 7. – P. 1500658, 1–9.

93. Abdelrazik, A. S. Optical properties and stability of water–based nanofluids mixed with reduced graphene oxide decorated with silver and energy performance investigation in hybrid photovoltaic/thermal solar systems / A. S. Abdelrazik, K. H. Tan, N. Aslfattahi, R. Saidur, F. A. Al–Sulaiman // International Journal of Energy Research. – 2020. – Vol. 44. – P. 11487–11508.

94. Pasricha, R. A facile and novel synthesis of Ag–graphene–based nanocomposites / R. Pasricha, S. Gupta, A. K. Srivastava // Small. – 2009. – Vol. 5. – № 20. – P. 2253–2259.

95. Kavitha, C. Reduced graphene oxide/nanoparticle hybrid structures: a new generation smart materials for optical sensors / C. Kavitha, B. Kommula, N. S. John // Materials Today Proceedings. – 2018. – Vol. 5. – № 1. – P. 2609–2618.

96. Alegret, N. Recent advances of graphene–based hybrids with magnetic nanoparticles for biomedical applications / N. Alegret, A. Criado, M. Prato // Current Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. 529–536.

97. Zhang, Y. Cytotoxicity effect of iron oxide (Fe₃O₄)/graphene oxide (GO) nanosheets in cultured HBE cells / Y. Zhang, Y. Zhang, Z. Yang, Y. Fan, M. Chen, M. Zhao, B. Dai, L. Zheng, D. Zhang // Frontiers in Chemistry. – 2022. – Vol. 10. – P. 888033.

98. Wang, Q. One–pot synthesis of Fe₃O₄ nanoparticle–loaded 3D porous graphene nanocomposites with enhanced nanozyme activity for glucose detection / Q. Wang, X. Zhang, L. Huang, Z. Zhang, S. Dong // ACS Applied Materials and Interfaces. – 2017. – Vol. 9. – № 8. – P. 7465–7471.

99. Liu, S. Preparation, surface functionalization and application of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles / S. Liu, B. Yu, S. Wang, Y. Shen, H. Cong // Advances in Colloid and Interface Science. – 2020. – Vol. 281. – № 5. – P. 102165.

100. Massart, R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media / R. Massart // IEEE Transactions on Magnetics. – 1981. – Vol. 17. – № 2. – P. 1247–1248.

101. Laurent, S. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications / S. Laurent,

D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. V. Elst, R. N. Muller // *Chemical Reviews*. – 2008. – Vol. 108. – № 6. – P. 2064–2110.

102. Vijayakumar, R. Sonochemical synthesis and characterization of pure nanometer-sized Fe₃O₄ particles / R. Vijayakumar, Y. Koltypin, I. Felner, A. Gedanken // *Materials Science and Engineering*. – 2000. – Vol. 286. – № 1. – P. 101–105.

103. Siddiqi, K. S. Biogenic fabrication of iron/iron oxide nanoparticles and their application / K. S. Siddiqi, A. ur Rahman, T. Husen, A. Husen // *Nanoscale Research Letters*. – 2016. – Vol. 11. – № 498. – P. 1–13.

104. Usman, M. Magnetite and green rust: synthesis, properties, and environmental applications of mixed-valent iron minerals / M. Usman, J. M. Byrne, A. Chaudhary, S. Orsetti, K. Hanna, C. Ruby, A. Kappler, S. B. Haderlein // *Chemical Reviews*. – 2018. – Vol. 188. – № 7. – P. 3251–3304.

105. Cornell R. M. The iron oxides: Book / R. M. Cornell, U. Schwertmann // John Wiley & Sons. – 2003. – P. 664.

106. Dimiev, A. Graphene oxide: fundamentals and applications: Book / A. Dimiev, S. Eigler // John Wiley & Sons. – 2017. – P. 439.

107. Wang, H. Design of highly porous Fe₃O₄@reduced graphene oxide via a facile PMAA-induced assembly / H. Wang, M. Kalubowilage, S. H. Bossmann, P. B. Amama // *RSC Advances*. – 2019. – Vol. 9. – № 48. – P. 27927–27936.

108. Ladmakhi, H. B. Electrochemical sensor based on magnetite graphene oxide/ordered mesoporous carbon hybrid to detection of allopurinol in clinical samples / H. B. Ladmakhi, F. Chekin, S. Fathi, J. B. Raouf // *Talanta*. – 2020. – Vol. 211. – P. 120759.

109. Kohzadi, S. Functionalized SPION immobilized on graphene-oxide: Anticancer and antiviral study / S. Kohzadi, N. Najmoddin, H. Baharifar, M. Shabani // *Diamond and Related Materials*. – 2022. – Vol. 127. – P. 109149.

110. Nandi, S. Cell deformation and acquired drug resistance: elucidating the major influence of drug-nanocarrier delivery systems / S. Nandi, N. R. Kale, V. Takale, G. C. Chate, M. Bhawe, S. S. Banerjee, J. J. Khandare // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2020. – Vol. 8. – № 9. – P. 1852–1862.

111. Li, D. Nanocomposite: a robust drug delivery carrier for simultaneous tumor MR imaging and targeted therapy / D. Li, M. Deng, Z. Yu, W. Liu, G. Zhou, W. Li, X. Wang, D. Yang, W. Zhang // *Biocompatible and stable GO-coated Fe₃O₄* // *ACS Biomaterials Science and Engineering*. – 2018. – Vol. 4. – № 6. – P. 2143–2154.

