ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.64

ФИБРИЛЛЯРНЫЙ БИОКОМПОЗИТ НА ОСНОВЕ НАНОВОЛОКОН ПОЛИ-3-ГИДРОКСИБУТИРАТА И МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА

В. Е. Прусаков^{1,*}, Ю. В. Максимов¹, В. И. Беглов², М. В. Герасимов², А. В. Бычкова³, А. А. Ольхов^{1,4}, А. Е. Чалых⁵, А. Л. Иорданский¹, академик РАН А. А. Берлин¹

Поступило 03.07.2019 г.

Методами трансмиссионной электронной микроскопии, мёссбауэровской спектроскопии, динамического светорассеяния, малоуглового рентгеновского рассеяния и измерения макроскопической намагниченности охарактеризованы новые терапевтические, биоразлагаемые, фибриллярные биокомпозиты на основе нановолокон поли-3-гидроксибутирата, содержащие магнитные наночастицы оксида железа, обогащённого изотопом железа ⁵⁷Fe.

Ключевые слова: терапевтические фибриллярные биокомпозиты, магнитные наночастицы оксида железа.

DOI: https://doi.org/10.31857/S0869-56524892157-160

В последние годы для диагностики, визуализации и терапии различных заболеваний активно используются наночастицы (НЧ) [1, 2]. Для адресной и пролонгируемой доставки лекарственных веществ (ЛВ) всё чаще используются нанокомпозиты, содержащие НЧ. Особый интерес при этом вызывают гибридные магнитные системы (ГМС), состоящие из биоразлагаемой матрицы с инкапсулированными магнитными НЧ оксидов железа [3-8]. Гибридные магнитные системы характеризуются высокой биосовместимостью, контролируемым биоразложением и необходимым сочетанием магнитных, транспортных и других функциональных характеристик. Получение и механизм действия новых биоразлагаемых полимерных композиций для транспорта ЛВ представляет весьма актуальную задачу при разработке инновационных терапевтических систем.

Ранее методами мёссбауэровской спектроскопии, рентгеновской дифракции, малоуглового рентгеновского рассеяния (МРР) и др. были охарактеризованы ГМС на основе макроскопических образцов биополимеров различной полярности: поли-3-гидроксибутирата (ПГБ) и хитозана (ХТ) [7, 8]. Для более эффективного функционирования биополимеров необходим переход от макро- и микроразмерных систем к субмикронным материалам с высоким отношением поверхности к объёму и, следовательно, с высокой адсорбционной ёмкостью ЛВ. В этой связи методом электроформования нами впервые были получены гибридные ультратонкие волокна ПГБ с инкапсулированными наночастицами оксида железа, которые характеризуются высокой удельной поверхностью и регулируемым диапазоном транспортных характеристик.

Инновационный характер работы определён не только спецификой электроформования гибридных волокон, но и анализом электронного, магнитного и структурного состояния железа (⁵⁷Fe) в нановолокне. Одним из оригинальных результатов исследования является включение частиц оксида железа в объём волокна при электроформовании, а не его поверхностная иммобилизация в межволоконном пространстве пор, что впервые было продемонстрировано методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ). Ориентация магнитных моментов нанокластеров в объёме волокна ⁵⁷Fe ПГБ делает их практически сонаправленными, что повышает чувствительность отклика такого кластера на внешнее магнитное поле. Подобная инкапсуляция магнитных носителей создаёт перспективу для нового способа управления скоростью высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) в магнитном поле,

¹Федеральный исследовательский центр химической физики

им. Н.Н. Семенова Российской Академии наук, Москва

² Мордовский государственный университет

им. Н.П. Огарева, Саранск

³ Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля

Российской Академии наук, Москва

⁴ Российский экономический университет

им. Г.В. Плеханова, Москва

⁵ Институт физической химии и электрохимии

им. А.Н. Фрумкина Российской Академии наук, Москва

^{*}E-mail: val-prus@yandex.ru

что было показано нами ранее для макроскопических объектов (плёнок) [6] и позиционным контролем наноструктурированных матриц в различных областях биомедицины, например в магнитных скаффолдах при клеточной регенерации органов и тканей [9], при локальной терапии [10] и др.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения ПГБ-волокон использовался природный биоразлагаемый полимер полигидроксибутират серии 16F, полученный методом микробиологического синтеза компанией "BIOMER®" (Германия). Средневязкостная молекулярная масса ПГБ составляла 350 кДа, степень кристалличности ~69%. В качестве модифицирующего вещества для создания волокнистых матриксов с магнитными свойствами использовали наноразмерные частицы магнетита Fe₃O₄ (наночастицы). Синтез наночастиц, обогащённых изотопом железа ⁵⁷Fe, проводили по методике [8] с использованием раствора, полученного в результате помещения навески ⁵⁷Fe в избыток концентрированной соляной кислоты. Содержание ⁵⁷Fe в реакционной системе при синтезе не превышало 20% от общего количества железа. Стабилизацию частиц в золе осуществляли с использованием фосфат-цитратного буфера рН 4,3. Для получения волокон готовили формовочные растворы ПГБ и ПГБ/наночастицы в хлороформе. Концентрация ПГБ в растворе составляла 7 мас. %. Формовочные (коллоидные) растворы ПГБ/наночастицы готовили при температуре 60 °C, используя автоматическую магнитную мешалку и ультразвуковую ванну. Волокна получали методом электроформования (ЭФ) с помощью однокапиллярной лабораторной установки с диаметром капилляра 0,1 мм, напряжением электрического тока 12 кВ, расстоянием между электродами 18 см, электропроводностью раствора 10 мкСм/см [11].

