

УДК 577.3

Планарные наносистемы на основе комплексов амфифильного полиамина, наночастиц магнетита и молекул ДНК

В.П. Ким¹, А.В. Ермаков², Е.Г. Глуховской², А.А. Рахнянская³, Ю.В. Гуляев⁴, В.А. Черепенин⁴, И.В. Таранов⁴, П.А. Кормакова¹, К.В. Потапенков¹, Н.Н. Усманов¹, А.М. Салецкий¹, Ю.А. Кокшаров¹, Г.Б. Хомутов¹

¹Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 2

²Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, факультет нано- и биомедицинских технологий, 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

³Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119992, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова Российской академии наук, 125009, Москва, ул. Моховая 11, корп. 7

E-mail: vp.kim@physics.msu.ru

Поступила в редакцию: 06.08.2013

Принята в печать: 17.02.2014

В работе представлены результаты исследования новых планарных композитных наносистем на основе комплексов амфифильного полиамина, наночастиц магнетита и молекул ДНК. Синтезирован и охарактеризован методом ИК-спектроскопии амфифильный полиамин стеарилспермин — производное стеариновой кислоты и биогенного полиамина спермина. Установлена возможность формирования лэнгмюровских монослоев на поверхности водной фазы молекулами синтезированного стеарилспермина. Исследованы изменения изотермы сжатия лэнгмюровского монослоя стеарилспермина, обусловленные взаимодействием с монослоем коллоидных наночастиц магнетита и молекул ДНК водной фазы. Получены монослойные наноструктуры на поверхности слюды — пленки Лэнгмюра–Блоджетт комплексов стеарилспермина с наночастицами магнетита и молекулами ДНК. Структура полученных монослойных пленок изучена методом АСМ. Обсуждаются возможности формирования поликомплексов, включающих молекулы стеарилспермина, неорганические наночастицы и полимеры.

PLANAR NANOSYSTEMS ON THE BASE OF COMPLEXES FORMED BY AMPHIPHILIC POLYAMINE, MAGNETITE NANOPARTICLES AND DNA MOLECULES

In the present paper the results of study of novel planar composite nanosystems on the base of complexes formed by amphiphilic polyamine, magnetite nanoparticles and DNA molecules are presented. Amphiphilic polyamine stearylspermine was synthesized and characterized by FTIR spectroscopy technique. It was found that Langmuir monolayer on an aqueous subphase surface can be formed by the synthesized stearylspermine molecules. The stearylspermine Langmuir monolayer compression isotherm changes caused by interaction of monolayer with colloid magnetite nanoparticles and DNA molecules from the aqueous phase have been studied. The monolayer nanostructures on the surface of mica substrate — Langmuir–Blodgett films of complexes formed by stearylspermine, magnetite nanoparticles and DNA molecules were formed. The structure of obtained monolayer films was investigated using AFM scanning probe technique. The possibilities for formation of polycomplexes which comprise stearylspermine molecules, functional inorganic nanoparticles and polymers are discussed.

ВВЕДЕНИЕ

Наноструктуры и наноматериалы на основе неорганических наночастиц и биомолекул представляют большой интерес для выяснения механизмов фундаментальных структурно-функциональных взаимосвязей на наноуровне в биологических и модельных системах. В биологических системах неорганические нанофазные структуры синтезируются в результате процессов биоминерализации, которые протекают при нормальных условиях и в которых ключевую роль играет состав и структурная организация биомолекулярной матрицы, взаимодействующей с образующейся неорганической фазой. Выяснение фундаментальных механизмов биоминерализации и формирования организованных бионеорганических наносистем актуально с точки зрения разработки перспективных синтетических стратегий нанотехнологии. Также в настоящее время активно развиваются фундаментальные и прикладные исследования, посвященные созданию и использованию функциональных неорганических наночастиц, наноструктур и наносистем на их основе (металлических, магнитных, полупроводниковых) для биомедицинских и других нанотехнологических применений [1–7]. Создание и исследование новых функциональных супрамолекулярных, полимерных, нанокомпозитных и биомолекулярных нано-

систем на основе комплексов аминокислотных соединений является актуальным направлением нанотехнологий и ряда смежных областей фундаментальной науки ввиду способности полиаминов формировать стабильные комплексы с различными нано- и микрообъектами, включая неорганические наночастицы благородных металлов [8], наночастицы оксидов переходных металлов, в частности, магнитных оксидов железа [9], молекулы полианионов, включая ДНК [10, 11], клеточные органеллы [12]. Исследование процессов структурообразования, в которых участвуют молекулы нуклеиновых кислот, представляется важным в связи с тем, что эти молекулы помимо биологической функции хранения и передачи наследственной информации обладают уникальной структурой, характеризуются механической прочностью и физико-химической стабильностью, и поэтому являются перспективными для создания на их основе структурных и функциональных элементов новых устройств и наноматериалов для нанобиотехнологии. Исследование процессов самоорганизации и образования супрамолекулярных структур на основе комплексов молекул ДНК с амфифильными аминокислотными молекулами и неорганическими наночастицами актуально в настоящее время с практической точки зрения, поскольку может способствовать разработке новых невирусных химиче-

