

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 615.453.4.014.6

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/12960

Сорбционные и токсикологические свойства наночастиц пористого кремния с осажденным циннаризином

Юлия Александровна Полковникова[✉], Александр Сергеевич Леньшин,
Александр Юрьевич Кузнецов, Вера Евгеньевна Фролова,
Эвелина Павловна Домашевская

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, juli-polk@mail.ru[✉]

Аннотация. Низкая растворимость, приводящая к незначительному растворению в желудочно-кишечном тракте, является основной проблемой для лекарственных средств, предназначенных для перорального применения. Одним из таких лекарственных средств является циннаризин. Лекарственные средства циннаризина на фармацевтическом рынке представлены препаратами с немедленным высвобождением, характеризующимися невысокой абсорбцией и низкой биодоступностью. С целью повышения растворимости в настоящее время актуален вопрос использования наночастиц кремния.

Целью данного исследования является исследование особенностей сорбции-десорбции циннаризина с поверхности пористого кремния por-Si , и определение острой и хронической токсичности наночастиц пористого кремния без циннаризина и с осажденным циннаризином, в тесте функциональной нагрузки на инфузориях *Paramecium caudatum*.

Образцы макро- и мезопористого кремния получали двусторонним анодным электрохимическим травлением пластин монокристаллического кремния. Средний размер наночастиц кремния, полученных после механического и ультразвукового измельчения пористого слоя, составил ~10-20 нм.

Методом диализа через полупроницаемую мембрану изучены процессы сорбции – десорбции циннаризина с поверхности макро- и мезопористого кремния. Оптимальное время адсорбции циннаризина на поверхности макро- и мезопористого кремния составило 30 минут. При изучении десорбции циннаризина с поверхности por-Si установлено, что за 45 минут эксперимента концентрация циннаризина в среде 0.1 М кислоты хлористоводородной составила 0.73 и 0.51 мг/мл соответственно.

При изучении острой и хронической токсичности наночастиц пористого кремния с осажденным циннаризином на тест-объекте из типа простейших инфузорий *Paramecium caudatum* установлено, что наночастицы мезопористого кремния повышают жизнеспособность парameций в тесте функциональной нагрузки, не проявляя токсических эффектов по отношению к ним, в то время как наночастицы мезопористого кремния с осажденным циннаризином могут снижать жизнеспособность инфузорий.

Ключевые слова: пористый кремний, наночастицы кремния, инфузория *Paramecium caudatum*, сорбция, десорбция, острая токсичность, хроническая токсичность, индекс биологической активности.

Благодарности: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-22-00292.

Для цитирования: Полковникова Ю.А., Леньшин А.С., Кузнецов А.Ю., Фролова В.Е., Домашевская Э.П. Сорбционные и токсикологические свойства наночастиц пористого кремния с осажденным циннаризином // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2025. Т. 25, № 2. С. 211-222. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12960>

Original article

Study of sorption and toxicological properties of porous silicon nanoparticles with precipitated cinnarizine

Yulia A. Polkovnikova[✉], Alexandr S. Lenshin, Alexandr Yu. Kuznetsov,
Vera E. Frolova, Evelina P. Domashevskaya

Voronezh State University, Voronezh, Russia, juli-polk@mail.ru[✉]

Abstract. Low solubility, leading to insignificant dissolution in the gastrointestinal tract, is the main problem for drugs intended for oral use. One of such drugs is cinnarizine. Cinnarizine drugs on the pharmaceutical market are represented by immediate-release drugs, characterized by low absorption and low bioavailability. In order to increase solubility, the issue of using silicon nanoparticles is currently relevant.

The purpose of this study is to study the features of sorption-desorption of cinnarizine from the surface of porous silicon, to study the acute and chronic toxicity of porous silicon nanoparticles without cinnarizine and with precipitated cinnarizine, in the functional load test on ciliates *Paramecium caudatum*.

Samples of macro- and mesoporous silicon were obtained by two-sided anodic electrochemical etching of single-crystal silicon. After mechanical and ultrasonic grinding of the porous layer, the average size of silicon nanoparticles was ~10-20 nm.

The processes of sorption-desorption of cinnarizine from the surface of macro- and mesoporous silicon were studied by dialysis through a semipermeable membrane. The optimal time of adsorption of cinnarizine on the surface of macro- and mesoporous silicon was 30 minutes. When studying the desorption of cinnarizine from the surface of por-Si, it was found that after 45 minutes of the experiment, the concentration of cinnarizine in a medium of 0.1 M hydrochloric acid was 0.73 and 0.51 mg/ml, respectively. When studying the acute and chronic toxicity of porous silicon nanoparticles with precipitated cinnarizine on a test object from the type of protozoan ciliates *Paramecium caudatum*, it was found that mesoporous silicon nanoparticles increase the viability of paramecia in a functional load test without exhibiting toxic effects towards them, while mesoporous silicon nanoparticles with precipitated cinnarizine can reduce the viability of ciliates.