112. Yuan, P. Nanocomposite hydrogel with NIR/magnet/enzyme multiple responsiveness to accurately manipulate local drugs for on-demand tumor therapy / P. Yuan,

T. Yang, T. Liu, X. Yu, Y. Bai, Y. Zhang, X. Chen // *Biomaterials*. – 2020. – Vol. 262. – P. 120357.

113. Yang, X. Superparamagnetic graphene oxide-Fe₃O₄ nanoparticles hybrid for controlled targeted drug carriers / X. Yang, X. Zhang, Y. Ma, Y. Huang, Y. Wang, Y. Chen // *Journal of Materials Chemistry*. – 2009. – Vol. 19. – № 18. – P. 2710–2714.

114. Wang, G. Multifunctional Fe₃O₄/graphene oxide nanocomposites for magnetic resonance imaging and drug delivery / G. Wang, G. Chen, Z. Wei, X. Dong, M. Qi // *Materials Chemistry and Physics*. – 2013. – Vol. 141. – № 2–3. – P. 997–1004.

115. Shen, J.–M. Graphene oxide-Fe₃O₄ nanocomposite for combination of dual-drug chemotherapy with photothermal therapy / J.–M. Shen, F.–Y. Gao, L.–P. Guan, W. Su, Y.J. Yang, Q.–R. Lia, Z.–C. Jin // *RSC Advances*. – 2014. – Vol. 4. – № 35. – P. 18473–18484.

116. Fiadosenka, U. The properties of the sonochemically functionalized nonsteroidal anti-inflammatory drug ketorolac in Fe₃O₄-graphene oxide nanocomposite / U. Fiadosenka, A. Matsukovich, L. Tabulina, V. Labunov, D. Radziuk // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – Vol. 43. – № 41. – P. 16118–16122.

117. Tkach, A. Polyvinyl alcohol enhances acetylation of ascorbic acid in superparamagnetic-graphene oxide nanoparticles ultrasonically complexed with acetylsalicylic acid / A. Tkach, U. Fiadosenka, A. Burko, H. V. Bandarenka, A. Matsukovich, N. Krekoten, L. Tabulina, V. Labunov, D. Radziuk // *ACS Applied Polymer Materials*. – 2020. – Vol. 2. – № 8. – P. 3663–3673.

118. Zeiger, B. W. Sonofragmentation of molecular crystals / B. W. Zeiger, K. S. Suslick // *Journal of American Chemical Society*. – 2011. – Vol. 133. – № 37. – P. 14530–14533.

119. Kim, H. N. Sonofragmentation of ionic crystals / H. N. Kim, K. S. Suslick // *Chemistry – A European Journal*. – 2017. – Vol. 23. – № 12. – P. 2778–2782.

120. Suslick, K. S. Sonochemistry and sonocatalysis of iron carbonyls / K. S. Suslick, P. F. Schubert, J. W. Goodale // *Journal of American Chemical Society*. – 1981. – Vol. 103. – № 24. – P. 7342–7344.

121. Suslick, K. S. Sonochemical synthesis of iron colloids / K. S. Suslick, M. Fang, T. Hyeon // *Journal of American Chemical Society*. – 1996. – Vol. 118. – № 47. – P. 11960–11961.

122. Bang, J. H. Sonochemical synthesis of nanosized hollow hematite / J. H. Bang, K. S. Suslick // *Journal of American Chemical Society*. – 2007. – Vol. 129. – № 8. – P. 2242–2243.

123. Xu, H. X. Sonochemical preparation of functionalized graphenes / H. X. Xu, K. S. Suslick // *Journal of American Chemical Society*. – 2011. – Vol. 133. – № 24. – P. 9148–9151.

124. Nel, J. Structural and morphological changes of breast cancer cells induced by iron(II) complexes / J. Nel, D. Siniscalco, C. Hognon, M. Bouché, N. Touche, É. Brunner, P. C. Gros, A. Monari, S. Grandemange, G. Francius // *Nanoscale*. – 2022. – Vol. 14. – № 7. – P. 2735–2749.

125. Meier–Menches, S. M. Design strategies and medicinal applications of metal–peptidic bioconjugates / S. M. Meier–Menches, A. Casini // *Bioconjugate Chemistry*. – 2020. – Vol. 31. – № 5. – P. 1279–1288.

126. Zegers, J. DNA G–quadruplex–stabilizing metal complexes as anticancer drugs / J. Zegers, M. Peters, B. Albada // *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2023. – Vol. 28. – P. 117–138.

127. Xue, X. Using bio–orthogonally catalyzed lethality strategy to generate mitochondria–targeting anti–tumor metallodrugs in vitro and in vivo / X. Xue, C. Qian, Q. Tao, Y. Dai, M. Lv, J. Dong, Z. Su, Y. Qian, J. Zhao, H.–K. Liu, Z. Guo // *National Science Review*. – 2021. – Vol. 8. – № 9. – P. 1–10.

128. Wang, H. Metalloproteomics in conjunction with other omics for uncovering the mechanism of action of metallodrugs: mechanism–driven new therapy development / H. Wang, Y. Zhou, X. Xu, H. Li, H. Sun // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2020. – Vol. 55. – P. 171–179.

129. Radziuk, D. Sonochemical formation of copper/iron–modified graphene oxide nanocomposites for ketorolac delivery / D. Radziuk, L. Mikhnavets, M. Vorokhta, V. Matolín, L. Tabulina, V. Labunov // *Chemistry – A European Journal*. – 2019. – Vol. 25. – № 24. – P. 6233–6245.

130. Suslick, K. S. The dawn of ultrasonics and the palace of science / K. S. Suslick // *Acoustics Today*. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 38–46.

131. Shimanovich, U. Nanotechnology solutions to restore antibiotic activity / U. Shimanovich, A. Gedanken // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2016. – Vol. 4. – № 5. – P. 824–833.

