

УПРАВЛЕНИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ БИОАКТИВНЫХ СИСТЕМ

А.Гайдарова¹, В.Елинсон², М.Юрковская³, С.Нестеров⁴
gaydarova88@mail.ru

Развитие нанотехнологий характеризуется широким взаимопроникновением идей и разработок, интеграцией материалов, методов и процессов, что связано с особенностями веществ в нанометровом диапазоне. Управляя размерами и формой наноструктур, можно придавать специфические новые свойства и объемным материалам. Биология и медицина предоставляют огромные возможности для использования наноструктурированных материалов синтетического и природного происхождения [1].

Известно, что отдельный класс представляют материалы с наноструктурированными поверхностями (НСП), чрезвычайно важные для культивирования

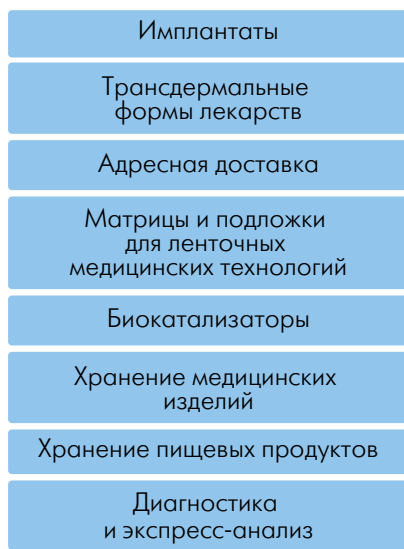


Рис.1. Применение НСП-материалов

клеток на имплантатах и матрицах, особенно при их внедрении в костную систему. Эти соединения весьма перспективны при создании новых медицинских препаратов и лечебных систем наружного применения, в частности, трансдермальных форм, обеспечивающих передачу лекарств через кожу, при формировании матриц для адресной доставки лекарственных препаратов [2–6].

Современные терапевтические технологии представляют новую интенсивно развивающуюся область медицины и связаны с имплантацией в органы и ткани клеточных культур, адресная доставка которых возможна на различных подложках, включая двух- и трехмерные матрицы.

Такие матрицы и подложки для клеточных культур *in vitro* должны обеспечивать качественную адгезию клеток – их распластывание, локомоцию и пролифе-

рацию, а также имплантацию *in vivo* в организм человека. По этой причине обязательные свойства матриц и подложек – отсутствие токсичности, биосовместимость, развитая поверхность, хорошие адгезивные свойства для клеток. В некоторых случаях они должны обладать также особыми физико-химическими свойствами, например, биodeградируемостью, высокой прочностью, гибкостью, иметь простую структуру, обеспечивающую формирование межклеточного вещества.

Близкими к ним биомедицинскими свойствами должны обладать также расходные материалы



Рис.2. Биологическая активность производных фуллерена C₆₀

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова.

² Московский авиационно-технологический институт – РГТУ им. К.Э.Циолковского.

³ МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет.

⁴ НИИ вакуумной техники им. С.А.Векшинского.

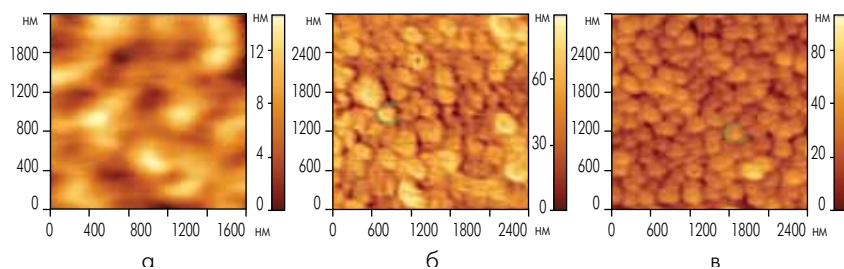


Рис.3. Топография поверхности синтетического полимера ПЭТФ: а – контрольный образец, б – обработка в O_2+N_2 10 мин, в – обработка в O_2+N_2 10 мин и нанесение пленки α -С:Н толщиной ~50 нм

для диагностики и экспресс-анализа (подложки для культивирования клеток, инструментарий и др.). Следует отметить, что на основе соответствующим образом модифицированных НСП могут быть реализованы биокатализаторы для различных процессов биотехнологии.

