

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НАНОРАЗМЕРНОГО ТИТАНАТА БАРИЯ  
В КУБИЧЕСКОЙ СИНГОНИИ НА ГЕМОСОВМЕСТИМОСТЬ  
И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА****К.В. Иванов, Ю.А. Филимонова, А.В. Агафонов, С.Б. Назаров**

Константин Викторович Иванов (ORCID 0000-0003-3848-8606)\*, Александр Викторович Агафонов (ORCID 0000-0003-3375-6819)

Научно-исследовательский отдел научных и технологических основ получения функциональных материалов и нанокмозитов, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: ivk@isc-ras.ru\*, ava@isc-ras.ru

Юлия Александровна Филимонова (ORCID 0000-0003-2900-0920), Сергей Борисович Назаров (ORCID 0000-0003-1545-7655)

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова, ул. Победы, 20, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: allergia@inbox.ru, sergey@nazarov.ws

*Расширение области применения керамических наноматериалов для медицины в последнее время представляет значительный интерес. К их числу относятся нанодисперсные порошки титаната бария, которые проявляют антимикробную и антигрибковую активность. Они рассматриваются в качестве носителей лекарственных препаратов, а также биосовместимых компонентов костных тканей. Поиск новых возможностей реализации потенциала нанодисперсного титаната бария в биомедицине является актуальной задачей. В работе приведена методика синтеза наноразмерного порошка титаната бария, полученного путем термической обработки при 800 °С в воздушной среде продуктов золь-гель синтеза. Полученный наноматериал обладает кристаллической структурой с кубической сингонией. По данным электронной микроскопии частицы порошка характеризуются полидисперсным составом и частично агломерированы. Приведены результаты энергодисперсионного анализа образцов. Размер частиц в дисперсии находится в диапазоне от 50 нм до 250 нм, а кристаллитов по Шерреру - 3,85 нм. Проведена оценка степени гемолиза *in vitro* с использованием свежей донорской крови в присутствии и в отсутствие наночастиц титаната бария. Гемолитический эффект титаната бария (>5%) проявляется при высокой концентрации порошка (450 мкл/мл) в крови, что свидетельствует о биосовместимости наноразмерного BaTiO<sub>3</sub> до указанной концентрации. Проанализировано влияние концентрации BaTiO<sub>3</sub> на свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантную активность в сыворотке крови, которую проводили методом индуцированной хемилюминесценции. Установлено, что при концентрации 200 мкл/мл BaTiO<sub>3</sub> проявляет антиоксидантную активность, а при 400 мкл/мл обладает способностью активировать свободнорадикальное окисление липидов сыворотки крови.*

**Ключевые слова:** титанат бария, наноматериалы, гемосовместимость, свободнорадикальное окисление, хемилюминесценция

**Для цитирования:**

Иванов К.В., Филимонова Ю.А., Агафонов А.В., Назаров С.Б. Изучение влияния наноразмерного титаната бария в кубической сингонии на гемосовместимость и антиоксидантные свойства. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2024. Т. 67. Вып. 12. С. 6–14. DOI: 10.6060/ivkkt.20246712.7077.

**For citation:**

Ivanov K.V., Filimonova Yu. A., Agafonov A.V., Nazarov S.B. Study of the effect of nanosized barium titanate in cubic syngony on hemocompatibility and antioxidant properties. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 12. P. 6–14. DOI: 10.6060/ivkkt.20246712.7077.

## STUDY OF THE EFFECT OF NANOSIZED BARIUM TITANATE IN CUBIC SYNGONY ON HEMOCOMPATIBILITY AND ANTIOXIDANT PROPERTIES

K.V. Ivanov, Yu.A. Filimonova, A.V. Agafonov, S.B. Nazarov

Konstantin V. Ivanov (ORCID 0000-0003-3848-8606)\*, Alexandr V. Agafonov (ORCID 0000-0003-3375-6819)  
Research Department of Scientific and Engineering bases of Obtaining Functional Materials and Nanocomposites, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the RAS, Akademicheskaya st., 1, Ivanovo, 153045, Russia  
E-mail: ivk@isc-ras.ru\*, ava@isc-ras.ru

Yuliya A. Filimonova (ORCID 0000-0003-2900-0920), Sergey B. Nazarov (ORCID 0000-0003-1545-7655)  
Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkova, Pobeda st., 20, Ivanovo, 153045, Russia  
E-mail: allergia@inbox.ru, sergey@nazarov.ws

*The development of the field of application of ceramic nanomaterials for medicine has recently been of significant interest. These include nanodispersed barium titanate powders, which exhibit antimicrobial and antifungal activity. They are considered as carriers of drugs, as well as biocompatible components of bone tissue. The search for new opportunities to realize the potential of nanodispersed barium titanate in biomedicine is an urgent task. The paper presents a method for the synthesis of nanosized barium titanate powder obtained by heat treatment at 800 °C in an air environment of sol-gel synthesis products. The resulting nanomaterial has a crystalline structure with cubic structure. According to electron microscopy, the powder particles are characterized by a polydisperse composition and are partially agglomerated. The results of energy dispersive analysis of the samples are presented. The particle size in the dispersion ranges from 50 nm to 250 nm, and the Scherrer crystallite size is 3.85 nm. The degree of hemolysis was assessed in vitro using fresh donor blood in the presence and absence of barium titanate nanoparticles. The hemolytic effect of barium titanate (>5%) manifests itself at a high concentration of powder (450 µl/ml) in the blood, which indicates the biocompatibility of nano-sized BaTiO<sub>3</sub> up to the specified concentration. The effect of BaTiO<sub>3</sub> concentration on free radical oxidation of lipids and antioxidant activity in blood serum was analyzed using the method of induced chemiluminescence. It has been established that at a concentration of 200 µl/ml BaTiO<sub>3</sub> exhibits antioxidant activity, and at 400 µl/ml it has the ability to activate free radical oxidation of blood serum lipids.*

**Keywords:** barium titanate, nanomaterials, hemocompatibility, free radical oxidation, chemiluminescence

### ВВЕДЕНИЕ

В последнее время исследование наноматериалов представляет большой интерес в различных отраслях промышленности, в частности, электронике, пищевом секторе, сельском хозяйстве и биомедицине [1-4]. Изучение наноразмерных материалов для применения в медицине показывает перспективы их возможного использования для фотодинамической терапии, адресной доставки лекарственных препаратов, а также повышения их терапевтической эффективности. Известны различные

оксидные материалы на основе наночастиц диоксида титана, оксида кальция, диоксида кремния, оксида меди и др., находящие применение в медицине благодаря своим антибактериальным свойствам [5-9]. Среди неорганических биологически совместимых материалов можно выделить титанат бария.

