



МОСКОВСКИЙ АВИАЦИОННЫЙ ИНСТИТУТ
(НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА МЕДЬ- И СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ ПЕКТИНА И ХИТОЗАНА

Выполнила: магистрант Л.С. Кулябко

Научный руководитель: д.х.н. К.А. Кыдралиева

кафедра 912Б



Факультет №9 МАИ
«ПРИКЛАДНАЯ МЕХАНИКА»

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА: ПОЛУЧЕНИЕ НАНОКОМПОЗИТА НА ОСНОВЕ Cu^0 И ХИТОЗАНА

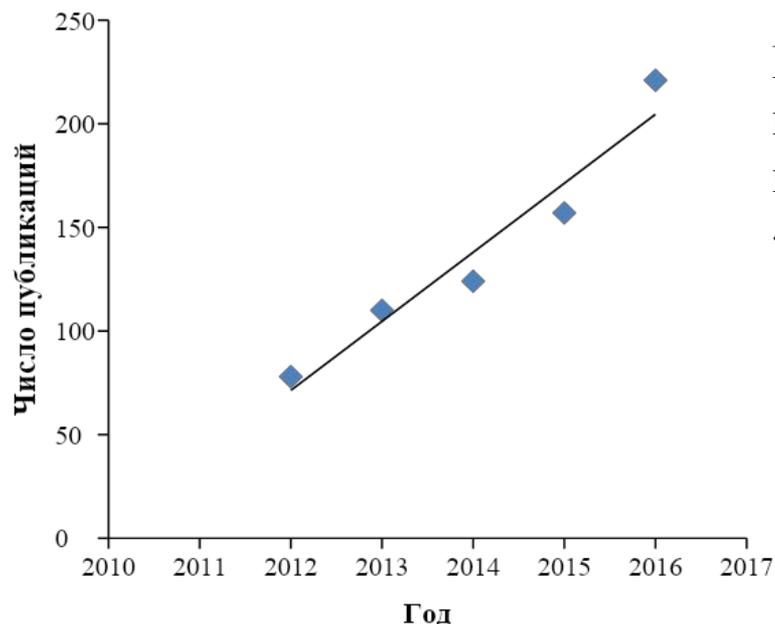


Рис. 1. Библиометрический анализ периодической литературы по методам получения и применения нанокompозитов меди и пектина в биомедицине

В период с 2012 по 2016 годы число публикаций научных статей из России по теме работы составляет 1%.

Источник: реферативная база научных публикаций «ScienceDirect.com». Поиск вели по сочетанию ключевых слов: «copper», «nano», «chitosan», «medicine».

