

НАНОБИОКОМПОЗИТЫ ФАРМАКОФОРНЫХ ОКСИДОВ ЖЕЛЕЗА И ВИСМУТА С УЧАСТИЕМ МАТРИЦЫ АРАБИНОГАЛАКТАНА

© 2020 г. Г. П. Александрова^{a,*}, А. Н. Сапожников^b, А. С. Боймирзаев^c,
Б. Г. Сухов^a, Б. А. Трофимов^a

^a Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия

^b Иркутский институт геохимии имени А. П. Виноградова Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, 664033 Россия

^c Наманганский инженерно-технологический институт, Наманган, 160115 Узбекистан
*e-mail: alexa@irioch.irk.ru

Поступило в Редакцию 4 октября 2019 г.

После доработки 24 октября 2019 г.

Принято к печати 31 октября 2019 г.

Получены водорастворимые наноконпозиты с узкодисперсными наночастицами фармакофорных оксидов висмута и железа. Показано, что биополимерная матрица полисахарида арабиногалактана проявляет сильные стабилизирующие свойства по отношению к оксидам переходных металлов. С помощью просвечивающей электронной микроскопии определено, что наночастицы оксидов металлов сферической формы имеют размеры 5–7 нм. Методом эксклюзионной жидкостной хроматографии установлено, что изменение молекулярно-массовых характеристик арабиногалактана происходит вследствие сочетанных процессов самоорганизации наноконпозитов и щелочной деструкции.

Ключевые слова: наноконпозиты, оксид висмута, оксид железа, арабиногалактан

DOI: 10.31857/S0044460X20040186

В последние годы возрастает интерес к наночастицам в связи с их широким использованием в биомедицинских исследованиях и клинической практике для доставки лекарств, повышения контрастности МРТ, для генной терапии и целевой гипертермии, для создания биомаркеров [1, 2]. В живых организмах в норме и при лечении большую роль играют металлы с биологической активностью, при этом целый ряд металлов включен в процессы метаболизма, другие применяются в качестве терапевтических средств. Одними из наиболее важных и перспективных биоактивных элементов являются висмут и железо. Различные препараты солей висмута (субнитрат, субсалицилат, субгаллат, субцитрат) используются в гастроэнтерологии и дерматологии в качестве антибактериальных и обволакивающих средств [3]. На сегодняшний день наиболее широко применяют

субцитрат висмута, представленный на фармацевтическом рынке препаратом Де-Нол. Благодаря специальной коллоидной форме субцитрата висмута механизм действия данного препарата отличается от механизма действия других солей висмута. Последние проявляют вяжущее, адсорбирующее, антисептическое и подсушивающее действие, в то время как коллоидные препараты висмута при взаимодействии с белками пораженной слизистой оболочки пищеварительного тракта обнаруживают пленкообразующие свойства, оказывают антибактериальный эффект, а также стимулируют естественные защитные функции слизистой оболочки, занимая ведущие позиции при лечении язвенной болезни [3]. Важная роль в биологических системах отводится железу, которое является незаменимым элементом. Оно входит в состав гемоглобина, миоглобина, различных фер-

ментов, обратимо связывает кислород и участвует в ряде окислительно-восстановительных реакций, играет важную роль в процессах кроветворения. Железодефицитная анемия – самое распространенное социально значимое заболевание в развивающихся странах, особенно у детей, подростков и женщин [4]. Препараты железа при анемии необходимо принимать в течение длительного времени, поэтому для повышения эффективности препаратов необходимо увеличение биодоступности существующих лекарственных форм.

Безопасность и эффективность терапевтического средства является функцией его биологической активности и биораспределения, достигнутого после его приема. Многие очень эффективные терапевтические препараты обладают биохимической активностью, улучшающей особые патологические состояния, но присутствие средства в нормальной непатологической ткани приводит к вредным побочным воздействиям. Повреждения нормально функционирующей почки, костного мозга, ткани печени или других органов может ограничить применение терапевтических средств с установленной противовирусной или противораковой активностью [5]. Необходимы новые соединения для контроля терапевтических средств в особых клетках, которые являются источником какого-либо патологического состояния, и уменьшения достигаемой концентрации в непораженных, нормальных тканях. Один из методов усиления эффективности воздействия терапевтических средств на целевые особые клетки включает прикрепление их к молекулам носителей, распознаваемых рецепторами. Этого можно достичь путем создания наноструктурированных препаратов на основе биосовместимых матриц для адресной доставки фармакофорных оксидов требуемых элементов в органы-мишени. Среди различных типов наноматериалов наноразмерные оксиды железа служат наиболее убедительным примером удачного биомедицинского применения [6, 7]. Успешное использование нанодисперсных частиц для биодоставки лекарств или визуализации особенностей биологических объектов на клеточном или даже молекулярном уровне служит доказательством необходимости развития подобного рода исследований. В последние два десятилетия в большом количестве появились публикации, касающиеся

различных аспектов именно нанодисперсных оксидных материалов, в том числе оксидов висмута: их химического синтеза [8–12], исследования свойств, изучения поверхности и тестирования биологической активности *in vitro* и *in vivo* [2, 12–14].

