

Н. П. Евлампиева<sup>1</sup>, В. Т. Лебедев<sup>2</sup>, А. А. Сжогина<sup>2</sup>,  
И. М. Дубовский<sup>2</sup>, М. А. Слюсаренко<sup>1</sup>

## ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЭНДОФУЛЛЕРЕНА Fe@C<sub>60</sub> БИМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,

Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> ФГБУ «ПИЯФ» НИЦ «Курчатовский институт», Российская Федерация, 188300,  
Ленинградская обл., Гатчина, Орлова Роща

Эндометаллофуллерены железа — особый тип наночастиц с инкапсулированными атомами металла, которые перспективны для создания новых томографических контрастных материалов. В работе исследованы водные растворы четырёх комплексов Fe@C<sub>60</sub> с биосовместимыми полимерами — декстрином и поливинилпирролидоном различного состава, сформированными в диметилформамиде. Методом динамического рассеяния света изучены распределения частиц в растворе и определены их характерные гидродинамические размеры при изменении концентрации комплексных соединений. Установлено, что на стабильность и размер частиц комплексов влияют содержание Fe@C<sub>60</sub> и молекулярная масса полимер-носителя. Как наиболее подходящий для биомедицинского применения по критерию размер/стабильность выделен комплекс состава (28 : 72 мол. %) по Fe@C<sub>60</sub> и поливинилпирролидону с молекулярной массой 12 кДа. Проверена также устойчивость растворов комплексов к гамма-облучению дозой 5 кГр.

*Ключевые слова:* наночастицы, эндофуллерен Fe@C<sub>60</sub>, комплексы полимер—эндофуллерен, гидродинамические свойства.

*Для цитирования:* Евлампиева Н. П., Лебедев В. Т., Сжогина А. А., Дубовский И. М., Слюсаренко М. А. Полимерные комплексы эндофуллерена Fe@C<sub>60</sub> биомедицинского назначения // Вестник Санкт-Петербургского университета. Физика и химия. 2018. Т. 5 (63). Вып. 2. С. 86–96. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu04.2018.202>

Н. П. Yevlampieva<sup>1</sup>, V. T. Lebedev<sup>2</sup>, A. A. Szhogina<sup>2</sup>,  
I. M. Doubovskii<sup>2</sup>, M. A. Slyusarenko<sup>1</sup>

## POLYMER-ENDOFULLERENE Fe@C<sub>60</sub> COMPLEXES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

<sup>1</sup> St. Petersburg State University,

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

<sup>2</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute NRC “KI”, Orlova Roshka, Gatchina, Leningrad region, 188300, Russian Federation

Iron-containing endometallofullerenes being a special type of nanoparticles with encapsulated metal atom are perspective as novel contrast materials for tomography methods. In the present study the aqueous solutions of four complexes of variable composition between Fe@C<sub>60</sub> and biocompatible polymers — dextrin and polyvinylpyrrolidone (PVP) prepared in dimethylformamide, have been investigated. Dynamic light scattering has been applied for analysis of particles distribution in solutions and obtaining the characteristic dimension of them at different solute concentration. It was established the influence of Fe@C<sub>60</sub> content and molecular mass of polymer-carrier on the stability of complexes. The compound Fe@C<sub>60</sub>—PVP of composition (28 : 72 mol. %) and of the polymer molecular mass 12 kDa is selected as appropriate for biomedical applications according to the criteria size/stability. Finally, the resistance of complexes in solution to gamma-irradiation of dose 5 kGray has been tested.

*Keywords:* nanoparticles, endofullerene Fe@C<sub>60</sub>, polymer—endofullerene complexes, hydrodynamic properties.

**Введение.** Фуллерены — это одна из аллотропных форм углерода. Они представляют собой полые внутри каркасные наночастицы, образованные чётным числом атомов углерода (C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>, C<sub>82</sub>, C<sub>86</sub> и т. д.) [1, 2]. За открытие фуллеренов в 1996 г. Гарольду Крото (Великобритания), Роберту Кёрлу и Ричарду Смолли (США) была присуждена Нобелевская премия по химии.

Самый распространённый способ получения фуллеренов — электродуговой — в настоящее время усовершенствован настолько, что позволяет производить фуллерены C<sub>60</sub> и C<sub>70</sub> в значительных количествах [3]. При определённых условиях этот метод даёт возможность синтезировать наночастицы с атомами других химических элементов, заключёнными внутри углеродного каркаса, которые принято называть эндоэдральными фуллеренами или эндофуллеренами. Но доля образовавшихся эндофуллеренов при таком способе синтеза обычно весьма незначительна в сравнении с выходом фуллеренов. В последние годы в ПИЯФ НИЦ КИ был разработан оригинальный прекурсорный метод получения эндофуллеренов C<sub>60</sub> с железом Fe@C<sub>60</sub> в количествах, превосходящих лабораторный масштаб [4], этим стимулировалось изучение новых эндоэдральных соединений и их производных [5–7]. Особенность этих соединений — наличие несимметрично расположенного (смещённого от центра фуллерена) атома железа в валентном состоянии +3 (т. е. иона железа) (рис. 1) [7].

Эндоэдральные фуллерены с инкапсулированным атомом металла перспективны для разнообразных применений в электронике, каталитической химии, биомедицине и фармакологии [8]. Физические свойства таких наночастиц обусловлены их каркасным строением, высокой электронной и спиновой плотностью, наличием магнитного момента за счёт заключённых внутри каркаса парамагнитных атомов.