ских переносчиков для эффективного направленного транспорта нуклеиновых кислот через биологические мембраны, которые могут найти применение в генной инженерии и терапии [13]. Ленгмюровские монослои на поверхности жидкости и мультислойные пленки Ленгмюра–Блоджетт на твердой подложке в течение многих лет являются удобной модельной системой для исследования физико-химических свойств поверхности биологических мембран и моделирования границы раздела фаз мембрана-водная фаза, а также для создания различных планарных наносистем [14–18]. Технология, разработанная И. Ленгмюром и К. Блоджетт, позволяет формировать на границе раздела газовой и жидкой фаз планарные молекулярные и композитные наносистемы, включающие различные функциональные молекулы, неорганические кластеры и наночастицы [19–21]. Ленгмюровская техника делает возможным также изучение физико-химических свойств монослоев при их взаимодействии с компонентами водной фазы и, кроме того, позволяет переносить мономолекулярный слой с поверхности жидкости на твердую подложку, чтобы в дальнейшем изучать его состав, структуру и свойства различными физическими методами, включая методы зондовой микроскопии [22–24]. В настоящее время исследование органико-неорганических и бионеорганических наносистем, включающих наночастицы магнитных оксидов железа, представляет большой интерес для нанобиотехнологии и современной биофизики, поскольку биогенные наночастицы магнитных оксидов железа, в основном магнетита, обнаруживаются в самых разных живых системах, в том числе у человека при нейродегенеративных заболеваниях [25–27]. В связи с этим выяснение механизмов процессов образования магнитных наноструктур в биологических системах является важной и актуальной проблемой, решение которой позволит создавать новые эффективные неинвазивные средства диагностики различных патологий на ранней стадии их возникновения [28, 29].

В настоящее время для биомедицинских применений наиболее широко используются наночастицы магнитных оксидов железа (в основном магнетита Fe_3O_4), что обусловлено их относительно низкой токсичностью, довольно высокой намагниченностью насыщения и стабильностью магнитных характеристик [7, 14–16, 22, 30–32]. Биомедицинские применения магнитных наночастиц в основном связаны с диагностикой (биосенсоры, контрастные средства для магнитно-резонансной томографии, маркеры биомолекул, биосепарация и пробоподготовка, исследования молекулярного взаимодействия) и адресным терапевтическим воздействием (целевая доставка терапевтических молекул, в том числе ДНК, управляемая локальная гипертермия опухолей и др.) [25, 33–36]. Разрабатываются подходы к гипертермии опухолей на основе наночастиц оксида железа, феррита кобальта [37, 38].

На основе наноразмерного оксида железа, модифицированного крахмалом, проведено исследование доставки эпирубицина для терапии сарком и карцином человека [39]. На основании результатов проведенного исследования сделано заключение о целесообразности использования наночастиц магнетита для нормализации нарушенных характеристик крови [40].

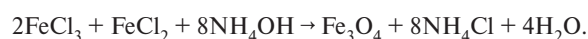
Исследование процессов взаимодействия и структурообразования в биомиметических системах, включающих границу раздела фаз мембрана-водный раствор, наночастицы магнетита и полимеры (в частности, молекулы ДНК), представляется интересным и важным для понимания механизмов процессов с участием биогенных наночастиц магнетита в живых системах, а также для разработки методов дизайна и самом-

сборки новых функциональных наносистем типа нанокompозитных пленок и магнитных везикул и капсул для адресной доставки лекарственных средств. В данной работе представлены результаты, связанные с синтезом и характеристикой нового алифатического полиамина – стеарилспермина. Проведены исследования механизмов, приводящих к формированию организованных поликомплексов наночастиц магнитных оксидов железа с биогенными полимерными лигандами – молекулами ДНК. Особое внимание в работе уделяется возможности создания планарных композитных наносистем, включающих водонерастворимый амфифильный полиамин, неорганические магнитные наночастицы и молекулы полианионов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использовались без дополнительной очистки следующие реактивы: соли FeCl_3 , FeCl_2 , полиамин – спермин, стеариновая кислота, нативная ДНК лосося фирм Sigma/Aldrich и Fluka. Во всех экспериментах и синтетических процедурах использовалась ультраочищенная вода с удельным сопротивлением 18 МОм·см, полученная с помощью системы очистки воды Milli-Q фирмы Millipore.