Keywords: porous silicon, silicon nanoparticles, ciliate *Paramecium caudatum*, sorption, desorption, acute toxicity, chronic toxicity, biological activity index

Acknowledgments: this work was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 25-22-00292)

For citation: Polkovnikova Yu. A., Lenshin A.S., Kuznetsov A. Yu., Frolova V.E., Domashevskaya E.P., Sorption and toxicological properties of porous silicon nanoparticles with precipitated cinnarizine. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy. 2025. 25(2): 211-222.* (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12960>

Введение

Низкая растворимость активных фармацевтических субстанций в воде представляет серьезное препятствие для разработки систем доставки лекарственных средств. Пероральный путь введения считается общепринятым и наиболее простым для введения лекарственного средства. Однако, плохая растворимость может ограничить растворение лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, что приведет к низкой биодоступности, которая может фармакологически повлиять на терапевтическую эффективность [1]. Следовательно, для активных фармацевтических субстанций, относящихся к классу II и IV по биофармацевтической классификационной системе, актуальным является вопрос разработки новых эффективных лекарственных форм.

Одним из распространенных лекарственных средств является циннаризин, предназначенный для профилактики и лечения нарушений периферического кровообращения [2-4]. Циннаризин, (Е)-1-(дифенилметил)-4-(3-фенилпроп-2-

енил) пиперазин, молекулярная формула: $C_{26}H_{28}N_2$ и молекулярная масса: 368.51 г/моль, представляет собой белый или почти белый порошок. Первоначально полученный из корней тростника (*Cinna*), циннаризин был впервые синтезирован Janssen Pharmaceutica в 1955 году и поступил в продажу в 1958 году под торговой маркой Stugerol. Это слабое основание с плохой растворимостью в воде. Согласно литературным данным, растворимость циннаризина зависит от pH, и составляет 0.29 мг/см³ при pH 2, 0.017 мг/см³ при pH 5 и 0.002 мг/см³ при pH 6.5 [5].

Среди различных носителей лекарственных средств наиболее существенный интерес вызывает пористый кремний (por-Si) [6-8], одной из областей применения которого в настоящее время является биомедицина. В биомедицинских устройствах por-Si может быть использован в качестве различных функциональных элементов [9-12]: в качестве материала-носителя для адресной доставки лекарств, в том числе нескольких лекарственных препаратов одновременно, в ка-

честве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии, в инженерии тканей, в биодатчиках различного типа, для получения биомедицинских изображений, в том числе для визуализации опухолей, при лечении глазных заболеваний.

Модифицированные слои пористого кремния могут быть использованы в биосенсорах различного назначения [13-15]. Биосенсоры и лаборатории-на – чипе на основе *por-Si* используют для обнаружения различных анализируемых веществ, в том числе, глюкозы, ДНК, антител, вирусов и бактерий. Это электрические, электрохимические, оптические сенсоры, с использованием меток и др. [16-18].

Пористый кремний привлекает значительное внимание в качестве носителя для доставки лекарственных средств из-за уникальных особенностей, таких как биосовместимость, большой размер пор, равномерное распределение и обширная площадь поверхности [19]. Эксперименты, проводимые как *in vitro*, так и *in vivo*, свидетельствуют о наличии минимальной токсичности пористого кремния или о полном ее отсутствии [20-23].

Одним из обязательных исследований разрабатываемых лекарственных средств являются доклинические токсикологические исследования, в частности оценка повреждающего действия лекарственного кандидата при его однократном (острая токсичность) и многократном повторном (хроническая токсичность) введении [24]. В настоящее время особую значимость приобретают токсикологические исследования с использованием биологических моделей второго порядка, в которых биообъектами являются представители простейших [25]. Часто в качестве моделей используют лабораторных животных и клеточные культуры. Доклинические исследования относятся к наиболее экономически обоснованным в качестве экспресс-оценки токсикометрических показателей объектов. Исследования с использованием биологических мо-

делей второго порядка не имеет отрицательного значения с точки зрения гуманности и законности. Так, культура клеток инфузории *Paramecium caudatum* представляет собой адекватный тест-объект для выявления острой токсичности веществ, и ее использование возможно для проведения токсикологических исследований [26].

Цель работы – исследование особенностей сорбции-десорбции циннаризина с поверхности пористого кремния и определение острой и хронической токсичности нанопорошков пористого кремния и нанопорошков пористого кремния с осажденным циннаризином в тесте функциональной нагрузки на инфузориях *Paramecium caudatum*.

Экспериментальная часть

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях в качестве активной фармацевтической субстанции циннаризина использован 1-(Дифенилметил)-4-(3-фенил-2-пропенил) пиперазин (Ph. Eur, USP / NF) [27]. Его структурная формула приведена на рисунке 1. Химическая формула циннаризина $C_{26}H_{28}N_2$.

Получение образцов пористого кремния и нанопорошков из пористого кремния. Образцы пористого кремния (*por-Si*) получены двусторонним анодным электрохимическим травлением полированных с обеих сторон пластин монокристаллического кремния *c-Si(100)* в растворах плавиковой кислоты в режиме постоянного тока с последующей промывкой в дистиллированной воде и изопропиловом спирте. Нанопорошки кремния получали механическим отделением от пластин кремния пористых слоев с последующим измельчением в изопропиловом спирте пористого кремния ультразвуком до порошкообразного состояния [28,29]. Для получения *por-Si* использовались пластины *c-Si(100)* n-типа с удельным сопротивлением 0.3 Ом·см. Состав раствора и режимы электрохимического