Размеры наночастиц в золе оценивали методом динамического светорассеяния (ДСР) на спектрометре Zetasizer Nano-S фирмы "Malvern" (Англия) с углом детектирования 173° при температуре 25 °C.

Микрофотографию участка образца фибриллярного материала на основе нановолокон ПГБ с кластерами оксида железа получали с помощью ТЭМ на приборе JEOL JEM 2100F/UHR.

Мёссбауэровские спектры получены на спектрометре электродинамического типа Wissel (Германия) при температуре 300 К. В качестве источника мёссбауэровского излучения использовали ⁵⁷Co(Rh) активностью 1,1 ГБк. Спектры обрабатывали стандартными программами MHK (LOREN, ИХФ РАН; NORMOS, Германия) в предположении лоренцевой формы линии. Изомерные сдвиги (δ) отсчитывали от центра магнитной сверхтонкой структуры (СТС) металлического железа.

Данные MPP получали на приборе Hecus S3-MICRO с коллиматором Кратки и использованием СиК_а-излучения. Использовался вариант с точечной коллимацией и шириной щели коллиматора 200 мкм. Для регистрации кривых рассеяния применяли двумерный детектор "Photonic science" на основе CCD-матрицы с разрешением 1018×1368 точек и размерами 43-43 мкм. Диапазон векторов рассеяния q, регистрируемых системой, составляет 0,005-0,65 Å⁻¹. Расчёт характеристических размеров рассеивающих областей проводили в предположении сферической формы и одинаковых электронных плотностей с помощью программы MIXTURE. Функцию объёмного распределения частиц по размерам получали с помощью программы POLYMIX [12, 13].

Магнитные измерения проводили на вибрационном магнитометре EZ11 с использованием моторизованного ротатора EZ1-VAR и системы детектирования *x*- и *y*-составляющих магнитного сигнала EV1-SCV. Температурная ячейка EZ1-LNA способна обеспечивать температуру образцов в диапазоне 77–1000 К при максимальном поле 27 кЭ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с данными [6–8] и ДСР синтезированный в настоящей работе наноразмерный оксид железа (магнетит) в исходном коллоидном растворе (фосфат-цитратный буфер, pH = 4,3) существует в виде нанокластеров со средним диаметром 7–8 нм, находящихся в золе в виде коллоидных ассоциатов со средним диаметром 30–35 нм.

На рис. 1 представлена микрофотография ТЭМ участка образца фибриллярного материала на основе нановолокон ПГБ с включённым наноразмерным образцом оксида железа (⁵⁷FeПГБ). Наблюдаемый на микрофотографии образец оксида железа, ин-капсулированный в волокне, представляет собой наноагрегат с размерами по ширине и длине ~45 и 230 нм соответственно, который включён в нановолокно диаметром ~25–30 нм, локально расширяет его и состоит из нескольких более мелких наночастиц.

Этот вывод подтверждается данными мёссбауэровской спектроскопии и МРР. На рис. 2 приведён мёссбауэровский спектр волокна ⁵⁷ FeПГБ. Мёссбауэровский спектр образца ⁵⁷ FeПГБ при T = 300 K



Рис. 1. Фрагмент нановолокна ПГБ с включённым оксидом железа.



Рис. 2. Мёссбауэровский спектр волокна 57 FeПГБ при T = 300 K.

включает релаксационную монолинию, "парамагнитный" дублет и линии магнитной сверхтонкой структуры. Параметры и относительное содержание этих компонентов характеризуют суперпарамагнитные кластеры оксида железа размером ~7–8 нм, ранее изученные в [9, 10].

Полученные результаты согласуются с данными рентгеновской дифракции [9, 10] и МРР (рис. 3). В объёмном бимодальном распределении частиц ⁵⁷ FeПГБ на рис. 3, полученном с помощью программы POLYMIX, можно выделить наночастицы с размерами *d* ~ 7,6 нм и *d* ~ 52 нм. Первый соответствует нанокластерам оксида железа, второй — волокнам ПГБ.

В результате электроформования происходит инкапсуляция НЧ в объём волокон, а не его поверх-

ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК том 489 № 2 2019



Рис. 3. Функция объёмного распределения частиц по размерам $D_V(R)$, полученная с помощью программы POLYMIX.