BaTiO<sub>3</sub> относится к классу перовскитов и обладает уникальными физико-химическими свойствами в зависимости от сингонии. [3] Существует достаточно большое количество методов синтеза, позволяющих получить титанат бария. В целом их

можно разделить на твердофазные и жидкофазные [10-20]. Каждый из методов по-своему оказывает влияние на свойства получаемого порошка  $BaTiO_3$ . В ряде случаев материал обладает достаточно высокой агломерацией, неполной кристалличностью, различным фазовым составом и рядом других недостатков. Для получения наиболее высококачественного, однородного керамического наноразмерного титаната бария с контролируемой морфологией и фазовым составом достаточно хорошо зарекомендовал себя золь-гель синтез [21].

Наибольшее практическое применение данный материал находит при создании конденсаторов и других элементов микроэлектроники. [19, 22, 23] С другой стороны, пьезоэлектрические, сегнетоэлектрические и диэлектрические свойства  $BaTiO_3$  дают предпосылки его возможного использования в медицине. В литературе встречаются работы по изучению влияния наночастиц титаната бария на ингибирование клеток рака [3, 24] в которых сообщается, что наночастицы  $BaTiO_3$  оказывают высокую токсичность на раковые клетки. Также имеется некоторое количество работ [25-28], посвященных антибактериальным свойствам титаната бария, показывающих уменьшение роста различных бактерий и грибов при его использовании. Вместе с этим в работах [29, 30] указывается положительное влияние пьезоэлектрических свойств, которые проявляет  $BaTiO_3$  в тетрагональной сингонии в области биостимуляции и регенерации ткани, где электрические сигналы являются регуляторным изменением функций ткани. Следует заметить, что установленные различия между тетрагональной и кубической сингонией наноразмерного титаната бария в области антимикробной и антигрибковой резистентности изучены недостаточно, так же, как и в области гемосовместимости.

Целью данной работы являлось получение нанодисперсного порошка титаната бария в кубической сингонии золь-гель методом синтеза и установление его влияния на гемолитическую и антиоксидантную активность сыворотки крови.

#### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Синтез органо-неорганического порошка, представляющего собой предшественник титаната бария, проводили золь-гель методом, путем растворения гидроксида бария в среде уксусной кислоты с этиловым спиртом и последующим добавлением тетрабутилата титана по каплям при непрерывном перемешивании в магнитной мешалке и температуре порядка 40 °С. В результате образыва-

вался прозрачный золь с небольшим оттенком желтого цвета. Полученную коллоидную систему по истечении 1 ч перемешивания переливали в выпарную чашу. Далее высушивали в сушильном шкафу. При этом наблюдалось образование геля, который в дальнейшем формировал порошок. Далее материал прокаливали при температуре 800 °С в течение 1 ч в воздушной среде, со скоростью нагрева 15 °С/мин. Данная методика синтеза выполнена на основе ряда работ [31-33].

Полученный порошок исследовали рядом физико-химических методов анализа. Кристаллическую структуру идентифицировали с помощью дифрактометра D2 PHASER ( $CuK\alpha$ -излучение, напряжение 30 кВ) (Bruker AXS GmbH, Германия). Морфологию определяли на сканирующем электронном микроскопе Quattro S с системой энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDS Thermo Fisher Scientific) (Thermo Fisher Scientific, Чехия), где прикладываемое напряжение составляло 10 кВ.

Для проведения медицинских исследований готовили суспензию титаната бария, прокаленного при 800 °С (0,3 г в 30 мл) в 0,9%-ом водном растворе NaCl (физиологический раствор), которую диспергировали в ультразвуковой ванне в течение 60 мин с частотой 28 кГц и мощностью 80 Вт.

Оценку степени гемолиза *in vitro* проводили с использованием свежей донорской крови с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия, взятой от 10 соматически здоровых женщин. Исследование проводилось в лаборатории клинической биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для отделения эритроцитов от плазмы цитратную кровь центрифугировали 10 мин при скорости 3000 об/мин. Для удаления остатков плазмы и надосадочной жидкости эритроциты ресуспендировали в физиологическом растворе в пропорции 1:3 с последующим центрифугированием в течение 10 мин при 3000 об/мин. В каждую пробирку помещали исследуемые суспензии  $BaTiO_3$  в концентрации от 50 до 450 мкл/мл с интервалом в 50 мкл/мл и 2,5 мл физиологического раствора и инкубировали при 37 °С в течение 60 мин. Затем в пробирки добавляли суспензию эритроцитов с последующей 1-ч инкубацией при температуре 37 °С. После инкубации производили центрифугирование в течение 10 мин при 2800 об/мин для осаждения эритроцитов. Надоса-

дочную жидкость анализировали при 540 нм с использованием 96-луночного ридера (Labsystems Multiskan MS, Finland). Степень гемолиза (H) эритроцитов рассчитывали по формуле [34, 35]:

$$H(\%) = \frac{D_{\text{test}} - D_{\text{negative}}}{D_{\text{positive}} - D_{\text{negative}}} \cdot 100,$$

где  $D_{\text{test}}$  – оптическая плотность пробы, инкубируемой с суспензией  $\text{BaTiO}_3$ ;  $D_{\text{negative}}$  – оптическая плотность отрицательного контроля (физиологический раствор с эритроцитами);  $D_{\text{positive}}$  – оптическая плотность пробы после 100% гемолиза (дистиллированная вода с эритроцитами).