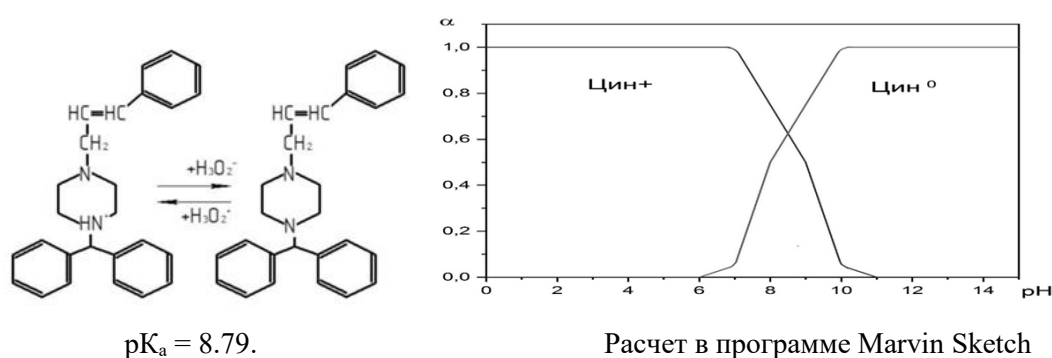


Рис. 1. Протолиз циннаризина в водных растворах
Fig. 1. Protolysis of cinnarizine in aqueous solutions

травления мезо- и макропористого кремния подробно описаны в работах [28,29].

Для определения морфологических особенностей полученных образцов пор-Si использовалась растровая электронная микроскопия (РЭМ) на приборе JSM-6380LV, JEOL. Для определения средних размеров частиц нанопорошков, полученных из пор-Si, использовался метод просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), микроскоп LIBRA 120 PLUS.

Изучение особенностей сорбции-десорбции циннаризина с поверхности пористого кремния. Пластины кремния со слоями пор-Si помещались в 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, содержащей 0,5 мг/см³ циннаризина. Объем среды 100 см³. Пробы диализата (5 мл) отбирали через каждые 30 минут. Для определения содержания циннаризина использовали спектрофотометрический метод в УФ-области (254±2 нм) с использованием спектрофотометра СФ-2000. Концентрацию циннаризина в растворах находили по калибровочному графику. Расчет количества циннаризина (X, %), адсорбировавшего на пластинах, проводили по формуле:

$$X_{i(\text{мг/см}^3)} = g_x - \frac{g_1 \cdot V_1}{V_2}, \quad (1)$$

где X_i – количество циннаризина, мг/см³; g_x – количество циннаризина, содержащегося в среде, мг/мл; g₁ – содержание циннаризина в пробе (5 см³), мг/см³; V₁ – объем среды, см³ (100 см³); V₂ – объем среды, отобранной для анализа, см³ (5

см³); i – номер пробы по порядку ее отбора.

Для расчета константы времени (b) использовали уравнение Генри:

$$g_1 = g_{\text{max}} \cdot b \cdot c_i \quad (2)$$

Исследование десорбции (высвобождения) циннаризина с поверхности образцов пористого кремния с осажденным циннаризином. Высвобождение циннаризина с поверхности изучали методом диализа через полупроницаемую целлофановую мембрану (толщина 0,25 мм, размер пор 50 мкм) при температуре 37±0,5°C. В качестве сред высвобождения были выбран 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Объем среды растворения 100 см³. Пробы диализата (5 см³) отбирали через каждые 15 минут. Объем среды восполняли тем же растворителем. Для определения содержания циннаризина использовали спектрофотометрический метод в УФ-области (254±2 нм) с использованием спектрофотометра СФ-2000. Концентрацию циннаризина в растворах находили по калибровочному графику. Расчет количества циннаризина (X, %), продиализировавшего за определенный промежуток времени с учетом невозвращенного вещества, проводили по формуле:

$$X_{i(\text{мг/см}^3)} = \frac{c_1 \cdot V_1}{V_2} + C_x, \quad (3)$$

где X_i – количество циннаризина, мг/см³; C₁ – содержание циннаризина в пробе (5 см³ диализата), мг/см³; V₁ – объем диализата, см³ (100 см³); V₂ – объем диализата, отобранного для анализа, см³ (5 см³); C_x –

количество циннаризина, содержащегося в ранее отобранных пробах диализата, $\text{мг}/\text{см}^3$; i – номер пробы по порядку ее отбора.

Изучение острой и хронической токсичности порошков пористого кремния (серия 1) и кремния с осажденным циннаризином (серия 2). Культура инфузорий была получена на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ВГУ. Средой для культивирования инфузорий служил раствор Лозина-Лозинского следующего состава: NaCl , KCl , CaCl_2 2-водный, MgCl_2 6-водный, NaHCO_3 . Рабочий раствор готовили путем разбавления в 10 раз (1:9) концентрированной среды дистиллированной водой.

Культивирование инфузорий происходило в термостате при температуре $21 \pm 1^\circ\text{C}$ при 10 часовом искусственном освещении ((не менее 500-3000 лк) в люминистате, с естественной сменой дня и ночи).

Для проведения эксперимента использовали семидневную культуру в стационарной фазе роста. Для нормирования начального состояния тест-системы культуру промывали раствором Лозина-Лозинского и затем проводили синхронизацию культуры инфузорий посредством метода тепловых шоков. Для этого культуру нагревали на водяной бани до $+35^\circ\text{C}$ и быстро охлаждали в воде со льдом до $+5^\circ\text{C}$, повторяя данную процедуру 3 раза. После этого инкубировали в течение двух суток в термостате в растворе Лозина-Лозинского. Для эксперимента использовали инфузорий, равномерно плавающих в объеме среды, не осевших на дно пробирки. Оценка биологической активности проводилась по модифицированной методике, предложенной Шабуниным С.В. с соавт. [30].