Синтез наночастиц магнетита – Fe_3O_4 проводился по известному методу Массарта [41]:



Смешивание растворов солей FeCl_2 и FeCl_3 проводилось в соотношении 2.5 мл 2М FeCl_2 к 10 мл 1М раствора FeCl_3 . Получившийся раствор солей добавлялся в 125 мл 0.7М NH_4OH и интенсивно перемешивался в течение 30 мин. Далее с помощью магнита из раствора выделялась магнитная фракция, промывалась деионизованной водой 2 раза и доводилась до объема 125 мл. Синтезированные коллоидные наночастицы магнетита стабилизировались электростатически добавлением раствора соляной кислоты (конечная величина pH в суспензии наночастиц 3.6). В конце полученный раствор наночастиц магнетита подвергался ультразвуковому воздействию в течение 15 мин. По результатам исследований методами просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) на установке LEO 912AB, IOME GA и динамического светорассеяния на установке Brookhaven instruments corporation 90 Plus средний размер синтезированных наночастиц магнетита составил 3.7 нм (рис. 1), дзэта-потенциал (ζ -потенциал) наночастиц, измеренный при pH = 3.8 составил +20.5 мВ. Изозлектрическая точка (точка нулевого заряда) магнетита

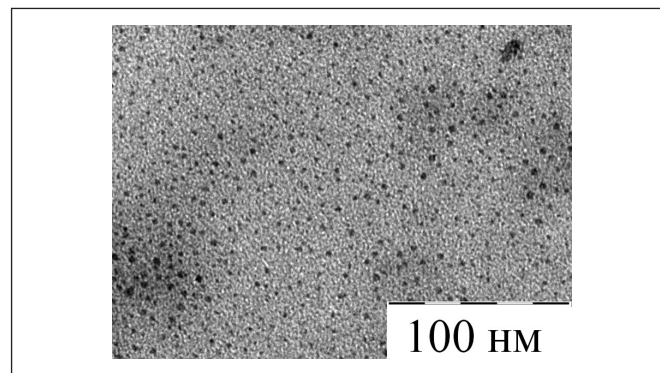


РИСУНОК 1 | Характерное электронно-микроскопическое изображение синтезированных коллоидных наночастиц магнетита Fe_3O_4 . Изображение получено методом просвечивающей электронной микроскопии

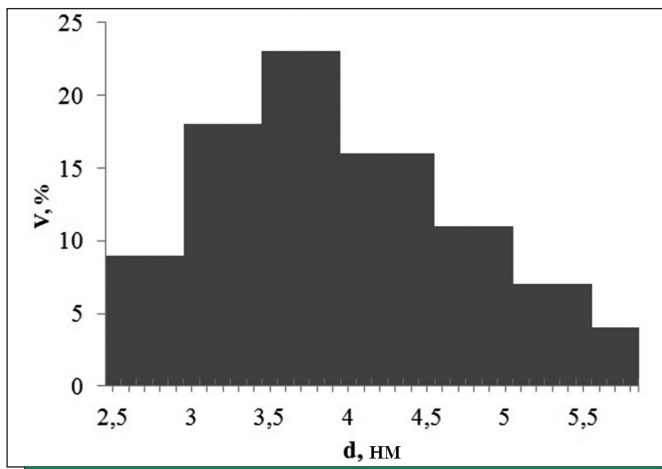


РИСУНОК 2 | Гистограмма распределения синтезированных наночастиц магнетита по размеру

$pI = 6.7$ [23], поэтому при значениях величины pH в растворе, меньших 6.8, коллоидные наночастицы магнетита имеют положительный заряд. На *рис. 2* представлена гистограмма распределения синтезированных наночастиц по размеру.

С целью установления структуры синтезированных наночастиц методом ПЭМ были получены картины электронной дифракции на наночастицах, характерное изображение такой электронограммы представлено на *рис. 3*. При сравнении экспериментальной дифрактограммы с дифрактограммой эталонного образца наночастиц магнетита наблюдалось совпадение положения дифракционных рефлексов и их интенсивностей, что свидетельствует о том, что полученные наночастицы представляют собой нанофазный магнетит. Ввиду того, что характеристики кристаллической решетки другого магнитного оксида железа – маггемита Fe_2O_3 – очень близки параметрам решетки магнетита, не исключено присутствие в образце примесей магнитной нанофазы маггемита.

Стеарилспермин – новое амфифильное соединение, образованное путем связывания стеариновой кислоты и биогенного полиамина спермина амидной связью, было синтезировано следующим образом. К раствору спермина (0.4 г , $2 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$) в 10 мл абсолютного тетрагидрофурана медленно по каплям при перемешивании добавлялся раствор стеариновой кислоты ($1 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$), предварительно активированной дициклогексилкарбодиимидом, реакционная смесь перемешивалась в течение трех часов, а затем упаривалась на роторном испарителе, сухой остаток растворялся в хлороформе, промывался 0.001 М HCl для удаления непрореагировавшего спермина. Стеарилспермин отделяли от других продуктов реакции с помощью препаративной хроматографии, контролируя выход продукта рефрактометрически.