Применение полимерных систем для стабилизации наночастиц оксидов металлов позволяет создавать новые типы биосовместимых наноразмерных материалов для адресной доставки фармакофоров [12]. Взаимодействию матриц и наночастиц при синтезе металлополимерных нанокомпозитов уделяется особое внимание. Так, влиянию молекулярной массы полимера на структурную организацию, тип и параметры дисперсной фазы, определению размеров наночастиц, формирующихся в растворе полимера, а также принципам избирательных взаимодействий полимер–наночастица посвящен ряд недавно выполненных работ [6, 7, 12, 15–17]. Развиваются методы синтеза наноструктурированных металлосодержащих нанобиокомпозитов на основе природных стабилизирующих матриц полисахаридов, в том числе и арабиногалактана [18–20]. Арабиногалактан лиственницы – природный водорастворимый гетерополисахарид; его главная цепь построена преимущественно из 1→3 связанных β-D-галактопиранозных остатков, большинство из которых имеет боковые ответвления при атоме C⁶. Боковые цепи представлены 3,6-ди-O-6-замещенными остатками β-D-галактопиранозы и 3-O-замещенными остатками β-L-арабинофуранозы [21, 22]. Форма макромолекулы может быть охарактеризована как сильно замещенный галактановый кор с разветвлениями, в водных растворах макромолекулы принимают форму клубка [23–27] с размерами до 20 нм [26, 27]. Особенности надмолекулярной структуры арабиногалактана, оптическая активность, обилие гидроксильных групп, стабилизирующий эффект полимерной молекулы обеспечивают ему значительный потенциал применения в процессах формирования наноструктур [21]. Невысокая молекулярная масса арабиногалактана, его водорастворимость, мембранотропность (способность к трансмембранному переносу), иммуномодуляторные свойства выгодно отличают его от других распространенных полисахаридов [20–22]. Изучение закономерностей образования наночастиц оксидов металлов в растворах арабиногалактана, возможностей регулирования их размерных

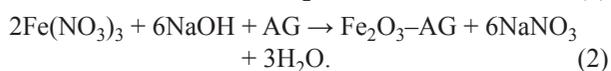
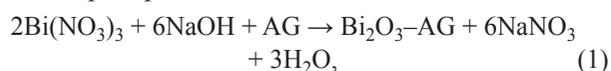
характеристик при изменении условий синтеза, взаимное влияние наночастиц и полимерной матрицы необходимо для создания нанокompозитов с широкими перспективами биофармакологического применения.

Целью данной работы является создание нанокompозитов оксидов висмута и железа, стабилизированных арабиногалактаном, и изучение их оптических и молекулярно-массовых характеристик.

Висмутосодержащие нанокompозиты арабиногалактана оксид висмута–AG получены модифицированным гидролитическим методом с использованием нитрата висмута, железосодержащие нанокompозиты оксид железа–AG – с использованием нитрата железа(III). Важнейшей технологической особенностью метода было проведение данных реакций в растворах природного полисахарида арабиногалактана, примененного для стабилизации получаемых высокодисперсных оксидов на наноразмерном уровне [20, 28]. Замена ранее использованного хлорид-иона [28] на нитрат-ион в прекурсор для синтеза железосодержащего нанокompозита показала, что стабильность композитов осталась по-прежнему высокой и позволила получить образцы с большим содержанием железа.

Наличие и количественное содержание металлов и органической составляющей в полученных нанокompозитах было определено методами рентгеновского спектрального энергодисперсионного микроанализа и атомно-абсорбционного анализа. Морфология полученных нанокompозитов характеризуется микроструктурой, имеющей однородный гранулометрический состав.

Реакция синтеза нанокompозитов Bi_2O_3 –AG и Fe_2O_3 –AG гидролитическим способом в водных растворах арабиногалактана запускается сдвигом pH в более высокую область. Протекающие процессы можно описать уравнениями (1) и (2), которые включают водный гидролиз солей и образование наноразмерных гидратированных оксидов висмута Bi(III) или железа Fe(III) вследствие увеличения pH среды.



В присутствии арабиногалактана в реакционной среде осаждения гидратированных оксидов железа и висмута, которое должно было бы иметь место при pH = 3–4 для $\text{Fe}(\text{OH})_3$, и pH = 5 для $\text{Bi}(\text{OH})_3$ по табличным значениям не наблюдается, несмотря на устанавливаемый pH = 10 реакционной среды. В водном растворе полисахарида происходит образование ультрадисперсных гидратированных оксидов металлов и их рост до наноразмерного состояния, прекращаемый взаимодействием увеличивающейся поверхности отдельных наночастиц с арабиногалактановой матрицей, обуславливающим формирование нанокompозитов. Матричные полимеры с большой контурной длиной макромолекул, которая в три и более раз превышает охват по диаметру самых крупных частиц в композитах, способны контролировать процесс формирования металлической фазы и ограничивать размеры частиц в процессе синтеза [15]. Очевидно, арабиногалактан проявляет способность к стабилизации зародышей кристаллической фазы оксидов на ранней стадии их возникновения в состоянии наноразмерной дисперсности [7], а свойства вещества в наноразмерном состоянии, как известно, значительно отличаются от обычных [12].

Примечательной особенностью получаемых нанокompозитов, в отличие от множества других наноразмерных оксидов металлов [12, 13, 18, 19], является свойственная им водорастворимость, обеспечиваемая исключительно высокими гидротропными свойствами входящего в их состав арабиногалактана [21, 22], придающего гидрофильные свойства формирующимся в его матрице наночастицам. Водорастворимость структур $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, в обычном состоянии гидрофобных и не растворимых в воде даже в мелкодисперсном виде, достигаемая при формировании в присутствии арабиногалактана, свидетельствует об их взаимодействии с макромолекулой арабиногалактана и образовании нанокompозита. Применение арабиногалактана для усиления растворимости лекарственных препаратов, отмечаемое исследователями, приводит к увеличению их водорастворимости, повышающейся более чем на два порядка [29]. Долговременная агрегативная устойчивость получаемых нанокompозитов в воде, наблюдаемая и при повторном растворении

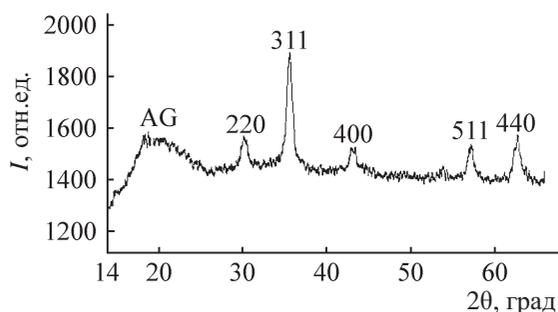


Рис. 1. Фрагмент дифрактограммы нанокompозита Fe_2O_3 -AG с содержанием железа 4.5%.