На первом этапе оценки биологической активности определяли количество раствора 10% натрия хлорида, которое вызывало гибель 100% инфузорий в течение 5 минут (контроль). Для этого 0.1 см^3 среды, содержащей инфузорию, наносили на предметное стекло, добавляли хлорид

натрия в определенном объеме и засекали время до момента гибели инфузорий (время контроля), определяемому по полному прекращению движений. Контроль проводился визуально на оптическом микроскопе Levenhuk M1000 PLUS при увеличении в 20 раз. Изображение в режиме реального времени выводилось на экран компьютера с помощью цифровой камеры для микроскопа Levenhuk M1000 PLUS и программного обеспечения Levenhuk Lite.

Пластины кремния с двухсторонним пористым слоем por-Si выдерживали в течение 30 минут в 0.1 М растворе кислоты хлористоводородной, далее механически удаляли пористый слой. Для каждой из двух серий (серия 1 – с наночастицами мезопористого кремния и серия 2 – образцы с наночастицами мезопористого кремния с осажденным циннаризином) брали по 3 пробирки, в каждую вносили по 3.0 см^3 культуры инфузорий. В первую пробирку добавляли 30 мг мезопористого кремния, предварительно, затем из нее отбирали 0.3 см^3 среды и вносили в следующую и так далее, достигая таким образом серийного разведения исследуемого объекта с получением концентраций мезопористого кремния 0.03% (1-ая проба), 0.003% (2-ая проба), 0.0003% (3-я проба). Затем определяли время гибели инфузорий после предварительной инкубации пробы в течение 0 минут, 60 минут, 120 минут, 24 часа.

Индекс биологической активности (ИБА) рассчитывали по формуле [30]:

$$\text{ИБА} = \text{ТО}/\text{ТК} \quad (4)$$

где ИБА – индекс биологической активности скринингуемого (исследуемого) соединения; ТО – продолжительность жизни (в мин) инфузорий под действием 10%-ного раствора хлористого натрия в среде Лозина-Лозинского с исследуемой концентрацией исследуемого соединения; ТК – продолжительность жизни (в мин) инфузорий-туфелек под действием 10%-ного раствора хлористого натрия, в контрольной среде;

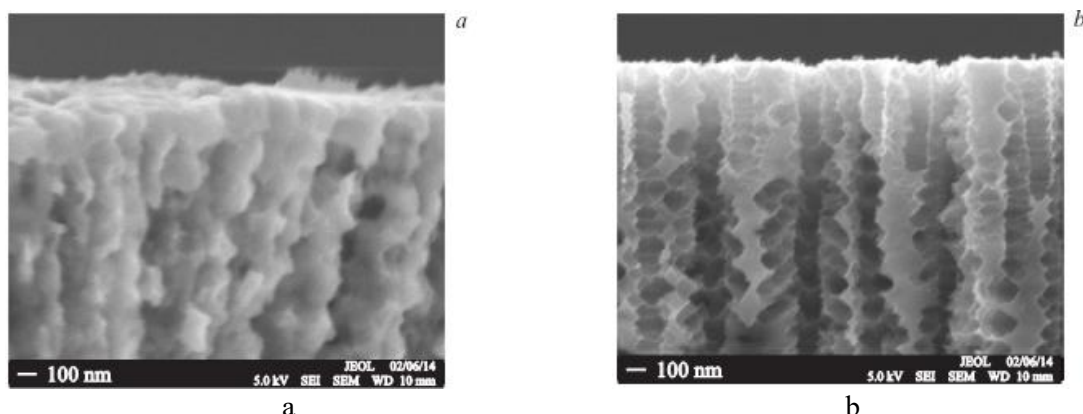


Рис. 2. РЭМ-изображения скола образцов мезо- (а) и макропористого кремния (b)
Fig. 2. SEM images of cleavage of meso- (a) and macroporous silicon (b) samples

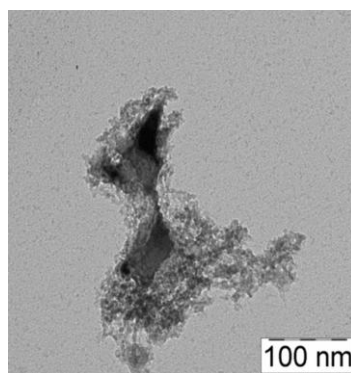


Рис. 3. ПЭМ-изображение порошка кремния
Fig. 3. TEM image silicon powder

Известны критерии оценок ИБА [30]: ИБА = 1.00 ± 0.10 – соединение не активно; ИБА $> 1.00 \pm 0.10$ – соединение повышает жизнеспособность парameций; ИБА $< 1.00 \pm 0.10$ – соединение снижает жизнеспособность парameций.

Для получения достоверных данных эксперимент в контрольной и трёх опытных пробах проводили трижды. Статистическая обработка данных проводилась в соответствии с ОФС.1.1.0013 Государственной Фармакопеи XV издания.

Обсуждение результатов

Характеристика образцов мезопористого и макропористого кремния с помощью РЭМ и ПЭМ. На рис. 2 представлены РЭМ-изображения слоев мезопористого и макропористого кремния por-Si на сколах пластин кремния $\text{c-Si}(100)$.