Важную роль в биологии, медицине, пищевой промышленности (рис.1) играют упаковочные материалы и системы с НСП, обладающие широким комплексом свойств, в том числе антимикробной активностью, которая может быть обеспечена наноструктурированием и модифицированием их поверхности [2, 3].

В последнее время наблюдается растущий интерес к антимикробным полимерным материалам, который инициируется многочисленными исследованиями, подтверждающими, что предметы ежедневного пользования способны поддерживать рост и распространение бактерий.

Для создания НСП предложены [7–11] различные ионно-плазменные методы, включающие обработку поверхности ионами инертных и активных газов и возможность формирования углеродсодержащих покрытий раз-

личной толщины. Полимерные материалы со сформированными подобным образом НСП обладают антимикробной активностью, эффективность которой определяется рельефом поверхности. Они также обеспечивают снижение клеточных популяций на наноструктурированных материалах на основе полиэтилентерефталата (ПЭТФ). Известно, что по сравнению с обычными материалами модифицирование поверхности ПЭТФ увеличивает пролиферацию клеток в 1,1–1,3 раза [6].

Взаимодействие НСП на основе ПЭТФ с белковыми и клеточными компонентами крови, а также с сывороточным альбумином и тромбоцитами человека показало, что изменяя условия формирования НСП можно управлять медико-биологическими свойствами поверхности [8–10].

Принципиально важно использование в качестве нового класса биологически активных соединений при конструировании двумерных биологически активных матриц производных фуллерена C_{60} (рис.2).

В связи с этим важной проблемой является модификация

НСП биополимеров производными фуллерена для создания на основе новых композитных материалов средств с различными биологическими свойствами, в частности, с антимикробной и противоопухолевой активностью. Предложенное объединение этих направлений, а именно, модификация НСП биологически активными производными фуллерена C_{60} , позволяет создавать биосовместимые композиты с принципиально новыми свойствами [11–13].

Для получения композитных нанобиоматериалов необходимо решить такие важные вопросы, как распределение молекул органических производных фуллерена C_{60} на НСП полимеров, их влияние на медико-биологические свойства нанокompозитного материала, воздействие условий предварительной обработки и состава модификаторов на геометрические, энергетические и другие параметры поверхности.

Предварительная обработка модифицирующего агента в фуллереновом модификаторе, его концентрация, толщина наносимых ионно-плазменными методами углеродных пленок также влияют на характеристики материалов [11–15].

В качестве исходных использовался ПЭТФ, другие синтетические и природные полимеры, например, хитозан. Выбор материалов обусловлен их широким применением при изготовлении изделий медицинского назначения.

Формирование рельефа и модифицирование поверхности проводились в два этапа. На первом осуществлялась предварительная обработка образца. Для формирования рельефа исходная поверхность

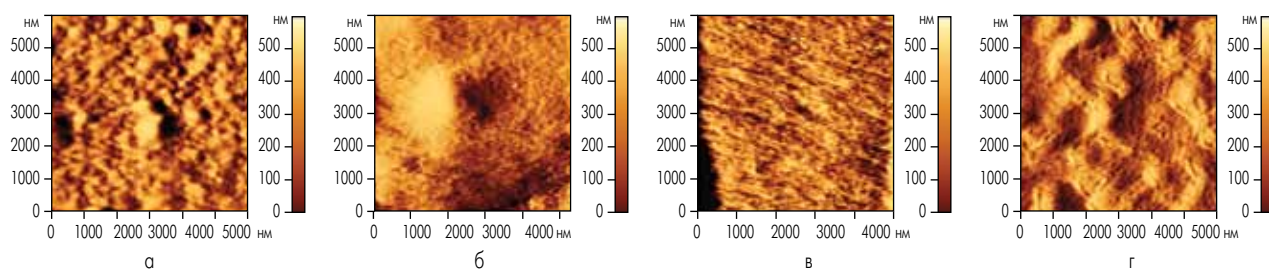


Рис.4. Топография поверхности природного полимера хитозана: а – контрольный образец, б – обработка в O_2+N_2 10 мин, в – обработка в O_2+N_2 10 мин и нанесение пленки α -С:Н толщиной ~10 нм, г – обработка в ВЧ диодной системе 10 мин

