

УДК 541.64:546.56

МЕДЬСОДЕРЖАЩИЕ НАНОСИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГИДРОФИЛЬНЫХ СТАБИЛИЗАТОРОВ

С. В. Валуева^{1,*}, О. В. Назарова¹, М. Э. Вылегжанина¹, Л. Н. Боровикова¹,
Ю. И. Золотова¹, член-корреспондент РАН Е. Ф. Панарин^{1,2}

Поступило 17.07.2019 г.

Разработан оригинальный метод синтеза медьсодержащих наносистем для биомедицинских приложений с использованием в качестве восстановителя гидразин гидрата, промежуточной стадии формирования комплексного иона $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, что позволяет получать наночастицы Cu^0 без примеси оксидов. В качестве высокомолекулярного гидрофильного стабилизатора использовали сополимер 2-деокси-2-метакриламида-D-глюкозы с 2-диметиламиноэтилметакрилатом или бычий сывороточный альбумин. Изучены спектральные и структурно-морфологические характеристики синтезированных наносистем. Показано, что такая стабилизация позволяет добиться практически унимодального распределения наночастиц нульвалентной меди в водном растворе за счёт достаточно хорошей их экранировки макромолекулами.

Ключевые слова: наноразмерные частицы меди, высокомолекулярные гидрофильные стабилизаторы.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524893254-257>

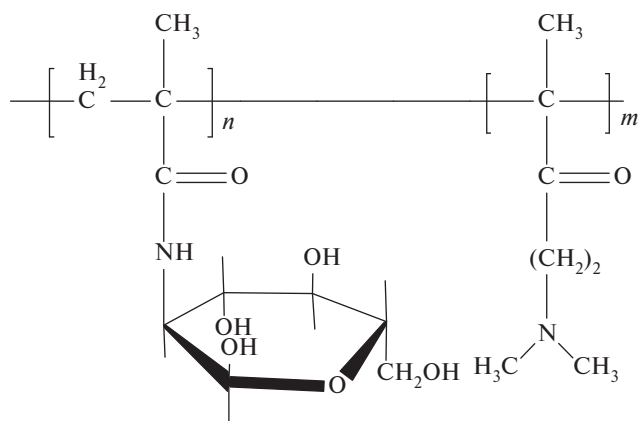
Наночастицы металлов (НЧ) являются объектами активного изучения в связи с их малыми размерами, большим отношением площади поверхности к объёму частицы, повышенной реакционной способностью и возможностью их функционализации. Востребованным в настоящее время биогенным металлом является медь, которая в нанодисперсном состоянии обладает важными биологическими свойствами, в частности антимикробными, противораковыми и фунгицидными, но в то же время характеризуется сравнительно низкой токсичностью (медь в нульвалентной форме (Cu^0) в 7–50 раз менее токсична, чем медь в ионной форме) [1–8]. Кроме того, в биотических дозах НЧ Cu^0 стимулируют обменные процессы и проявляют многофункциональное действие [3]. Важно отметить, что соединения меди являются контактными фунгицидами в отношении большинства фитопатогенов, ими обрабатывают сады, виноградники и овощные культуры [5–8]. Однако поскольку наночастицы являются кинетически неустойчивыми в растворе и имеют тенденцию к агрегации и окислению, их необходимо стабилизировать. Стабилизация наночастиц может осуществляться по электростатическому или стерическому механизму.

¹Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии наук, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого

*E-mail: svalu67@mail.ru

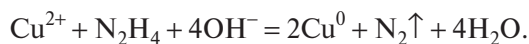
В настоящей работе представлены материалы по оригинальному синтезу наночастиц меди в нульвалентной форме (Cu^0) с использованием гидрофильных стабилизаторов: сополимера 2-деокси-2-метакриламида-D-глюкозы с 2-диметиламиноэтилметакрилатом (МАГ–ДМАЭМ) и бычьего сывороточного альбумина (БСА).