высушенных порошкообразных препаратов, объясняется присущими арабиногалактану сильными стабилизирующими свойствами по отношению к наночастицам, препятствующими их укрупнению и агрегации. Стабилизирующий эффект, оказываемый арабиногалактаном на диспергированные в водном растворе наночастицы оксидов металлов, обусловлен его уникальной разветвленной структурой, которая экранирует своими боковыми цепочками наноразмерные частицы друг от друга. Пространственная изоляция наночастиц предотвращает их агрегацию, а стабилизация наночастиц происходит за счет взаимодействия поверхности металлической частицы и функциональных групп полисахарида. Создание стабилизирующей полисахаридной оболочки вокруг наноразмерного ядра можно представить как результат взаимодействия наночастиц, обладающих избыточной энергонасыщенностью и дефектностью поверхности, с многочисленными гидроксильными и карбонильными группами арабиногалактана, способствующими удержанию наночастиц в полостях, образованных боковыми разветвлениями арабиногалактана. Помимо этого, стабилизационные процессы обеспечиваются как посредством ван-дер-ваальсовых сил и дисперсионных взаимодействий, так и вследствие особенностей химии наноразмерного состояния. Устойчивость дисперсной системы в целом в водном растворе обуславливается гидрофиллизацией поверхности частиц вследствие взаимодействия с макромолекулами арабиногалактана и стерической защитой, препятствующей агрегации частиц при столкновении.

Таким образом, арабиногалактан, благодаря его высокомолекулярной природе, в реакциях с иона-

ми Fe(III) и Bi(III), осуществляемых в водной среде, можно рассматривать в качестве эффективного и сильного стабилизатора образующихся *in situ* наночастиц оксидов железа и висмута. Стабилизирующий эффект макромолекулы арабиногалактана наблюдали и при взаимодействии с другими оксидами и наночастицами металлов [20, 22, 23, 30].

Природу неорганической компоненты в полученных нанокompозитах изучали рентгенографическим методом. Дифрактограмма полисахарида, используемого в качестве стабилизатора наночастиц, в интервале углов $2\theta = 5-70^\circ$ характеризуется наличием интенсивного широкого гало в области углов $2\theta = 16-22^\circ$ с максимумом интенсивности при 18.2° , что указывает на рентгеноаморфное состояние арабиногалактана. Формирование железоксидных наночастиц в арабиногалактановой матрице приводит к появлению несколько уширенных по сравнению со стандартом дифракционных линий в области углов $30.2, 35.6, 43.1, 57.0, 62.9^\circ$, характерных для гранецентрической структуры маггемита (рис. 1) [30]. Параметр элементарной ячейки a для образца составляет 8.369 \AA , что хорошо согласуется со стандартом для массивного маггемита (8.350 \AA). Средний размер области когерентного рассеяния, рассчитанный по формуле Шеррера, характеризующий размер наночастиц, равен 9 нм .

Идентификацию наночастиц оксида висмута оказалось выполнить сложно. На дифрактограмме нанокompозиты четко дифференцируется аморфное гало арабиногалактана в области углов $14-23^\circ$. Широкие рефлекссы предполагаемой металлосодержащей составляющей нанокompозита в области $27-33, 43-47, 48-52, 57, 61.5^\circ$ соответствуют рефлекссам оксидов висмута, таким как стехиометрический моноклинный оксид висмута Bi_2O_3 с наиболее интенсивными рефлекссами стандарта при $26.9, 27.3, 33.1, 46.3, 52.2, 61.3^\circ$ и гидратированный оксид висмута $\text{Bi}(\text{OH})_3$ с наиболее интенсивными рефлекссами стандарта при $24.0, 30.2, 33.0, 47.0, 52.1, 57.1^\circ$, но следует заметить, что интенсивные рефлекссы при $16.7, 28.2, 31.2, 32.2^\circ$ стандарта оксида висмута Bi_4O_7 с триклинной структурой и интенсивные рефлекссы при $27.0, 29.4, 30.3, 35.0, 48.5^\circ$ стандарта оксида висмута BiO_2 находятся также в области углов $2\theta = 14-70^\circ$. Однако оксид

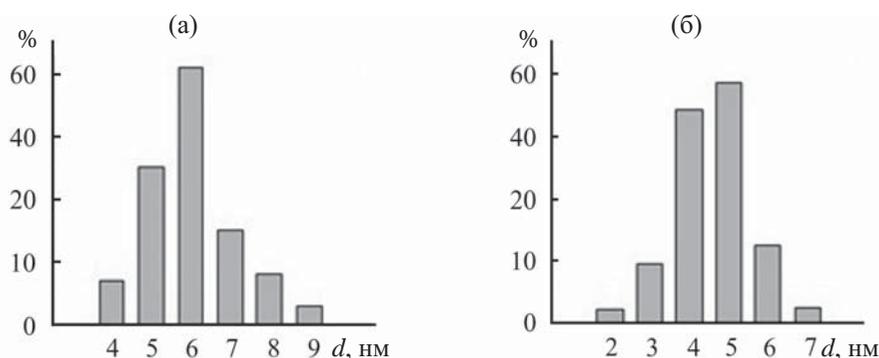


Рис. 2. Распределение наночастиц оксида висмута (а) и оксида железа (б) по размерам.

висмута Bi_4O_7 образуется при высоком давлении кислорода [31], отсутствующем в нашем эксперименте, а оксид висмута BiO_2 имеет коричневую окраску в отличие от полученного белого порошка нанокompозита. Наличие на дифрактограмме нанокompозита широких рефлексов, перекрывающих узкие дифракционные линии апробированных оксидов, позволяет предполагать присутствие в составе образца либо оксида висмута Bi_2O_3 , либо гидратированного оксида висмута $\text{Bi}(\text{OH})_3$. Значительно уширенные рефлексы металлоксидной компоненты нанокompозита не позволили определить этим методом размеры сформированных наночастиц. Наночастицы индивидуальных оксидов висмута обычно получают только при термической обработке получаемых образцов наночастиц, диспергированных в органических матрицах [8–10, 32, 33]. Данные элементного анализа также свидетельствуют о присутствии в полученных образцах оксидов висмута $\text{Bi}(\text{III})$.