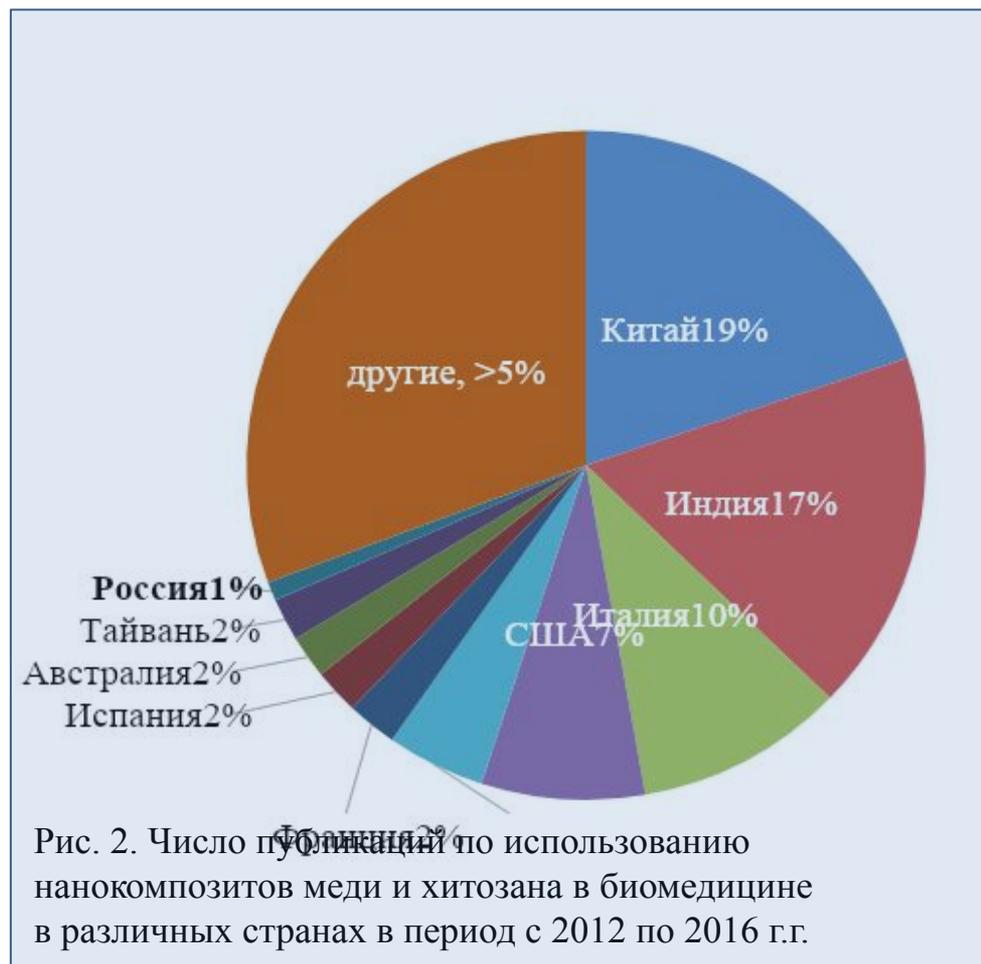


Рис. 2. Число публикаций по использованию нанокompозитов меди и хитозана в биомедицине в различных странах в период с 2012 по 2016 г.г.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ТЕМЫ

- ✓ Недостатки существующих методов синтеза – сложность масштабирования технологии получения композитов **для биомедицинского применения** и использование полимеров **различного генезиса**.
- ✓ Оптимизация методов получения нанокompозитов с воспроизводимыми структурой и свойствами с целью отработки **технологических режимов получения биосовместимых препаратов**.
- ✓ Настоящее исследование является **частью комплексной работы** по созданию базы данных биопрепаратов на основе нанокompозитов, обладающих высоким терапевтическим потенциалом (Юрищева, 2013; Захарова, 2014).

ЦЕЛЬ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

4

Выявление особенностей синтеза наночастиц Cu^0 и Ag^0 в полимерных матрицах с использованием различных восстановителей

ЗАДАЧИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Литературный обзор периодической литературы по методам синтеза нанокомпозитов за 2012-2016 г.г.
2. Выбор оптимального способа синтеза наночастиц Cu^0/Ag^0 на воздухе варьированием условий реакции, природы восстановителя и стабилизатора;
3. Исследование физико-химических свойств полученных бионанокомпозитов по показателям: фазовый состав и выход наночастиц;
4. Сравнительный анализ способов синтеза наночастиц Cu^0/Ag^0 .

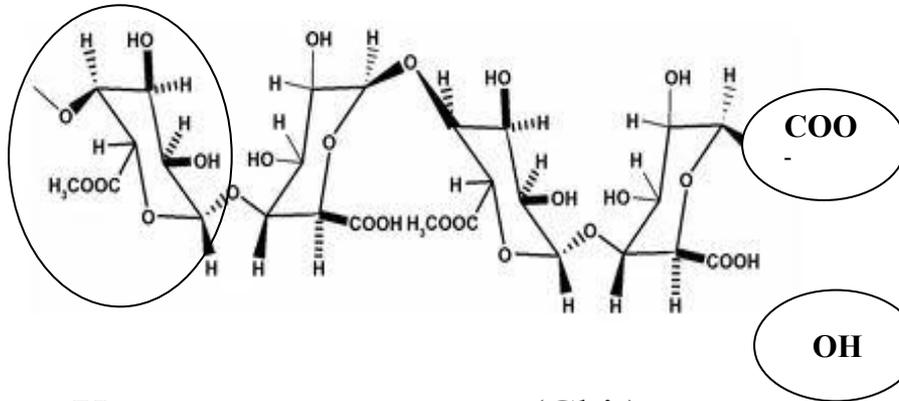
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦОВ

Метод исследования	Назначение метода исследования	Спецификация прибора	Место проведения
Рентгенофазовый анализ (РФА)	- исследование фазовой структуры - определение размера частиц	Дифрактометр Philips X-pert, Cu-K_α	ИПХФ РАН
Ультразвуковая спектрометрия	- определение гидродинамического радиуса частиц	Ультразвуковой спектрометр на DT-1201, Quantachrome	МАИ
Инфракрасная спектроскопия	- исследования механизма стабилизации наночастиц	Инфракрасный спектрометр FSM1201	ИХХТ НАН КР
Спектрофотометрия в УФ и видимой областях	- определение оптической плотности	Спектрофотометр СФ-26	«Биохиммаш»

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

- ✓ Предложены способы получения устойчивых монофазных наносистем Cu^0 и Ag^0 в хитозановой и пектиновой матрицах **в среде воздуха**;
- ✓ Выявлены **особенности** синтеза наночастиц Cu^0 и Ag^0 восстановлением Cu^{2+} и Ag^+ глюкозой в матрице хитозана, связанные со снижением Red-Ox потенциала восстановителя за счет образования комплекса глюкоза-хитозан.

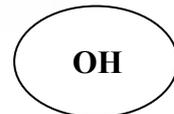
Пектин – анионный (Pec)



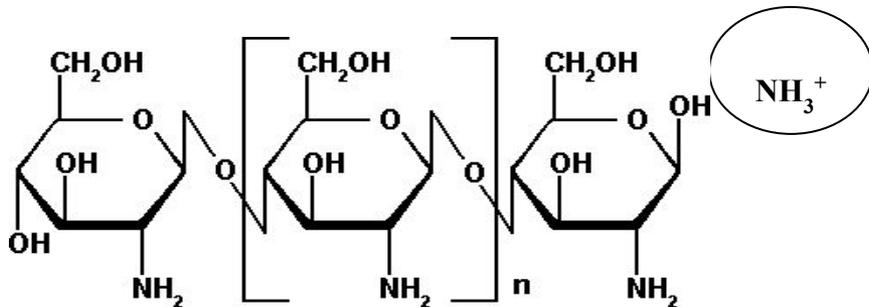
Ag, Cu

- собственные физиологические свойства
- разная способность восстанавливаться до металлов

ВОССТАНОВИТЕЛИ: гидразин, дигидрокверцетин, аскорбиновая кислота, глюкоза



Хитозан – катионный (Chit)



- высокая комплексообразующая способность;
- большая сорбционная емкость;
- **нетоксичны**, биоразлагаемы, гибкая структура;
- большие объемы и низкая стоимость сырья
- собственные физиологические свойства

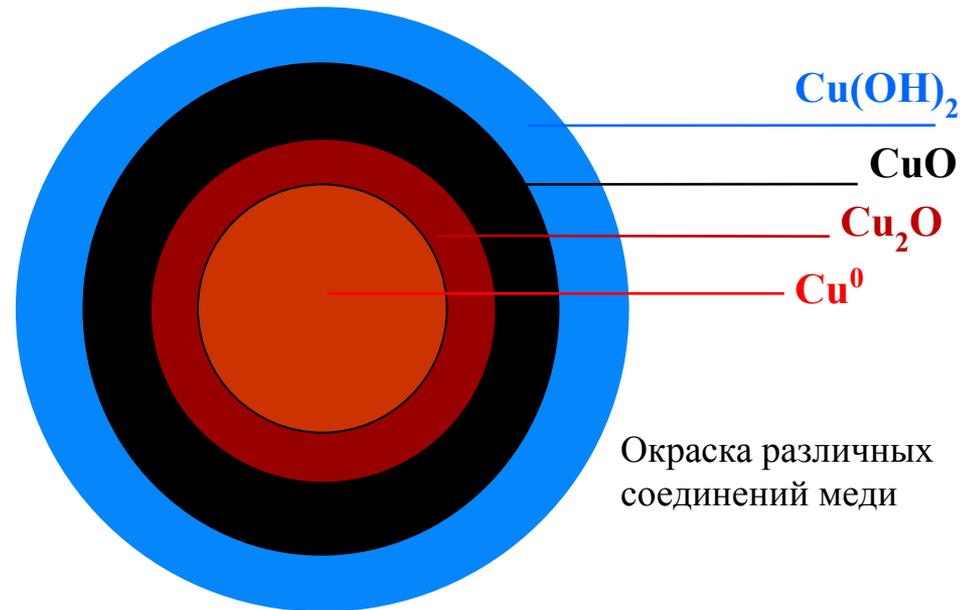
Pec-пектин, Chit-хитозан

Наночастицы металла:	Полимер:
<ul style="list-style-type: none"> - обеспечивают развитую поверхность материала - собственная физиологическая активность 	<ul style="list-style-type: none"> - повышает сорбционные свойства композита; - способствует стабилизации наночастиц; - физиологическая активность