2-деокси-2-метакриламида-D-глюкозу (МАГ) получали по методике [9]. Синтез статистического сополимера МАГ–ДМАЭМ осуществляли по методике [10] методом свободнорадикальной сополимеризации мономеров в запаянных ампулах в атмосфере аргона при 60 °С в течение 24 ч в растворе N,N-диметилформамида в присутствии инициатора 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила. Выход сополимера составил 81 мас.%. Состав сополимера МАГ–ДМАЭМ определяли методом ¹Н ЯМР-спектроско-

пии [10]. Соотношение МАГ/ДМАЭМ составляло 31/69 мол.%. Молекулярная масса синтезированного сополимера $43 \cdot 10^3$.

Наночастицы меди получали восстановлением гидразин гидратом из водного раствора гидросульфата меди $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в присутствии высокомолекулярного стабилизатора — сополимера МАГ–ДМАЭМ или БСА ($C_{\text{стаб}} = 0,2$ мас.%). На первой стадии к водному раствору CuSO_4 и стабилизатора добавляли раствор аммиака (концентрация NH_4OH составляла 0,2%). При этом образуется комплексный ион $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, стадия формирования которого является обязательной, поскольку позволяет получать НЧ Cu^0 без примеси оксидов. Полученная смесь нагревалась на водяной бане до 60°C , и в этот раствор добавлялся раствор гидразин гидрата ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Восстановление протекало по следующей схеме:



Концентрация НЧ меди для изученных наносистем составила $C_{\text{Cu}^0} = 0,01$ мас.%. В конце реакции раствор приобретал тёмно-красный цвет. При этом на спектрах поглощения появлялась характерная для НЧ Cu^0 полоса поверхностного плазмонного резонанса (ППР) при $\lambda = 575$ нм (рис. 1) [11]. Кроме того, полосы поглощения, характерные для оксидов меди, обычно наблюдаемые в диапазоне $\lambda = 300\text{--}450$ и $700\text{--}750$ нм [12, 13], на спектрах отсутствовали. Следует отметить, что МАГ–ДМАЭМ и БСА в данном диапазоне длин волн не поглощают.

На рис. 2а представлены 3D-изображения поверхности тонкой плёнки, отлитой из водного раствора медьсодержащей наносистемы на основе сополимера МАГ–ДМАЭМ, полученные в контактном режиме при комнатной температуре на слюде мето-

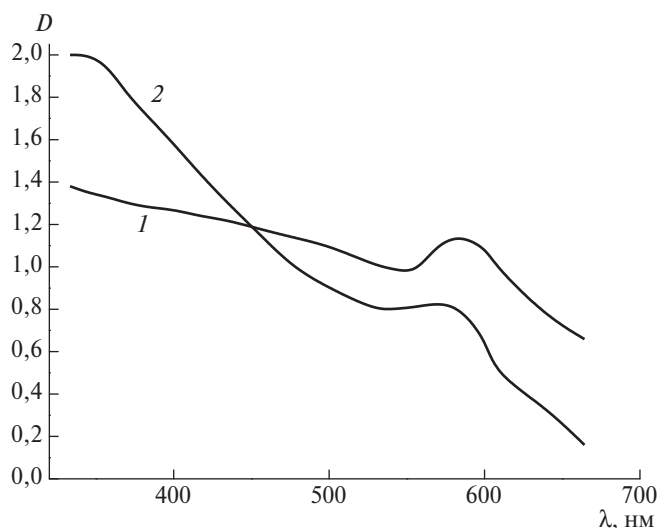


Рис. 1. Спектры поглощения для медьсодержащих наносистем на основе сополимера МАГ–ДМАЭМ (кривая 1) и БСА (кривая 2).