На электронных микрофотографиях полученные наночастицы имеют строго определенную форму: они представлены в виде темных однородных округлых частиц, в которых электронная плотность выше, чем у окружающей их светлой области полимера, имеющего значительно более низкую электронную плотность. Микрофотографии позволили оценить размеры образовавшихся частиц и дисперсию их распределения. В присутствии макромолекул полисахарида происходило образование и стабилизация частиц оксидов железа и висмута размером в несколько нанометров. Так, средний размер наночастиц (при содержании железа в образце 4.5%) составляет 5 нм, размер наночастиц оксидов висмута – 7 нм. Полученные

значения хорошо согласуются с данными рентгенофазового анализа. Распределение частиц по размерам в нанокompозитах является мономодальным и достаточно узким. Например, в образце, содержащем 4.5% железа, доля частиц с размерами в интервале 4–5 нм составляет 74% (рис. 2а), доля частиц оксидов висмута с размерами в интервале 5–7 нм составляет 83% (рис. 2б).

Разветвленность структуры полисахарида способствует тому, что макромолекула может более эффективно, с одной стороны, взаимодействовать с наночастицами оксидов висмута или железа за счет участия в процессе нескольких моносахаридных звеньев, а с другой стороны, та же молекула может взаимодействовать различными своими участками с двумя или несколькими металлосодержащими наночастицами, приводя к образованию агрегатов близко расположенных наночастиц. Это явление находит отражение на микрофотографиях, где наночастицы расположены достаточно близко друг к другу, разделенные участками полисахаридных молекул на расстояния, равные или превышающие их диаметр в 2–5 раз.

Наноразмерное состояние металлосодержащего ядра нанокompозитов находит свое выражение и в специфике их оптических свойств. В ИК спектрах нанокompозитов оксидов висмута и железа зафиксированы сигналы, характеризующие органическую матрицу арабиногалактана [ν , cm^{-1} : 3422 (ОН), 2920 (CH_3 , CH_2 и CH), 1642 (H_2O), 1375, 1216, 1147–1077 (C–O), 886–776 (β -гликозидная связь)] и наличие связи O–Me. Различия в спектрах исходного арабиногалактана и нанокompозитов наблюдались в области 1100–400 cm^{-1} . В этой области присутствуют низкоинтенсивные по-

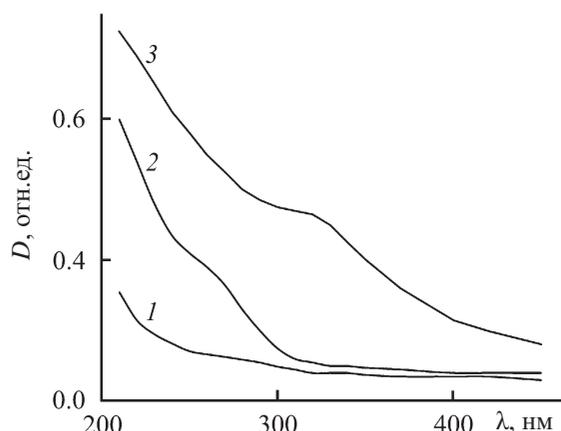


Рис. 3. УФ спектры поглощения водных растворов арабиногалактана (1), нанокompозитов $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$ (2) и $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{-AG}$ (3).

лосы характеристических частот колебаний связей Fe–O при 1077, 1041, 571, 436 cm^{-1} и связей Bi–O при 1076, 877, 790, 776, 569 cm^{-1} [7–10, 12, 32, 33]. Данные ИК спектроскопии свидетельствовали о наличии CO- и OH-групп в составе нанокompозитов, обеспечивающих связывание оксидов металлов с арабиногалактаном. Однако взаимодействие наночастиц оксидов металлов с матрицей при формировании нанокompозитов не привело к глубоким структурным превращениям в макромолекуле арабиногалактана в ходе синтеза нанокompозитов, фиксируемым этим методом.

Изучены спектры поглощения водных растворов железо- и висмутсодержащих нанокompозитов арабиногалактанов в УФ и видимой области. Электронный спектр нанокompозита $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$ представляет собой широкую слаборазрешенную полосу в области 200–450 нм с плечом при 300–320 нм, плавно ниспадающую в длинноволновую область (рис. 3), близкий по форме к спектрам солей с ионами железа. УФ спектры растворов нанокompозитов $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{-AG}$, снятые относительно раствора арабиногалактана, имеет вид ниспадающей

Молекулярно-массовое распределение исходного арабиногалактана и в составе нанокompозитов $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$ и $\text{Bi}_2\text{O}_3\text{-AG}$

Образец	$M, \%$	M_p	M_w	M_n	M_w/M_n
AG	0	42.30	45.30	42.60	1.06
AG-гидр	0	39.54	40.13	38.69	1.04
$\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$	4.5	44.79	42.78	35.82	1.19
$\text{Bi}_2\text{O}_3\text{-AG}$	14.9	41.83	48.59	45.53	1.07

кривой в интервале 200–400 нм с плечом в области 245–270 нм, одинаковым для всех образцов.

Рассчитанная удельная рефракция нанокompозитов оказалась ниже, чем у исходного арабиногалактана (1.4760) и составила 1.4590 для нанокompозита оксида висмута и 1.4740 для нанокompозита оксида железа. Вероятно, снижение показателя преломления нанокompозитов по сравнению с таковым для исходной матрицы можно объяснить как снижением концентрации арабиногалактана на величину, равную содержанию оксида металла в матрице нанокompозита, так и влиянием природы металла, содержащегося в наночастицах.