132. Grinberg, O. Encapsulating bioactive materials in sonochemically produced micro– and nano–spheres / O. Grinberg, U. Shimanovich, A. Gedanken // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2013. – Vol. 1. – № 5. – P. 595–605.

133. Mukh–Qasem, R. A. Sonochemical synthesis of stable hydrosol of Fe₃O₄ nanoparticles / R. A. Mukh–Qasem, A. Gedanken // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2005. – Vol. 284. – № 2. – P. 489–494.

134. Zhu, S. Sonochemical fabrication of Fe₃O₄ nanoparticles on reduced graphene oxide for biosensors / S. Zhu, J. Guo, J. Dong, Z. Cui, T. Lu, C. Zhu, D. Zhang, J. Mac // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2013. – Vol. 20. – № 3. – P. 872–880.

135. Niu, G. Melatonin and doxorubicin co-delivered via a functionalized graphene-dendrimeric system enhances apoptosis of osteosarcoma cells / G. Niu, B. Yousefi, D. Qujeq, A. Marjani, J. Asadi, Z. Wang, S. M. Mir // *Materials Science and Engineering: C*. – 2021. – Vol. 119. – P. 111554.
136. Wang, Z. Fabrication and characterization of a triple functionalization of graphene oxide with Fe_3O_4 , folic acid and doxorubicin as dual-targeted drug nanocarrier / Z. Wang, C. Zhou, J. Xia, B. Via, Y. Xia, F. Zhang, Y. Li, L. Xia // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2013. – Vol. 106. – P. 60–65.
137. Li, N. Magnetic polyethyleneimine functionalized reduced graphene oxide as a novel magnetic sorbent for the separation of polar non-steroidal anti-inflammatory drugs in waters / N. Li, J. Chen, Y.-P. Shi // *Talanta*. – 2019. – Vol. 191. – P.526–534.
138. Li, G. Magnetic solid-phase extraction for the analysis of bisphenol A, naproxen and triclosan in wastewater samples / G. Li, R. Deng, G. Peng, C. Yang, Q. He, Y. Lu, H. Shi // *Water Science and Technology*. – 2018. – Vol. 77. – № 9. – P. 2220–2227.
139. Yuvali, D. Green synthesis of magnetic carbon nanodot/graphene oxide hybrid material ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}$ -nanodot@GO) for magnetic solid phase extraction of ibuprofen in human blood samples prior to HPLC-DAD determination / D. Yuvali, I. Narin, M. Soylak, E. Yilmaz // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2020. – Vol. 179. – P. 113001.
140. Cao, L. Hollow Fe_3O_4 /graphene oxide nanocomposites as novel rapamycin carrier: formulation optimization and in vitro characterization / L. Cao, Y. Jiang, Z. Chen // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. — 2018. — Vol. 18. — № 5. — P. 3067–3076.
141. Asgharinezhad, A. A. Poly(2-aminobenzothiazole)-coated graphene oxide/magnetite nanoparticles composite as an efficient sorbent for determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in urine sample / A. A. Asgharinezhad, H. Ebrahimzadeh // *Journal of Chromatography A*. – 2016. – Vol. 1435. – P. 18–29.
142. Hu, P. Vanadium oxide: Phase diagrams, structures, synthesis, and applications / P. Hu, P. Hu, T. D. Vu, M. Li, S. Wang, Y. Ke, X. Zeng, L. Mai, Y. Long // *Chemical Reviews*. – 2023. – Vol. 123. – № 8. – P. 4353–4415.
143. Xu, H. Hierarchical nanoporous V_2O_3 nanosheets anchored with alloy nanoparticles for efficient electrocatalysis / H. Xu, L. Liu, J. Gao, P. Du, G. Fang, H.-J. Qiu // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2019. – Vol. 11. – № 42. – P. 38746–38753.
144. Petnikota, S. Citric acid assisted facile solid state synthesis of V_2O_3 , $\text{V}_2\text{O}_3/\text{C}$ and V_2O_3 /graphene composites for Li-ion battery anode application / S. Petnikota, J. J. Toh, J. Y. Li, R. Chua, M. Srinivasan // *ChemElectroChem*. – 2019. – Vol. 6. – № 2. – P. 493–503.