Характеризация синтезированного амфифильного полиамина стеарилспермина производилась методом ИК Фурье спектроскопии на установке PU 9800 (Philips) в трансмиссионном режиме. Интерференционные картины от двух поверхностей кремниевой подложки удалялись методом диффузного отражения. Для характеристики взаимодействия наночастиц магнетита и молекул стеарилспермина была использована технология Ленгмюра–Блоджетт по формированию упорядоченных мономолекулярных слоев на границе раздела газовой и жидкой фаз. Использовалась установка KSV Nima LB Trough Medium KN 1003. Формирование монослоев поверхностно-активных веществ на границе раздела фаз вода-воздух и их перенос на твердотельные подложки также проводили на автоматизированной ленгмюровской установке,

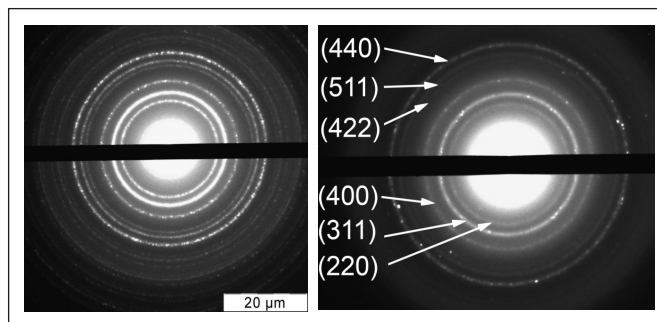


РИСУНОК 3 | Дифрактограммы электронов в образце стандартных коллоидных наночастиц магнетита (слева) и синтезированных в работе наночастиц (справа). Цифрами указаны номера кристаллографических плоскостей кристаллической фазы магнетита, обуславливающих соответствующие рефлексы

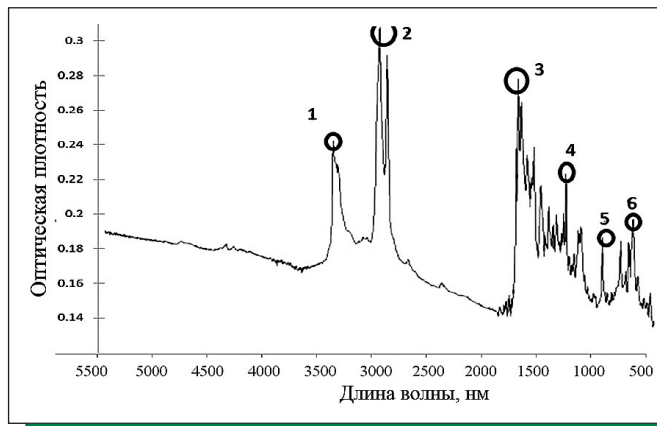
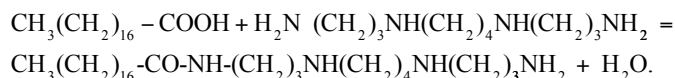


РИСУНОК 4 | ИК-Фурье-спектр амфифильного полиамина – стеарилспермина

построенной на кафедре биофизики физического факультета МГУ [23]. Полученные планарные структуры исследовались методами атомно-силовой микроскопии (АСМ) на установке Ntegra-Spectra фирмы NT-MDT.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Амфифильное водонерастворимое аминоксодержащее соединение – стеарилспермин – было синтезировано из стеариновой кислоты ($C_{17}H_{35}COOH$) и природного полиамина – спермина ($C_{10}H_{26}N_4$) путем образования между ними пептидной (амидной) связи:



С целью установления химического строения молекул стеарилспермина был снят ИК-Фурье-спектр образца (*рис. 4*), представляющего собой высушенный раствор стеарилспермина в хлороформе.

Пики на представленном графике характеризуют химическое строение исследуемого вещества. А именно: пик 1 (примерная частота 3287 см^{-1}) соответствует колебаниям группы NH , пик 2 (примерная частота 3056 см^{-1}) соответствует колебаниям CH_2 , пик 3 и пик 4 (примерная частота 1673 см^{-1} и 1253 см^{-1}) соответствуют аминокгруппе, а пики 5 и 6 (примерная частота 900 см^{-1} и 713 см^{-1} соответственно) – отражают колебания группы COO и связи $C-S$.

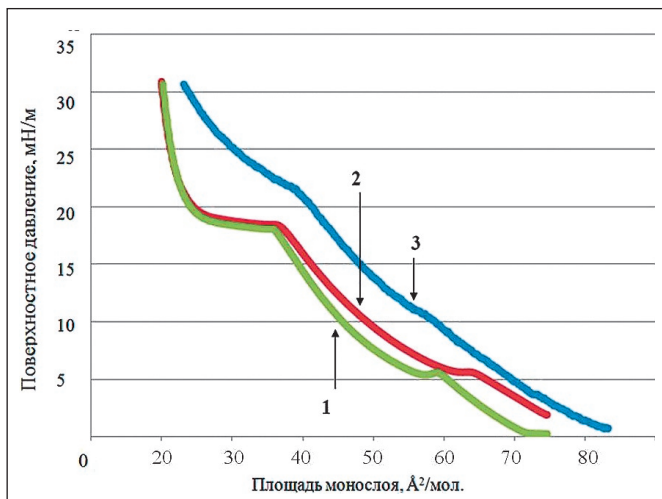


РИСУНОК 5 | Изотермы сжатия монослоя стеарилспермина на чистой воде (1), на воде, содержащей наночастицы магнетита Fe_3O_4 , pH=4 (2), на воде, содержащей молекулы ДНК, pH = 6.2 (3)