В процессе самоорганизации наноструктурированных металлосодержащих нанокompозитов матрица претерпевает определенные изменения, вызываемые взаимодействием с формирующейся в растворе наноразмерной фазой оксидов. Хроматограмма арабиногалактана, полученная с использованием в качестве элюента раствора 0.1 н. нитрата натрия, подавляющего его полиэлектролитные эффекты, имеет мономодальное распределение, близкое по форме к гауссовой кривой [34, 35]. Рассмотрение молекулярно-массовых характеристик исходного полисахарида указывает на то, что арабиногалактан обладает очень узким молекулярно-массовым распределением с полидисперсностью (M_w/M_n) 1.06 и значениями M_w и M_n , равными 45.29 и 42.62 кДа соответственно (см. таблицу).

Внедрение наночастиц оксидов висмута и железа в стабилизирующую матрицу, вызывает изменения молекулярно-массовых характеристик исследуемой полисахаридной матрицы. При синтезе нанокompозита $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$, осуществляемом путем образования наночастиц оксида железа в водном щелочном растворе арабиногалактана, протекающем при 90°C, наблюдали снижение его молекулярной массы (см. таблицу), поскольку повышенная температура ускоряет процесс щелочного пилинга полисахарида [19]. Для нанокompозита $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$ наблюдалось менее значительное снижение молекулярной массы по сравнению с исходным арабиногалактаном средней массой M_w (42.78 кДа), и явно выраженное уменьшение среднечисловой массой (35.82 кДа), вследствие чего происходит возрастание степени полидисперсности арабиногалактана до 1.19 (см. таблицу). Уменьшение значений M_w для образца $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{-AG}$ может

быть объяснено снижением доли длинноцепных молекул полисахаридных фракций нанокompозита на фоне относительно большего снижения величины M_n , показывающей долю короткоцепных молекул. При смоделированном для исходного арабиногалактана (AG-гидр) щелочном пилинге, имеющем место в процессе получения нанокompозитов, происходит трансформация его макромолекулярной структуры: снижается и среднemasсовая (M_w 40.13 кДа), и среднечисловая молекулярная масса (M_n 38.69 кДа), однако полидисперсность арабиногалактана при этом мало изменяется (1.04). Вероятно, более значительное снижение величины M_n для нанокompозита по сравнению с гидролизованным арабиногалактаном вызвано присутствием наночастиц, оказывающих влияние на изменение макромолекулярной структуры арабиногалактана, возможно часть короткоцепных молекул агрегируется наночастицей, приводя к увеличению M_w (по сравнению с AG-гидр). Изменение молекулярно-массовых характеристик арабиногалактана свидетельствует о протекании в процессе самоорганизации нанокompозитов оксида железа Fe_2O_3 -AG также и активных деструкционных превращений арабиногалактана, поскольку повышенная температура при синтезе нанокompозита Fe_2O_3 -AG ускоряет процесс щелочного пилинга полисахарида [35].

Формирование же наночастиц оксида висмута в матрице, больших по размеру и в большем количестве, вызывает, наоборот, увеличение как среднemasсовой (M_w 48.59 кДа), так и среднечисловой (M_n 45.53 кДа) молекулярной массы полисахарида по сравнению с исходным значением для арабиногалактана, вследствие чего степень полидисперсности арабиногалактана остается неизменной, 1.07 (см. таблицу). Возрастание значений M_w для образца нанокompозита Bi_2O_3 -AG, предположительно, вызывается увеличением доли длинноцепных молекул полисахаридных фракций нанокompозита на фоне возрастания величины M_n , показывающей долю короткоцепных молекул. Значительное увеличение молекулярных масс в нанокompозитах по сравнению с исходным арабиногалактаном свидетельствует о превалировании самоорганизационных взаимодействий наночастиц с матрицей, протекающих в процессе синтеза нанокompозитов над менее значительно выраженными деструкцион-

ными превращениями арабиногалактана, вызываемыми щелочным гидролизом, поскольку синтез проводили при комнатной температуре. В данном случае для нанокompозита Bi_2O_3 -AG при большем в 3 раза содержании металла, а значит и наночастиц (14.9% Bi против 4.5% для Fe_2O_3 -AG) на первый план выступает роль наноструктурирования, происходящего при самоорганизации.

Таким образом, при анализе молекулярно-массового распределения металлоксидосодержащих нанокompозитов выявлена общая для исследуемых нанокompозитов тенденция изменения молекулярно-массовых характеристик исследуемой полисахаридной матрицы, свидетельствующая о наличии взаимодействий между наночастицами и матрицей.

Арабиногалактан в процессе формирования нанокompозитов выполняет функцию стабилизирующей матрицы, предотвращающей агрегацию образующихся в водном растворе наночастиц оксидов переходных металлов за счет специфического взаимодействия их поверхности с макромолекулами полисахаридной матрицы [6, 15, 17]. При этом формирующиеся наночастицы в первоначальный момент времени могут быть стабилизированы за счет хемосорбции и матричной изоляции. При росте наночастиц увеличивающаяся доля поверхностных атомов обуславливает определяющий вклад поверхности наночастиц в присущие им свойства. Происходит возрастание линейных размеров и соответственно поверхности наночастиц, и для ликвидации избытка поверхностной энергии растущие в растворе стабилизатора наночастицы взаимодействуют не друг с другом, а с окружающими их макромолекулами, самоорганизовываясь в стабильные композиты [17, 19]. Образующиеся структуры коллоидного типа, как правило, долговременно агрегативно стабильны [1, 5, 19, 28]. Процесс самоорганизации системы, при котором происходит самосборка наночастиц в упорядоченные наноструктурированные нанокompозиты, сопровождается возникновением новых связей между образующимися *in situ* наночастицами оксидов металлов и полисахаридной макромолекулой [18, 19]. Исследователями показано, что наночастица, имеющая на поверхности множество дефектов и оборванных связей, достаточно сильно взаимодействует со стабилизатором [17, 18]. Это взаимодействие существенно влияет на электрон-