Исследование влияния концентраций  $\text{BaTiO}_3$  на свободнорадикальное окисление липидов (CPO) и антиоксидантную активность в сыворотке крови проводили методом индуцированной хемилюминесценции (ХЛ). В качестве индукторов ХЛ использовали перекись водорода с сульфатом железа  $\text{FeSO}_4$ . К 1 мл сыворотки крови добавляли суспензии титаната бария, прокаленного при 800 °С, в концентрации от 50 до 450 мкл/мл с интервалом в 50 мкл/мл, инкубировали в течение 1 ч при температуре 37 °С. Затем в измерительную кювету вносили 0,1 мл сыворотки крови, 0,4 мл фосфатного буфера (pH = 7,5), 0,4 мл 0,01 М раствора сульфата железа и 0,2 мл 2 %-го раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Регистрацию свечения проводили на приборе БХЛ-07 (Россия) в течение 30 с. Количественно процесс CPO характеризовали максимальной амплитудой свечения ( $I_{\text{max}}$ , мВ) и светосуммой свечения (S, мВ·с) [36, 37]. Об антиоксидантной активности судили по тангенсу угла наклона кривой ХЛ ( $\text{tg}\alpha$ , мВ/с). Контролем служила сыворотка крови без добавления суспензии  $\text{BaTiO}_3$ .

Сравнение средних величин в группах проводили с использованием критерия Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Результаты представили в виде медианы – середины распределения изучаемого признака и интерквартильного интервала ( $\text{Me}[Q25; Q75]$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование рентгенофазового анализа титаната бария, прокаленного при 800 °С, и его предшественника, высушенного при 85 °С, представлены на рис. 1. Определено, что при 800 °С  $\text{BaTiO}_3$  находится в кубической фазе (JCPDS 31-0174). [38] Стоит заметить, что высушенный образец находится в аморфном состоянии.

Размер кристаллитов, рассчитанный по максимуму рефлекса (110) согласно уравнению Шерера ( $D = 0,94\lambda / (B \cos\theta)$ ), для прокаленного образца составил 3,85 нм.

Морфология порошка титаната бария, полученного при 800 °С, определена с помощью сканирующего электронного микроскопа и приведена на рис. 2. Порошок  $\text{BaTiO}_3$  представляет совокупность агломератов, состоящих из полидисперсных частиц с размером, находящимся в диапазоне от 50 до 250 нм.

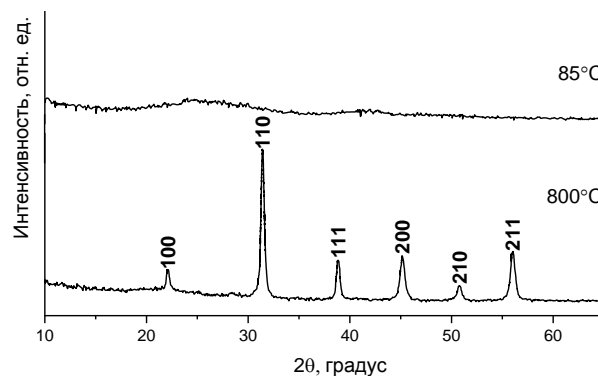


Рис. 1. Рентгенофазовый анализ порошка титаната бария

Fig. 1. XRD of barium titanate powder

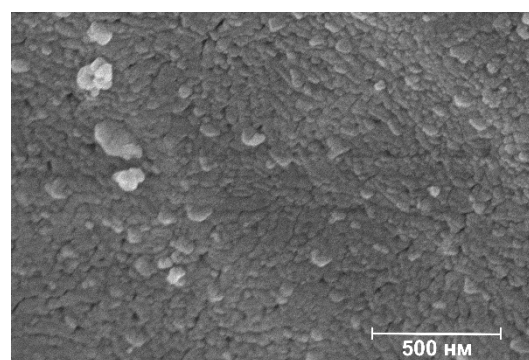


Рис. 2. Изображение сканирующей электронной микроскопии порошка титаната бария при 800 °С

Fig. 2. SEM of barium titanate powder at 800 °C

Результаты энергодисперсионной спектроскопии представлены в табл. 1. Как можно наблюдать, для титаната бария помимо элементов O, Ti, Ba присутствует небольшое содержание углерода. Наличие в образце C, скорее всего, обусловлено тем, что анализ был проведен на углеродной подложке.

Таблица 1

Элементный состав образца  
Table 1. Elemental composition of the sample

BaTiO <sub>3</sub> при 800 °С	
элемент	вес, %
C	1,02
O	19,00
Ti	24,80
Ba	55,18
Сумма:	100%

Гемолитическую активность в отношении эритроцитов исследовали при различных концентрациях титаната бария, прокаленного при 800 °С. Как показано на рис. 3, степень гемолиза при концентрациях титаната бария от 50 до 400 мкл/мл около или ниже 4%, что соответствует требованию уровня клинической безопасности для биомедицинских материалов по стандарту ISO 10993-4 (менее 5%). Однако более высокие концентрации связаны со значительным гемолизом *in vitro*, что указывает на биосовместимость титаната бария, прокаленного при 800 °С, в концентрации до 400 мкл/мл включительно.