145. Xiao, B. V₂O₃/rGO composite as a potential anode material for lithium ion batteries / B. Xiao, B. Zhang, L.-b. Tang, C.-s. An, Z.-j. He, H. Tong, W.-j. Yu, J.-c. Zheng // *Ceramics International*. – 2018. – Vol. 44. – № 13. – P. 15044–15049.
146. Scior, T. Are vanadium complexes druggable against the main protease mpro of sars-cov-2?—a computational approach / T. Scior, H. H. Abdallah, S. F. Z. Mustafa, J. A. Guevara-García, D. Rehder // *Inorganica Chimica Acta*. – 2021. – Vol. 519. – P. 120287.
147. Vlasiou, M. C. Screening possible drug molecules for Covid-19. The example of vanadium (III/IV/V) complex molecules with computational chemistry and molecular docking / M. C. Vlasiou, K. S. Pafti // *Computational Toxicology*. – 2021. – Vol. 18. – P. 100157.
148. Cueto, M. Platinum nanoparticles prepared by laser ablation in aqueous solutions: fabrication and application to laser desorption ionization / M. Cueto, M. Sanz, M. Oujja, F. Gamez, B. Martinez-Haya, M. Castillejo // *Journal of Physical Chemistry C*. – 2011. – Vol. 115. – № 45. – P. 22217–22224.
149. Bigall, N. C. Monodisperse platinum nanospheres with adjustable diameters from 10 to 100 nm: synthesis and distinct optical properties / N. C. Bigall, T. Hartling, M. Klose, P. Simon, L. M. Eng, A. Eychmüller // *Nano Letters*. – 2008. – Vol. 8. – № 12. – P. 4588–4592.
150. Furlong, D. N. Colloidal platinum sols. Preparation, characterization and stability towards salt / D. N. Furlong, A. Launikonis, W. H. F. Sasse // *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*. – 1984. – Vol. 80. – № 3. – P. 571–588.
151. Ren, J. Shape-controlled growth of platinum nanoparticles / J. Ren, R. D. Tilley // *Small*. – 2007. – Vol. 3. – № 9. – P. 1508–1512.
152. Nguyen, V. L. The synthesis and characterization of platinum nanoparticles: a method of controlling the size and morphology / V. L. Nguyen, D. C. Nguyen, T. Hayakawa, H. Hirohito, G. Lakshminarayana, M. Nogami // *Nanotechnology*. – 2010. – Vol. 21. – P. 035605.
153. Siani, A. Synthesis and characterization of Pt clusters in aqueous solutions / A. Siani, K. R. Wigal, O. S. Alexeev, M. D. Amiridis // *Journal of Catalysis*. – 2008. – Vol. 257. – № 1. – P. 5–15.
154. Wang, H. Microwave-assisted rapid synthesis of platinum nanoclusters with high surface area / H. Wang, L. Wang, Y. Nemoto, N. Suzuki, Y. Yamauchi // *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. – 2010. – Vol. 10. – № 10. – P. 6489–6494.
155. Ha, H.-W. One-pot synthesis of platinum nanoparticles embedded on reduced graphene oxide for oxygen reduction in methanol fuel cells / H.-W. Ha, I. Y. Kim, S. J. Hwang, R. S. Ruoff // *Electrochemical and Solid-State Letters*. – 2011. – Vol. 14. – № 7. – P. B70–B73.

156. Higgins, D. Development and simulation of sulfur-doped graphene supported platinum with exemplary stability and activity towards oxygen reduction / D. Higgins, M. A. Hoque, M. H. Seo, R. Wang, F. Hassan, J.-Y. Choi, M. Pritzker, A. Yu, J. Zhang, Z. Chen // *Advanced Functional Materials*. – 2014. – Vol. 24. – № 27. – P. 4325–4336.
157. Tan, Y. A graphene-platinum nanoparticles-ionic liquid composite catalyst for methanol-tolerant oxygen reduction reaction / Y. Tan, C. Xu, G. Chen, N. Zheng, Q. Xie // *Energy and Environmental Science*. – 2012. – Vol. 5. – № 5. – P. 6923–6927.
158. Rosenberg, B. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode / B. Rosenberg, L. Vancamp, T. Krigas // *Nature*. – 1965. – Vol. 205. – P. 698–699.
159. Lokich, J. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: An analysis of the literature / J. Lokich, N. Anderson // *Annals of Oncology*. – 1998. – Vol. 9. – № 1. – P. 13–21.
160. Andre, T. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer / T. Andre, C. Boni, L. Mounedji-Boudiaf, M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish, C. Topham, M. Zaninelli, P. Clingan, J. Bridgewater, I. Tabah-Fisch, A. de Gramont, I. Multicenter // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – № 23. – P. 2343–2351.
161. Janoš, P. All-atom simulations to studying metallodrugs/target interactions / P. Janoš, A. Spinello, A. Magistrato // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2021. – Vol. 61. – P. 1–8.
162. Krajczewski, J. Formation and selected catalytic properties of ruthenium, rhodium, osmium and iridium nanoparticles / J. Krajczewski, R. Ambroziak, A. Kudelski // *RSC Advances*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 2123–2144.
163. Zhang, Y. Activated carbon supported ruthenium nanoparticles catalyzed synthesis of imines from aerobic oxidation of alcohols with amines / Y. Zhang, F. Lu, H.-Y. Zhang, J. Zhao // *Catalysis Letters*. – 2017. – Vol. 147. – № 1. – P. 20–28.
164. Chandra, D. A high performance catalyst of shape-specific ruthenium nanoparticles for production of primary amines by reductive amination of carbonyl compounds / D. Chandra, Y. Inoue, M. Sasase, M. Kitano, A. Bhaumik, K. Kamata, H. Hosono, M. Hara // *Chemical Science*. – 2018. – Vol. 9. – № 27. – P. 5949–5956.
165. Zhang, D.-Y. Graphene oxide decorated with Ru(II)-polyethylene glycol complex for lysosome-targeted imaging and photodynamic/photothermal therapy / D. Y. Zhang, Y. Zheng, C.-P. Tan, J.-H. Sun, W. Zhang, L.-N. Ji, Z.-W. Mao // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2017. – Vol. 9. – № 8. – P. 6761–6771.