ную структуру ее поверхности, путем образования окружающих ее стабилизирующих слоев. Сопоставление линейных размеров наночастиц в изучаемых нанокompозитах показало (рис. 2), что наночастицам оксида железа с размером 4.5 нм, содержащим примерно 3000 атомов в частице, соответствует площадь поверхности 63.6 нм², а более крупным наночастицам оксида висмута с размером 8.0 нм, содержащим примерно 78700 атомов в частице, соответствует в 2 раза большая площадь поверхности – 140.9 нм². В формирующихся нанокompозитах наночастицы покрываются слоем арабиногалактановых молекул, причем более крупная наночастица оксида металла в нанокompозите висмута может стабилизироваться двумя и более макромолекулами полисахарида [36], что и приводит к увеличению молекулярной массы образующегося нанокompозита. Применение метода ВЭЖХ к исследованию нанокompозитов позволило не только осуществить разделение макромолекул по размерам и определить молекулярно-массовое распределение полисахаридной матрицы в нанокompозитах, но и установить характер влияния формирующихся наночастиц, их количества и размеров на стабилизирующую матрицу. Это подтверждает наличие взаимного влияния наночастиц и стабилизирующих матриц в нанокompозитах, ранее показанного для арабиногалактана с использованием методов динамического и статического светорассеяния [27, 36, 37].

Таким образом, становится очевидна роль размеров наночастиц и структуры полимерного стабилизатора в размер-контролируемом процессе самоорганизации наноструктурированных металлосодержащих нанокompозитов. Возрастание линейных размеров и, соответственно, поверхности наночастиц требует для предотвращения агрегации большего количества стабилизатора, следовательно, в процессе самоорганизации нанокompозитов обнаруживается и размерный эффект наночастиц, проявляющийся в агрегации ими макромолекул стабилизирующего полисахарида.

Впервые удобным экологически безопасным методом осуществлен синтез водорастворимых нанокompозитов с узкодисперсными наночастицами оксидов висмута и железа. Показан общий характер самоорганизации оксидов висмута и железа, установлено, что биополимерная матрица

полисахарида арабиногалактана проявляет сильные стабилизирующие свойства по отношению к оксидам этих металлов. Нанокompозиты за счет гидротропных свойств полисахаридной матрицы становятся гидрофильными, приобретают водорастворимость и являются биосовместимыми. Металлоксидная природа наночастиц и двухфазная структура объектов установлена при помощи рентгенографического анализа. По данным просвечивающей электронной микроскопии определено, что наночастицы оксидов металлов сферической формы имеют размеры 5–7 нм. Методом эксклюзионной жидкостной хроматографии выявлена общая для этих оксидов тенденция изменения молекулярно-массовых характеристик полисахаридной матрицы, происходящая при внедрении оксидов металлов в матрицу в процессе синтеза металлоксидосодержащих нанокompозитов. Установлен характер влияния размеров формирующихся наночастиц оксидов металлов на матрицу: более крупные наночастицы могут стабилизироваться двумя макромолекулами, приводя к возрастанию молекулярно-массового распределения. Благодаря своим мембранотропным свойствам, полисахарид арабиногалактан может выполнять роль носителя для направленного транспорта наноразмерных фармакофорных групп оксидов висмута и железа в новом морфологическом состоянии. Созданные нанокompозиты можно отнести к перспективным структурам для создания нового поколения лекарственных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (ХЧ), $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (ХЧ), NaOH (ХЧ), этанол (96%).

Арабиногалактан выделен из водного экстракта древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica*) и очищен переосаждением в этанол [20]. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3422 (ОН), 2920 (CH₃, CH₂ и СН), 1642 (H₂O), 1375; 1216, 1145–1077 (С–О), 886–776 (β-гликозид). Найдено, %: С 42.20; Н 6.21; О 51.59.

Получение нанокompозитов. Нанокompозиты оксидов висмута (Bi_2O_3 –AG) и железа (Fe_2O_3 –AG) на основе матрицы арабиногалактана получали гидролитическим способом в водной фазе в присутствии полисахарида [28, 31]. Реакция синтеза нанокompозитов осуществлена путем образования

наночастиц оксида висмута из раствора 0.3–0.5 м. $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и наночастиц оксида железа из раствора 0.4–0.6 м. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в водном растворе арабиногалактана при добавлении раствора 1 н. NaOH. Синтез нанокompозита Fe_2O_3 –AG ускоряется при повышении температуры реакционной смеси до 90°C. Образцы сухих порошкообразных нанокompозитов выделяли и очищали высаживанием реакционной смеси в 4-кратный избыток этанола. Нанобиокompозиты получены с высокими выходами (80–95 %), содержание висмута в них составило 12.5, 14.9 и 17.9%, железа – 3.0–4.5%.

Нанокompозиты Bi_2O_3 –AG. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3411 (OH), 2898 (CH_3 , $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 1637 (H_2O), 1375, 1220, 1147, 1077 (C–O), 1076 (Bi–O–H), 1044, 891–770 (β -гликозид), 776 (Bi–O), 569 (Bi–O). Найдено, %: C 32.81; H 6.22; Bi 14.90; O 46.20.

Нанокompозиты Fe_2O_3 –AG. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3423 (OH), 2891 (CH_3 , $\text{CH}_2 + \text{CH}$), 1638 (H_2O), 1375, 1200–1000 (C–O), 1077 (Fe–O), 1041 (Fe–O–H), 877–774 (β -гликозид), 571 (Fe–O), 435 (Fe–O). Найдено, %: C 39.71; H 6.12; Fe 4.50; O 49.80.