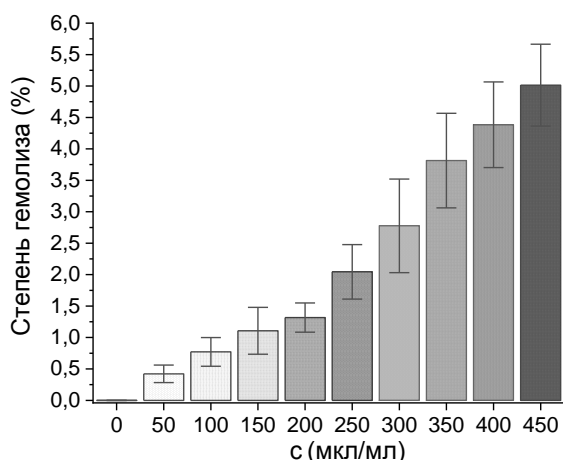


Рис. 3. Степень гемолиза BaTiO<sub>3</sub>, прокаленного при 800 °С, с использованием физ. раствора в качестве отрицательного контроля. Результаты представляют собой mean±SE  
 Fig. 3. The degree of hemolysis of BaTiO<sub>3</sub> calcined at 800 °С using physical solution as a negative control. Results are mean±SE

Согласно литературным данным [39, 40], повреждение и взаимодействие между поверхностью BaTiO<sub>3</sub> и эритроцитами могут быть вызваны активацией процессов свободнорадикального окисления липидов, продукты которого оказывают повреждающее действие на мембраны клеток.

На рис. 4 представлены кинетические хемилюминесцентные зависимости титаната бария, прокаленного при 800 °С в сыворотке крови, характеризующие протекание СРО в исследуемых системах. В табл. 2 объединены основные показатели ХЛ для всех исследуемых систем.

Анализ данных, приведенных в табл. 2, показывает, что параметры интенсивности свечения ( $I_{max}$ ) и светосуммы (S), отражающие протекание процессов свободнорадикального окисления с концентрацией до 350 мкл/мл включительно достоверно не отличались по сравнению с аналогичными показателями контрольного образца (сыворотки крови без титаната бария). При добавлении в систему

титаната бария с концентрацией от 400 мкл/мл наблюдалось достоверное повышение показателей  $I_{max}$  и светосуммы (S) по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), что связано с усиленным образованием свободных радикалов в сыворотке крови. Установлено достоверное увеличение показателя тангенса угла наклона кривой хемилюминесценции, что свидетельствует о повышении антиоксидантного потенциала в образцах BaTiO<sub>3</sub>, прокаленного при 800 °С, с концентрацией от 150 мкл/мл ( $p < 0,05$ ), (табл. 2).

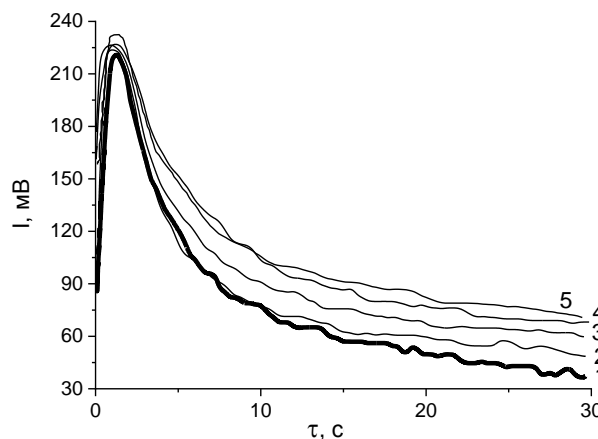


Рис. 4. Кривые хемилюминесценции сыворотки крови в суспензии BaTiO<sub>3</sub>, прокаленного при 800 °С. 1 – сыворотка крови без добавления BaTiO<sub>3</sub>; сыворотка крови в присутствии BaTiO<sub>3</sub> с концентрацией: 2 – 100 мкл/мл; 3 – 200 мкл/мл; 4 – 300 мкл/мл; 5 – 400 мкл/мл  
 Fig. 4. Chemiluminescence curves of blood serum in a suspension of BaTiO<sub>3</sub> calcined at 800 °С. 1 – blood serum without the addition of BaTiO<sub>3</sub>; blood serum in the presence of BaTiO<sub>3</sub> with a concentration: 2 – 100 μl/ml; 3 – 200 μl/ml; 4 – 300 μl/ml; 5 – 400 μl/ml

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ биосовместимости и клеточной активности наночастиц титаната бария кубической сингонии, полученных отжигом продукта золь-гель синтеза. Получены результаты, характеризующие влияние концентрации наночастиц титаната бария на свободнорадикальные процессы в крови. Установлено, что наноразмерный керамический порошок титаната бария с кубической сингонией до концентрации в крови 400 мкл/мл обладает гемосовместимостью и не оказывает влияния на процессы свободнорадикального окисления в сыворотке крови *in vitro*. Начиная с концентрации 150 мкл/мл BaTiO<sub>3</sub> проявляет антиоксидантную активность и, следовательно, представляет перспективу использования в качестве препаратов для комплексной защиты от окислительного стресса с низкой гемотоксичностью. Вместе с этим описанные

свойства титаната бария показывают его возможность применения в качестве системы доставки лекарств с антиоксидантным эффектом.

Таблица 2

Показатели хемилюминесценции сыворотки крови после контакта с титанатом бария, прокаленным при 800 °С, в разных концентрациях

Table 2. Chemiluminescence indicators of blood serum after contact with barium titanate calcined at 800 °C in different concentrations

Концентрация BaTiO <sub>3</sub>	Показатели хемилюминесценции, Медиана [25;75]		
	I <sub>max</sub> , мВ	S, мВ·с	-tga, мВ/с
Контрольный образец	195,0 [181,0-204,0]	1660,5 [1548,0-1806,0]	31,5 [28,5-36,0]
100 мкл/мл	199,0 [191,0-214,0]	1671,5 [1628,0-1751,0]	37,5 [31,5-42,0]
150 мкл/мл	200,0 [193,0-213,0]	1741,5 [1575,0-1871,0]	39,8 [37,0-45,0] <b>p = 0,05</b>
200 мкл/мл	200,0 [189,0-215,0]	1760,5 [1596,0-1794,0]	40,8 [32,5-43,5] <b>p = 0,03</b>
250 мкл/мл	202,5 [192,0-215,0]	1776,5 [1743,0-1816,0]	41,0 [34,0-43,0] <b>p = 0,04</b>
300 мкл/мл	204,5 [196,0-216,0]	1785,5 [1739,0-1875,0]	41,3 [39,0-48,0] <b>p = 0,02</b>
350 мкл/мл	205,0 [196,0-221,0]	1799,5 [1745,0-1862,0]	41,5 [37,0-48,0] <b>p = 0,01</b>

400 мкл/мл	207,5 [197,0-222,0] <b>p = 0,03</b>	1839, [1809,0-1931,0] <b>p = 0,04</b>	39,5 [36,0-43,5] <b>p = 0,03</b>
450 мкл/мл	209,0 [201,0-234,0] <b>p = 0,02</b>	1869,0 [1830,0-1967,0] <b>p = 0,05</b>	39,3 [35,0-41,0] <b>p = 0,04</b>

Примечание: p - статистически значимое отличие по сравнению с контролем (p < 0,05)

Note: p - statistically significant difference compared to control (p < 0.05)

#### БЛАГОДАРНОСТЬ И ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 122040500044-4.

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 122040500044-4.