дом атомно-силовой микроскопии (АСМ). На 3D-изображении наблюдаются структуры двух морфологических типов: во-первых, отдельные органо-неорганические наноструктуры на основе НЧ Cu^0 и сополимера с архитектурой типа “ядро–оболочка” (НЧ меди, окружённые органической фазой) диаметром ~ 100 нм и высотой над поверхностью подложки около 5 нм (I тип); во-вторых, эти наноструктуры собраны в агрегаты микронных размеров, имеющие сложную морфологию (II тип структуры). Между собой агрегаты соединены тяжами (“тяжелая структура” плёнки), имеющими толщину 100–200 нм и высоту над поверхностью подложки не более 2 нм. В ряде случаев эти тяжи содержат наноструктуры (I тип структуры) диаметром ~ 100 нм. Расчётные математические параметры шероховатости плёнки невелики и имеют следующие значения:

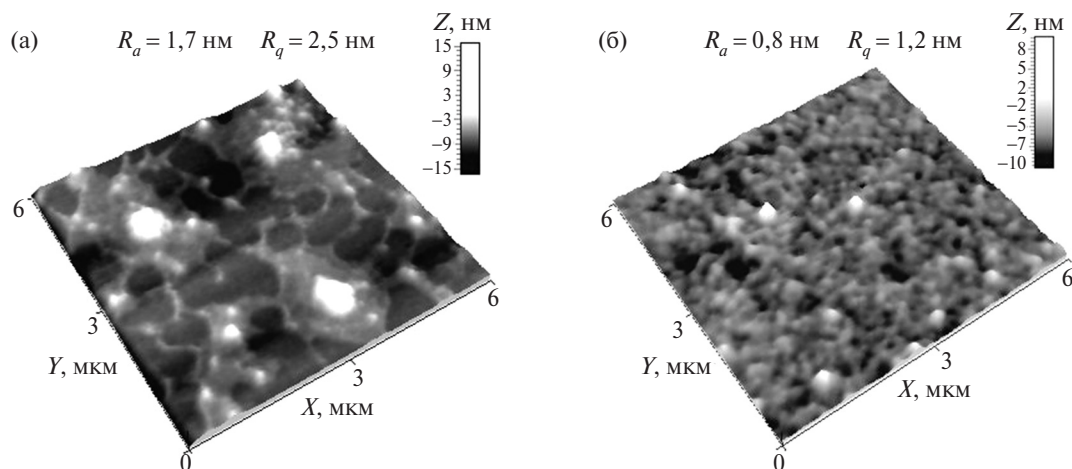


Рис. 2. 3D-АСМ-изображения поверхности тонких плёнок, полученных из водных растворов медьсодержащих наносистем на слюде: а — на основе сополимера МАГ–ДМАЭМ, б — на основе БСА.

среднеарифметическая шероховатость $R_a = 1,7$ нм, среднеквадратичная шероховатость $R_q = 2,5$ нм (для матрицы сканирования 6×6 мкм).

Совсем иная морфологическая картина наблюдается для медьсодержащей наносистемы на основе БСА (рис. 2б). Поверхность плёнки более гладкая, чем в предыдущем случае: параметры шероховатости составляют $R_a = 0,8$ нм и $R_q = 1,2$ нм (для матрицы сканирования 6×6 мкм). Плёнка имеет рыхлую нанопористую структуру. На поверхности плёнки наблюдаются как отдельные сферические наночастицы меди диаметром 50–100 нм, так и их агрегаты размером 150–300 нм, окружённые органической фазой.

Для медьсодержащей наносистемы на основе сополимера 2-деокси-2-метакриламида-D-глюкозы с 2-диметиламиноэтилметакрилатом методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) было показано, что в этой системе формируются медьсодержащие наноструктуры диаметром до 90 нм, а также мелкие наночастицы меди от 1 до 5 нм (наблюдала унимодальное и узкодисперсное распределение с максимумом при 3,4 нм). Анализ данных АСМ и МУРР для этой наносистемы в рамках морфологии I типа показал, что размеры дискретных металлических частиц совпадают и не превышают 1–5 нм. Последний результат свидетельствует о хорошей экранировке сополимером НЧ меди.

