

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ,  
ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ И АДсорбЦИОННЫМ СВОЙСТВАМ  
МЕЗОПорИСТОГО КРЕМНЕЗЕМА ДЛЯ БИомЕДИЦИНСКИХ  
ПРИМЕНЕНИЙ**

*Кузнецова Т.Ф., Копыш Е.А.*

**Кузнецова Т.Ф.**

*Кандидат химических наук, заведующий лабораторией адсорбентов и адсорбционных процессов государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь  
tatyana.fk@gmail.com*

**Копыш Е.А.**

*Младший научный сотрудник лаборатории адсорбентов и адсорбционных процессов государственного научного учреждения «Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Минск, Беларусь  
liza\_kopusch@mail.ru*

*В статье рассмотрены современные стратегии синтеза наночастиц мезопористого оксида кремния(IV) (MSN) с акцентом на «зеленые» методы получения из растительного сырья (рисовая шелуха, кукурузные кочерыжки, отходы сахарного тростника). Обсуждены механизмы роста частиц, по Штёберу, и формирование структур ядро – оболочка. Проанализирована взаимосвязь «синтез – пористая структура – адсорбционная способность» по отношению к лекарственным препаратам (будесонид, ибупрофен, доксорубицин) и биомолекулам. Особое внимание уделено pH-чувствительным системам доставки на основе хитозанового покрытия, а также каталитической активности MSN в реакциях окисления и деградации органических красителей. Приведены данные о биосовместимости и цитотоксичности мезопористого кремнезема.*

**Ключевые слова:** мезопористый оксид кремния(IV); наночастицы; адсорбция; доставка лекарств; золь-гель синтез; биосовместимость; зелёная химия; катализ.

## **MODERN APPROACHES TO THE PRODUCTION, FUNCTIONALIZATION AND ADSORPTION PROPERTIES OF MESOPOROUS SILICA FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS**

***Kouznetsova T.F.***

*Candidate of Chemical Sciences, Head of the Laboratory of Adsorbents and Adsorption Processes of the State Scientific Institution "Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus  
tatyana.fk@gmail.com*

***Kapysh E.A.***

*Junior Researcher, Laboratory of Adsorbents and Adsorption Processes, State Scientific Institution "Institute of General and Inorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus  
liza\_kopusch@mail.ru*

*This article reviews current strategies for the synthesis of mesoporous silica nanoparticles (MSNs), with an emphasis on green methods utilizing plant-based raw materials (rice husk, corn cobs, sugarcane bagasse). The mechanisms of particle growth via the Stöber method and the formation of core-shell structures are discussed. The relationship between synthesis, porous structure, and adsorption capacity with respect to drugs (budesonide, ibuprofen, doxorubicin) and biomolecules is analyzed. Special attention is paid to pH-sensitive drug delivery systems based on chitosan coating, as well as the catalytic activity of MSNs in oxidation reactions and the degradation of organic dyes. Data on the biocompatibility and cytotoxicity of mesoporous silica are presented.*

***Key words:*** *mesoporous silica; nanoparticles; adsorption; drug delivery; sol-gel synthesis; biocompatibility; green chemistry; catalysis.*

Мезопористые наночастицы оксида кремния(IV) (MSN) занимают одно из центральных мест в современной химии материалов. Это обусловлено уникальным сочетанием свойств: высокая удельная поверхность (до 1000 м<sup>2</sup>/г), регулируемый размер пор (2 – 15 нм), поверхность, легко поддающаяся химической модификации за счет силанольных групп (–Si–OH), а также доказанная биосовместимость [1 – 6]. Наноструктурированный кремнезём применяется не только в традиционной адсорбции и катализе, но и в таргетной доставке противоопухолевых препаратов, пероральной доставке глюкокортикоидов (будесонид) [3], а также в фотодинамической терапии [4].

Тем не менее, классические методы синтеза MSN (например, с использованием токсичных темплатов и органических растворителей) не всегда удовлетворяют принципам «зеленой химии». В связи с этим активно развиваются подходы, использующие возобновляемое биогенное сырьё: рисовую шелуху, кукурузные кочерыжки, багассу сахарного тростника [2]. Кроме того, важным направлением является создание «умных» адсорбентов с pH-чувствительным покрытием (хитозан, полимерные мицеллы), позволяющих контролировать высвобождение лекарственных молекул в кислой среде опухоли или воспаленного очага [5 – 7].