Полифункциональные композиционные материалы

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИНТЕЗ МЕТАЛЛОПОЛИМЕРНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ : обзор литературы

- ✓ Природа восстановителя
- ✓ Порядок смешения компонентов
- ✓ Условия реакции
 - рН
 - температура
 - скорость перемешивания
 - среда (инертная, на воздухе)
- ✓ Природа стабилизатора
- ✓ Соотношение компонентов
- ✓ Очистка продукта



Наименование образца	Соотношение металл:полимер X :Y, г	Восстановитель, Red
xCu-Red-yPec	1:0,01;0,02;0,04; 0,06;0,08	Hyd, Glu, Asc
xCu- Red -yPec	1:0,06;0,08;0,2	Glu, Asc
xCu-Red-yChit	1:0,1	Glu, Asc
xCu- Red -yChit	1:0,1	Glu, Asc
xAg-Red-yPec	1:37,5	Qr, Asc-Qr, Glu
xAg-Red-yChit	1:37,5	Qr, Asc, Glu

Список образцов, восстановителей и соотношения исходных реагентов

Рес-пектин, Chit-хитозан, Red – восстановитель, Hyd-гидразин, Glu-глюкоза, Asc-аскорбиновая кислота, Qr-кверцетин

Варьируемые параметры:

1. Порядок смешения компонентов: восстановление связанных и свободных Cu^{2+})
2. Очистка препарата (удаление балластных веществ)

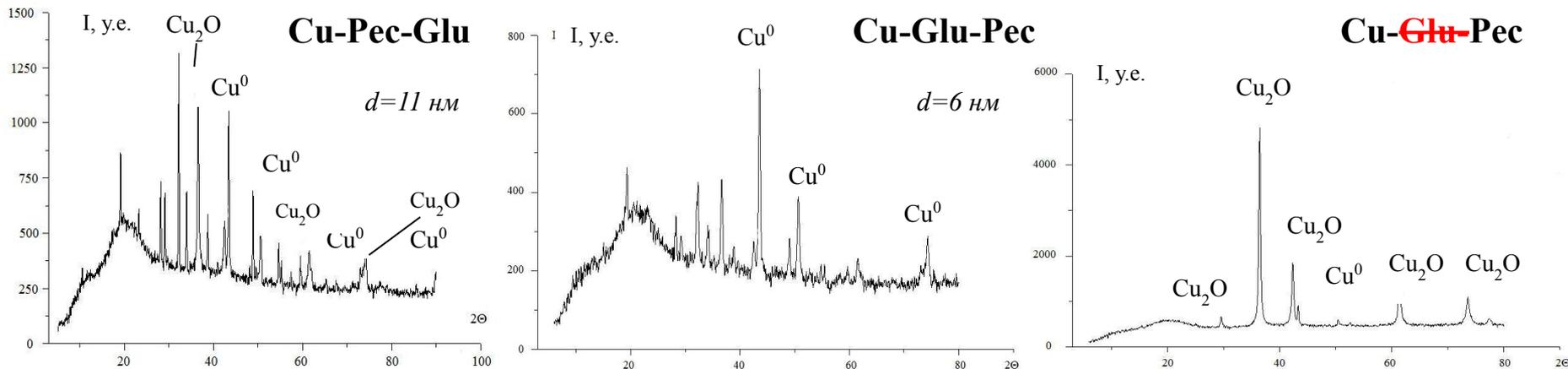


Рис. 3. Дифрактограммы образцов композитов, полученных в среде глюкозы (ДРОН-УМ-2, $\text{Cu}(\text{K}_\alpha)$, $1^\circ/\text{мин}$)