The authors express their gratitude to the Center for the collective use of scientific equipment «Verkhnevolzhsky Regional Center for Physico-Chemical Research».

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Shafiq M., Anjum S., Hano C., Anjum I., Abbasi B.H. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Foods*. 2020. V. 9. N 2. P. 148. DOI: 10.3390/FOODS9020148.
2. Супрунчук В.Е. Создание и свойства биокompозитных наночастиц на основе фукоидана как носителей фибринолитического фермента. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2023. Т. 66. Вып. 5. С. 87-95. DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6680.
3. Fakhar-e-Alam M., Saddique S., Hossain N., Shahzad A., Ullah I., Sohail A., Khan M.J.I., Saadullah M. Synthesis, characterization, and application of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles for anti-cancer activity. *J. Clust. Sci.* 2023. V. 34. N 4. P. 1745–1755. DOI: 10.1007/s10876-022-02346-y.
4. Haleem A., Javaid M., Singh R.P., Rab S., Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *J. Glob. Heal.* 2023. V. 7. N 2. P. 70–77. DOI: 10.1016/j.glohj.2023.02.008.

#### REFERENCES

1. Shafiq M., Anjum S., Hano C., Anjum I., Abbasi B.H. An overview of the applications of nanomaterials and nanodevices in the food industry. *Foods*. 2020. V. 9. N 2. P. 148. DOI: 10.3390/FOODS9020148.
2. Suprunchuk V.E. Creation and properties of biocomposite nanoparticles based on fucoidan as carriers of fibrinolytic enzyme. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 5. P. 87-95 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20236605.6680.
3. Fakhar-e-Alam M., Saddique S., Hossain N., Shahzad A., Ullah I., Sohail A., Khan M.J.I., Saadullah M. Synthesis, characterization, and application of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles for anti-cancer activity. *J. Clust. Sci.* 2023. V. 34. N 4. P. 1745–1755. DOI: 10.1007/s10876-022-02346-y.
4. Haleem A., Javaid M., Singh R.P., Rab S., Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *J. Glob. Heal.* 2023. V. 7. N 2. P. 70–77. DOI: 10.1016/j.glohj.2023.02.008.