Цель данной работы — обобщить современные представления о синтезе, адсорбционных свойствах и применении MSN, уделяя особое внимание новым «зелёным» технологиям и стимулируемым системам доставки.

На адсорбционную структуру могут влиять методы синтеза и некоторые факторы.

### 1. Классический золь-гель процесс и метод Штёбера

Наиболее распространённым способом синтеза монодисперсных сферических частиц кремнезема является метод Штёбера, основанный на гидролизе тетраэтоксисилана (ТЭОС) в смеси этанол–вода в присутствии аммиака как катализатора. В работе [7] показано, что введение вторичных и третичных алканоламинов позволяет контролировать размер частиц в диапазоне 50–500 нм и влиять на мезопористую структуру. Позднее Chen и соавт. (2020) предложили бестемплатную самосборку («self-templating»), модифицируя классический метод Штёбера для получения частиц MCM-41-подобной структуры без использования ПАВ. Удельная поверхность таких материалов достигала 500 м<sup>2</sup>/г при диаметре пор 3.0 нм, что сравнимо с традиционными мезопористыми кремнеземами.

### 2. Биогенный синтез из растительного сырья

«Зелёный» синтез приобретает всё большее значение. В обзоре Shafiei et al. (2021) детально описано получение наночастиц кремнезема и кремния из рисовой шелухи. Процесс включает кислотную обработку шелухи для удаления неорганических примесей, последующее сжигание при 600–700 °С и щелочное выщелачивание. Образующиеся частицы имеют аморфную структуру, размер 10–70 нм и удельную поверхность до 160–300 м<sup>2</sup>/г. Показано, что такие био-SiO<sub>2</sub> эффективно работают как носители для Penicillin G (модельный антибиотик) [8].

Ещё один интересный подход — биоконверсия кукурузных кочерыжек с использованием гриба *Fusarium culmorum* [9]. В результате получают сферические частицы кремнезема (40–70 нм) с содержанием силоксановых связей, подтверждённым ИК-спектроскопией. Бактериальный синтез с использованием *BKHI* также продемонстрировал возможность выделения наночастиц из неорганических силикатов [10].

### 3. Синтез полых и структурированных частиц

Для увеличения адсорбционной ёмкости и создания резервуаров для лекарств разработаны методы получения полых мезопористых наночастиц (hollow MSN). Ikuno и соавт. (2014) использовали наночастицы оксида железа(III), Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, в качестве шаблона, которые затем удаляли кислотным травлением. Полученные полые частицы демонстрировали быструю кинетику адсорбции и высокую загрузку модельного белка. Другой подход — однореакторный контроль морфологии с изменением соотношения цетилтриметиламмония бромиды (СТАВ) и со-растворителей, позволяющий получать стержневидные, сферические или эллипсоидные MSN [11].

**Адсорбция лекарственных препаратов и биомолекул.** Адсорбционная способность MSN определяется сочетанием микропор, мезопор и поверхностных функциональных групп [12]. В таблице 1 приведены характерные значения адсорбционной ёмкости для различных лекарств.

Важно отметить, что функционализация аминогруппами (APTES) повышает загрузку отрицательно заряженных молекул за счет электростатического взаимодействия, а также позволяет ковалентно связывать ферменты для создания биокатализаторов [12, 13].

Спектр взаимодействий в механизмах связывания включает:

- Водородные связи между силанолами и карбонильными/гидроксильными группами лекарства.
- Электростатические взаимодействия (при pH ниже точки нулевого заряда кремнезёма,  $\approx 2 - 3$ , поверхность заряжена отрицательно).
- $\pi$ - $\pi$  стэкинг в случае ароматических молекул (доксорубин, ципрофлоксацин).
- Ковалентное связывание через линкеры (например, дисульфидные мостики для глутатион-чувствительного высвобождения).

Таблица 1

Адсорбция лекарственных средств на MSN

Лекарственный препарат	Тип функционализации	Ёмкость адсорбции (мг/г)	Условия десорбции	Источник
Будесонид	-NH <sub>2</sub> , -COOH	120 – 180	pH 6.8 / 24 ч	Yoncheva et al., 2015
Ибупрофен	Хитозановое покрытие	250	pH 5.5 (40 % за 8 ч)	Popat et al., 2013
Доксорубин	FA-таргетинг + НВР	190	pH 5.0 (ускоренное)	Li et al., 2020
Пенициллин G	Биогенный SiO <sub>2</sub>	85	Имитированная жидкость тела	Salavati-Niasari, 2013

**Управляемое высвобождение и стимулируемые системы.** Ключевое преимущество MSN перед традиционными адсорбентами – возможность создания систем с запускаемым (стимулируемым) высвобождением.