166. Barge, A. S. Wet air oxidation of cresylic spent caustic e A model compound study over graphene oxide (GO) and ruthenium/GO catalysts / A. S. Barge, P. D. Vaidya // *Journal of Environmental Management*. – 2018. – Vol. 212. – P. 479–489.
167. Fan, G. In situ synthesis of Ru/RGO nanocomposites as a highly efficient catalyst for selective hydrogenation of halonitroaromatics / G. Fan, W Huang, C. Wang // *Nanoscale*. – 2013. – Vol. 5. – № 15. – P. 6819–6825.
168. Dai, W. Monodispersed ruthenium nanoparticles on nitrogen-doped reduced graphene oxide for an efficient lithium–oxygen battery / W. Dai, Y. Liu, M. Wang, M. Lin, X. Lian, Y. Luo, J. Yang, W. Chen // *ACS Applied Materials Interfaces*. – 2021. – Vol. 13. – № 17. – P. 19915–19926.
169. Lu, Y. Ruthenium-based antitumor drugs and delivery systems from monotherapy to combination therapy / Y. Lu, D. Zhu, Q. Le, Y. Wang, W. Wang // *Nanoscale*. – 2022. – Vol. 14. – № 44. – P. 16339–16375.
170. Collier, W. A. Zur experimentellen Therapie der Tumoren / W. Collier, F. Krauss // *Zeitschrift für Krebsforschung*. – 1931. – Vol. 34. – № 1. – P. 526–530.
171. Marcano, D. C. Improved synthesis of graphene oxide / D. C. Marcano, D. V. Kosynkin, J. M. Berlin, A. Sinitskii, Z. Sun, A. Slesarev, L. B. Alemany, W. Lu, J. M. Tour // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4. – № 8. – P. 4806–4814.
172. Randive, N. Anesthetic pharmacology, 2nd edition / N. Randive, R. M. Langford, Ed. A. S. Evers, M. Maze, E. D. Kharasch // *Cambridge University Press*. – 2011. – Section 3. – Chapter 34. – P. 548–562.
173. C. N. Banti, Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in metal complexes and their effect at the cellular level / C. N. Banti, S. K. Hadjidakou // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016. – № 19. – P. 3048–3071.
174. Franz, K. J. Introduction: metals in medicine / K. J. Franz, N. Metzler–Nolte // *Chemical Reviews*. – 2019. – Vol. 119. – № 2. – P. 727–729.
175. Janoš, P. All-atom simulations to studying metallodrugs/target interactions / P. Janoš, A. Spinello, A. Magistrato // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2021. – Vol. 61. – P. 1–8.
176. Boros, E. Classification of metal-based drugs according to their mechanisms of action / E. Boros, P. J. Dyson, G. Gasser // *Chemistry*. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–20.
177. Li, M. K. Acoustic emulsification. Part 1. The instability of the oil–water interface to form the initial droplets / M. K. Li, H. S. Fogler // *Journal of Fluid Mechanics*. – 1978. – Vol. 88. – № 3. – P. 499–511.

178. Li, M. K. Acoustic emulsification. Part 2. Breakup of the large primary oil droplets in a water medium / M. K. Li, H. S. Fogler // *Journal of Fluid Mechanics*. – 1978. – Vol. 88. – № 3. – P. 513–528.
179. Pinna, N. A novel nonaqueous route to V_2O_3 and Nb_2O_5 nanocrystals / N. Pinna, M. Antonietti, M. Niederberger // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2004. – Vol. 250. – № 1–3. – P. 211–213.
180. Ferrari, A. C. Interpretation of Raman spectra of disordered and amorphous carbon / A. C. Ferrari, J. Robertson // *Physical Review B*. – 2000. – Vol. 61. – № 20. – P. 14095.
181. Ferreira, E. H. M. Evolution of the Raman spectra from single-, few-, and many-layer graphene with increasing disorder / E. H. M. Ferreira, M. V. O. Moutinho, F. Stavale, M. M. Lucchese, R. B. Capaz, C. A. Achete, A. Jorio // *Physical Review B*. – 2010. – Vol. 82. – № 12. – P. 125429.
182. Perumbilavil, S. White light Z-scan measurements of ultrafast optical nonlinearity in reduced graphene oxide nanosheets in the 400–700nm region / S. Perumbilavil, P. Sankar, T. P. Rose, R. Philip // *Applied Physics Letters*. – 2015. – Vol. 107. – № 5. – P. 051104.
183. Tuinstra, F. Raman spectrum of graphite / F. Tuinstra, J. L. Koenig // *The Journal of Chemical Physics*. – 1970. – Vol. 53. – № 3. – P. 1126–1130.
184. Hall, R. T. Isomerization of nitrous acid: an infrared photochemical reaction / R. T. Hall, G. C. Pimentel // *Journal of Chemical Physics*. – 1963. – Vol. 38. – № 8. – P. 1889–1897.
185. Fleischmann, M. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode / M. Fleischmann, P. J. Hendra, A. McQuillan // *Chemical Physics Letters*. – 1974. – Vol. 26. – № 2. – P. 163–166.
186. Knight, D. S. Characterization of diamond films by Raman spectroscopy / D. S. Knight, W. B. White // *Journal of Materials Research*. – 1989. – Vol. 4. – P. 385–393.
187. Sehested, K. Rates of reaction of oxygen(1-) ions, hydroxyl radicals, and atomic hydrogen with methylated benzenes in aqueous solution. Optical spectra of radicals / K. Sehested, H. Corfitzen, H. C. Christensen, E. J. Hart // *Journal of Physical Chemistry*. – 1975. – Vol. 79. – № 4. – P. 310–315.
188. Soares, F. L. F. Evaluation of analytical tools and multivariate methods for quantification of co-former crystals in ibuprofen–nicotinamide co-crystals / F. L. F. Soares, R. L. Carneiro // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2014. – Vol. 89. – P. 166–175.
189. Kwon, Y. J. Vibrational spectroscopic investigation of benzoic acid adsorbed on silver / Y. J. Kwon, D. H. Son, S. J. Ahn, M. S. Kim, K. Kim // *Journal of Physical Chemistry*. – 1994. – Vol. 98. – № 34. – P. 8481–8487.