5. **Laurent S., Boutry S., Muller R.N.** Metal oxide particles and their prospects for applications. *Iron Oxide Nanoparticles Biomed. Appl.* Elsevier. 2018. P. 3–42. DOI: 10.1016/B978-0-08-101925-2.00001-2.
6. **Marouzi S., Sabouri Z., Darroudi M.** Greener synthesis and medical applications of metal oxide nanoparticles. *Ceram. Int.* 2021. V. 47. N 14. P. 19632–19650. DOI: 10.1016/j.ceramint.2021.03.301.
7. **Mandal A.K.** Nanomaterials as targeted delivery system of therapeutics for inhibition of cancer. *J. Drug Deliv. Ther.* 2023. V. 13. N 12. P. 201–223. DOI: 10.22270/jddt.v13i12.6014.
8. **Eid M.** Application of nanoparticles in medicine. *Handb. Consum. Nanoproducts.* Springer Singapore. 2021. P. 1–33. DOI: 10.1007/978-981-15-6453-6\_88-1.
9. **Мягкова И.Н., Евсеев А.К., Поляков Н.А., Дровосек-ков А.Б., Горончаровская И.В., Шабанов А.К.** Физико-химические подходы к улучшению характеристик электрохирургического инструмента. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 10. С. 6-13. DOI: 10.6060/ivkkt.20226510.6649.
10. **Khorth A.A., Podbolotov K.B.** Preparation of BaTiO<sub>3</sub> nanopowders by the solution combustion method. *Ceram. Int.* 2016. V. 42. N 14. P. 15343–15348. DOI: 10.1016/j.ceramint.2016.06.178.
11. **Lee S., Son T., Yun J., Kwon H., Messing G., Jun B.** Preparation of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles by combustion spray pyrolysis. *Mater. Lett.* 2004. V. 58. P. 2932–2936. DOI: 10.1016/j.matlet.2004.05.022.
12. **Utara S., Hunpratub S.** Ultrasonic assisted synthesis of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles at 25°C and atmospheric pressure. *Ultrason. Sonochem.* 2018. V. 41. P. 441–448. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.10.008.
13. **Moghtada A., Ashiri R.** Superiority of sonochemical processing method for the synthesis of barium titanate nanocrystals in contrast to the mechanochemical approach. *Ultrason. Sonochem.* 2018. V. 41. P. 127–133. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.09.037.
14. **Pithan C., Hennings D., Waser R.** Progress in the synthesis of nanocrystalline BaTiO<sub>3</sub> powders for MLCC. *Int. J. Appl. Ceram. Technol.* 2005. V. 2. N 1. P. 1–14. DOI: 10.1111/j.1744-7402.2005.02008.x.
15. **Ji X., Zhu Y., Lian X., Fan B., Liu X., Xiao P., Zhang Y.** Hydroxylation mechanism of phase regulation of nanocrystal BaTiO<sub>3</sub> synthesized by a hydrothermal method. *Ceram. Int.* 2022. V. 48. N 2. P. 2281–2288. DOI: 10.1016/j.ceramint.2021.10.006.
16. **Kholodkova A.A., Danchevskaya M.N., Ivakin Y.D., Muravieva G.P., Tyablikov A.S.** Crystalline barium titanate synthesized in sub- and supercritical water. *J. Supercrit. Fluids.* 2016. V. 117. P. 194–202. DOI: 10.1016/j.supflu.2016.06.018.
17. **Kholodkova A.A., Danchevskaya M.N., Ivakin Y.D., Smirnov A.D., Ponomarev S.G., Fionov A.S., Kolesov V.V.** Solid state synthesis of barium titanate in air and in supercritical water: Properties of powder and ceramics. *Ceram. Int.* 2019. V. 45. N 17. P. 23050–23060. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.07.353.
18. **Sameera Devi C., Kumar G.S., Prasad G.** Spectroscopic and electrical studies on Nd<sup>3+</sup>, Zr<sup>4+</sup> ions doped nano-sized BaTiO<sub>3</sub> ferroelectrics prepared by sol–gel method. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. V. 136. P. 366–372. DOI: 10.1016/j.saa.2014.09.042.
5. **Laurent S., Boutry S., Muller R.N.** Metal oxide particles and their prospects for applications. *Iron Oxide Nanoparticles Biomed. Appl.* Elsevier. 2018. P. 3–42. DOI: 10.1016/B978-0-08-101925-2.00001-2.
6. **Marouzi S., Sabouri Z., Darroudi M.** Greener synthesis and medical applications of metal oxide nanoparticles. *Ceram. Int.* 2021. V. 47. N 14. P. 19632–19650. DOI: 10.1016/j.ceramint.2021.03.301.
7. **Mandal A.K.** Nanomaterials as targeted delivery system of therapeutics for inhibition of cancer. *J. Drug Deliv. Ther.* 2023. V. 13. N 12. P. 201–223. DOI: 10.22270/jddt.v13i12.6014.
8. **Eid M.** Application of nanoparticles in medicine. *Handb. Consum. Nanoproducts.* Springer Singapore. 2021. P. 1–33. DOI: 10.1007/978-981-15-6453-6\_88-1.
9. **Myagkova I.N., Evseev A.K., Polyakov N.A., Drovosekov A.B., Goroncharovskaya I.V., Shabanov A.K.** Physico-chemical approaches to improve the characteristics of electrosurgical instruments. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2022. V. 65. N 10. P. 6-13 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226510.6649.
10. **Khorth A.A., Podbolotov K.B.** Preparation of BaTiO<sub>3</sub> nanopowders by the solution combustion method. *Ceram. Int.* 2016. V. 42. N 14. P. 15343–15348. DOI: 10.1016/j.ceramint.2016.06.178.
11. **Lee S., Son T., Yun J., Kwon H., Messing G., Jun B.** Preparation of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles by combustion spray pyrolysis. *Mater. Lett.* 2004. V. 58. P. 2932–2936. DOI: 10.1016/j.matlet.2004.05.022.
12. **Utara S., Hunpratub S.** Ultrasonic assisted synthesis of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles at 25°C and atmospheric pressure. *Ultrason. Sonochem.* 2018. V. 41. P. 441–448. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.10.008.
13. **Moghtada A., Ashiri R.** Superiority of sonochemical processing method for the synthesis of barium titanate nanocrystals in contrast to the mechanochemical approach. *Ultrason. Sonochem.* 2018. V. 41. P. 127–133. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2017.09.037.
14. **Pithan C., Hennings D., Waser R.** Progress in the synthesis of nanocrystalline BaTiO<sub>3</sub> powders for MLCC. *Int. J. Appl. Ceram. Technol.* 2005. V. 2. N 1. P. 1–14. DOI: 10.1111/j.1744-7402.2005.02008.x.
15. **Ji X., Zhu Y., Lian X., Fan B., Liu X., Xiao P., Zhang Y.** Hydroxylation mechanism of phase regulation of nanocrystal BaTiO<sub>3</sub> synthesized by a hydrothermal method. *Ceram. Int.* 2022. V. 48. N 2. P. 2281–2288. DOI: 10.1016/j.ceramint.2021.10.006.
16. **Kholodkova A.A., Danchevskaya M.N., Ivakin Y.D., Muravieva G.P., Tyablikov A.S.** Crystalline barium titanate synthesized in sub- and supercritical water. *J. Supercrit. Fluids.* 2016. V. 117. P. 194–202. DOI: 10.1016/j.supflu.2016.06.018.
17. **Kholodkova A.A., Danchevskaya M.N., Ivakin Y.D., Smirnov A.D., Ponomarev S.G., Fionov A.S., Kolesov V.V.** Solid state synthesis of barium titanate in air and in supercritical water: Properties of powder and ceramics. *Ceram. Int.* 2019. V. 45. N 17. P. 23050–23060. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.07.353.
18. **Sameera Devi C., Kumar G.S., Prasad G.** Spectroscopic and electrical studies on Nd<sup>3+</sup>, Zr<sup>4+</sup> ions doped nano-sized BaTiO<sub>3</sub> ferroelectrics prepared by sol–gel method. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. V. 136. P. 366–372. DOI: 10.1016/j.saa.2014.09.042.
19. **Uhl A.M., Andrew J.S.** Sol-gel-based electrospray synthesis of barium titanate nanoparticles. *IEEE Trans. Nanobiosci.* 2020. V. 19. N 2. P. 162–166. DOI: 10.1109/TNB.2019.2963165.