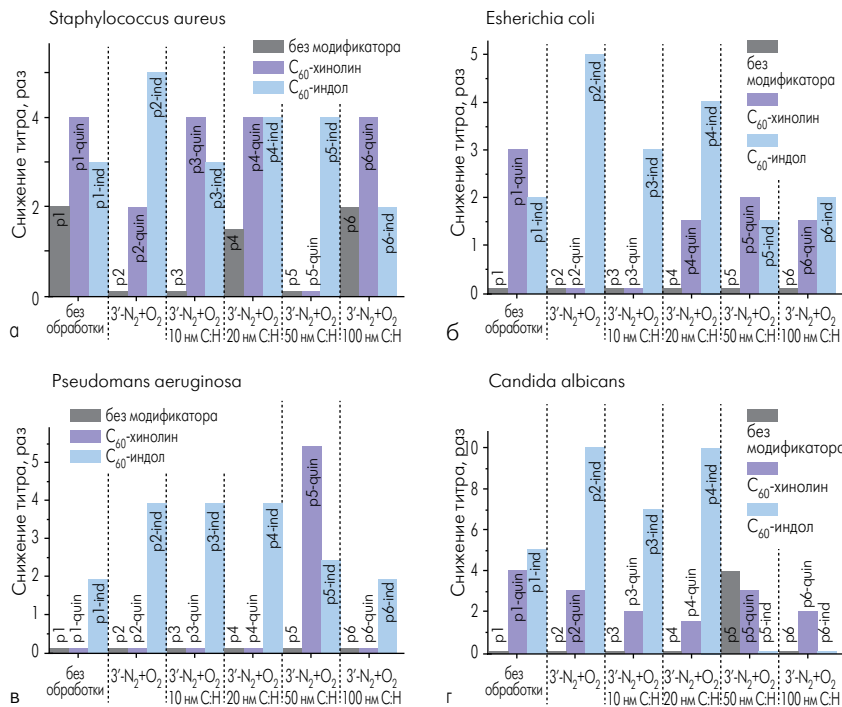


Рис.5. Антимикробная активность материалов (время предварительной обработки 3 мин): а – грамположительные бактерии; б, в – грамотрицательные бактерии; г – грибы

ПЭТФ обрабатывалась потоками ионов химически активной смеси газов O_2+N_2 . На втором этапе методом ионно-стимулированного осаждения из газовой фазы паров углеводородов, в частности, циклогексана (C_6H_{12}), наносились углеводородные пленки различной толщины.

При выборе плазмообразующего газа упор делался на типе гибридизации исходного углеводорода, влияющем на структуру и свойства получаемых пленок. (Циклогексан имеет sp^3 гибридизацию атомов углерода, что позволяет предположить наличие высокого содержания в пленке алмазной фазы, влияющей на электрофизические и механические характеристики покрытий.)

Модификация полимеров органическими производными фуллерена C_{60} с фрагментами индола и хинолина проводилась методами Лэнгмюра-Блоджетт или spin coating. Последний включает нанесение в центр подложки, вращающейся с большой скоростью, небольшой капли жидкости.

Исследование топографии поверхности (рис.3, 4) показало, что на характеристики ее ре-

льефа оказывают влияние условия предварительной обработки, длительность процесса, толщина формируемой пленки и другие параметры.