Интерес современной медицины к эндометаллофуллеренам объясняется возможностью использовать эти наночастицы, например:

- при разработке эффективных контрастных материалов для томографических методов диагностики (магнитно-резонансных, рентгеновских) [9];
- при получении радиоактивных меток и радиофармпрепаратов (радиоактивных изотопов) путём активации ядер тяжёлых атомов внутри фуллереновых каркасов, облучённых нейтронами или протонами [10].

Непосредственно использовать эндометаллофуллерены для названных медицинских целей невозможно, поскольку они, как и другие каркасные углеродные наночастицы, не растворяются в воде. Чтобы устранить этот недостаток и получить водорастворимые производные, их химически модифицируют тем или иным способом [11]. Однако и для модифицированных каркасных углеродных частиц, как правило, возникают трудности

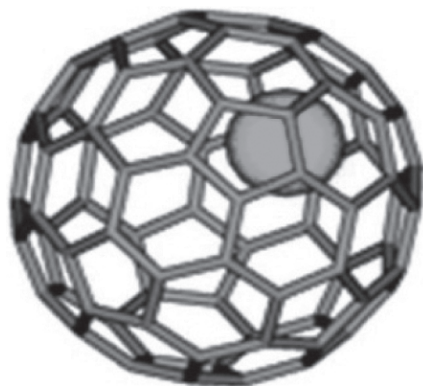


Рис. 1. Эндоэдральный фуллерен C<sub>60</sub> с атомом железа:  
диаметр фуллерена 0,72 нм, диаметр атома железа 0,25 нм [2]

с получением водных растворов заданного/регулируемого состава при сохранении стабильности и физико-химических свойств растворённого вещества. Можно отметить, что подобного рода трудности связаны с общей проблемой динамической устойчивости самоорганизующихся систем. Для применения эндометаллофуллеренов в медицине необходимы и актуальны систематические исследования их водорастворимых производных.

Целью данной работы было изучение гидродинамического поведения комплексов эндометаллофуллерена  $\text{Fe}@C_{60}$  с двумя полимерами разного типа — полисахаридом декстрином и синтетическим поливинилпирролидоном (ПВП) — в водном растворе. Оба высокомолекулярных соединения биосовместимы и широко применяются в практике фармакологии [12]. Преимуществом соединений комплексного типа полимер—фуллерен считается более слабое возмущение электронной системы фуллерена со стороны полимера, чем её изменение при образовании ковалентных связей между ними. Таким образом, в соединениях комплексного типа основные физические свойства каркасных углеродных наночастиц сохраняются [11]. Практический интерес к биосовместимым железосодержащим фуллерен-полимерным комплексам обусловлен возможностью применять их для улучшения разрешения в магнитно-резонансной томографии [13], а также для таргетивной доставки лекарственных препаратов в организме человека, в том числе для лечения онкологических заболеваний [14].

Конкретные задачи работы состояли в определении интервала концентраций растворов с относительной стабильностью размеров комплексов  $\text{Fe}@C_{60}$ —декстрин и  $\text{Fe}@C_{60}$ —ПВП при вариации молекулярной массы полимеров, количественной оценке гидродинамических размеров комплексов и проверке радиационной стабильности этих соединений. В качестве методов исследования применяли динамическое рассеяние света (ДРС) [15], вискозиметрию и спектрофотометрию.

**Экспериментальная часть. Объекты и исходные материалы.** Эндофуллерены железа  $\text{Fe}@C_{60}$  экстрагировали из фуллереновой сажи, которую получали способом [16], основанным на испарении в электрической дуге в атмосфере гелия композитных графитовых электродов, содержащих макроциклический прекурсор — фталоцианин железа. Действующая реакторная установка принадлежит ПИЯФ НИЦ КИ (Гатчина). Эндодральное строение каркасных углеродных наночастиц, выделенных из сажи, подтверждали методом EXAFS-спектроскопии [16]. В образце эндофуллерена, использованном для синтеза полимерных комплексов, доля  $\text{Fe}@C_{60}$  составляла не менее  $90 \pm 5$  мас. %

Образцы медицинского ПВП с молекулярной массой 12 (ПВП-1), 30 (ПВП-2) и 50 кДа (ПВП-3) соответственно были приобретены в фирме «Вектон» (Россия) и использовались без дополнительной очистки.

Декстрин представлял собой продукт термодеструкции картофельного крахмала, проведённой при  $360^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Средняя молекулярная масса переосаждённого декстрина, равная  $22 \pm 3$  кДа, была определена методом статического светорассеяния.

Чтобы получить полимерные комплексы, 1 г экстракта эндофуллерена, растворённого в диметилформамиде (ДМФ) без остатка, и 1 г полимера (ПВП или декстрина) в том же растворителе перемешивали в течение 3 ч при температуре  $80\text{--}90^\circ\text{C}$ . Далее раствор выпаривали на роторном испарителе и твёрдый остаток сушили под вакуумом при температуре  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, сухой остаток растворяли в воде, нерастворимую часть отделяли путём центрифугирования. Растворимость комплекса  $\text{Fe}@C_{60}$ —ПВП (12 кДа) составляла 90 мг/мл. Взаимодействие компонентов в комплексах с ПВП относится к донорно-акцепторному типу [10, 16].

Растворимость комплекса Fe@C<sub>60</sub>—декстрин в воде была ниже, чем у ПВП, и составляла около 50 мг/мл; его компоненты взаимодействуют по диполь-дипольному типу [16]. В табл. 1 приведён мольный состав объектов исследования, который можно было контролировать спектрально, поскольку интенсивность поглощения полимерных комплексов значительно отличалась от интенсивности поглощения исходных полимеров (рис. 2).