При приблизительно одинаковой толщине пористого слоя (~ 10 - 12 мкм), сред-

ний диаметр пор в полученном по описанной выше методике электрохимического травления в мезопористом кремнии составляет от 50 до 100 нм, а для макропористого кремния от 100-200 нм. Скорость травления составляла приблизительно 1 мкм/мин. Оценочная пористость образцов, полученных по данной методике, составляет $\sim 50\%$ [31,32].

На рис. 3 представлены ПЭМ изображения наночастиц порошка, полученного из мезопористого кремния. Средний размер частиц по данным ПЭМ составляет ~ 10 - 20 нм. Оценочно удельная площадь поверхности нанопорошка составляет порядка $100 \text{ м}^2/\text{г}$, согласно предыдущим исследованиям [28].

Исследование сорбции-десорбции циннаризина с поверхности образцов пористого кремния с осажденным циннаризином. При изучении адсорбции циннаризина на поверхность пластин кремния с

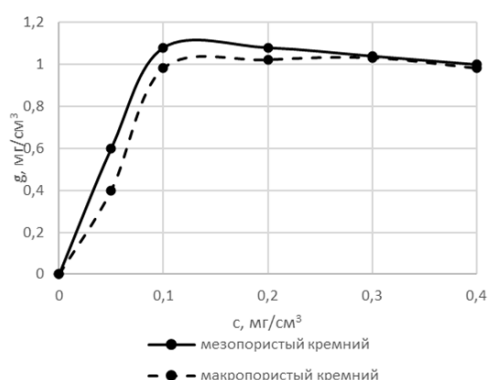


Рис. 4. Зависимость концентрации циннаризина от времени осаждения на поверхность мезо- и макропористого кремния

Fig. 4. Dependence of cinnarizine concentration on wafers on deposition time on the surface of meso- and macroporous silicon

двухсторонним пористым слоем por-Si установлено, что при времени адсорбции 30 минут концентрация циннаризина на пластинах мезо- и макропористого кремния составляет 1.11 и 1.04 мг/см³ соответственно (рис.4). Константа времени, рассчитанная по уравнению (2) составила 10. С увеличением времени адсорбции концентрация циннаризина на пластинах незначительно уменьшается до 1.00 и 0.96 мг/см³ соответственно. Таким образом, оптимальным временем для адсорбции циннаризина является 30 минут.

При изучении десорбции циннаризина с поверхности пластин кремния с двухсторонним пористым слоем por-Si установлено, что за 45 минут эксперимента концентрация циннаризина в среде 0.1 М кислоты хлористоводородной составила 0.70 и 0.51 мг/см³ для мезо- и макропористого кремния соответственно (рис. 5). Полученные результаты показали перспективность использования мезопористого кремния для осаждения циннаризина.

Изучение острой и хронической токсичности исходных нанопорошков por-Si и нанопорошков с осажденным циннаризином. Для проведения исследования острой и хронической токсичности были

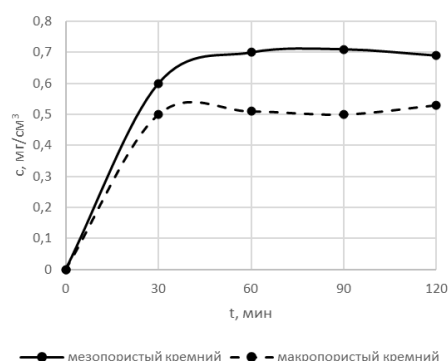


Рис. 5. Зависимость концентрации циннаризина в среде 0,1 М кислоты хлористоводородной от времени десорбции с поверхности мезо- и макропористого кремния

Fig. 5. Dependence of cinnarizine concentration in 0,1 M hydrochloric acid on desorption time from the surface of meso- and macroporous silicon

получены нанопорошки пористого кремния механическим и ультразвуковым измельчением пористого кремния в изопропаноловом спирте (рис. 6) с последующей сушкой при комнатной температуре, на которые впоследствии был осажден циннаризин

Наиболее надежной реакцией выявления токсических свойств различных веществ является гибель клеток инфузорий. В таблице 1 представлены времена гибели инфузорий (в секундах) при различных временах инкубации (в растворе Лозина-Лозинского, в минутах) в среде с наночастицами мезопористого кремния (серия 1) и с наночастицами мезопористого кремния с осажденным циннаризином (серия 2)

На первом этапе исследования («контроль») установлено, что объем 10% раствора натрия хлорида, вызывающего гибель 100% инфузорий в течение 5 минут, составил 35 мкл. Среднее время гибели (время контроля) составило 290 секунд в серии 1 и 252 секунд в серии 2.

Установлено, что введение в пробу нанопорошка мезопористого кремния увеличивало время выживания инфузорий в пробе 1 на 34.7%, пробе 3 на 69% Полученные результаты показывают, что

Таблица 1. Время гибели инфузорий в секундах (сек) при инкубации в среде (мин) с наночастицами кремния (серия 1) и в среде с наночастицами кремния с осажденным циннаризином (серия 2)

Table 1. Time of ciliate death in seconds (s) during incubation in a medium with silicon nanoparticles (series 1) and with silicon nanoparticles with precipitated cinnarizine (series 2)

