

УДК 544.777

ТРОЙНЫЕ КОМПЛЕКСЫ НАНОЧАСТИЦ ВИСМУТА С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНОМ

© 2019 г. И. В. Полякова^{a,*}, Л. Н. Боровикова^a, Е. М. Коротких^b, А. И. Киппер^a, О. А. Писарев^{a,b}

^a Российская академия наук, Институт высокомолекулярных соединений, Санкт-Петербург, Россия

^b Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: pol_irina_val@list.ru

Поступила в редакцию 06.11.2018 г.

После доработки 06.11.2018 г.

Принята к публикации 20.11.2018 г.

Методами УФ- и видимой спектроскопии и динамического светорассеяния исследованы тройные комплексы наночастиц висмута с β -циклодекстрином и поливинилпирролидоном. Показано, что в зависимости от концентрационного соотношения β -циклодекстрина к поливинилпирролидону в синтетической среде стерическая стабилизация наночастиц висмута осуществлялась либо посредством распределения молекул поливинилпирролидона на поверхности комплекса наночастиц с β -циклодекстрином, либо посредством образования комплексов включения наночастиц в гидрофобные полости молекул β -циклодекстрина в результате “расталкивания” молекулами поливинилпирролидона ассоциированных молекул β -циклодекстрина. Определены условия формирования тройных комплексов, которые агрегативно стабильны в течение 20 суток и характеризуются унимодальным распределением частиц по размеру.

Ключевые слова: синтез наночастиц, висмут, β -циклодекстрин, поливинилпирролидон, агрегативная стабильность

DOI: 10.1134/S0044453719080223

Актуальная задача современной биотехнологии – создание сорбирующих материалов для лечения ран, которые обладают собственной антибактериальной активностью [1–3]. Цель создания таких материалов состоит в преодолении антибиотикорезистентности микроорганизмов путем использования специфических свойств наночастиц, в том числе и наночастиц металлов [4, 5].

Показано [6], что висмут (Vi) и его соединения проявляют высокую антибактериальную активность. Кроме того, Vi относят к “зеленым” элементам, так как он значительно менее цитотоксичен в сравнении с другими металлами [7]. Отсутствие цитотоксичности наночастиц Vi (НЧ-Vi) также показано на эпителиальных клетках и клетках крови человека [8]. С целью сохранения функциональных свойств НЧ-Vi необходимо разрабатывать методы их стабилизации [9, 10]. Циклодекстрины широко используют в качестве стабилизаторов для наночастиц металлов, прежде всего, благодаря способности этих циклических олигосахаридов формировать комплексы включения по типу “гость–хозяин” [11]. Одновременно с этим наличие реакционноспособных гид-

роксильных групп на их поверхности позволяет прививать комплексы циклодекстринов с антибактериальными агентами к различным сорбционным поверхностям [12, 13].

Однако, в работе [14] было показано, что стабилизация НЧ-Vi молекулами β -циклодекстрина (β -ЦД) в водном растворе не осуществлялась. Формировались частицы микронных размеров, которые по стерическим причинам не были способны проникать в гидрофобные полости β -ЦД и соответственно образовывать комплексы включения. Основной причиной, препятствующей формированию комплексов включения НЧ-Vi с молекулами β -ЦД, была склонность молекул β -ЦД к образованию в воде димеров с “закрытыми” полостями [15] (рис. 1).

Улучшение стабилизирующей способности циклодекстринов может быть осуществлено модификацией их поверхности путем нековалентных взаимодействий гидрофильных молекул с ОН-группами олигосахаридов, в частности, при образовании водородных связей с молекулами поливинилпирролидона (ПВП) [16].