19. Uhl A.M., Andrew J.S. Sol-gel-based electrospray synthesis of barium titanate nanoparticles. *IEEE Trans. Nanobioscience*. 2020. V. 19. N 2. P. 162–166. DOI: 10.1109/TNB.2019.2963165.
20. Dashtizad S., Alizadeh P., Yourdkhani A. Improving piezoelectric properties of PVDF fibers by compositing with BaTiO<sub>3</sub>-Ag particles prepared by sol-gel method and photochemical reaction. *J. Alloys Compd.* 2021. V. 883. P. 160810. DOI: 10.1016/j.jallcom.2021.160810.
21. Mi L., Zhang Q., Wang H., Wu Z., Guo Y., Li Y., Xiong X., Liu K., Fu W., Ma Y., Wang B., Qi X. Synthesis of BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles by sol-gel assisted solid phase method and its formation mechanism and photocatalytic activity. *Ceram. Int.* 2020. V. 46. N 8. P. 10619–10633. DOI: 10.1016/j.ceramint.2020.01.066.
22. Kim D.H., Lee S.J., Theerthagiri J., Choi M., Jung J., Yu Y., Im K.S., Jung H.J., Nam S.Y., Choi M.Y. In-situ thermal phase transition and structural investigation of ferroelectric tetragonal barium titanate nanopowders with pseudo-cubic phase. *Chemosphere*. 2021. V. 283. P. 131218. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.131218.
23. Mahalakshmi S., Mayandi J., Sagadevan S., Ragavendran V., Manikandan K., Arumugam S., Pearce J.M., Venkatchalapathy V. Enriched second-harmonic generation in metaphase barium titanate nanostructures synthesized by sol-gel hydrothermal method. *J. Alloys Compd.* 2023 V. 936. P. 168171. DOI: 10.1016/j.jallcom.2022.168171.
24. Alfared T.M., Slimani Y., Almessiere M.A., Shirsath S.E., Hassan M., Nawaz M., Khan F.A., Al-Suhaimi E.A., Baykal A. Structure, magnetoelectric, and anticancer activities of core-shell Co<sub>0.8</sub>Mn<sub>0.2</sub>R<sub>0.02</sub>Fe<sub>1.98</sub>O<sub>4</sub>@BaTiO<sub>3</sub> nanocomposites (R = Ce, Eu, Tb, Tm, or Gd). *Ceram. Int.* 2022. V. 48. N 10. P. 14640–14651. DOI: 10.1016/j.ceramint.2022.01.358.
25. Shah A.A., Khan A., Dwivedi S., Musarrat J., Azam A. Antibacterial and antibiofilm activity of barium titanate nanoparticles. *Mater. Lett.* 2018. V. 229 P. 130–133. DOI: 10.1016/j.matlet.2018.06.107.
26. Boschetto F., Doan H.N., Phong P., Zanocco M., Yamamoto K., Zhu W., Adachi T., Kinashi K., Marin E., Pezzotti G. Bacteriostatic behavior of PLA-BaTiO<sub>3</sub> composite fibers synthesized by centrifugal spinning and subjected to aging test. *Molecules*. 2021. V. 6. N 10. P. 2918. DOI: 10.3390/molecules26102918.
27. Ribeiro L.M.S., Costa da Rosa Simões L.A., Espanhol-Soares M., Carvalho Teles V., Ribeiro T.A.N., Capellato P., Vasconcelos Fré L.V.B., Kuffner B.H.B., Sadow S.E., Sachs D., Rosifini Alves Claro A.P., Gimenes R. Surface modification of Ti–30Ta alloy by deposition of P(VDF-TrFE)/BaTiO<sub>3</sub> coating for biomedical applications. *Metals (Basel)*. 2022. V. 12. N 9. P. 1409. DOI: 10.3390/met12091409.
28. Shuai C., Liu G., Yang Y., Qi F., Peng S., Yang W., He C., Wang G., Qian G. A strawberry-like Ag-decorated barium titanate enhances piezoelectric and antibacterial activities of polymer scaffold. *Nano Energy*. 2020. V. 74. P. 104825. DOI: 10.1016/j.nanoen.2020.104825.
29. Sood A., Desseigne M., Dev A., Maurizi L., Kumar A., Millot N., Han S.S. A Comprehensive Review on Barium Titanate Nanoparticles as a Persuasive Piezoelectric Material for Biomedical Applications: Prospects and Challenges. *Small*. 2023. V. 19. P. 2206401. DOI: 10.1002/sml.202206401.
30. Swain S., Bhaskar R., Narayanan K.B., Gupta M.K., Sharma S., Dasgupta S., Han S.S., Kumar P. Physico-chemical, mechanical, dielectric, and biological properties of sintered hydroxyapatite/barium titanate nanocomposites for bone regeneration. *Biomed. Mater.* 2023. V. 18. P. 025016. DOI: 10.1088/1748-605X/acb8f1.
31. Agafonov A.V., Ivanov K.V., Davydova O.I., Kraev A.S., Trusova T.A., Zakharov A.G. Liquid-Phase Synthesis of