Таблица 1

Состав исследованных полимерных комплексов

Соединение	Соотношение компонентов, мол. %
Fe@C <sub>60</sub> —декстрин	4 : 96
Fe@C <sub>60</sub> —ПВП-1	28 : 72
Fe@C <sub>60</sub> —ПВП-2	13 : 87
Fe@C <sub>60</sub> —ПВП-3	14 : 86

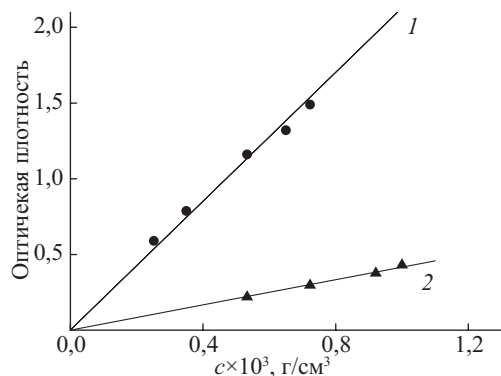


Рис. 2. Зависимости интенсивности поглощения от концентрации с растворов в воде для комплекса Fe@C<sub>60</sub>—декстрин (состава 4 : 96) (1) и исходного декстрина (2) на длине волны  $\lambda = 263$  нм

Из представленных в табл. 1 соединений наиболее вероятно присутствие более одного эндофуллерена на частицу комплекса только в составе Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1, так как содержание Fe@C<sub>60</sub> в нём существенно выше.

**Методы исследования.** Автоматизированный вискозиметр Lovis-2000 M/ME (Anton Paar, Австрия) на основе метода Гешплера применяли для вискозиметрических измерений. Их проводили при углах наклона капилляра вискозиметра 50–60°. Характеристическую вязкость  $[\eta]$  полимеров определяли по Хаггинсу, графически экстраполируя приведённую вязкость  $\eta_{sp}/c$  к нулевой концентрации раствора [17]:

$$\eta_{sp}/c = [\eta] + k'[\eta]^2c + \dots, \quad (1)$$

где  $\eta_{sp}/c = (\eta - \eta_0)/(\eta_0c) = (t - t_0)/(t_0c)$ ;  $\eta$  и  $\eta_0$  — вязкости раствора и растворителя;  $t$  и  $t_0$  — времена движения шарика в капилляре вискозиметра в растворе и растворителе соответственно;  $k'$  — постоянная Хаггинса, характеризующая наклон линейной зависимости  $\eta_{sp}/c = f(c)$ .

Измерение светорассеяния в растворах полимеров проводили на установке PhotoCor Complex («Фотокор», Москва, Россия) с термостатированием в пределах  $\pm 0,05$  К при длине волны источника света  $\lambda = 445$  нм (полупроводниковый лазер с мощностью излучения 25 мВт).

Автокорреляционные функции рассеянного света, определённые в режиме динамического рассеяния света (ДРС) установки PhotoCor Complex, обрабатывали

при помощи программы DYNALS [18] для анализа функций распределения частиц, находящихся в растворе, по временам релаксации  $\tau$ . Коэффициенты поступательной диффузии  $D$  получали, используя соотношение

$$\frac{1}{\tau} = Dq^2 \quad (2)$$

между обратным временем релаксации и квадратом амплитуды вектора рассеяния и определяя наклон зависимости  $1/\tau = f(q^2)$ , где  $q = (4\pi n_0/\lambda) \sin(\theta/2)$ ,  $n_0$  — показатель преломления воды,  $\theta$  — угол рассеяния [15].

Измерения проводили для нескольких концентраций растворов, чтобы определить коэффициент диффузии  $D_0$  при предельном разбавлении

$$D_0 = \lim_{c \rightarrow 0} D. \quad (3)$$

Гидродинамический радиус  $R_h$  частиц в растворе рассчитывали согласно соотношению Стокса — Эйнштейна

$$R_h = \frac{kT}{6\pi\eta_0 D_0}, \quad (4)$$

где  $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — абсолютная температура.

Исследование светорассеяния в полимерных растворах было выполнено в ресурсном центре СПбГУ «Центр диагностики функциональных материалов для медицины, фармакологии и нанoeлектроники».

Спектры поглощения получали на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «Спектр», С.-Петербург) в кварцевых ячейках длиной 1 см по ходу луча источника света.

Радиационную устойчивость полимерных комплексов к гамма-облучению проверяли по изменению распределения размеров частиц в водных растворах до и после облучения. Водные растворы облучали на исследовательской установке РХ- $\gamma$ -30 в ПИЯФ дозой 5 кГр.

**Результаты и их обсуждение.** Размер частиц в препаратах для внутривенного введения в живой организм строго ограничен. Если речь идёт о контрастных агентах для томографии, то их частицы должны легко проникать через клеточные мембраны, но задерживаться в клетках на время, достаточное для проведения томографического исследования, что возможно для частиц диаметром порядка сотен нанометров. Поэтому контроль размеров новых объектов, потенциально применимых для таких медицинских целей, исключительно важен.