Элементный состав нанокompозитов определяли методом рентгеновского энергодисперсионного микроанализа при помощи электронного сканирующего микроскопа Hitachi TM 3000 с X-детектором SDD Xflash 4304 и на CHNS-анализаторе Flash 2000 ThermoScientific. ИК спектры получали в диапазоне частот 4000–400 см^{-1} на приборе Bruker VERTEX 70 в таблетках с KBr. Рентгенографическое исследование проводили на дифрактометре D8 ADVANCE (Cu-излучение, зеркало Гёбеля). Для выполнения фазового анализа регистрацию дифрактограмм выполняли в интервале углов 2θ от 14 до 80–90°. При расчетах параметра ячейки использовали пакет программ DIFFRAC^{plus} EVA 13 (2007, DIFFRAC^{plus} BASIC Evaluation Package, EVA 13, Bruker AXS GmbH, Германия), размер ОКР рассчитывали по фундаментальным параметрам, используя пакет программ DIFFRAC^{plus} TOPAS4 (2008, DIFFRAC^{plus}, TOPAS 4, Bruker AXS GmbH, Германия). Микрофотографии наночастиц металлов и арабиногалактана получены на просвечивающем электронном микроскопе Leo 906E с ускоряющим напряжением 80 кВ. Распределение наночастиц по размерам устанавливали статистической обработкой микрофотографий. Пробоподготовку для микроскопии осуществляли путем

нанесения на формваровую пленку разбавленного раствора нанокompозитов.

Молекулярно-массовые характеристики исходного арабиногалактана и синтезированных нанокompозитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе Agilent 1100/1260 с использованием системы хроматографических колонок Ultrahydrogel Linear (Waters, США). Элюентом, подавляющим полиэлектролитные эффекты арабиногалактана, служил 0.1 н. водный раствор нитрата натрия, объемная скорость потока составляла 0.5 мл/мин. Детектирование осуществляли в комплексном режиме, применяя дифференциальный рефрактометр (RID10A, Shimadzu) и спектрофотометрический детектор с диапазоном длин волн 200–600 нм. Для калибровки в качестве полимерных стандартов были использованы узкодисперсные полиэтиленоксиды и пуллуланы PSS (Германия) [33, 34]. Обработка результатов анализа проведена с помощью компьютерной программы Astra (5.3.4.20).

Исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского центра коллективного пользования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Иркутского института химии СО РАН в рамках государственного задания (проект V.46.4.1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lucky S., Soo K., Zhang Y. // Chem. Rev. 2015. Vol. 115. N 4. P. 1990. doi 10.1021/cr5004198
2. Chen G., Qiu H., Prasad P., Chen X. // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 10. P. 5161. doi 10.1021/cr400425h
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2000. Т. 2. 540 с.
4. Özdemir N. // Turk. Pediatri Ars. 2015. Vol. 50. 1. P. 11. doi 10.5152/tpa.2015.2337
5. Qiao R., Yang C., Gao M. // J. Mater. Chem. 2009. Vol. 19. P. 6274. doi 10.1039/B902394A
6. Yamada M., Foot M., Prow T. // WIREs Nanomed. Nanobiotechn. 2015. N 7. P. 428. doi 10.1002/wnan.1322