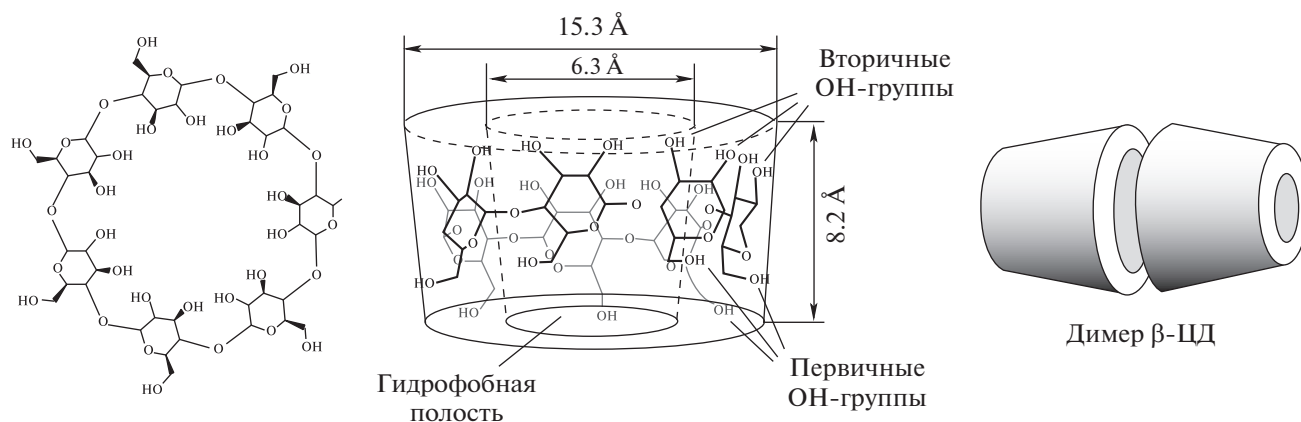
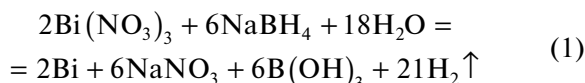


Рис. 1. Структура β-ЦД.

В связи с этим цель данной работы — изучение влияния содержания ПВП в синтетической среде на образование и агрегативную стабильность тройных комплексов НЧ-Ви с β-ЦД и ПВП.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использовали пентагидрат нитрата висмута ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, “Реахим” Россия), боргидрид натрия (NaBH_4 , “Вектон”, Россия), ПВП ($M_w = 55000$, “Ferak”, Berlin, Germany), β-ЦД — циклический олигомер из семи молекул D-глюкопиранозы, соединенных посредством альфа-1-4-гликозидной связи ($M_w = 1135$, “Жуньян Пиньчжоу”, Китай). Синтез НЧ-Ви осуществляли при комнатной температуре путем окислительно-восстановительной реакции:



Выбор NaBH_4 был обусловлен большим различием в редокс-потенциалах NaBH_4 (−1.24 В) и Ви (0.8 В) в щелочной среде [17]. Реакцию (1) проводили непосредственно в среде стабилизирующей смеси β-ЦД и ПВП. Концентрация стабилизатора ($C_{\beta\text{-ЦД-ПВП}}$) в реакционной смеси составляла 1%, а концентрационное соотношение β-ЦД/ПВП (мас. %/мас. %) изменялось в пределах от 10/90 до 90/10.

Методика синтеза была следующей: 0.0003 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ растворяли в 10 мл водного раствора смеси β-ЦД–ПВП с фиксированным содержанием компонентов при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке в течение 30 мин до полного растворения соли. Далее в раствор добавляли восстановитель — 0.1 мл раствора NaBH_4 (0.8 мас. %). Для предотвращения окисления формирующихся НЧ-Ви реакцию проводили

в токе аргона. Конечная концентрация НЧ-Ви ($C_{\text{Ви}}$) в растворе составляла 0.008 мас. %. Эта концентрация оптимальна для синтеза стабильных комплексов Ви-ПВП [14].

Оптические спектры поглощения систем исследовали на спектрофотометре СФ-256 УВИ (ЛОМО, Фотоника, Россия) в диапазоне длин волн 220–900 нм в кварцевых кюветках объемом 1 см³. Средние гидродинамические радиусы наноструктур, R_h , определяли методом динамического светорассеяния (ДСР). Корреляционную функцию интенсивности рассеянного света получали с помощью коррелятора PhotoCorr-FC с числом каналов 288 (ЗАО “Антекс”, Россия). Анализ корреляционной функции осуществляли с помощью программы Dynals (“Гелиос”, Россия). Из экспериментально полученных коэффициентов диффузии, D , рассчитывали гидродинамический радиус эквивалентной сферы по уравнению Эйнштейна–Стокса:

$$R_h = kT/6pD\eta_s,$$

где R_h — гидродинамический радиус эквивалентной сферы, нм; k — константа Больцмана, η_s — вязкость растворителя, T — температура.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На первом этапе исследовали влияние концентрационного соотношения β-ЦД/ПВП на свойства β-ЦД, модифицированного молекулами ПВП. С этой целью спектральные и размерные характеристики систем β-ЦД–ПВП сравнивали с характеристиками однокомпонентных растворов β-ЦД и ПВП.

Методом ДСР было установлено, что в водном растворе β-ЦД образует водорастворимые молекулярные ассоциаты, которые характеризуются эффективным размером с $R_h \sim 1030$ нм. В растворе ПВП формировались коллоидные частицы с

Таблица 1. Влияние концентрационного соотношения β -ЦД/ПВП (мас. %/мас. %) на гидродинамические радиусы двойных комплексов β -ЦД–ПВП

β - ЦД/ПВП	1-й пик		2-й пик	
	R_h , нм	S , %	R_h , нм	S , %
0/100	6.3 ± 0.6	100	–	–
10/90	6.2 ± 0.5	85	886.7 ± 70.9	15
20/80	7.4 ± 0.7	88	2970.9 ± 29.7	12
30/70	6.0 ± 0.4	55	1394.7 ± 13.9	45
40/60	7.1 ± 0.7	81	761.7 ± 76.1	19
50/50	6.2 ± 0.5	82	416.6 ± 33.3	18
60/40	5.7 ± 0.4	15	167.5 ± 16.7	85
70/30	9.2 ± 0.8	14	416.5 ± 37.4	86
80/20	9.2 ± 0.8	8	168.9 ± 16.8	92
90/10	13.4 ± 0.9	3	307.3 ± 27.6	87
100/0	–	–	1030.2 ± 82.4	100

$R_h \sim 6$ нм. В отличие от однокомпонентных растворов, комплексы β -ЦД–ПВП в зависимости от концентрационного соотношения β -ЦД/ПВП характеризовались двумя пиками с различным распределением частиц по размерам (в наноразмерном и микроразмерном диапазонах) (табл. 1).

Данные оптического поглощения показали, что раствор ПВП характеризуется максимумом поглощения в диапазоне длин волн 220–230 нм, тогда как у β -ЦД характеристический максимум поглощения отсутствовал (рис. 2). Комплексы β -ЦД–ПВП, как и раствор β -ЦД, характеризовались оптическими спектрами без максимумов, кроме смеси при соотношении β -ЦД/ПВП = 10/90. Абсолютные значения оптических плотностей растворов монотонно возрастали по мере увеличения концентрации ПВП в смесях.

Стабилизацию НЧ–Ви комплексом β -ЦД–ПВП исследовали при варьировании соотношения β -ЦД/ПВП. Тройные системы Ви– β -ЦД–ПВП характеризовались унимодальным распределением по размеру (табл. 2). При этом максимальным временем сохранения агрегативной стабильности (в течение 20 суток) обладали системы, полученные при соотношениях β -ЦД/ПВП = 10/90 и 90/10.

Для интерпретации механизмов стабилизации тройные системы Ви– β -ЦД–ПВП сравнивали с двойными системами Ви– β -ЦД и Ви–ПВП. Как было показано ранее, НЧ–Ви в присутствии β -ЦД образовывали частицы микронных размеров с R_h в диапазоне от 4 до 9 мкм. Эти частицы были не способны проникать в конусообразную структуру β -ЦД [14]. Полученная система была агрегативно неустойчива, и наночастицы выпадали в осадок уже через ~ 24 ч. Максимум оптического поглоще-

Таблица 2. Влияние концентрационного соотношения β -ЦД/ПВП (мас. %/мас. %) на гидродинамические радиусы тройных комплексов Ви– β -ЦД–ПВП ($C_{Vi} = 0.008$ мас. %, $C_{\beta\text{-ЦД-ПВП}} = 1.0$ мас. %)