Таким образом, впервые проведён синтез медьсодержащих наносистем на основе высокомолекулярных гидрофильных стабилизаторов — сополимера 2-деокси-2-метакриламида-D-глюкозы с 2-диметиламиноэтилметакрилатом и бычьего сывороточного альбумина. Получены НЧ Cu^0 без примеси оксидов. Установлено, что в водном растворе изученных медьсодержащих наносистем формируются структуры типа “ядро–оболочка”, параметры которых существенно зависят от природы стабилизатора. Синтезированные наносистемы продемонстрировали хорошую экранировку органической фазой НЧ меди.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 18–13–00324.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Borkow G., Gabbay J. // *Current Chemical Biology*. 2009. V. 3. № 3. P. 272–278. DOI: 10.2174/2212796810903030272.
2. Lansdown A.B.G., Sampson B., Rowe A. // *J. Anat.* 1999. V. 195. P. 375–386. DOI: 10.1046/j.1469-7580.1999.19530375.x.
3. Shende S., Ingle A.P., Gade A., Rai M. // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2015. V. 31. № 6. P. 865–873. DOI: 10.1007/s11274-015-1840-3.
4. Halevas E.G., Pantazaki A.A. // *Nanomed Nanotechnol J.* 2018. V. 2. № 1. P. 119–125.
5. Saharan V., Sharma G., Yadav M., Choudhary M.K., Sharma S.S., Pal A., Biswas P. // *J. Biol. Macromol.* 2015. V. 75. P. 346–353. DOI: 10.1016/J.IJBIOMAC.2015.01.027.
6. Cioffi N., Torsi L., Ditaranto N. // *Appl. Phys. Lett.* 2004. V. 85. № 12. P. 2417–2419. DOI: 10.1063/1.1794381.
7. Abd-El Salam K.A., Vasil'kov A.Y., Said-Galiev E.E., Rubina M.S., Khokhlov A.R., Naumkin A.V., Shtykova E.V., Alghuthaymi M.A. // *Eur. J. Plant Pathol.* 2018. V. 151. P. 57–72. DOI: 10.1007/S10658-017-1349-8.
8. Mekahlia S., Buzid B. // *Physics Procedia*. 2009. V. 2. P. 1045–1053. DOI: 10.1016/J.PHPRO.2009.11.061.
9. Korzhikov V., Diederichs S., Nazarova O.V., Vlakh E., Kasper C., Panarin E., Tennikova T. // *J. Appl. Polymer Sci.* 2008. V. 108. № 4. P. 2386–2397. DOI: 10.1002/APP.27292.
10. Nazarova O.V., Leontyeva E.A., Nekrasova T.N., et al. // *J. Carbohydrate Chem.* 2009. V. 28. № 1. P. 37–50. DOI: 10.1080/07328300802638480.
11. Guzman A., Arroyo J., Verdea L., Rengifo J. // *Procedia Materials Science*. 2015. V. 9. P. 298–304. DOI: 10.1016/J.MSPRO.2015.04.038.
12. Sundaramurthy N., Parthiban C. // *Int. Res. J. Eng. Technol.* 2015. V. 2. № 6. P. 332–338.
13. Rodriguez O.P., Pal U. // *J. Opt. Soc. Am. (B)*. 2008. V. 28. № 11. P. 2735–273. DOI: 10.1364/JOSAB.28.002735.

COPPER-CONTAINING NANOSYSTEMS BASED ON MACROMOLECULAR HYDROPHILIC STABILIZERS

S. V. Valueva¹, O. V. Nazarova¹, M. E. Vylegzhanina¹, L. N. Borovikova¹,
Yu. I. Zolotova¹, Corresponding Member of the RAS E. F. Panarin^{1,2}

¹*Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg, Russian Federation*

²*Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University,
Saint-Petersburg, Russian Federation*

Received July 17, 2019

An original method for the synthesis of copper-containing nanosystems for biomedical applications using hydrazine hydrate as a reducing agent, intermediate stage of formation of complex ion $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, which allows to obtain Cu^0 nanoparticles without impurities of oxides has been developed. As a macromolecular hydrophilic stabilizer copolymer of 2-deoxy-2-methacrylamido-D-glucose with 2-dimethylaminoethylmethacrylate or bovine serum albumin were used. It has been shown that such stabilization allows to achieve almost unimodal distribution of copper nanoparticles in aqueous solutions due to their rather good shielding by macromolecules.

Keywords: nano-sized copper particles, high molecular weight hydrophilic stabilizers.