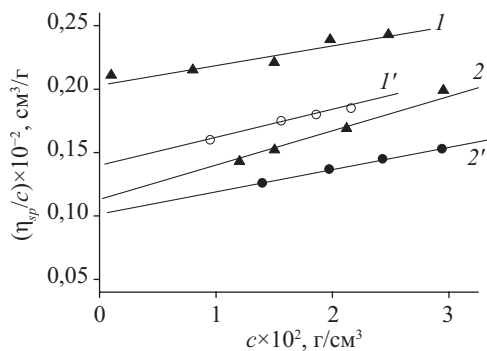
В ряде недавних исследований было установлено, что поверхностно-модифицированные гидроксильными группами эндофуллерены Fe@C<sub>60</sub> — фуллеренолы — являются более эффективными контрастными агентами, чем соединения на основе наночастиц оксида железа, в основном применяемых сегодня в практической томографии [5, 7, 13]. Однако производство эндометаллофуллеренолов довольно дорогостоящее. В связи с этим поиск более простых и дешёвых способов получения контрастных материалов, содержащих Fe@C<sub>60</sub>, вполне оправдан. Использование для этой цели биосовместимых полимеров — традиционный в современной биомедицине путь [10–12].

Среди ряда опробованных способов формирования комплекса между Fe@C<sub>60</sub> и выбранными полимерами лучшим оказался тот, в котором используются органические растворители (ДМФА, в частности). Полимерные комплексы, выделенные из органического растворителя, растворимы в воде для широкого интервала концентраций и длительное время способны храниться в растворе без высаживания. Подробное изложение

методики получения комплексов Fe@C<sub>60</sub>—ПВП и Fe@C<sub>60</sub>—декстрин и некоторые предварительные данные об их свойствах содержатся в работе [16]. В частности, в ней было установлено, что образцы, полученные, как описано в методической части, имеют гибридный состав. Они всегда содержат исходный полимер и частицы комплексов, которые могут включать и один, и несколько эндофуллеренов; растворимость гибридных образцов в воде зависит от мольной доли Fe@C<sub>60</sub> в комплексе. Также было показано, что для применения в качестве контрастного агента достаточно содержания эндофуллерена в водном растворе порядка 10<sup>-4</sup> г/см<sup>3</sup>. Отметим, что это существенно более низкие концентрации инородного живому организму вещества, чем в контрастах, применяющихся в практической томографии в настоящее время.

Хорошо известно, что фуллерен C<sub>60</sub>, будучи сильным акцептором электронов, заметно реорганизует раствор полимера, вступая в комплекс с последним [19–23]. Этот же эффект имеет место и для эндофуллеренов железа в комплексе с ПВП и декстрином, поскольку гидродинамические свойства растворов комплексов отличаются от аналогичных свойств исходных полимеров, о чём свидетельствует уменьшение в 1,5 раза характеристической вязкости [η] раствора Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-3 в сравнении с раствором ПВП-3 (рис. 3). Для полимерного комплекса [η] меньше. Это связано с тем, что у молекул полимера, вовлечённых в комплекс со сферическим эндофуллереном, конформация становится более компактной, чем у свободных молекул. Тот факт, что при течении растворов в капилляре вискозиметра комплексы не разрушаются, говорит об их устойчивости в динамических условиях. В стационарном состоянии методом малоуглового рассеяния нейтронов было зафиксировано структурирование водных растворов комплексов Fe@C<sub>60</sub> с полимерами в области умеренных концентраций, что выразилось в существенно увеличенной плотности вещества, окружающего наночастицу [16].

Рис. 3. Концентрационная зависимость приведённой вязкости в воде для ПВП-3 (1) и комплекса Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-3 (14 : 86, мол. %) (1'), а также для декстрина (2) и комплекса Fe@C<sub>60</sub>—декстрин (4 : 96, мол. %) (2')



Полученные данные ДРС также свидетельствуют о сильном влиянии эндометаллофуллеренов на полимерные макромолекулы в растворе. На рис. 4 показаны распределения частиц по коэффициентам их поступательной диффузии в растворах исходного декстрина и в растворах комплекса Fe@C<sub>60</sub>—декстрин в воде. Как видно на рис. 4, а, исходный декстрин имеет очень широкое распределение и содержит крупные агрегаты. Раствор комплекса Fe@C<sub>60</sub>—декстрин (рис. 4, б), напротив, имеет чётко выраженное бимодальное распределение частиц. На рис. 4, б пик большой амплитуды соответствует частицам, содержащим Fe@C<sub>60</sub>, а пик малой амплитуды — более крупным образованиям, вклад которых в суммарное рассеяние был незначительным. Напомним, что в комплексе Fe@C<sub>60</sub>—декстрин содержание эндофуллеренов было минимальным — 4 : 96 (см. табл. 1), а также тот факт, что комплекс получен в другом растворителе, выделен и только затем перенесён в воду.