β -ЦД/ПВП	R_h , нм
10/90	174.2 ± 17.4
20/80	184.4 ± 14.7
30/70	257.5 ± 23.1
40/60	247.6 ± 19.7
50/50	90.5 ± 8.1
60/40	107.6 ± 9.6
70/30	134.5 ± 13.4
80/20	110.4 ± 8.8
90/10	90.2 ± 7.2

ния этой системы при $\lambda = 253$ нм соответствовал максимуму поглощения свободных НЧ–Ви [18]. Это также свидетельствовало о том, что комплексы Ви– β -ЦД не образуются. В среде ПВП образовывались коллоидные частицы с бимодальным распределением в нано- ($R_h = 122$ нм) и микро- ($R_h = 1–3$ мкм) диапазонах, стабильные в течение двух недель. Характеристический максимум ПВП в оптическом спектре поглощения системы Ви–ПВП сдвигался в диапазон длин волн 270–290 нм (батохромный сдвиг), что свиде-

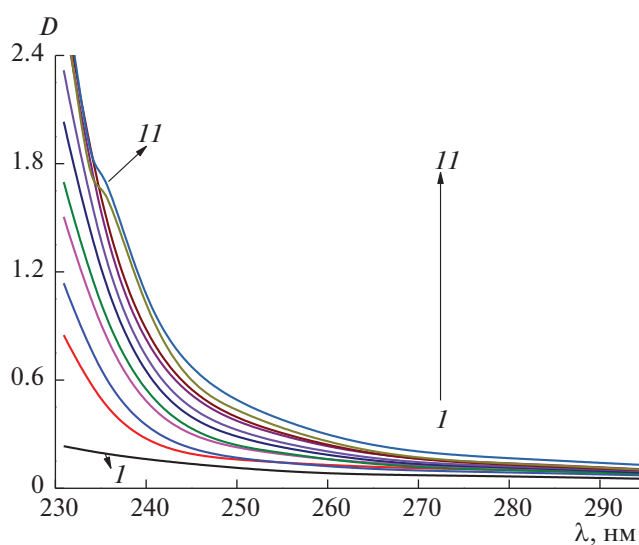


Рис. 2. Оптические спектры поглощения комплексов β -ЦД–ПВП при различных концентрационных соотношениях β -ЦД/ПВП: 1 – 100/0, 2 – 90/10, 3 – 80/20, 4 – 70/30, 5 – 60/40, 6 – 50/50, 7 – 40/60, 8 – 30/70, 9 – 20/80, 10 – 10/90, 11 – 0/100.

Таблица 3. Агрегативная стабильность тройных комплексов $\text{Bi}-\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}$ (t – время агрегативной стабильности, сутки)

C_{Bi} , мас. %	$\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП} = 10/90$		$\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП} = 90/10$	
	R_h , нм	t	R_h , нм	t
0.008	174.0	20	90.0	2
0.04	240.5	14	264.1	1
0.1	522.6	2	483.7	

тествовало об образовании комплексов $\text{Bi}-\text{ПВП}$.

В отличие от двойных систем $\text{Bi}-\beta\text{-ЦД}$ и $\text{Bi}-\text{ПВП}$, в оптических спектрах поглощения тройных систем $\text{Bi}-\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}$ вместо характеристических максимумов формировались плато. Спектральные кривые тройных комплексов пересекались в изобестических точках (рис. 3). Это подтверждало образование тройных комплексов с HЧ-Vi [19]. В зависимости от соотношения $\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП}$ изобестические точки смешались в диапазоне волн $\sim 280\text{--}330$ нм. Особенно четко указанный эффект проявлялся для наиболее стабильных тройных комплексов, синтезированных при $\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП} = 90/10$ и $10/90$.