190. Vueba, M. L. Conformational stability of ibuprofen: assessed by DFT calculations and optical vibrational spectroscopy / M. L. Vueba, M. E. Pina, L. A. E. B. De Carvalho // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2008. – Vol. 97. – № 2. – P. 845–59.
191. Holanda, B. B. C. Thermal, spectroscopic and biological studies on solid ibuprofen complexes of heavy trivalent lanthanides and yttrium / B. B. C. Holanda, R. B. Guerra, A. O. Legendre, D. F. Almeida, T. F. C. Fraga-Silva, Â. C. Finato, J. Venturini, G. Bannach // *Thermochimica Acta*. – 2017. – Vol. 647. – № 5. – P. 47–54.
192. Jubert, A. Vibrational and theoretical studies of non-steroidal anti-inflammatory drugs Ibuprofen [2-(4-isobutylphenyl)propionic acid]; Naproxen [6-methoxy- α -methyl-2-naphthalene acetic acid] and Tolmetin acids [1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrole-2-acetic acid] / A. Jubert, M. L. Legarto, N. E. Massa, L. L. Tévez, N. B. Okulik // *Journal of Molecular Structure*. – 2006. – Vol. 783. – № 1–3. – P. 34–51.
193. Bonora, S. Raman and SERS study on ibuprofen metal complexes with biomedical interest / S. Bonora, A. Pisi, S. Ottani, D. Cesini, A. Maris, M. Di Foggia // *Vibrational Spectroscopy*. – 2014. – Vol. 73. – P. 45–55.
194. Li, J. Ag/graphene heterostructures: Synthesis, characterization and optical properties / J. Li, C.Y. Liu // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2010. – Vol. 2010. – № 8. – P. 1244–1248.
195. Sun, H. Facile synthesis of nitrogen doped reduced graphene oxide as a superior metal-free catalyst for oxidation / H. Sun, Y. Wang, S. Liu, L. Ge, L. Wang, Z. Zhu, S. Wang // *Chemical Communications*. – 2013. – Vol. 49. – № 85. – P. 9914–9916.
196. Çiplak, Z. Investigation of graphene/Ag nanocomposites synthesis parameters for two different synthesis methods / Z. Çiplak, N. Yildiz, A. Çalimli // *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. – 2015. – Vol. 23. – № 4. – P. 361–370.
197. Jacintho, G. V. M. Structural investigation of MFe₂O₄ (M = Fe, Co) magnetic fluids / G. V. M. Jacintho, A. G. Brolo, P. Corio, P. A. Z. Suarez, J. C. Rubim // *Journal of Physical Chemistry C*. – 2009. – Vol. 113. – № 18. – P. 7684–7691.
198. Gera, T. Application of pulsed laser ablation (PLA) for the size reduction of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / T. Gera, E. Nagy, T. Smausz, J. Budai, T. Ajtai, F. Kun-Szabó, Z. Homik, J. Kopniczky, Z. Bozóki, P. Szabó-Révész, R. Ambrus, B. Hopp // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 15806. – P. 1–13.
199. Soler, M. A. G. Raman spectroscopy of iron oxide nanoparticles / M. A. G. Soler, F. Qu, C. S. S. R. Kumar (ed.), *Raman Spectroscopy for Nanomaterials Characterization* // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2012. – P. 404.
200. Solbrig, R. M. Raman and infrared spectroscopy of the oxo-bridged iron(III) complex, [Cl₃Fe–O–FeCl₃]₂ as a spectroscopic model for the oxo bridge in hemerythrin and

ribonucleotide reductase / R. M. Solbrig, L. L. Duff, D. F. Shriver, I. M. Klotz // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 1982. – Vol. 17. – № 1. – P. 69–74.

201. Verble, J. L. Temperature-dependent light-scattering studies of the Verwey transition and electronic disorder in magnetite / J. L. Verble // *Physical Review B*. – 1974. – Vol. 9. – № 12. – P. 5236.

202. Chamritski, I. Infrared- and Raman-active phonons of magnetite, maghemite, and hematite, a computer simulation and spectroscopic study / I. Chamritski, G. Burns // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2005. – Vol. 109. – № 11. – P. 4965–4968.

203. Glazyrin, K. Effect of high pressure on the crystal structure and electronic properties of magnetite below 25 GPa / K. Glazyrin, C. McCammon, L. Dubrovinsky, M. Merlini, K. Schollenbruch, A. Woodland, A. M. Hanfland // *American Mineralogist*. – 2012. – Vol. 97. – № 1. – P. 128–133.

204. Musa, K. A. K. Theoretical study of ibuprofen phototoxicity / K. A. K. Musa, L. A. Eriksson // *Journal of Physical Chemistry B*. – 2007. – Vol. 111. – № 46. – P. 13345–13352.

205. Illés, E. Hydroxyl radical induced degradation of ibuprofen / E. Illés, E. Takács, A. Dombi, K. Gajda-Schranz, G. Rácz, K. Gonter, L. Wojnárovits // *Science of the Total Environment*. – 2013. – Vol. 447. – P. 286–292.

206. Jasim, D. A. Synthesis of few-layered, high-purity graphene oxide sheets from different graphite sources for biology / D. A. Jasim, N. Lozano, K. Kostarelos // *2D Materials*. – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 014006.

207. Chen, S. Chiral co-crystal solid solution: structures, melting point phase diagram, and chiral enrichment of (ibuprofen)₂(4,4-dipyridyl) / S. Chen, H. Xi, R. F. Henry, I. Marsden, G. G. Z. Zhang // *CrystEngComm*. – 2010. – Vol. 12. – № 5. – P. 1485–1493.

208. Nakamoto, K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds / K. Nakamoto // 4th Edition. John Wiley and Sons Inc. – 1986.