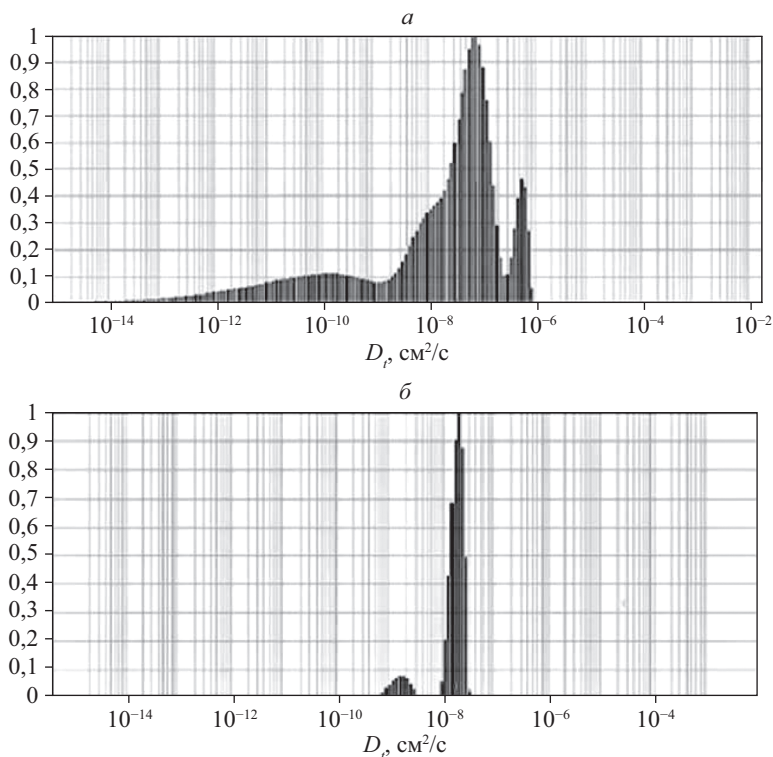


Рис. 4. Нормализованные распределения частиц по коэффициентам диффузии  $D$  в водных растворах декстрина (а) и комплекса  $\text{Fe@C}_{60}$ —декстрин (б) при угле рассеяния  $90^\circ$  и концентрации  $0,05 \cdot 10^{-2} \text{ г/см}^3$

Вид распределений частиц по коэффициентам диффузии в растворах комплексов  $\text{Fe@C}_{60}$ —ПВП подобен спектру, показанному на рис. 4, б. Образование комплексов полимеров в растворе — процесс статистический, поэтому узких распределений, как правило, они не имеют, но комплексы могут компактизоваться при смене одного растворителя на другой, чем объясняется переход, продемонстрированный на рис. 4.

Положения максимумов распределений (рис. 4), полученных для растворов комплексов  $\text{Fe@C}_{60}$  с полимерами, дают характерные размеры наблюдаемых частиц. В табл. 2 приведены коэффициенты диффузии  $D_0$  при предельном разбавлении (см. (3)) и гидродинамический радиус  $R_h$  эндофуллерен-содержащих частиц, рассчитанный по формуле (4), для сравнения с  $R_h$  молекул ПВП. На рис. 5 продемонстрированы концентрационные зависимости коэффициента диффузии  $D$  для выделенных мод комплексов  $\text{Fe@C}_{60}$ —ПВП в их распределениях и те же зависимости для образцов ПВП. Для комплексов  $\text{Fe@C}_{60}$ —ПВП-2 и  $\text{Fe@C}_{60}$ —ПВП-3 измерения ДРС были возможны только в области малых концентраций (менее  $2 \cdot 10^{-4} \text{ г/см}^3$ ) из-за агрегации и окрашенности растворов.

По данным табл. 2, размеры комплексов существенно больше, чем одиночных молекул ПВП. Средний диаметр комплексов меньше 100 нм для  $\text{Fe@C}_{60}$ —ПВП-1, 2, но для  $\text{Fe@C}_{60}$ —ПВП-3 уже близок к этому критерию, что не позволяет применять последний комплекс на практике, принимая во внимание характерное для него распределение по размерам частиц и их склонность к агрегации.

**Гидродинамические характеристики частиц комплексов  
и образцов полимеров в воде при 298 К**

Образец	$D_0 \times 10^7, \text{ см}^2/\text{с}$	$R_h, \text{ нм}$	$V_h^*, \text{ нм}^3$	$V_{\text{комплекс}}/V_{\text{ПВП}}$
ПВП-1	$11 \pm 1$	2,2	45	—
Fe@C <sub>60</sub> —ПВП-1	$0,91 \pm 0,06$	26,7	79 700	1 770
ПВП-2	$4,9 \pm 0,1$	5,0	524	—
Fe@C <sub>60</sub> —ПВП-2	$0,70 \pm 0,06$	34,6	173 000	330
ПВП-3	$3,7 \pm 0,1$	6,6	1 200	—
Fe@C <sub>60</sub> —ПВП-3	$0,56 \pm 0,05$	43,3	340 000	280

\*  $V_h = (4/3)\pi R_h^3$  — гидродинамический объём.

Приблизительная оценка числа полимерных молекул, вовлечённых во взаимодействие с Fe@C<sub>60</sub>, проведённая путём сопоставления гидродинамических объёмов  $V_{\text{комплекс}}/V_{\text{ПВП}}$  (см. табл. 2), позволяет сделать качественное заключение: чем меньше молекулярная масса ПВП, тем больше его молекул участвует в образовании комплекса. Таким образом, для гидрофобных Fe@C<sub>60</sub> наилучшая изоляция от воды достигается при связывании с самым низкомолекулярным полимером — ПВП-1 ( $M = 12$  кДа). Именно для частиц этого комплекса эксперимент показал отсутствие концентрационной зависимости коэффициента диффузии (см. Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1 на рис. 5), означающее постоянство их размера в интервале концентраций  $(1,0 \div 0,2) \cdot 10^{-3} \text{ г/см}^3$ , т. е. при последовательном пятикратном разбавлении, что важно для практического применения. В противоположность этому, для комплексов Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-2 и Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-3 данные ДРС показали наличие явно выраженной концентрационной зависимости  $D$  при разбавлении растворов с тенденцией к увеличению их размеров (см. рис. 5 и формулу (4)).