Исследование влияния концентрации HЧ-Vi на агрегативную стабильность комплексов $\text{Bi}-\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}$ при этих соотношениях $\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП}$ показало, что с ростом C_{Bi} эффективный размер

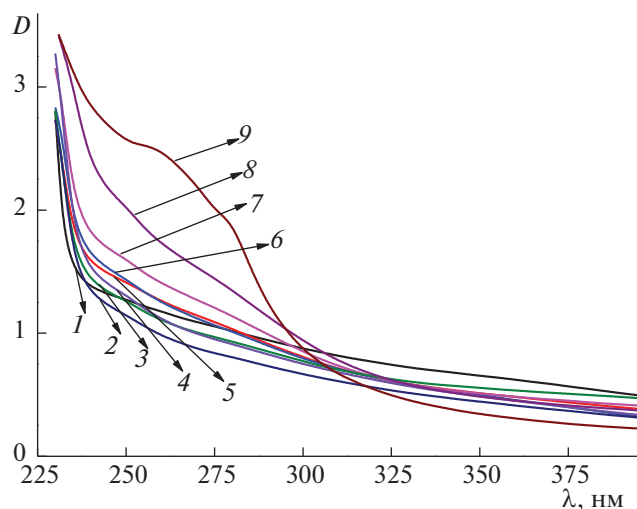


Рис. 3. Оптические спектры поглощения тройных комплексов $\text{Bi}-\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}$ при различных концентрационных соотношениях $\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП}$: 1 – 90/10, 2 – 80/20, 3 – 70/30, 4 – 60/40, 5 – 50/50, 6 – 40/60, 7 – 30/70, 8 – 20/80, 9 – 10/90; $C_{\text{Bi}} = 0.008$ мас. %, $C_{\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}} = 1$ мас. %.

комплексов увеличивался, а их агрегативная стабильность ухудшалась и зависела от механизма стабилизации (табл. 3).

Обнаруженные различия в размерных и спектральных характеристиках тройных комплексов $\text{HЧ-Vi}-\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}$ свидетельствовали о различных механизмах стабилизации липофильных HЧ-Vi в зависимости от концентрационного соотношения $\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП}$. При избытке молекул ПВП в комплексе ($\beta\text{-ЦД}/\text{ПВП} = 10/90$) стерическая стабилизация HЧ-Vi , по всей видимости, осуществлялась преимущественно посредством связывания молекул ПВП с поверхностью нано-

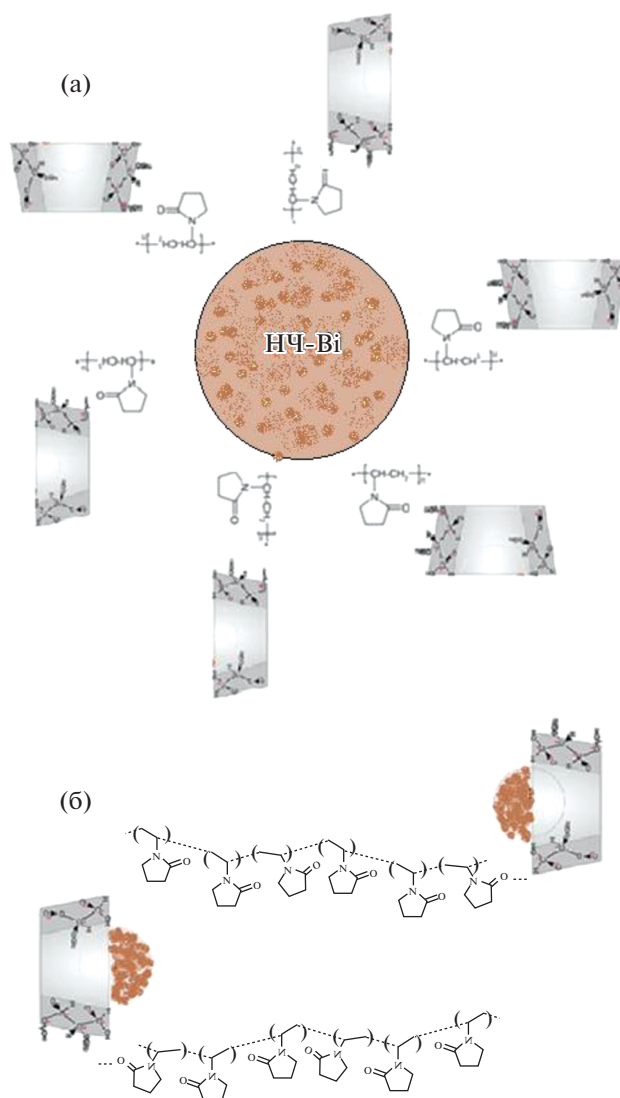


Рис. 4. Механизмы формирования тройных комплексов $\text{Bi}-\beta\text{-ЦД}-\text{ПВП}$ при стерической стабилизации HЧ-Vi посредством связывания молекул ПВП с поверхностью HЧ-Vi (а) и посредством формирования комплексов включения HЧ-Vi в гидрофобные полости $\beta\text{-ЦД}$ (б).