209. Deacon, G. B. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination / G. B. Deacon, R. J. Phillips // *Coordination Chemistry Reviews*. – 1980. – Vol. 33. – № 3. – P. 227–250.

210. Acik, M. Unusual Infrared-absorption mechanism in thermally reduced graphene oxide / M. Acik, G. Lee, C. Mattevi, M. Chhowalla, K. Cho, Y. J. Chabal // *Nature Materials*. – 2010. – Vol. 9. – № 10. – P. 840–845.

211. White, W. B. Interpretation of the vibrational spectra of spinels / W. B. White, B. A. De Angelis // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*. – 1967. – Vol. 23. – № 4. – P. 985–995.

212. Gotic, M. Mössbauer, FT-IR and FE SEM investigation of iron oxides precipitated from FeSO_4 solutions / M. Gotic, S. Music // *Journal of Molecular Structure*. – 2007. – Vol. 834–836. – P. 445–453.
213. Choi, E.–Y. Noncovalent functionalization of graphene with end–functional polymers / E.–Y. Choi, T. H. Han, J. Hong, J. E. Kim, S. H. Lee, H. W. Kim, S. O. Kim // *Journal of Materials Chemistry*. – 2010. – Vol. 20. – № 10. – P. 1907–1912.
214. Alam, S. N. Synthesis of graphene oxide (GO) by modified Hummers method and its thermal reduction to obtain reduced graphene oxide (rGO) / S. N. Alam, N. Sharma, L. Kumar // *Graphene*. – 2017. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–18.
215. Hedoux, A. Raman spectroscopy of racemic ibuprofen: evidence of molecular disorder in phase II / A. Hedoux, Y. Guinet, P. Derollez, E. Dudognon, N. T. Correia // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 421. – № 1. – P. 45–52.
216. Newnham, R. E. Refinement of the α Al_2O_3 , Ti_2O_3 , V_2O_3 and Cr_2O_3 structures / R. E. Newnham, Y. M. de Haan // *Zeitschrift fur Kristallographie*. – 1962. – Vol. 117. – P. 235–237.
217. Hanawalt, J. D. Chemical analysis by X–Ray diffraction / J. D. Hanawalt, H. W. Rinn, L. K. Frevel // *Industrial and Engineering Chemistry, Analytical Edition*. – 1938. – Vol. 10. – № 9. – P. 457–512.
218. Fayos, J. Possible 3D carbon structures as progressive intermediates in graphite to diamond phase transition / J. Fayos // *Journal of Solid State Chemistry*. – 1999. – Vol. 148. – № 2. – P. 278–285.
219. Shvets, P. A review of Raman spectroscopy of vanadium oxides / P. Shvets, O. Dikaya, K. Maksimova, A. Goikhman // *Journal of Raman Spectroscopy*. – 2019. – Vol. 50. – № 8. – P. 1–19.
220. Yang, H. Lattice–dynamical model for the elastic constants and Raman frequencies in $(\text{V}_{1-x}\text{Cr}_x)_2\text{O}_3$ / H. Yang, R. J. Sladek // *Physical Review B*. – 1985. – Vol. 32. – № 10. – P. 6634–6643.
221. Shakhtshneider, T. P. The mechanochemical preparation of solid disperse systems of ibuprofen–polyethylene glycol / T. P. Shakhtshneider, M. A. Vasilchenko, A. A. Politov, V. V. Boldyrev // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1996. – Vol. 130. – № 1. – P. 25–32.
222. Alexander, J. J. Electronic structures of hexacyanometalate complexes / J. J. Alexander, H. B. Gray // *Journal of American Chemical Society*. – 1968. – Vol. 90. – № 16. – P. 4260–4271.
223. Majed, Y. A. The kinetics of some reactions involving ferricyanide. Thesis, the University of London, 1963.

224. Wonnera, K. The electrochemical dissolution of single silver nanoparticles enlightened by hyperspectral dark-field microscopy / K. Wonnera, M. V. Eversa, K. Tschulik // *Electrochimica Acta*. – 2019. – Vol. 301. – P. 458–464.
225. Comey, A. M. Dictionary of chemical solubilities: inorganic / A. M. Comey, D. A. Hahn // A Macmillan Company. – 1921.
226. Mohan, B. Characterisation of reduced graphene oxide: Effects of reduction variables on electrical conductivity / B. Mohan, R. Brown, K. Jayaraman, D. Bhattacharyya // *Materials Science and Engineering: B*. – 2015. – Vol. 193. – P. 49–60.
227. Djekic, L. Composite chitosan hydrogels as advanced wound dressings with sustained ibuprofen release and suitable application characteristics / L. Djekic, M. Martinović, A. Ćirić, J. Fraj // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2020. – Vol. 25. – № 3. – P. 332–339.
228. Mongkolkitikul, S. Electrically controlled release of ibuprofen from conductive poly(3-methoxydiphenylamine)/crosslinked pectin hydrogel / S. Mongkolkitikul, N. Paradee, A. Sirivat // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 112. – P. 20–27.
229. Bešter-Rogač, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs ion mobility: a conductometric study of salicylate, naproxen, diclofenac and ibuprofen dilute aqueous solutions / M. Bešter-Rogač // *Acta Chimica Slovenica*. – 2009. – Vol. 56. – № 1. – P. 70–77.
230. Karasulu, H. Y. Permeation studies of indomethacin from different emulsions for nasal delivery and their possible anti-inflammatory effects / H. Y. Karasulu, Z. E. Şanal, S. Sözer, T. Güneri, G. Ertan // *AAPS PharmSciTech*. – 2008. – Vol. 9. – P. 342–348.
231. Okur, N. Ü. Preparation and evaluation of microemulsion formulations of naproxen for dermal delivery / N. Ü. Okur, A. Yavaşoğlu, H. Y. Karasulu // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2014. – Vol. 62. – № 2. – P. 135–143.
232. Winterbourn, C. C. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction / C. C. Winterbourn // *Toxicology Letters*. – 1995. – Vol. 82/83. – P. 969–974.
233. Жерин, И. И. Основы электрохимических методов анализа. Часть 2. Неравновесные методы анализа / И. И. Жерин, Г. Н. Амелина, А. Н. Страшко, Ф. А. Ворошилов // Издательство Томского политехнического университета. – 2015. – С. 175.
234. Hu, Y.-L. A simple electrochemical method for the determination of hydroxyl free radicals without separation process / Y.-L. Hu, Y. Lu, G.-J. Zhou, X.-H. Xia // *Talanta*. – 2008. – Vol. 74. – № 4. – P. 760–765.
235. Lima, A. B. Electrochemical oxidation of ibuprofen and its voltammetric determination at a boron-doped diamond electrode / A. B. Lima, E. O. Faria, R. H. O. Montes,