Растворы комплексов Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1 и Fe@C<sub>60</sub>—декстрина при концентрации  $10^{-3} \text{ г/см}^3 = 1 \text{ мг/мл}$  были подвергнуты  $\gamma$ -облучению от источника <sup>60</sup>Со дозой 5 кГр. Такая доза применяется при стерилизации медицинских препаратов для инъекций. Фуллерены и их производные при облучении дозами такого порядка не разрушаются. Известно, что для этого нужны в 200 раз более высокие дозы [24, 25]. Однако  $\gamma$ -излучение может разрушать полимеры. Особенно это касается декстрина, поскольку он был получен путём термотеструкции крахмала, а значит, может содержать свободные химические связи. Задачей этой части работы было сравнить распределение частиц в водных растворах до облучения и после него. ДРС облучённых растворов измеряли через 48 ч после облучения. Было установлено, что тип распределения частиц в растворах, содержащих комплексы, в целом не изменяется после облучения. Однако средние размеры комплексов оказались близки к первоначальным (т. е. до облучения) только в случае Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1. В растворах Fe@C<sub>60</sub>—декстрина и Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-2, 3 после облучения увеличились средние размеры частиц комплекса, уширились соответствующие им распределения и появились крупные агрегаты с микронными размерами, которые не наблюдались до облучения.

### Выводы

1. В работе исследованы водные растворы комплексов эндофуллерена железа Fe@C<sub>60</sub> с биомедицинскими полимерами — поливинилпирролидоном (ПВП) и декстрином, сформированные в органическом растворителе — диметилформамиде — при вариации содержания эндофуллерена.



2. Показано, что в нейтральной водной среде наиболее стабильные размеры демонстрируют частицы комплекса, полученного на основе ПВП-1 ( $M = 12$  кДа).

3. Методом динамического светорассеяния установлено, что средний гидродинамический диаметр частиц комплекса Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1 состава (28 : 72 мол. %) равен  $54 \pm 4$  нм. Размер частицы комплекса более чем на порядок больше размера молекул ПВП-1, и, согласно качественным оценкам, в формировании частицы участвуют порядка  $10^3$  молекул ПВП-1. Повышенная стабильность этого соединения связана с тем, что на каждую частицу комплекса при указанном составе может приходиться значительное количество (сотни) молекул эндофуллеренов.

4. Размер частиц комплекса Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1 стабилен в нейтральной среде при последовательном разбавлении в интервале  $(1 \div 0,2) \cdot 10^{-3}$  г/см<sup>3</sup> и незначительно изменяется после  $\gamma$ -облучения раствора дозой 5 кГр.

5. На основании критерия допустимых для биомедицинских наночастиц размеров и их стабильности в водной среде из четырёх протестированных полимерных соединений с эндофуллереном железа для практического применения может быть рекомендован комплекс Fe@C<sub>60</sub>—ПВП-1. Данных о применимости декстрина для формирования стабильных комплексов пока недостаточно, и требуется изучение поведения таких комплексов в воде при вариации содержания Fe@C<sub>60</sub>.

## Литература

1. Kratschmer W., Lamb L. D., Fostiropoulos K., Huffman D. R. Solid C60: a new form of carbon // Nature. 1990. Vol. 347. P. 354–358.
2. Елецкий А. В., Смирнов Б. М. Фуллерены и структуры углерода // Усп. физ. наук. 1995. Т. 165, № 9. С. 977–1009.
3. Способ получения фуллерена C<sub>60</sub>. Патент РФ № 2456233. Заяв. 13.08.2010. Оpubл. 20.07.2012. Бюл. № 5. Грушко Ю. С., Седов В. П., Колесник С. Г.
4. Способ получения эндофуллеренов 3d-металлов. Заявка на патент № 2017108883 от 16.03.2017. Седов В. П., Сжогина А. А., Суясова М. В., Лебедев В. Т.
5. Lebedev V. T., Kulvelis Yu. V., Runov V. V., Szhogina A. A., Suyasova M. V. Biocompatible water soluble endometallofullerenes // Nanosystems: physics, chemistry, mathematics. 2016. Vol. 7, N 1. P. 1–7.
6. Сжогина А. А., Кульвелис Ю. В., Лебедев В. Т., Седов В. П. Агрегация содержащих железо фуллеренолов в водных растворах // Журн. прикл. химии. 2015. Т. 88, № 12. С. 124–129.
7. Lebedev V. T., Szhogina A. A., Bairamukov V. Yu. Small angle neutron and X-ray studies of carbon structures with metal atoms // J. Phys.: Conf. Series. 2017. Vol. 848. 012005.
8. Meng J., Liang X., Chen X., Zhao Y. Biological characterizations of [Gd@C<sub>82</sub>(OH)<sub>22</sub>]<sub>n</sub> nanoparticles as fullerene derivatives for cancer therapy // Integrative Biol. 2013. Vol. 5. P. 43–47.
9. Ohtsuki T., Masumoto K., Sueki K., Kobayashi K., Kikuchi K. Observation of radioactive fullerene families labeled with <sup>11</sup>C // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117, N 51. P. 12869–12870.
10. Wharton T., Wilson L. J. Highly-iodinated fullerene as a contrast agent for X-ray imaging // Bioorg. Med. Chem. 2002. N 10. P. 3545–3554.
11. Rašović I. Water-soluble fullerenes for medical applications // J. Materials Sci. and Technol. 2017. Vol. 33, N 7. P. 777–794.
12. Полимеры в биологии и медицине / под ред. М. Дж. Дженкинса. М.: Научный мир, 2011. 247 с.
13. Ferrucci J. T., Stark D. D. Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: Review of the first 5 years // Am. J. Roentgenol. 1990. Vol. 155. P. 943–950.
14. Kalambur V. S., Longmire E. K. Cellular level loading and heating of superparamagnetic iron oxide nanoparticles // Langmuir. 2007. Vol. 23. P. 12329–12336.
15. Berne B. J., Pecora R. Dynamic light scattering: with applications to chemistry, biology, and physics. New York: Dover Publications, 2000. 376 p.
16. Сжогина А. А. Структура и магнитно-релаксационные свойства эндоэдральных фуллеренов железа и из производных в водных растворах: дис. ... канд. физ.-мат. наук. М.: НИЦ «Курчатовский институт», 2017.
17. Семчигов Ю. Д. Высокмолекулярные соединения: 2-е изд. М.: Академия, 2005. 368 с.
18. Dynals software. URL: <http://www.photocor.ru/dynals> (дата обращения: 12.01.2017).