частиц (рис. 4а). При избытке молекул β -ЦД в комплексе (β -ЦД/ПВП = 90/10) молекул ПВП становилось недостаточно для поверхностной стерической стабилизации НЧ-Ві. Поэтому осуществлялась модификация поверхности β -ЦД молекулами ПВП и “расталкивание” молекул β -ЦД (рис. 4б). Это способствовало формированию комплексов включения.

Таким образом, определены оптимальные условия формирования агрегативно устойчивых комплексов Ві- β -ЦД-ПВП. В дальнейшем с целью создания сорбционных материалов для лечения раневых инфекций эти комплексы будут использованы в качестве лиганда с групповой специфичностью, содержащего антибактериальный агент.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта № 18-03-00835).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tsiouris C.G., Tsiouri M.G.* // *Wound Med.* 2017. V. 19. № 1. P. 33.
2. *Chen H., Cheng J., Ran L. et al.* // *Carbohydr. Polym.* 2018. V. 201. № 2. P. 522.
3. *Anbazhagan S., Thangavelu K.P.* // *J. Adv. Res.* 2018. V. 14. № 1. P. 67.
4. *Hsu C.-L., Li Yu-J., Jian H.-J. et al.* // *Nanoscale.* 2018. V. 10. № 11. P. 11808.
5. *Jin F., Xiang Q., Chen X. et al.* // *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 2016. V. 27. № 14. P. 1447.
6. *Wang R., Zhang B., Liang Z. et al.* // *Appl. Catal. B: Environmental.* 2019. V. 241. № 1. P. 167.
7. *Badireddy A.R., Hernandez-Delgadillo R., Sánchez-Nájera R.I. et al.* // *J. Nanopart. Res.* 2014. V. 16. № 10. P. 2456.
8. *Hernandez-Delgadillo R., Badireddy A.R., Martínez-Sanmiguel J.J. et al.* // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2016. V. 16. № 1. P. 203.
9. *Velasco-Arias D., Zumeta-Dubé I., Díaz D. et al.* // *J. Phys. Chem. C.* 2012. V. 116. № 10. P. 14717.
10. *Brown A.L., Goforth A.M.* // *Chem. Mater.* 2012. V. 24. № 9. P. 1599.
11. *Sancey B., Trunfio G., Charles J. et al.* // *J. Incl. Phenom. Macrocyc. Chem.* 2011. V. 70. № 1. P. 316.
12. *Besson J.C.F., Hernandes L., Campos J.M. et al.* // *Int. J. Care Injured.* 2017. V. 48. № 8. P. 2417.
13. *Mendes C., Meirelles G.C., Barp C.G. et al.* // *Carbohydr. Polym.* 2018 V. 195. № 3. P. 586.
14. *Боровикова Л.Н., Полякова И.В., Коротких Е.М. et al.* // *ЖФХ.* 2018. Т. 92. № 11. С. 1760.
15. *Zhang H., Tan T., Feng W., Spoel D.* // *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. № 8. 12684.
16. *Sikdera T., Rahmand M., Jakariya et al.* // *Chem. Eng. J.* 2019. V. 355. № 3. P. 920.
17. *Помогайло А.Д., Джардималиева Г.И.* *Металлополимерные гибридные нанокompозиты.* М.: Наука, 2015. 489 с.
18. *Dadashi S., Poursalehi R., Delavari H.H.* // *Mater. Res. Bul.* 2018. V. 97. № 2. P. 421.
19. *Chaudhari U.E.* // *Orien. J. of Chem.* 2011. V. 27. № 1. P. 297.