### 1. pH-чувствительные системы

Покрытие хитозаном (полисахарид с  $pK_a \approx 6.5$ ) блокирует поры при нейтральном pH (кровь, нормальные ткани) и способствует быстрому высвобождению в кислой среде эндосом (pH 4.5–5.5). В работе Popat и соавт. (2013) показано, что высвобождение ибупрофена из хитозан-покрытых MSN при pH 5.5 достигало 40 % за 8 ч, тогда как при pH 7.4 – лишь 10 %. Аналогичный эффект продемонстрирован для будесонида, пероральная биодоступность которого повышается при использовании функционализированных MSN [3].

### 2. Ферментативно-чувствительные (глутатионовые) системы

Введение дисульфидных связей в каркас кремнезема (например, через бис-[3-(триэтоксисилил)пропил]дисульфид) позволяет достичь деградации носителя

в присутствии внутриклеточного глутатиона (1–10 мМ), тогда как во внеклеточной среде (микромольные уровни GSH) материал стабилен [4].

**Каталитические и экологические применения.** MSN выступают не только как адсорбенты, но и как носители каталитически активных наночастиц (Pd, Au, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). В работе Khazaei и соавт. (2017) описана иммобилизация Pd на поверхности магнитных ядер Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> с оболочкой из SiO<sub>2</sub>. Данный катализатор эффективно восстанавливает органические красители (метиленовый синий, метиловый оранжевый) и проводит гидроксигирование фенолбороновой кислоты с выходом до 96 % за 15 мин.

Также мезопористый кремнезем с иммобилизованными MnO<sub>2</sub> [15] используется для деградации азокрасителя Acid Orange 7 (эффективность 95 % за 2 ч). Следует подчеркнуть, что биогенный кремнезем (из диатомей или рисовой шелухи) проявил себя как отличный носитель для фото- и соно-катализаторов (ZnO/biosilica, CdS/диатомит), обеспечивая деградацию красителей под действием УФ или ультразвука [16, 17].

**Биосовместимость и токсикологические аспекты.** Большинство исследований *in vitro* и *in vivo* подтверждают низкую цитотоксичность MSN при концентрациях до 100–200 мкг/мл [6, 18]. Биodeградация происходит путём гидролиза силоксанового каркаса с образованием ортокремниевой кислоты Si(OH)<sub>4</sub>, которая выводится почками. Однако при многократном введении высоких доз наблюдается кумуляция в печени и селезенке, что требует осторожности при разработке лекарственных форм.

Важно: введение функциональных групп (NH<sub>2</sub>, SH, COOH) может изменять токсический профиль. Например, аминированные MSN проявляют гемолитическую активность из-за электростатического взаимодействия с отрицательными мембранами эритроцитов. Покрытие биосовместимыми полимерами (ПЭГ, хитозан) снижает этот эффект.

Мезопористые наночастицы кремнезема представляют собой уникальную платформу для адсорбции и доставки лекарств. В статье показано, что биогенный синтез из сельскохозяйственных отходов (рисовая шелуха, кукурузные кочерыжки) является экологичной и экономически выгодной альтернативой золь-гель методу. Адсорбционная ёмкость MSN достигает 250 мг/г по ибупрофену и может быть направленно изменена путём функционализации (аминогруппы, карбоксильные группы, тиолы). pH-Чувствительные покрытия (хитозан, полимерные мицеллы) обеспечивают контролируемое высвобождение лекарств в кислом микроокружении опухолей. MSN являются отличными носителями для катализаторов (Pd, Au, MnO<sub>2</sub>), эффективных в реакциях восстановления красителей и окисления.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на масштабирование «зелёных» синтезов, изучение хронической токсичности *in vivo* и создание мультифункциональных систем «адсорбция + катализ + диагностика» (тераностика).