ностная иммобилизация в межволоконном пространстве пор, что впервые было продемонстрировано методом ТЭМ. Комплексная морфология и значительные размеры ансамбля магнитных частиц оксида железа на рис. 1 свидетельствуют о высокой степени их самоорганизации. При этом отдельные нанокластеры оксида железа образуют более сложные структуры — протяжённые агрегаты. В результате наблюдается значительное увеличение удельной намагниченности насыщения в частицах ⁵⁷ FeПГБ ($M_{\rm s} \sim 53$ эме/г, рис. 4) по сравнению с изолированными кластерами оксида железа в полимерной матрице ($M_{\rm s} \sim 18-20$ эме/г) [9, 10].



Рис. 4. Магнитополевая зависимость для образца ⁵⁷ FeПГБ.

Магнитополевая зависимость образца ⁵⁷FeПГБ характерна для суперпарамагнитных кластеров оксида железа. Об этом свидетельствует практическое отсутствие остаточной намагниченности и коэрцитивной силы.

Таким образом, магнитные моменты нанокластеров в ⁵⁷FeПГБ становятся практически сонаправленными, что повышает отклик такого кластера на внешнее магнитное поле и, следовательно, создаёт предпосылки для создания биоразлагаемых терапевтических систем с контролируемым высвобождением ЛВ в магнитном поле.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема V.45.12, 0082–2014–0012, № АААА–А17– 117040310008–5 и АААА–А17–117040610309–0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Бычкова А.В., Сорокина О.Н., Розенфельд М.А., Коварский А.Л. // Успехи химии. 2012. Т. 81. № 11. С. 1026–1050.
- Laurent S., Henoumont C., Stanicki D., Boutry S., Lipani E., Belaid S., Muller R.N., Vander Elst L. MRI Contrast Agents: From Molecules to Particles. Springer Briefs in Applied Sciences and Technology. Nanotheranostics. Springer, 2017. 128 p.

- 3. Иорданский А.Л., Роговина С.З., Косенко Р.Ю., Иванцова Е.Л., Прут Э.В. // ДАН. 2010. Т. 431. С. 500-502.
- 4. *Gerasin V.A., Antipov E.M., Karbushev V.V., et al.* // Rus. Chem. Rev. 2013. V. 82. № 4. P. 303.
- 5. Иорданский А.Л., Бычкова А.В., Сорокина О.Н. и др. // ДАН. 2014. Т. 457. № 1. С. 61—63.
- Бычкова А.В., Иорданский А.Л., Коварский А.Л. и др. // Рос. нанотехнологии. 2015. Т. 10. С. 132– 139.
- Прусаков В.Е., Максимов Ю.В., Нищев К.Н., Голубьев А.В., Иорданский А.Л., Бычкова А.В., Крупянский Ю.Ф., Берлин А.А. // ДАН. 2015. Т. 463. № 5. С. 563–565.
- Прусаков В.Е., Максимов Ю.В., Нищев К.Н., Голубьев А.В., Беглов В.И., Крупянский Ю.Ф., Бычкова А.В., Иорданский А.Л., Берлин А.А. // Химическая физика. 2018. Т. 37. № 1. С. 83–90.
- Xia Y., Sun J., Zhang F., Xu H.H.K. // Biomaterials. 2018. V. 183. P. 151–170.
- Yun J.S., Im Y.S., Lee H., Kim Il. // Eur. Polym. J. 2011. V. 47. P. 1893–1902.
- 11. Drdohlavova J., Hdry R., Kizek V.A.R., Schneeweiss O., Hubalek J. // Sensors. 2009. V. 9. P. 2352–2362.
- Нищев К.Н., Голубьев М.А., Максимов Ю.В., Беглов В.И., Кяшкин В.М., Панов А.А. // Журнал технической физики. 2015. Т. 85. В. 5. С. 66–70.

FIBRILLAR BIOCOMPOSITE ON THE BASE OF POLY(3-HYDROXYBUTYRATE) NANOFIBERS AND IRON OXIDE MAGNETIC NANOPARTICLES

V. E. Prusakov¹, Yu. V. Maksimov¹, V. A. Beglov², M. V. Gerasimov², A. V. Bychkova³, A. A. Olhov^{1,4}, A. E. Chalih⁵, A. I. Iordanskii¹, Academician of the RAS A. A. Berlin¹

¹N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

²Ogarev Mordova State University, Saransk, Russian Federation

³Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow, Russian Federation

⁴Plekhanov Economical University, Moscow, Russian Federation

⁵ Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Moscow, Russian Federation

Received July 3, 2019

The novel biodegradable biocomposites on the base of poly(3-hydroxybutyrare) nanofibers with embedded iron oxide nanoparticles have been studied by transmission electron microscopy (TEM), Mössbayer spectroscopy, small angle X-ray scattering (SAXS), and macroscopic magnetization techniques.

Keywords: transmission electron microscopy (TEM), Mössbayer spectroscopy, small angle X-ray scattering (SAXS), and macroscopic magnetization techniques, biodegradable biocomposites, poly(3-hydroxybutyrate) iron oxide nanoparticles.