Молекулы стеарилспермина являются водонерастворимыми вследствие присутствия в молекуле гидрофобного углеводородного фрагмента – остатка стеариновой кислоты, при этом аминогруппы спермина обладают полярными свойствами и способны протонироваться в водной фазе, приобретая положительный заряд. В результате молекулы стеарилспермина обладают выраженными амфифильными свойствами. Это обстоятельство дает возможность формировать на их основе ленгмюровские монослои на границе раздела водной и газовой фаз. Так, нами методом Ленгмюра–Блоджетт были получены монослои из молекул стеарилспермина на различных водных субфазах. В первом случае в качестве водной субфазы использовалась чистая деионизованная вода (pH = 6.5), во втором случае в водную фазу вводились коллоидные наночастицы магнетита (pH = 4), а в третьем случае использовался водный раствор полимера, а именно молекул ДНК (pH = 6.2). Соответствующие изотермы сжатия (зависимости поверхностного давления от площади, приходящейся на одну молекулу в монослое) представлены на рис. 5.

Сдвиг изотермы сжатия в область больших значений площади монослоя, приходящейся на молекулу стеарилспермина, в случае с водной субфазой, содержащей коллоидные наночастицы магнетита относительно изотермы монослоя, сформированного на чистой воде, свидетельствует об адсорбции наночастиц магнетита на монослое. Молекулы стеарилспермина связываются с наночастицами магнетита за счет функциональных аминогрупп, присутствующих в гидрофильной части молекулы, и образования координационных связей аминогрупп и атомов железа (рис. 6).

Изотерма сжатия монослоя стеарилспермина, сформированного на водной субфазе, содержащей молекулы ДНК (pH = 6.5), также сдвигается вправо относительно изотермы монослоя, сформированного на чистой водной субфазе, что свидетельствует о расширении монослоя, обусловленном адсорбцией молекул ДНК водной фазы. Этот эффект расширения монослоя характерен для связывания полимерных молекул водной фазы с ленгмюровскими монослоями амфифильных соединений [9, 42]. Из представленных результатов можно сделать вывод о том, что амфифильный полиамин спермин образует ленгмюровские монослои и что ДНК связывается с исследуемыми монослоями стеарилспермина. Связывание полиаминов и ДНК в водной фазе – хорошо известный эффект, обусловленный анионным зарядом ДНК и катион-

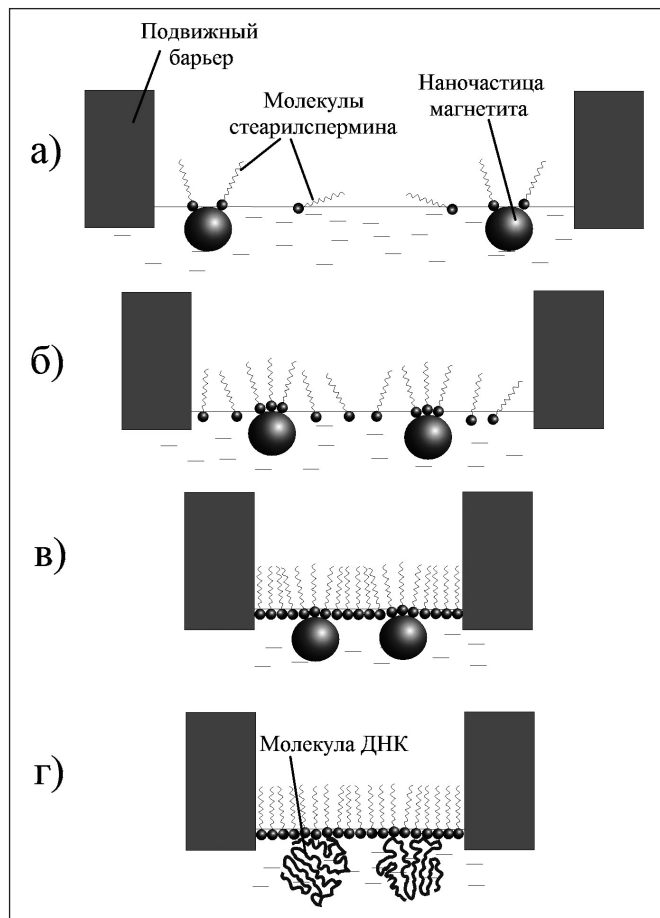


РИСУНОК 6 | Схема процесса формирования монослоя стеарилспермина на водной субфазе, содержащей наночастицы магнетита – Fe_3O_4 , молекулы ДНК методом Ленгмюра–Блоджетт (а – жидкая фаза, б – жидко-кристаллическая фаза, в, г – кристаллическая фаза амфифильных молекул ленгмюровского монослоя)