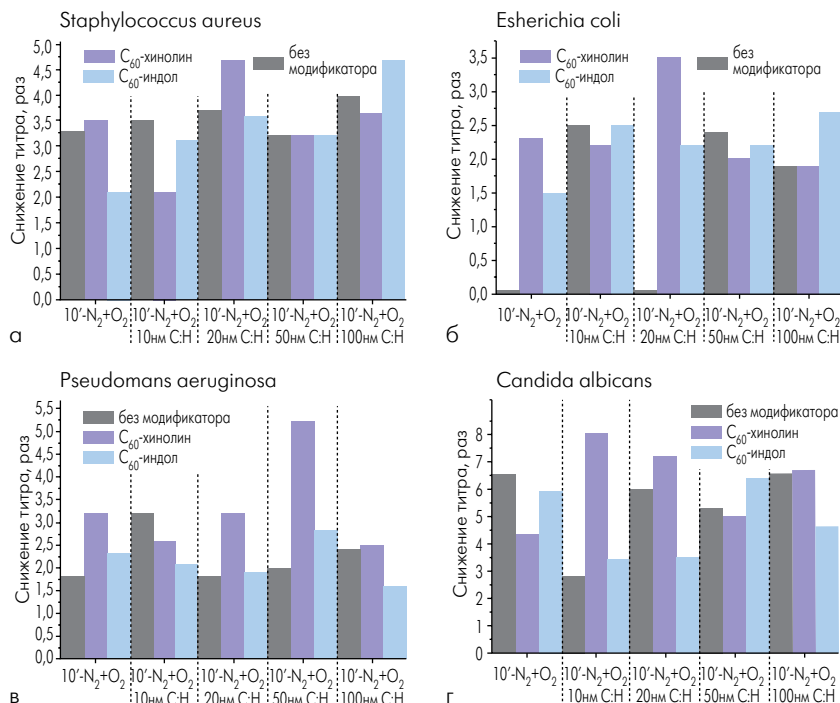


Рис.6. Антимикробная активность материалов (образцы tn, tn-quin 2, tn-ind – время предварительной обработки 10 мин): а – грамположительные бактерии; б, в – грамотрицательные бактерии; г – грибы

Исследования антимикробной активности проводились аппликационным методом. Для этого использовались штаммы грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий, а также грибов *Candida albicans*. Фактом, подтверждающим наличие антимикробной активности у исследуемых материалов, считается снижение титра обсемененности. Результаты испытаний приведены на диаграммах (рис.5, 6).

По сравнению с исходными в большинстве случаев наблюдается усиление антимикробной активности полимерных материалов, модифицированных органическими производными фуллерена C_{60} . Как видно из рис.6, полимерные материалы, модифицированные диадой фуллерен C_{60} – индол, проявляют более выраженную антимикробную активность по сравнению с ПЭТФ НСП, модифицированными хинолиновым производным фуллерена.

При изменении режима предварительной обработки образцов



как без фуллереновых модификаторов, так и с ними происходит изменение антимикробной активности по отношению к исследованным микроорганизмам. Результаты модифицирования НСП органическими производными фуллерена зависят от химической природы модификатора и условий формирования поверхности.

В целом существует реальная возможность управления геометрическими, энергетическими и химическими свойствами поверхности полимерных материалов и их биомедицинскими характеристиками. При ионно-плазменной обработке поверхности продемонстрирована общность поведения синтетических и природных полимеров, установлен пороговый характер зависимости антимикробной активности материала от параметров рельефа поверхности.

Следует отметить, что использование органических производных фуллерена C_{60} в качестве биологически активных соединений – принципиально новое и перспективное направление, обеспечивающее селективное воздействие на микроорганизмы различного вида.

Экспериментально показано, что разработанные нанокompозитные материалы обладают антимикробным действием и могут найти широкое применение при создании биологически активных систем в медицине, пищевой и парфюмерной промышленности, в том числе в многофункциональных изделиях, обладающих заданными медико-биологическими свойствами.

Литература

1. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз и направление исследований. /Под ред. М.К.Роко, Р.С.Уильямса и П. Аливисатоса. Пер с англ. – М.: Мир, 2002.
2. **Фостер Л.** Нанотехнологии. Наука, инновации и возможности. – М.: Техносфера, 2008.
3. **Штильман М.И.** Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ "Академкнига", 2006.