7. Урусов А.Е., Петракова А.В., Жердев А.В., Дзантиев Б.Б. // Рос. нанотехнол. 2017. Т. 12. № 9–10. С. 3; *Urusov A.E., Petrakova A.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B.* // *Nanotechnologies in Russia*. 2017. N 11–12. P. 471. doi 10.1134/S1995078017050135
8. *Monnereau O., Tortet L., Llewellyn P.L., Vacquier G.* // *Solid State Ionics*. 2003. Vol. 157. N 1. P. 163. doi 10.1016/S0167-2738(02)00204-7
9. *Mallahi M., Shokuhfar A., Vaezi M.R., Esmaeilirad A., Mazinani V.* // *Am. J. Eng. Res.* 2014. Vol. 3. N 4. P. 162.
10. *Zaid H.* // *Austral. J. Basic Appl. Sci.* 2017. Vol. 11. 7. P. 57.
11. *Pan C., Li X., Wang F., Wang L.* // *Ceram. Int.* 2008. Vol. 34. 2. P. 439. doi 10.1016/j.ceramint.2006.10.009
12. *Гервальд А.Ю., Грицкова И.А., Прокопов Н.И.* // Усп. хим. 2010. Т. 79. № 3. С. 249. *Gervald A.Yu., Gritskova I.A., Prokopov N.I.* // *Russ. Chem. Rev.* 2010. Vol. 79. N 3. P. 219. doi 10.1070/RC2010v079n03ABEN004068
13. *Laurent S., Forge D., Port M., Roch A., Robic C., Vander Elst L., Muller R.N.* // *Chem. Rev.* 2008. Vol. 108. N 6. P. 2064. doi 10.1021/cr068445e
14. *Брусенцов Н.А., Байбуртский Ф.С., Тарасов В.В., Комиссарова Л.Х., Филиппов В.И.* // Хим-фарм. ж. 2002. Т. 36. № 4. С. 32; *Brusentsov N.A., Baiburtskii F.S., Tarasov V.V., Komissarova L.Kh., Filippov V.I.* // *Pharm. Chem. J.* 2002. Vol. 36. N 4. P. 32. doi 10.1023/A:1019888706350
15. *Литманович О.Е.* // Высокомолекул. соед. 2008. Т. 50. № 7. С. 1370; *Litmanovich O.E.* // *Polymer Sci. (C)*. 2008. Vol. 50. N 1. P. 63. doi 10.1134/S1811238208010049
16. *Джумадилов Т.К., Торебеков О.Т., Бектуров Е.А.* // Хим. ж. Казахстана. 2010. № 2. С. 168.
17. *Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В.* // Усп. хим. 2011. Т. 80. № 7. С. 635; *Olenin A.Yu., Lisichkin G.V.* // *Russ. Chem. Rev.* 2011. Vol. 80. N 7. P. 605. doi 10.1070/RC2011v-080n07ABEN004201
18. *Zheng Y., Monty J., Linhardt R.* // *Carbohydr. Res.* 2015. Vol. 405. P. 23. doi 10.1016/j.carres.2014.07.016
19. *Wang C., Gao X., Chen Z., Chen Y. and Chen H.* // *Polymers*. 2017. N 9. P. 689. doi 10.3390/polym9120689
20. *Сухов Б.Г., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Пройдакова О.А., Тьков А.В., Медведева С.А., Трофимов Б.А.* // ЖСХ. 2007. Т. 48. № 5. С. 579; *Sukhov B.G., Aleksandrova G.P., Grishchenko L.A., Feoktistova L.P., Sapozhnikov A.N., Proidakova O.A., Tkov A.V., Medvedeva S.A., Trofimov B.A.* // *J. Struct. Chem.* 2007. Vol. 48. N 5. P. 922. doi 10.1007/s10947-007-0136-3
21. *Медведева С.А., Александрова Г.П.* Синтез и модификация полимеров. М.: Химия, 2003. С. 328.
22. *Дубровина В.И., Витязева С.А., Коновалова Ж.А., Юрьева О.В., Старовойтова Т.П., Войткова В.В., Александрова Г.П., Половинкина В.С.* Иммуномодулирующее действие металлосодержащих наноконструкций. Иркутск: Мегалит, 2017. С. 20.
23. *Simson B.W., Cote W.A., Timell T.E.* // *Svensk papperstidn.* 1968. Bd 71. 19. S. 699.
24. *Chandrasekaran R., Janaswamy S.* // *Carbohydr. Res.* 2002. 337 P. 2211. doi 10.1016/S0008-6215(02)00223-9
25. *Dror Y., Cohen Y., Yerushalmi-Rozen R.* // *J. Polym. Sci. (B)*. 2006. Vol. 44. P. 3265. doi 10.1002/polb.20970
26. *Sanchez C., Schmitt C., Kolodziejczyk E., Lapp A., Gaillard C., and Renard D.* // *Biophys J.* 2008. Vol. 54. N 2. P. 629. doi 10.1529/biophysj.107.109124
27. *Gasilova E.R., Toropova A.A., Bushin S.V., Khripunov A.K., Grischenko L.A., Aleksandrova G.P.* // *J. Phys. Chem. (B)*. 2010. Vol. 114. N 12. P. 4204. doi 10.1021/jp100018q
28. *Медведева С.А., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Тюкавкина Н.А.* // ЖОХ. 2002. № 9. С. 1569; *Medvedeva S.A., Aleksandrova G.P., Grishchenko L.A., Tjukavkina N.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2002. Vol. 72. N 9. P. 1480. doi 10.1023/A:1021654702739
29. *Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Borisov S.A., Zhukova N.A., Dushkin A.V., Chistyachenko Yu.S., Polyakov N.E.* // *Curr. Drug Deliv.* 2016. 13. N 4. P. 582. doi 10.2174/1567201812666150605104944
30. *LeRoy E.* // *J. Less Common Met.* 1989. Vol. 156. N 1–2. P. 123. doi 10.1016/0022-5088(89)90412-8
31. *Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А.* // ЖПХ. 2002. 75. № 12. С. 1951; *Feoktistova L.P., Sapozhnikov A.N., Aleksandrova G.P., Medvedeva S.A., Grishchenko L.A.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2002. Vol. 75. N 12. P. 1911. doi 10.1023/A:1023318927452
32. *Ивановская М.И., Толстик А.И., Котиков Д.А., Паньков В.В.* // ЖФХ. 2009. Т. 83. № 12. С. 2283; *Ivanovskaya M.I., Tolstik A.I., Kotsikau D.A., Pan'kov V.V.* // *Russ. J. Phys. Chem. (A)*. 2009. Vol. 83. N 12. P. 2081. doi 10.1134/S0036024409120140
33. *Roumanille P., Vaco-Carles O.V., Bonningue C., Gougeon M., Duployer B., Monfraix P., Trong H. L., Tailhades P.* // *Inorg. Chem.* 2017. Vol. 56. N 169. P. 5486. doi 10.1021/acs.inorgchem.7b00608
34. *Boymirzaev A.S., Shomurotov Sh., Turaev A.S.* // Хим. раст. сырья. 2013. № 2. С. 51. doi 10.14258/jcrpm.1302051
35. *Boymirzaev A.S., Turaev A.S.* // *Chin. Med.* 2010. N 1. P. 28. doi 10.4236/cm.2010.11005
36. *Александрова Г.П., Боймирзаев А.С., Лесничая М.В., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А.* // ЖОХ. 2015. Т. 85. С. 317; *Aleksandrova G.P., Lesnichaya M.V., Sukhov B.G., Trofimov B.A., Boymirzaev A.S.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 2. P. 488. doi 10.1134/S107036321502022X
37. *Gasilova E.R., Aleksandrova G.P.* // *J. Phys. Chem. (C)*. 2011. Vol. 115. N 50. P. 24627. doi 10.1021/jp208680j

Nanobiocomposites of Pharmacophoric Iron and Bismuth Oxides with Arabinogalactane Matrix

G. P. Aleksandrova^{a,*}, A. N. Sapozhnikov^b, A. S. Boymirzaev^c, B. G. Sukhov^a,
and B. A. Trofimov^a

^a A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, 664033 Russia

^b A.P. Vinogradov Irkutsk Institute of Geochemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, 664033 Russia

^c Namangan Institute of Engineering and Technology, Namangan, 160115 Uzbekistan
*e-mail: alexa@irioch.irk.ru

Received October 4, 2019; revised October 24, 2019; accepted October 31, 2019

Water-soluble nanocomposites with narrowly dispersed nanoparticles of pharmacophore bismuth and iron oxides were created. It was shown that the biopolymer matrix of the arabinogalactan polysaccharide exhibits strong stabilizing properties with respect to transition metal oxides. Using transmission electron microscopy, it was determined that spherical metal oxide nanoparticles have dimensions of 4.5–6.7 nm. By the method of exclusion liquid chromatography, it was established that a change in the molecular mass characteristics of arabinogalactan occurs due to the combined processes of self-organization of nanocomposites and alkaline destruction.

Keywords: nanocomposites, bismuth, iron, arabinogalactan