R. R. Cunha, E. M. Richter, R. A. A. Munoz, W. T. P. dos Santos // *Electroanalysis*. – 2013. – Vol. 25. – № 7. – P. 1585–1588.

236. Kennedy, T. P. Ibuprofen prevents oxidant lung injury and in vitro lipid peroxidation by chelating iron / T. P. Kennedy, N. V. Rao, W. Noah, J. R. Michael, M. H. Jafri, G. H. Gurtner, J. R. Hoidal // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1990. – Vol. 86. – № 5. – P. 1565–1573.

237. Page, F. M. The ferric thiosulphate reaction. Part 3.— The mechanism of the reaction / F. M. Page // *Transactions of the Faraday Society*. – 1960. – Vol. 56. – P. 398–406.

238. Ertl, G. Handbook of heterogeneous catalysis / G. Ertl, H. Knozinger, J. Weitkamp // VCH Wiley Weinheim. ISBN: 978-3-527-61947-4. – 2008. – P. 2541.

239. Bae, S.–Y. Recent advances in ruthenium-based electrocatalysts for the hydrogen evolution reaction / S.–Y. Bae, J. Mahmood, I.–Y. Jeon, J.–B. Baek // *Nanoscale Horizons*. – 2020. – № 5. – P. 43–56.

240. Cheng, C. Functional graphene nanomaterials based architectures: biointeractions, fabrications, and emerging biological applications / C. Cheng, S. Li, A. Thomas, N. A. Kotov, R. Haag // *Chemical Reviews*. – 2017. – 117. – № 3. – P. 1826–1914.

241. Degors, I. M. S. Carriers break barriers in drug delivery: endocytosis and endosomal escape of gene delivery vectors / I. M. S. Degors, C. Wang, Z. U. Rehman, I. S. Zuhorn // *Accounts of Chemical Research*. – 2019. – Vol. 52. – № 7. – P. 1750–1760.

242. Fortuni, B. Polymeric engineering of nanoparticles for highly efficient multifunctional drug delivery systems / B. Fortuni, T. Inose, M. Ricci, Y. Fujita, I. Van Zundert, A. Masuhara, E. Fron, H. Mizuno, L. Latterini, S. Rocha // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – P. 2666.

243. Mukherjee, S. P. Graphene oxide elicits membrane lipid changes and neutrophil extracellular trap formation / S. P. Mukherjee, B. Lazzaretto, K. Hultenby, L. Newman, A. F. Rodrigues, N. Lozano, K. Kostarelos, P. Malmberg, B. Fadeel // *Chem*. – 2018. – Vol. 4. – № 2. – P. 334–358.

244. Duch, M. C. Minimizing oxidation and stable nanoscale dispersion improves the biocompatibility of graphene in the lung / M. C. Duch, G. R. S. Budinger, Y. T. Liang, S. Soberanes, D. Urich, S. E. Chiarella, L. A. Campochiaro, A. Gonzalez, N. S. Chandel, M. C. Hersam, G. M. Mutlu // *Nano Letters*. – 2011. – Vol. 11. – № 12. – P. 5201–5207.

245. Zhang, X. Distribution and biocompatibility studies of graphene oxide in mice after intravenous administration / X. Zhang, J. Yin, C. Peng, W. Hu, Z. Zhu, W. Li, C. Fan, Q. Huang // *Carbon*. – 2011. – Vol. 49. – № 3. – P. 986–995.

246. Girish, C. M. Confocal Raman imaging study showing macrophage mediated biodegradation of graphene in vivo / C. M. Girish, A. Sasidharan, G. S. Gowd, S. Nair, M. Koyakutty // *Advanced Healthcare Materials*. – 2013. – Vol. 2. – № 11. – P. 1489–1500.

247. Lalwani, G. Enzymatic degradation of oxidized and reduced graphene nanoribbons by lignin peroxidase / G. Lalwani, W. Xing, B. Sitharaman // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2014. – Vol. 2. – № 37. – P. 6354–6362.

248. Reina, G. Promises, facts and challenges for graphene in biomedical applications / G. Reina, J. M. González–Domínguez, A. Criado, E. Vázquez, A. Bianco, M. Prato // *Chemical Society Reviews*. – 2017. – Vol. 46. – № 15. – P. 4400–4416.

249. Li, D. When biomolecules meet graphene: From molecular level interactions to material design and applications / D. Li, W. Zhang, X. Yu, Z. Wang, Z. Su, G. Wei // *Nanoscale*. – 2016. – Vol. 8. – № 47. – P. 19491–19509.