4. Биосовместимость. /Под ред. В.И. Севастьянова. – М., 1999.

5. **Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф.** Антимикробные полимеры. – СПб: Гиппократ, 1993.

6. **Сергеева Н.С., Елинсон В.М., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Лямин А.Н., Стенин С.С., Зилова О.С.** Ионно-плазменное формирование 2D и квази-3D биоактивных систем на основе наноструктурированного полиэтилентерефталата – Нанотехника, 2007, №2(10), с.42–48.

7. **Елинсон В.М., Лямин А.Н., Наумкин А.В., Стенин С.С., Спирин С.Ю., Зилова О.С., Нестеров С.Б.** Антимикробная активность синтетических и природных полимеров как результат наноструктурирования поверхности методами ионно-плазменной технологии. // Материалы XI научно-технической конференции "Вакуумная наука и техника", 2007, М., с.200–206.

8. **Ремеева Е.А., Розанова И.Б., Елинсон В.М., Севастьянов В.И.** Влияние физико-химических свойств наноструктурированной поверхности политетрафторэтилена на характер его взаимодействия с сывороточным альбумином и тромбоцитами человека. – Перспективные материалы, 2007, № 5, с. 66–64.

9. **Ремеева Е.А., Розанова И.Б., Елинсон В.М., Севастьянов В.И.** Исследование адсорбции белка, адгезии тромбоцитов и роста фибробластов на поверхности ПТФЭ, модифицированного ионно-плазменной обработкой с последующим нанесением углеродных пленок. // Материалы 4 московского международного конгресса "Биотехнология: состояние и перспективы развития. Экспобиохимтехнология", 2007, с.119–121.

10. **Елинсон В.М., Юровская М.А., Овчинникова Н.С., Лямин А.Н., Нежметдинова Р.А.** Полифункциональные нанокompозитные биоматериалы нового поколения на основе наноструктурированных синтетических полимеров и органических производных фуллерена C_{60} . // Ма-

териалы XIV научно-технической конференции "Вакуумная наука и техника". Под ред. д.т.н. проф. Быкова Д.В. – М.: МИЭМ, 2007, с.196–200.

11. **Елинсон В.М., Юровская М.А., Овчинникова Н.С., Лямин А.Н., Наумкин А.В.** Антимикробные нанобиоматериалы на основе полимеров с наноструктурированной поверхностью. – Вакуумная наука и технология, 2008, т.18, №2, с.121–128.

12. **Елинсон В.М., Лямин А.Н., Наумкин А.В., Стенин С.С., Зилова О.С.** Физико-химические характеристики наноструктурированных синтетических и природных полимеров с антимикробной активностью, сформированных методами ионно-плазменной технологии. // Материалы XI международной научно-технической конференции "Высокие технологии в промышленности России". – М.: МГТУ им. Н.Э.Баумана, 2007, с.52–56.

13. **Гайдарова А.Х., Елинсон В.М., Юровская М.А., Куркин А.В., Лямин А., Тимошенко В.Ю., Осминкина Л., Карамов Э.В., Кашкаров П.К.** Междисциплинарный подход к проблеме создания микробицидов. // Материалы XI всероссийского научного форума "Мать и Дитя", 2010.

14. **Suhiih G.T., Gaydarova A.H., Elinson V.M. Yurovskaya, M.A., Nesterov S.B.,** New antimicrobial polymeric materials with nanostructured surface modified organic fullerene derivatives. / Доклад на форуме нанотехнологии 2010.

15. **A.H.Gaydarova, V.M. Elinson, M.A.Yurovskaya, S.B.Nesterov,** Antimicrobial polymeric materials with nanostructured surface in profilaxis of nosocomical infections. // Материалы международной выставки-семинара "Передовые достижения российских инноваторов" в рамках Дней России во Франции 24–29 ноября 2010 г. – Париж, 2010, с.43–45.