19. Виноградова Л. В., Меленевская Е. Ю., Хачатуров А. С. и др. Водорастворимые комплексы фуллерена C<sub>60</sub> с поли-N-винилпирролидоном // *Высокомолекулярное соединение*. (А). 1998. Т. 40, № 11. С. 1854–1862.
20. Евлампиева Н. П., Меленевская Е. Ю., Ратникова О. В., Лавренко П. Н., Зайцева И. И., Згонник В. Н., Рюмцев Е. И. Свойства водорастворимого комплекса поли-N-винилпирролидона с фуллереном C<sub>60</sub> и тетрафенилпорфирином в растворах // *Высокомолекулярное соединение*. (А). 2003. Т. 45, № 11. С. 1909–1915.
21. Евлампиева Н. П., Филиппов С. К., Дмитриева Т. С., Зайцева И. И., Меленевская Е. Ю., Назарова О. В., Рюмцев Е. И. Особенности светорассеяния в растворах фуллереносодержащих полимеров // *Высокомолекулярное соединение*. (А). 2007. Т. 49, № 6. Р. 977–987.
22. Назарова О. В., Нуретдинов И. А., Слита А. В., Павлов Г. М., Евлампиева Н. П., Литвинова Л. С., Губская В. П., Фазлеева Г. М., Бережная Л. Ш., Пронина А. П., Киселёв О. И., Панарин Е. Ф. Полимерные водорастворимые производные метанофуллеренов и фуллеренопирролидинов // *Журнал прикладной химии*. 2005. Т. 78, № 12. С. 2011–2016.
23. Евлампиева Н. П., Дмитриева Т. С., Меленевская Е. Ю., Зайцева И. И., Рюмцев Е. И. Состав и молекулярные свойства продукта взаимодействия полистирола с фуллереном C<sub>60</sub> в среде бензола // *Высокомолекулярное соединение*. (А). 2007. Т. 49, № 3. С. 447–455.
24. Сзюгоина А. А., Шилин В. А., Седов В. П., Лебедев В. Т. Радиационная стойкость эндоэдральных металлофуллеренолов при нейтронном облучении // *Кристаллография*. 2016. Т. 61, № 4. С. 636–639.
25. Шилин В. А., Лебедев В. Т., Седов В. П., Сзюгоина А. А. Синтез и радиационная стойкость фуллеренов и их производных // *Кристаллография*. 2016. Т. 61, № 4. С. 640–644.

## References

1. Kratschmer W., Lamb L. D., Fostiropoulos K., Huffman D. R. Solid C<sub>60</sub>: a new form of carbon. *Nature*, 1990, vol. 347, pp. 354–358.
2. Eletskiy A. V. Smirnov B. M. Fullerenes and carbon structures. *Physics—Uspekhi*, 1995, vol. 38, no 9, pp. 935–964.
3. *Sposob polucheniia fullerena C<sub>60</sub> [Method of producing fullerene C<sub>60</sub>]*. Russian Federation Patent no 2456233, publ. 20.07.2012, bull. no 5, priority of the invention of 13.08.2010. Grushko Yu. S., Sedov V. P., Kolesnik S. G. (In Russian)
4. *Sposob polucheniia endofullerenov 3d-metallov [Method of producing 3d-metal endofullerene]*. Russian Federation Patent no 017108883, priority of the invention of 16.03.2017. Sedov V. P., Szhogina A. A., Suaysova M. V., Lebedev V. T. (In Russian)
5. Lebedev V. T., Kulvelis Yu. V., Runov V. V., Szhogina A. A., Suyasova M. V. Biocompatible water soluble endometallofullerenes. *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*, 2016, vol. 7, no 1, pp. 1–7.
6. Szhogina A. A., Kul'velis Yu. V., Lebedev V. T., Sedov V. P. Aggregation of iron-containing fullereneols in aqueous solutions. *Rus. J. Appl. Chem.*, 2015, vol. 88, no 12, pp. 2009–2014.
7. Lebedev V. T., Szhogina A. A., Bairamukov V. Yu. Small angle neutron and X-ray studies of carbon structures with metal atoms. *J. Phys.: Conf. Series*, 2017, vol. 848, 012005.
8. Meng J., Liang X., Chen X., Zhao Y. Biological characterizations of [Gd@C<sub>82</sub>(OH)<sub>22</sub>]<sub>n</sub> nanoparticles as fullerene derivatives for cancer therapy. *Integrative Biol.*, 2013, vol. 5, pp. 43–47.
9. Ohtsuki T., Masumoto K., Sueki K., Kobayashi K., Kikuchi K. Observation of radioactive fullerene families labeled with <sup>11</sup>C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, vol. 117, no 51, pp. 12869–12870.
10. Wharton T., Wilson L. J. Highly-iodinated fullerene as a contrast agent for X-ray imaging. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, no 10, pp. 3545–3554.
11. Rašović I. Water-soluble fullerenes for medical applications. *J. Materials Sci. and Technol.*, 2017, vol. 33, no 7, pp. 777–794.
12. *Biomedical polymers*. Ed. by M. Jenkins. Cambridge, Woodhead Publ., Ltd., 2007. 236 p. [Russ. ed.: *Polimery v biologii i meditsine*. Moscow, Nauchnyi mir Publ., 2011. 247 p.]
13. Ferrucci J. T., Stark D. D. Iron oxide-enhanced MR imaging of the liver and spleen: Review of the first 5 years. *Am. J. Roentgenol.*, 1990, vol. 155, pp. 943–950.
14. Kalambur V. S., Longmire E. K. Cellular level loading and heating of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Langmuir*, 2007, vol. 23, pp. 12329–12336.
15. Berne B. J., Pecora R. *Dynamic light scattering: with applications to chemistry, biology, and physics*. New York, Dover Publications, 2000. 376 p.
16. Szhogina A. A. *Struktura i magnitno-relaksatsionnye svoistva endoedraľnykh fullerenov zheleza i iz proizvodnykh v vodnykh rastvorakh [Structure and magneto-relaxation properties of endohedral fullerenes of iron and from derivatives in aqueous solutions. PhD thesis]*. Moscow, National Research Center “Kurchatov Institute”, 2017. (In Russian)