- bone regeneration. *Biomed. Mater.* 2023. V. 18. P. 025016. DOI: 10.1088/1748-605X/acb8f1.
31. **Agafonov A.V., Ivanov K.V., Davydova O.I., Kraev A.S., Trusova T.A., Zakharov A.G.** Liquid-Phase Synthesis of Barium Acetatotitanyl and Barium Oxalatotitanyl as Intermediates for Preparing Nanosized Barium Titanate. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2011. V. 56. P. 1025–1028. DOI: 10.1134/S0036023611070035.
  32. **Shendy S.A., Shahverdizadeh G.H., Babazadeh M., Hosseinzadeh-Khanmiri R., Es' hagh M.** Preparation and Characterization of Acetic Acid-Functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> Nanoparticles as an Efficient Nanocatalyst for the Synthesis of Nitrones in Water. *Silicon.* 2020. V. 12. P. 1735–1742. DOI: 10.1007/s12633-019-00252-z.
  33. **Bennett J.A., Parlett C.M., Isaacs M.A., Durdell L.J., Olivi L., Lee A.F., Wilson K.** Acetic Acid Ketonization over Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> for Pyrolysis Bio-Oil Upgrading. *ChemCatChem.* 2017. V. 9. P. 1648–1654. DOI: 10.1002/cctc.201601269.
  34. **Sasikumar M., Ganeshkumar A., Chandraprabha M. N., Rajaram R., Krishna R. H., Ananth N., Sivakumar P.** Investigation of Antimicrobial activity of CTAB assisted hydrothermally derived Nano BaTiO<sub>3</sub>. *Mater. Res. Express.* 2018. V. 6. N 2. P. 025408. DOI: 10.1088/2053-1591/aaee3b.
  35. **Shahzad K., Mushtaq S., Rizwan M., Khalid W., Atif M., Din F.U., Ahmad N., Abbasi R., Ali Z.** Field-controlled magnetoelectric core-shell CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@ BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles as effective drug carriers and drug release in vitro. *Mater. Sci. Eng., C.* 2021. V. 119. P. 111444. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111444.
  36. **Алексеева О.В., Багровская Н.А., Иванов К.В., Агафонов А.В., Ситникова О.Г., Назаров С.Б.** Исследование влияния диоксида кремния на процесс перекисного окисления липидов в биологической жидкости in vitro. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2014. Т. 57. Вып. 4. С. 83–86.
  37. **Иванова И.П., Трофимова С.В., Пискарев И.М.** Хемилюминесценция, индуцированная реакцией Фентона, математическое моделирование процесса; особенности, параметры и условия применения для биомедицинских исследований. *Современные технологии в медицине.* 2014. Т. 6. № 4. С. 14–24.
  38. **Sardarian P., Naffakh-Moosavy H., Afghahi S.S.S.** A newly-designed magnetic/dielectric [Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/BaTiO<sub>3</sub>@MWCNT] nanocomposite system for modern electromagnetic absorption applications. *J. Magn. Magn. Mater.* 2017. V. 441. P. 257–263. DOI: 10.1016/j.jmmm.2017.05.074.
  39. **Ahamed M., Akhtar M.J., Khan M.A.M., Alhadlaq H.A., Alshamsan A.** Barium Titanate (BaTiO<sub>3</sub>) Nanoparticles Exert Cytotoxicity through Oxidative Stress in Human Lung Carcinoma (A549) Cells. *Nanomaterials.* 2020. V. 10. P. 2309. DOI: 10.3390/nano10112309.
  40. **Alfareed T.M., Slimani Y., Almessiere M.A., Nawaz M., Khan F.A., Baykal A., Al-Suhaimi E.A.** Biocompatibility and colorectal anti-cancer activity study of nanosized BaTiO<sub>3</sub> coated spinel ferrites. *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 14127. DOI: 10.1038/s41598-022-18306-5.
  - Barium Acetatotitanyl and Barium Oxalatotitanyl as Intermediates for Preparing Nanosized Barium Titanate. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2011. V. 56. P. 1025–1028. DOI: 10.1134/S0036023611070035.
  32. **Shendy S.A., Shahverdizadeh G.H., Babazadeh M., Hosseinzadeh-Khanmiri R., Es' hagh M.** Preparation and Characterization of Acetic Acid-Functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> Nanoparticles as an Efficient Nanocatalyst for the Synthesis of Nitrones in Water. *Silicon.* 2020. V. 12. P. 1735–1742. DOI: 10.1007/s12633-019-00252-z.
  33. **Bennett J.A., Parlett C.M., Isaacs M.A., Durdell L.J., Olivi L., Lee A.F., Wilson K.** Acetic Acid Ketonization over Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> for Pyrolysis Bio-Oil Upgrading. *ChemCatChem.* 2017. V. 9. P. 1648–1654. DOI: 10.1002/cctc.201601269.
  34. **Sasikumar M., Ganeshkumar A., Chandraprabha M.N., Rajaram R., Krishna R. H., Ananth N., Sivakumar P.** Investigation of Antimicrobial activity of CTAB assisted hydrothermally derived Nano BaTiO<sub>3</sub>. *Mater. Res. Express.* 2018. V. 6. N 2. P. 025408. DOI: 10.1088/2053-1591/aaee3b.
  35. **Shahzad K., Mushtaq S., Rizwan M., Khalid W., Atif M., Din F.U., Ahmad N., Abbasi R., Ali Z.** Field-controlled magnetoelectric core-shell CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@ BaTiO<sub>3</sub> nanoparticles as effective drug carriers and drug release in vitro. *Mater. Sci. Eng., C.* 2021. V. 119. P. 111444. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111444.
  36. **Alekseeva O.V., Bagrovskaya N.A., Ivanov K.V., Agafonov A.V., Sitnikova O.G., Nazarov S.B.** Study of the influence of silicon dioxide on the process of lipid peroxidation in biological fluid in vitro. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2014. V. 57. N 4. P. 83–86 (in Russian).
  37. **Ivanova I.P., Trofimova S.V., Piskarev I.M.** Fenton's reaction induced chemiluminescence is Mathematical Modeling of the process; characteristics, parameters and Application conditions for biomedical studies. *Sovrem. Tekhnol. Meditsyne.* 2014. V. 6. N 4. P. 14–24 (in Russian).
  38. **Sardarian P., Naffakh-Moosavy H., Afghahi S.S.S.** A newly-designed magnetic/dielectric [Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/BaTiO<sub>3</sub>@MWCNT] nanocomposite system for modern electromagnetic absorption applications. *J. Magn. Magn. Mater.* 2017. V. 441. P. 257–263. DOI: 10.1016/j.jmmm.2017.05.074.
  39. **Ahamed M., Akhtar M.J., Khan M.A.M., Alhadlaq H.A., Alshamsan A.** Barium Titanate (BaTiO<sub>3</sub>) Nanoparticles Exert Cytotoxicity through Oxidative Stress in Human Lung Carcinoma (A549) Cells. *Nanomaterials.* 2020. V. 10. P. 2309. DOI: 10.3390/nano10112309.
  40. **Alfareed T.M., Slimani Y., Almessiere M.A., Nawaz M., Khan F.A., Baykal A., Al-Suhaimi E.A.** Biocompatibility and colorectal anti-cancer activity study of nanosized BaTiO<sub>3</sub> coated spinel ferrites. *Sci. Rep.* 2022. V. 12. P. 14127. DOI: 10.1038/s41598-022-18306-5.

Поступила в редакцию (Received) 27.02.2024

Принята к опубликованию (Accepted) 15.04.2024