Время инкубации (мин)	Серия 1			Серия 2		
	Время гибели инфузорий, сек			Время гибели инфузорий, сек		
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 1	Проба 2	Проба 3
0 минут	340±15	261±24	427±40	252±16	291±23	255±25
Разница с контролем, %	34.7	3.6	69.1	-13.2	0.1	-12.3
60 минут	322±35	212±9	267±20	223 ±9	338±14	215±24
Разница с контролем, %	27.5	-15.9	5.9	-23.4	16.3	-26.1
120 минут	310±4	279±17	265 ±15	303±35	355±24	333±25
Разница с контролем, %	22.9	10.6	4.8	4.1	22.0	14.6
24 часа	339 ±15	313 ±24	336±13	195±16	251 ±11	266±30
Разница с контролем, %	34.1	23.8	33.1	-32.8	-13.6	-8.5



Рис. 6. Нанопорошок por-Si в изопропиловом спирте
Fig. 6. Por-Si nanopowder in isopropyl alcohol

после инкубации в течение 60 минут время выживания инфузорий в пробе 1 остается выше, чем в контроле на 27.5%, незначительно на 5.9 % превышало время контроля в пробе 3. Через 120 минут время выживания в пробе 1 было выше на 23% и незначительно на 10 и 5% соответственно превышало время контроля в пробах 2 и 3. Через сутки время до гибели

инфузорий было на 34, 24 и 33% выше во всех пробах в сравнении с контролем.

Далее был проведен анализ времени выживания инфузорий при инкубации в среде мезопористого кремния с осажденным циннаризином в серии 2 (таблица 1). Показано, что непосредственно после введения в пробу мезопористого кремния

Таблица 2. Индексы биологической активности ИБА наночастиц кремния (серия 1) и наночастиц кремния с осажденным циннаризином (серия 2)

Table 2. Indices of biological activity of silicon nanoparticles (series 1) and silicon nanoparticles with precipitated cinnarizine (series 2)

Серия 1				Серия 2		
Время инкубации	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 1	Проба 2	Проба 3
0 минут	1.35	1.03	1.70	0.86	1.00	0.88
60 минут	1.28	0.84	1.06	0.76	1.16	0.74
120 минут	1.23	1.10	1.04	1.04	1.22	1.15
24 часа	1.34	1.24	1.33	0.67	0.86	0.91

с осажденным циннаризином время выживания в пробе 1 и 3 на 12 и 13% соответственно ниже контроля. Влияние введения в пробу мезопористого кремния с осажденным циннаризином на время выживания в пробе 2 не выявлено.

После инкубации в течении 60 минут время выживания инфузорий снизилось во всех пробах на – 23.4, 16.3, 26.1% в сравнении с контролем. В то же время через 120 минут время выживания в пробе 1 не отличалось от контроля и было выше на 22% в пробе 2 и на 15% выше в пробе 3. Через сутки время до гибели инфузорий было на -32.8, -13.6, -8.5% ниже во всех пробах в сравнении с контролем.

Индексы биологической активности. В таблице 2 приведены значения индексов биологической активности, рассчитанные в соответствии с формулой (4).

Анализ рассчитанных значений ИБА для наночастиц из мезопористого кремния, во всех пробах которого ИБА > 1.00 (за исключением одного значения ИБА=0.84 в пробе 2 с временем инкубации 60 минут) показывает, что наночастицы мезопористого кремния повышают жизнеспособность инфузорий в тесте функциональной нагрузки и не проявляют токсических эффектов по отношению к ним в соответствии с критериями ИБА, представленными в работе [30].

Анализ по тем же критериям значений ИБА для наночастиц из мезопористого кремния с осажденным циннаризином свидетельствуют о том, что эти наночастицы с циннаризином снижают жизнеспособность инфузорий в тесте функциональной нагрузки во всех случаях (ИБА < 1,00) кроме инкубации в течение 60 минут (проба 2) и 120 минут (пробы 1-3) (табл. 2). Данный эффект, по-видимому, связан со способностью циннаризина влиять на ток ионов натрия через кальциевые каналы в мембранах инфузорий, наличие которых было продемонстрировано в ряде работ [31].

Заключение

Электрохимическим травлением пластин монокристаллического кремния получены слои пористого кремния с диаметром пор в мезопористом кремнии 50-100 нм, и в макропористом кремнии 100-200 нм. Средний размер наночастиц, полученных из пористых слоев последующей механической и ультразвуковой обработкой составляет ~10-20 нм.

Определено оптимальное время адсорбции циннаризина с поверхности макро- и мезопористого кремния: 30 минут. При изучении десорбции циннаризина с поверхности por-Si установлено, что за что за 45 минут эксперимента концентрация циннаризина в среде 0.1 М кислоты хлористоводородной составила 0.70 и 0.51 мг/см³ для мезо- и макропористого кремния соответственно. Полученные результаты показали перспективность использования мезопористого кремния для осаждения циннаризина.

Показана возможность использования культуры клеток инфузории *Paramecium*

caudatum при исследовании острой и хронической токсичности нанопорошков из мезопористого кремния и нанопорошков из мезопористого кремния с осажденным циннаризином.