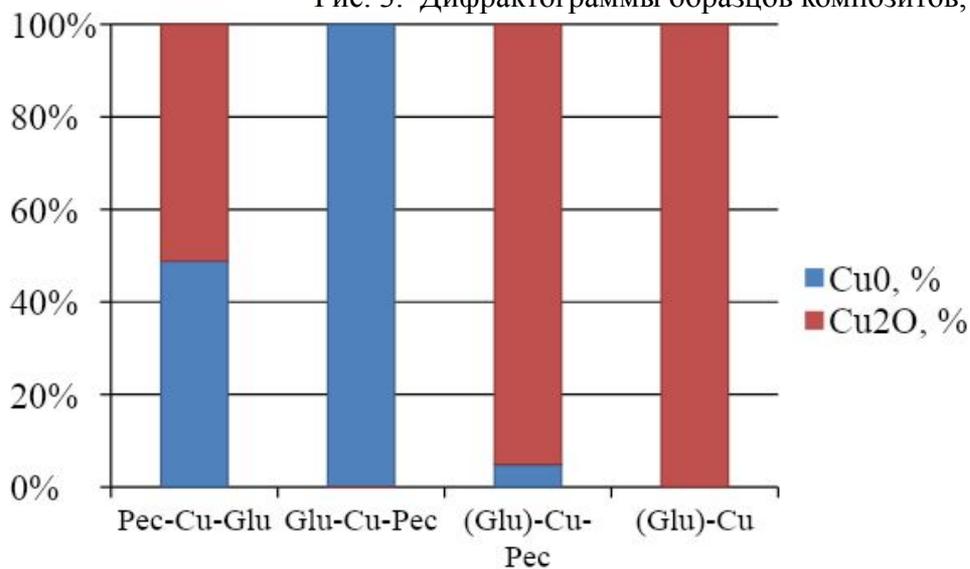


Рис. 4. Содержание Cu^0 и Cu_2O в образцах

В образцах без последующего отмывания Glu содержание Cu^0 выше.

При выведения глюкозы из среды реакции дистиллированной водой наночастицы Cu^0 окисляются до Cu_2O кислородом воздуха и недегазированной воды.

Оптимальным для восстановления Cu^0 является метод, при котором суспензию не промывают от восстановителя.