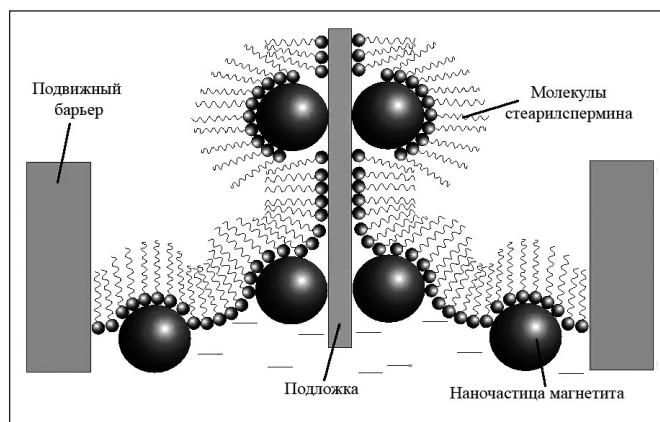


РИСУНОК 7 | Схема нанесения на твердую подложку методом Ленгмюра–Блоджетт монослоя стеарилспермина с адсорбированными наночастицами магнетита Fe_3O_4

ным зарядом аминогрупп при нормальных значениях величин pH водной фазы.

Перенос монослоя стеарилспермина с поверхности водной фазы на твердотельную подложку проводился стандартным методом Ленгмюра–Блоджетт (вертикальное погружение подложки) при величинах поверхностного давления ~27 мН/м. (рис. 7).

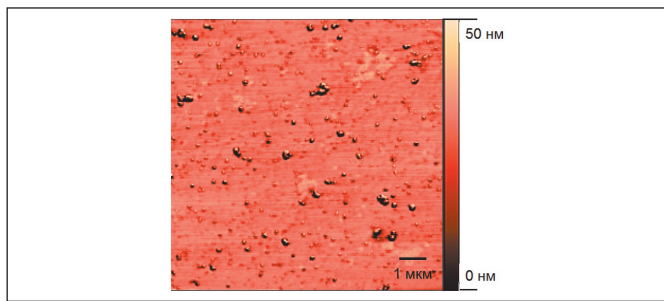


РИСУНОК 8 | Изображение поверхности монослоя стеарилспермина, сформированного на водной субфазе, содержащей наночастицы магнетита. Изображение получено методом АСМ

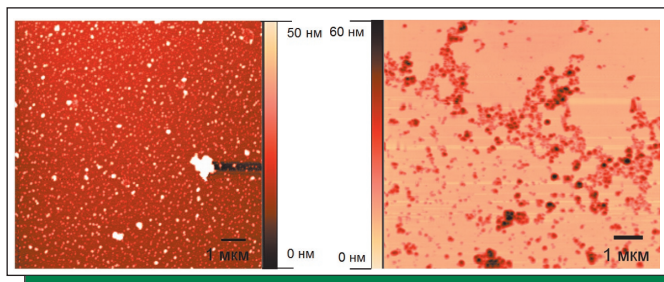


РИСУНОК 9 | Изображения катионных наночастиц магнетита, адсорбированных на поверхность слюды из их коллоидного раствора (слева) и комплексов молекул ДНК с наночастицами магнетита – Fe_3O_4 (справа). Изображения получены методом АСМ

На *рис. 8* представлено топографическое изображение поверхности монослоя стеарилспермина, перенесенного на слюду, полученное методом АСМ. Квази-сферические наноструктуры, которые видны на *рис. 8*, обусловлены наночастицами магнетита, адсорбированными на монослой, и их агрегатами.

Также нами было исследовано взаимодействие коллоидных катионных наночастиц магнетита с молекулами нативной ДНК в водном растворе при величине $pH \sim 4$. Образцы наносились на атомарно-гладкую подложку (свежий скол слюды), и исследовались методом АСМ. Из *рис. 9* видно, что наночастицы магнетита связываются с молекулами ДНК с образованием характерных протяженных квазицепочечных и фрактальных структур. Наблюдающиеся относительно прямые цепочечные структуры комплексов молекул ДНК и наночастиц магнетита могут образовываться за счет электростатического отталкивания близкорасположенных связанных положительно заряженных наночастиц магнетита.

Полученные нами результаты указывают на возможности формирования стабильных комплексов молекул стеарилспермина с коллоидными наночастицами магнетита и с молекулами ДНК, а также комплексов наночастиц магнетита и молекул ДНК. Из литературы также известно, что молекулы ДНК

(и другие полианионы) образуют полиэлектролитные комплексы с полианинами, в частности, с биогенными полианинами, к которым и относится спермин [10, 11]. Эти данные открывают возможности для создания функциональных композитных нанопленочных структур (везикул, капсул, пленок), образованных амфифильным полиамином, магнитными наночастицами оксида железа и молекулами полианиона (в частности, ДНК). Созданию и исследованию таких нанопленочных нанокомпозитных комплексов, структурой и пространственной локализацией которых можно управлять внешними магнитными полями и электромагнитными воздействиями, посвящен ряд наших последующих работ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Синтезирован и охарактеризован новый алифатический полиамин – стеарилспермин. Получены и проанализированы ИК-спектры стеарилспермина, соответствующие его предполагаемой химической структуре. Синтезированы коллоидные наночастицы магнетита со средним диаметром 3.8 нм.