### **Список литературы**

1. Yi, Z. A New Insight into Growth Mechanism and Kinetics of Mesoporous Silica Nanoparticles by in Situ Small Angle X-ray Scattering / Z. Yi [et al.] // *Langmuir*. – 2015. – Vol. 31, № 30. – P. 8478-8487. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5b01637.
2. Shafiei, N. Green Synthesis of Silica and Silicon Nanoparticles and Their Biomedical and Catalytic Applications / N. Shafiei, M. Nasrollahzadeh, S. Iravani // *Comments on Inorganic Chemistry*. – 2021. – Vol. 41, №. 6. – P. 317-372. DOI: 10.1080/02603594.2021.1904912.
3. Кузнецова, Т. Ф. Синтез и модификация упорядоченных кремнеземных материалов / Т. Ф. Кузнецова, Ю. Д. Саука // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. – 2022. – Т. 58, № 2. – С. 155–162.
4. Kouznetsova, T. Template synthesis and gas adsorption properties of ordered mesoporous aluminosilicates / T. Kouznetsova, J. Sauka, A. Ivanets // *Applied Nanoscience*. – 2021. – V. 11, N 6. – P. 1903–1915.
5. Способ получения металлосиликата : пат. 22895 Респ. Беларусь / Т. Ф. Кузнецова, А. И. Иванец, Ю. Д. Савка. — Оpubл. 28.02.2020.
6. Кузнецова, Т. Ф. Синтез и структурная характеристика нанопористых титаносиликатов методом физической адсорбции азота / Т. Ф. Кузнецова, А. И. Иванец, Ю. Д. Саука, Л. В. Кульбицкая // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 33–40.
7. Кузнецова, Т.Ф. Разработка и поиск функциональностей новых органокремнеземных гибридных нанокомпозитов с включением биополимеров целлюлозы и хитозана в силоксановую основу при их преобразовании в монодисперсные частицы мезопористого кремнезема / Т. Ф. Кузнецова [и др.] // *Труды Кольского научного центра РАН. Химия и материаловедение*. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 210–215. DOI:10.37614/2307-5252.2022.3.6.029.
8. Soltani, R.D.C. Ultrasonically induced ZnO-biosilica nanocomposite for degradation of a textile dye / R.D.C. Soltani [et al.] // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2016. – Vol. 32. – P. 331-337. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2016.04.012.
9. Арбенин А. Ю. Синтез и физико-химические свойства наночастиц железа в мезопористых кремнеземных матрицах : автореф. дис. ... канд. хим. наук. СПб., 2013. 23 с.
10. Knezevic N. Functionalized mesoporous silica nanoparticles for stimuli-responsive and targeted drug delivery : dissertation ... PhD. Ames : Iowa State University, 2009. 3396980.
11. Lin Y.-S. Critical Considerations in Development of Mesoporous Silica Nanoparticles for Biological Applications : dissertation ... PhD. Minneapolis : University of Minnesota, 2012. 3512568.
12. Piela, A. Biogenic synthesis of silica nanoparticles from corn cobs husks. Dependence of the productivity on the method of raw material processing / A. Piela [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 99. 103773. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103773.
13. Show, S. Bacterial (BKH1) assisted silica nanoparticles from silica rich substrates: a facile and green approach for biotechnological applications / S. Show [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. – 2015. – Vol. 126. – P. 245-250. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.12.020.
14. Song, G. Green synthesis of mesoporous silica from rice husk ash for efficient photocatalytic degradation of methylene blue / G. Song [et al.] // *Journal of Porous Materials*. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 1107-1116. DOI: 10.1007/s10934-021-01073-z.
15. Khataee, A. Synthesis and immobilization of MnO<sub>2</sub> nanoparticles on bio-silica for the efficient degradation of an azo dye in the aqueous solution / A. Khataee [et al.] // *Current Nanoscience*. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 129-134. DOI: 10.2174/1573413710666140917211140.
16. Gimenez, R. Mesoporous metal-oxide-semiconductor capacitors detect intra-porous fluid changes / R. Gimenez [et al.] // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2017. – Vol. 524. – P. 66-70. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2017.04.035.
17. Durand J.-O. Мезопористые наночастицы кремнезема для одно- и двухфотонной фотодинамической терапии // *Реферативный журнал ВИНТИ. Сер. Химия*. – 2015. – № 12.
18. Gorinova С., Tzankov В., Tzankova V., Yoncheva К. Новый взгляд на полимерные мицеллы и наночастицы мезопористого диоксида кремния, а также на их биосовместимость // *Реферативный журнал ВИНТИ. Сер. Биология*. – 2017. – № 1.