17. Semchikov Yu. D. *Vysokomolekuliarnye soedineniia* [High-molecular compounds. 2<sup>nd</sup> ed]. Moscow, Akademiia Publ., 2005. 368 p. (In Russian)
18. Dynals software. Available at: <http://www.photocor.ru/dynals> (accessed: 12.01.2017).
19. Vinogradova L. V., Melenevskaya E. Yu., Khachaturov A. S., Kever E. E., Litvinova L. S., Novokreshchenova A. V., Sushko M. A., Klenin S. I. Water-soluble complexes of C<sub>60</sub> fullerene with poly(N-vinylpyrrolidone). *Polym. Sci. (A)*, 1998, vol. 40, no 11, pp. 1152–1159.
20. Yevlampieva N. P., Zaitseva I. I., Ryumtsev E. I., Melenevskaya E. Yu., Ratnikova O. V., Lavrenko P. N. Properties of a water-soluble poly(N-vinylpyrrolidone)-fullerene C<sub>60</sub>-tetraphenylporphyrin complex. *Polym. Sci. (A)*, 2003, vol. 45, no 11, pp. 1161–1165.
21. Yevlampieva N. P., Filippov S. K., Dmitrieva T. S., Zaitseva I. I., Melenevskaya E. Yu., Nazarova O. V., Ryumtsev E. I. Specifics of light scattering in solutions of fullerene-containing polymers. *Polym. Sci. (A)*, 2007, vol. 49, no 6, pp. 642–650.
22. Nazarova O. V., Nuretdinov I. A., Slita A. V., Pavlov G. M., Yevlampieva N. P., Litvinova L. S., Gubskaya V. P., Fazleeva G. M., Berezhnaya L. Sh., Pronina A. P., Kiselev O. I., Panarin E. F. Water-soluble polymeric methanofullerene and fulleropyrrolidine derivatives. *Russ. J. Appl. Chem.*, 2005, vol. 78, no 12, pp. 1981–1986.
23. Yevlampieva N. P., Dmitrieva T. S., Melenevskaya E. Yu., Zaitseva I. I., Ryumtsev E. I. Interaction of polystyrene and fullerene C<sub>60</sub> in benzene: Composition and molecular properties of the product. *Polym. Sci. (A)*, 2007, vol. 49, no 3, pp. 284–291.
24. Shhogina A. A., Shilin V. A., Sedov V. P., Lebedev V. T. Radiation resistance of endohedral metallofullerenols under neutron irradiation. *Crystallogr. Reports*, 2016, vol. 61, no 4, pp. 666–669.
25. Shilin V. A., Lebedev V. T., Sedov V. P., Shhogina A. A. Synthesis and radiation resistance of fullerenes and fullerene derivatives. *Crystallogr. Reports*, 2016, vol. 61, no 4, pp. 670–674.

Статья поступила в редакцию 22 февраля 2018 г.

#### Контактная информация

*Евlampieva Наталья Петровна* — канд. физ.-мат. наук, доц.; e-mail: [n.yevlampieva@spbu.ru](mailto:n.yevlampieva@spbu.ru)

*Леbedev Василий Тимофеевич* — д-р физ.-мат. наук; e-mail: [lebedev\\_vt@pnpi.nrcki.ru](mailto:lebedev_vt@pnpi.nrcki.ru)

*Сжогина Алина Александровна* — e-mail: [szhogina@pnpi.nrcki.ru](mailto:szhogina@pnpi.nrcki.ru)

*Дубовский Игнат Максимович* — аспирант; e-mail: [dubovsky\\_im@pnpi.nrcki.ru](mailto:dubovsky_im@pnpi.nrcki.ru)

*Слусаренко Мария Александровна* — студентка; e-mail: [slusarenko\\_masha@mail.ru](mailto:slusarenko_masha@mail.ru)

*Natalia P. Yevlampieva* — PhD, Associate Professor; e-mail: [n.yevlampieva@spbu.ru](mailto:n.yevlampieva@spbu.ru)

*Vasily T. Lebedev* — Dr. Sci. in Physics and Mathematics; e-mail: [lebedev\\_vt@pnpi.nrcki.ru](mailto:lebedev_vt@pnpi.nrcki.ru)

*Alina A. Szhogina* — e-mail: [lebedev\\_vt@pnpi.nrcki.ru](mailto:lebedev_vt@pnpi.nrcki.ru)

*Ignat M. Dubovsky* — post-graduate student; e-mail: [dubovsky\\_im@pnpi.nrcki.ru](mailto:dubovsky_im@pnpi.nrcki.ru)

*Maria A. Slusarenko* — student; e-mail: [slusarenko\\_masha@mail.ru](mailto:slusarenko_masha@mail.ru)