Методом Ленгмюра–Блоджетт получены монослои стеарилспермина на поверхности водной субфазы. Проведены измерения и анализ изотерм сжатия монослоев стеарилспермина на водной субфазе, содержащей коллоидные наночастицы магнетита. Обнаружены характерные изменения изотерм сжатия, указывающие на связывание наночастиц магнетита с монослоем. Получены АСМ-изображения монослоев стеарилспермина на атомарно-гладкой подложке (слюда), содержащих связанные наночастицы магнетита.

Было установлено, что изотермы сжатия монослоя стеарилспермина изменяются характерным образом в присутствии молекул ДНК в водной фазе, что указывает на связывание ДНК с монослоем.

Было установлено связывание полимерными молекулами (на примере нативной ДНК) наночастиц магнетита. Получены АСМ-изображения комплексов нативной ДНК и наночастиц магнетита, что свидетельствует о возможности создания тройных планарных структур на основе монослоя стеарилспермина, наночастиц магнетита и анионного полимера.

Таким образом, с использованием технологии Ленгмюра–Блоджетт впервые получены новые планарные композитные наносистемы на основе комплексов амфифильного полиамина стеарилспермина и наночастиц магнетита, а также установлена возможность связывания наночастиц магнетита молекулами ДНК. Такие комплексы могут быть использованы для создания новых функциональных биоинженерских наносистем типа нанокомпозитных пленок и покрытий, а также магнитных везикул и капсул для адресной доставки лекарственных средств.

Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект 14-12-01379).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giersig M., Khomutov G.B. Nanomaterials for application in medicine and biology // Springer Dordrecht The Netherlands. 2008. P. 188.
2. Sonke S., Prud'homme R.K. Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery Applications: Imaging, Targeting, and Delivery Series // Nanostructure Science and Technology. Springer. 2012. P. 373.
3. Dykman L.A., Khlebtsov N.G. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives // Chemical Society Reviews. 2012. V. 41. P. 2256–2282.
4. Alivisatos P. The use of nanocrystals in biological detection // Nature Biotechnology. 2004. V. 22. P. 47–52.
5. Губин С.П., Кокшаров Ю.А., Хомутов Г.Б., Юрков Г.Ю. Магнитные наночастицы: методы получения, строение и свойства // Успехи химии. 2005. Т. 74. № 6. С. 539–574.
6. Karimi Z., Karimi L., Shokrollahi H. Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials // Materials Science and Engineering C. 2013. V. 33. P. 2465–2475.
7. Wang Y., Tang Z., Kotov N.A. Bioapplication of nanosemiconductors // Materials Today. 2005. V. 8. P. 20–31.
8. Хомутов Г.Б., Поляков С.Н., Волков В.В., Клечковская В.В., Архарова Н.А. Новые организованные полимерные органико-неорганические наносистемы и нанопленочные материалы. Получение и исследование структуры и свойств // Российские нанотехнологии. 2008. Т. 3. № 5–6. С. 13–15.
9. Khomutov G.B., Koksharov Y.A. Organized ensembles of magnetic nanoparticles: preparation, structure and properties, In: «Magnetic Nanoparticles», Edited by S.P. Gubin, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Weinheim. 2009. P. 117–195.