Рассчитанные индексы биологической активности ИБА демонстрируют, что наночастицы мезопористого кремния повышают жизнеспособность парameций в тесте функциональной нагрузки и не проявляют токсических эффектов по отноше-

нию к ним, тогда как наночастицы мезопористого кремния с осажденным циннаризином могут снижать жизнеспособность инфузорий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Список литературы/References

1. Gu C.-H., Rao D., Gandhi R. B., Hilden J., Raghavan K. Using a novel multicompartiment dissolution system to predict the effect of gastric pH on the oral absorption of weak bases with poor intrinsic solubility. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005; 94(1): 199-208. <https://doi.org/10.1002/jps.20242>
2. Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B., Medzhidieva D., Ryazantsev S.V., Paschinin A., Kunelskaya N., Schumacher K., Weisshaar G. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. *Clin Drug Investig*. 2019;39(11):1045-1056. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>
3. Ivanova L., Nikolov R., Tsikalova P., Nikolova M. Ex-perimental rheoencephalographic studies on the effect of the cinnarizin analogue As2 on cerebral circulation. *Acta Physiologica Pharmacologica Bulgarica*. 1979;5(2):47-52.
4. Asadi P., Zia Ziabari S.M., Majdi A., Vatanparast K., Naseri Alavi S.A. Cinnarizine/betahistine combination vs. the respective monotherapies in acute peripheral vertigo: a randomized tripleblind placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(11):1513-1519. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02741-x>
5. Shakeel F., Kazi M., Alanazi F.K., Alam P. Solubility of Cinnarizine in (Transcutol + Water) Mixtures: Determination, Hansen Solubility Parameters, Correlation, and Thermodynamics. *Molecules*. 2021;26(22):7052. <https://doi.org/10.3390/molecules26227052>
6. Raghuvanshi S., Pathak K. Recent advances in delivery systems and therapeutics of cinnarizine: a poorly water soluble drug with absorption window in stomach. *J Drug Deliv*. 2014; 2014: 479246. <https://doi.org/10.1155/2014/479246>
7. Polkovnikova Y.A., Lenshin A.S., Seredin P.V., Minakov D.A. Porous silicon nanoparticles containing neurotropic drugs. *Inorganic Materials*. 2017;53(5): 477-483. <https://doi.org/10.1134/S0020168517050156>
8. Eremina A.S., Kargina Y.V., Kharin A.Y., Timoshenko V.Y., Petukhov D.I. Mesoporous silicon nanoparticles covered with peg molecules by mechanical grinding in aqueous suspensions. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2022; 331: 111641. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.111641>
9. Canham L.T. Silicon Quantum Wire Array Fabrication by Electrochemical and Chemical Dissolution of Wafers. *Appl. Phys. Lett*. 1990; 57(10): 1046-1048.
10. Park J.-H., Gu L., von Maltzahn G., Ruoslahti E., Bhatia S. N.; Sailor M. J. Biodegradable Luminescent Porous Silicon Nanoparticles for in Vivo Applications. *Nat. Mater*. 2009; 8(4): 331-336.
11. Qi S., Zhang P., Ma M., Yao M., Wu J., Mäkilä E., Salonen J., Ruskoaho H., Xu Y., Santos H. A.; Zhang H. Cellular Internalization-Induced Aggregation of Porous Silicon Nanoparticles for Ultrasound Imaging and Protein-Mediated Protection of Stem Cells. *Small*. 2019;5(1):1804332. <https://doi.org/10.1002/smll.201804332>
12. Yan J., Siwakoti P., Shaw S., Bose S., Kokil G., Kumeria T. Porous silicon and silica carriers for delivery of peptide therapeutics. *Drug Deliv Transl Res*. 2024;14(12):3549-3567. <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01609-7>
13. Maximchik P.V., Tamarov K., Sheval E.V., Tolstik E., Kirchberger-Tolstik T., Yang