10. Tripathy S., Kumar J., Nalwa H.S. // Handbook of Polyelectrolytes and their Applications. American Scientific Publishers. Stevenson Ranch, CA. 2002.
11. Liquori A.M., Costantino L., Crescenzi V., et al. Complexes between DNA and polyamines: a molecular model // Journal of Molecular Biology. 1967. V. 24. Issue 1. P. 113–122.
12. Хомутов Г.Б. Биомиметические наносистемы и новые композитные нанобиоматериалы // Биофизика. 2011. Т. 56. № 5. С. 881–898.
13. Gregoriadis G. Engineering liposomes for drug delivery: progress and problems // Trends in biotechnology. 1995. V. 13. P. 527–537.
14. Chen Q., Kang X., Li R., Du X., Shang Y., Liu H., Hu Y. Structure of the complex monolayer of gemini surfactant and DNA at the air/water Interface // Langmuir. 2012. V. 28. P. 3429–3438.
15. Acharaya S., Shundo A., Hill J.P., Ariga K. Langmuir films of unusual components // J. of Nanoscience and Nanotechnology. 2009. V. 9. P. 3–18.
16. Paczesny J., Sozanski K., Dziecielewski I., Zywockinski A., Holyst R. Formation of net-like patterns of gold nanoparticles in liquid crystal matrix at the air-water interface // J. of Nanoparticle Research. 2012. V. 14. № 826.
17. Roberts G.G. Langmuir–Blodgett Films. Plenum Press, New York. 1990.
18. Gaines G.L. Insoluble Monolayers at Liquid–Gas Interfaces. Interscience Publishers, New York. 1966.
19. Khomutov G.B. Interfacially formed organized planar inorganic, polymeric and composite nanostructures // Advances in Colloid and Interface Science. 2004. V. 111. P. 79–116.
20. Park J.Y., Advincula R.C. Nanostructuring polymers, colloids, and nanomaterials at the air–water interface through Langmuir and Langmuir–Blodgett techniques // Soft Matter. 2011. V. 7. P. 9829–9843.
21. Khomutov G.B., Kislov V.V., Antipina M.N., et al. Interfacial nanofabrication strategies in development of new functional nanomaterials and planar supramolecular nanostructures for nanoelectronics and nanotechnology // Microelectronic Engineering. 2003. V. 69. № 2–4. P. 373–383.
22. Acharya S., Hill J.P., Ariga K. Soft langmuir-blodgett technique for hard nanomaterials // Advanced Materials. 2009. V. 21. P. 2959–2981.
23. Gupta R.K., Suresh K.A. AFM studies on Langmuir–Blodgett films of cholesterol // European Physical Journal E Soft Matter. 2004. V. 14. № 1. P. 35–42.
24. Feigin L.A., Lvov Y.M. Structure studies of langmuir-blodgett films // Macromolecular Symposia. 1988. V. 15. Issue 1. P. 259–274.
25. Stomer F.C., Laane C.M.M. Is magnetite involved in the formation of neurodegenerative diseases? // Medical Hypotheses. 2010. V. 74. P. 391.
26. Gaozva Z., Antosova A., Kristofikova Z., et al. Attenuated antiaggregation effects of magnetite nanoparticles in cerebrospinal fluid of people with Alzheimer’s disease // Molecular BioSystems. 2010. V. 6. P. 2200–2205.
27. Hautot D., Pankhurst Q.A., Khan N., Dobson J. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer’s disease brain tissue // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2003. V. 270. P. S62–S64.
28. Dobson J. Nanoscale biogenic iron oxides and neurodegenerative disease // FEBS Letters. 2001. V. 496. P. 1–5.
29. Hautot D., Pankhurst Q. A., Khan N., Dobson J. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer’s disease brain tissue // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. 2003. V. 270. P. S62–S64.
30. Salazar-Camacho C., Villalobos M., Rivas-Sanchez M.D.L.L., Arenas-Alatorre J., Alcazar-Cienfuegos J., Gutierrez-Ruiz M.E. Characterization and surface reactivity of natural and synthetic magnetites // Chemical Geology. 2013. V. 347. P. 233–245.
31. Berry C.C., Curtis A.S.G. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine // J. of Physics D: Applied Physics. 2003. V. 36. P. R198–R206.
32. Lu A.H., Salabas E.L., Schuth F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application // Angewandte Chemie – International Edition. 2007. V. 46. P. 1222–1244.
33. Kumaresh S.S., Tejraj M.A., Anand Rao R.K., Walter E.R. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices // J. of Controlled Release. 2001. V. 70. P. 1–20.
34. Kim J., Kim H.S., Lee N., Kim T., Yu T., Song I.C., Moon W.K., Hyeon T. Multifunctional Uniform Nanoparticles Composed of a Magnetite Nanocrystal Core and a Mesoporous Silica Shell for Magnetic Resonance and Fluorescence Imaging and for Drug Delivery // Angewandte Chemie – International Edition. 2008. V. 47. P. 8438–8441.
35. Gupta A.K., Wells S. Surface-modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: preparation, characterization, and cytotoxicity studies // IEEE Transactions on Nanobioscience. 2004. V. 3. P. 66–73.
36. Хомутов Г.Б., Яковенко С.А., Солдатов Е.С., Ханин В.В., Неделчева М.Д., Юрова Т.В. Взаимодействие ионов меди с Ленгмюровским монослоем стеариновой кислоты и процессы структурообразования в монослоях и пленках Ленгмюра–Блоджетт // Биологические мембраны. 1996. Т. 13. № 6. С. 612.
37. Chan D.C.F., Kirpotin D., Bunn J.P.A. Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron-oxides for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of cancer // J. of Magnetism and Magnetic Materials. 1993. V. 122. P. 374–378.
38. Pan B., Cui D., Sheng Y., et al. Dendrimer-modified magnetic nanoparticles enhance efficiency of gene delivery system // Cancer Research. 2007. V. 67. P. 8156–8163.
39. Lubbe A.S., Alexiou C., Bergemann C. Clinical applications of magnetic drug targeting // J. of Surgical Research. 2001. V. 95. P. 200–206.
40. Гушин А.Г., Полулях С.В., Мурашова Н.А., Калаева С.З., Ершова А.Н. Влияние наночастиц магнетита на гемореологические показатели // Ярославский педагогический вестник. 2011. Т. 3. № 1.
41. Massart R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media // IEEE Transactions on Magnetism. 1981. V. 17. P. 1247–1248.
42. Antipina M.N., Gainutdinov R.V., Rachnyanskaya A.A., Tolstikhina A.L., Yurova T.V., Khomutov G.B. Studies of nanoscale structural ordering in planar DNA complexes with amphiphilic mono- and polycations // Surface Science. 2003. V. 532–535. P. 1025–1033.