- Z., Sivakov V., Zhivotovsky B., Osminkina L.A. Biodegradable porous silicon nanocontainers as an effective drug carrier for regulation of the tumor cell death pathways. *ACS Biomater Sci Eng.* 2019; 5: 6063-6071. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01292>
14. Wang F., Hui H., Barnes T.J., Barnett C., Prestidge C.A. Oxidized mesoporous silicon microparticles for improved oral delivery of poorly soluble drugs. *Mol Pharm.* 2010; 7: 227-236 <https://doi.org/10.1021/mp900221e>
15. Chew T.L., Ahmad A.L., Bhatia S. Ordered mesoporous silica (OMS) as an adsorbent and membrane for separation of carbon dioxide (CO₂). *Adv Colloid Interface Sci.* 2010; 153(1-2): 43-57. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2009.12.001>
16. Li W., Liu Z., Fontana F., Ding Y., Liu D., Hirvonen J.T., Santos H.A. Tailoring porous silicon for biomedical applications: from drug delivery to cancer immunotherapy. *Adv Mater.* 2018; 30: 1703740. <https://doi.org/10.1002/adma.201703740>
17. Peng F., Cao Z., Ji X., Chu B, Su Y., He Y. Silicon nanostructures for cancer diagnosis and therapy. *Nanomedicine (Lond).* 2015; 10: 2109-2023. <https://doi.org/10.2217/nmm.15.53>
18. Santos H.A., Mäkilä E., Airaksinen A.J., Bimbo L.M., Hirvonen J. Porous silicon nanoparticles for nanomedicine: preparation and biomedical applications. *Nanomedicine (Lond).* 2014; 9(4): 535-54. <https://doi.org/10.2217/nmm.13.223>
19. Bakshi S., Pandey P., Mohammed Y., Wang J., Sailor M.J., Popat A., Parekh H.S., Kumeria T. Porous silicon embedded in a thermoresponsive hydrogel for intranasal delivery of lipophilic drugs to treat rhinosinusitis. *J Control Release.* 2023; 363: 452-463. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.09.045>
20. Kilpelainen M., Riikonen J., Vlasova M.A., Huotari A., Lehto V.P., Salonen J., Herzig K.H., Jarvinen K. "In vivo delivery of a peptide, ghrelin antagonist, with mesoporous silicon microparticles. *J. Control. Release.* 2009; 137: 166-170.
21. Ferreira M.P., Ranjan S., Correia A.M., Mäkilä E.M., Kinnunen S.M., Zhang H., Shahbazi M.A., Almeida PV, Salonen J.J., Ruskoaho H.J., Airaksinen A.J., Hirvonen J.T., Santos H.A. In vitro and in vivo assessment of heart-homing porous silicon nanoparticles. *Biomaterials.* 2016; 94: 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.03.046>
22. Buzlama A. V., Nikolaevskiy V. A., Chernov Yu. N., Slivkin A. I. Preclinical studies of medicinal substances. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 383 p. (In Russ.)
23. Andreev V.A., Andreeva E.Yu., Erdniev L.P., Stepanov Y.A., Mikshta A.Yu., Mokshanov I.V., Ermolaeva I.A., Stepanova N.V., Apchel V. .I. Using the *Paramecium caudatum* test object to determine the acute toxicity of physiologically active substances. *Bulletin of the russian military medical academy.* 2019; 21(2): 110-113. <https://doi.org/10.17816/brrmma25929>(In Russ.)
24. Rao J.V., Gunda V.G., Srikanth K., Arepalli S.K. Acute toxicity bioassay using *Paramecium caudatum*, a key member to study the effects of monocrotophos on swimming behaviour, morphology and reproduction. *Toxicological & Environmental Chemistry.* 2007; 89(2): 307-317. <https://doi.org/10.1080/02772240601010071>
25. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV [Electronic edition]. Access mode: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (In Russ.)
26. Lenshin A.S., Kashkarov V.M., Seredin P.V., Agapov B.L., Minakov D.A., Tsipenyuk V.N., Domashevskaya E.P. Optical characteristics of various structures of porous silicon. *Zhurnal tekhnicheskoy fiziki.* 2014; 84(2): 70-75. (In Russ.)
27. Lenshin A.S., Kashkarov V.M., Goloshchapov D.L., Seredin P.V., Polumestnaya K.A., Maraeva E.V., Soldatenko S.A., Yurakov Yu.A., Domashevskaya E.P. Composition and reactivity of porous silicon nanopowders. *Inorganic Materials.* 2012; 48(10): 1091-1096. (In Russ.)
28. Shabunin S.V., Buzlama V.S., Ermakova T.I., Meshcheryakov N.P., Buzlama S.V., Buzlama A.V., Trutaev I. V., Dolgoplov V.N., Maksimova L. N. Screening of biostimulating and biocidal substances (adaptogens, bactericides and other drugs). Moscow - Voronezh. All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy. 2006. 51 p. (In Russ.)]
29. Lenshin A.S., Peshkov Ya.A., Cherenousova O.V., Barkov K.A., Kannykin S.V. Influence of etching modes on the morphology and

composition of the surface of multilayer porous silicon. *Fizika i tehnika poluprovodnikov*. 2023; 57(8): 613-616. <https://doi.org/10.61011/FTP.2023.08.56953.49> 66C (In Russ.)

30. Lenshin A.S., Peshkov Ya.A., Chernousova O.V., Kannykin S.V., Grechkin M.V., Minakov D.A., Zolotukhin D.S., Agapov B.L. Influence of etching modes on the porosity of

layers and photoluminescence of multilayer porous silicon. *Optical journal*. 2024; 91(11): 100-106. <https://doi.org/10.17586/1023-5086-2024-91-11-100-106> (In Russ.)

31. Vinokhodov D.O. Scientific foundations of biotesting using ciliates: author's abstract. diss. ... Doctor of Biological Sciences. Saint Petersburg. 2007. 45 p. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

Ю.А. Полковникова – д. фарм. н., доцент кафедры фармацевтической технологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

А.С. Леншин – д. ф.-м. н., в. н. с. кафедры физики твердого тела и наноструктур, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

А.Ю. Кузнецов – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии фармацевтического факультета, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

В.Е. Фролова – к. ф.-м. н., доцент кафедры физики твердого тела и наноструктур, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Э.П. Домашевская – д. ф.-м. н., профессор, профессор кафедры физики твердого тела и наноструктур, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Y.A. Polkovnikova – DSc in Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: juli-polk@mail.ru

A.S. Lenshin – Dr.Sci. (Phys.–Math.), Leading Researcher, Department of Solid State Physics and Nanostructures, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: lenshinas@mail.ru

A.Yu. Kuznetsov – assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Voronezh State University, Voronezh, Russia, e-mail: cuznetsov.aleksandr04@yandex.ru

V.E. Frolova – Cand. Sci. (Phys.–Math.), ass. Prof., Department of Solid State Physics and Nanostructures, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: ternovaya@phys.vsu.ru

E.P. Domashevskaya – Dr. Sci. (Phys.–Math.), Full Professor, Department of Solid State Physics and Nanostructures, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, e-mail: ftt@phys.vsu.ru

Статья поступила в редакцию 19.04.2025; одобрена после рецензирования 29.04.2025; принята к публикации 07.05.2025.

The article was submitted 19.04.2025; approved after reviewing 29.04.2025; accepted for publication 07.05.2025.