ГИДРОДИНАМИЧЕСКИЙ РАЗМЕР НАНОЧАСТИЦ, ВОССТАНОВЛЕННЫХ В СРЕДЕ ГЛЮКОЗЫ

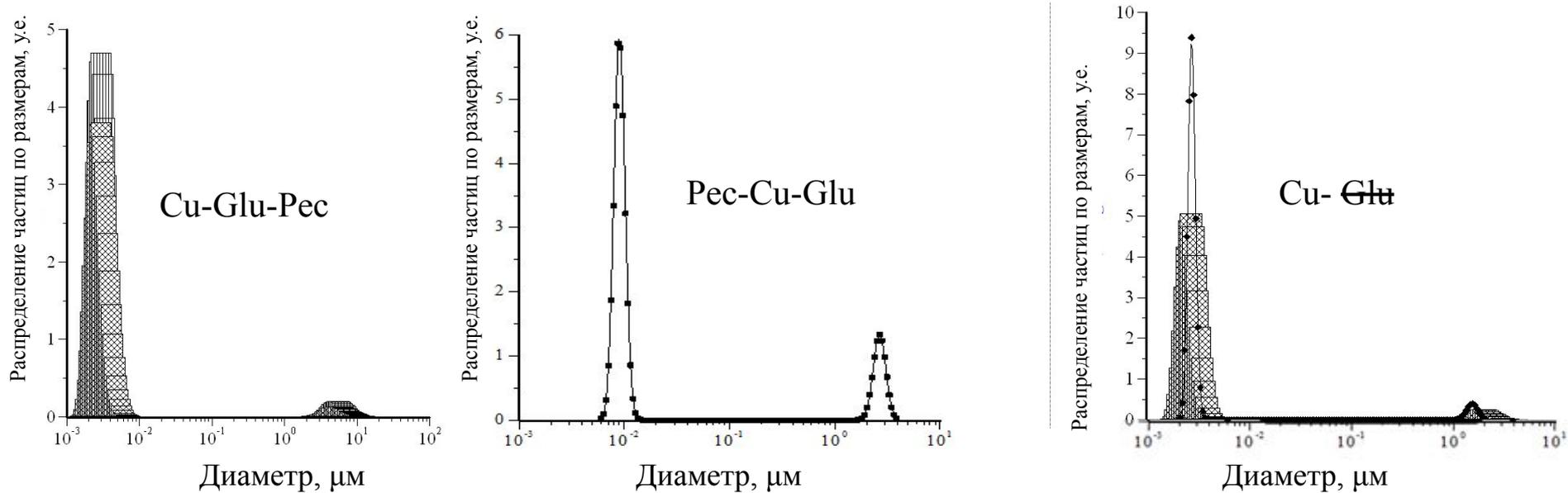


Рис. 5. Ультразвуковая спектрометрия образцов (DT-1201, Dispersion Technology)

Гидродинамический размер наночастиц изменяется при:

- 1) **введении Рес в среду реакции**, приводящее к увеличению размера частиц вследствие набухания Рес;
- 2) **порядка введения Рес/Glu** в среду реакции;
- 3) **присутствия восстановителя**.

Образец	Размер частиц (УЗС), нм
Рес-Cu-Glu	546,7
Cu-Glu	171,2
Cu-Glu-Pec	290,1

Полученные методом УЗС результаты по размерам частиц коррелируют с данными РФА.

УФ И ВИДИМЫЕ СПЕКТРЫ НАНОЧАСТИЦ, ВОССТАНОВЛЕННЫХ В СРЕДЕ ГЛЮКОЗЫ

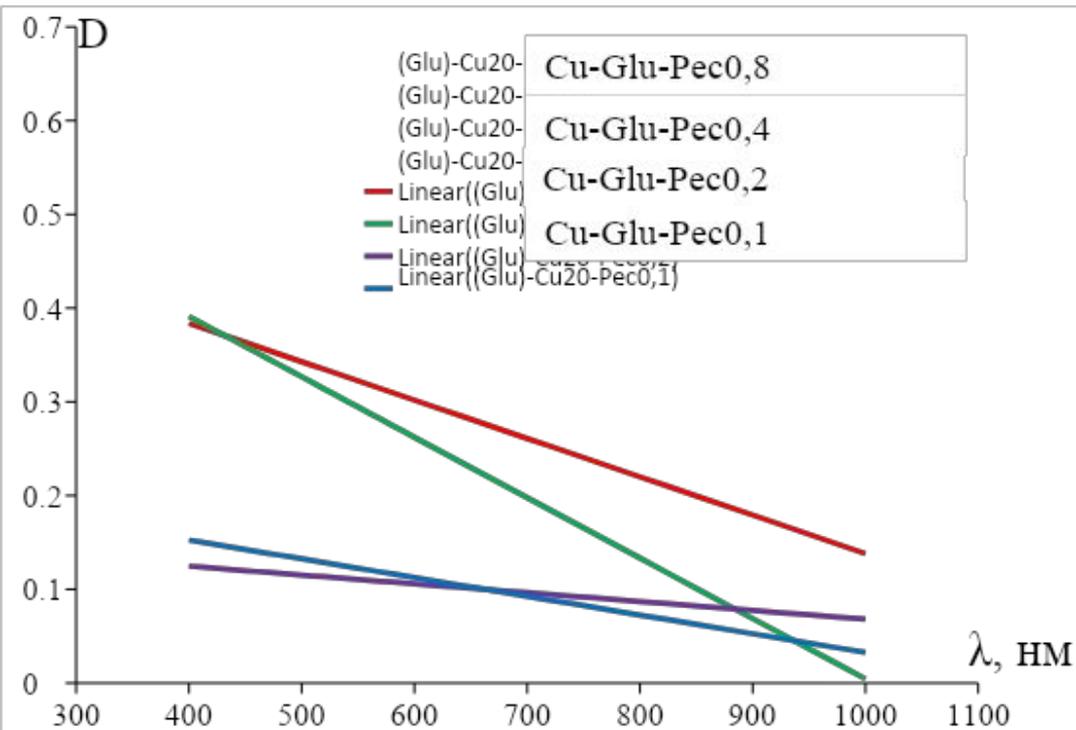


Рис. 6. Оптическая плотность суспензий образцов полученных нанокomпозитов

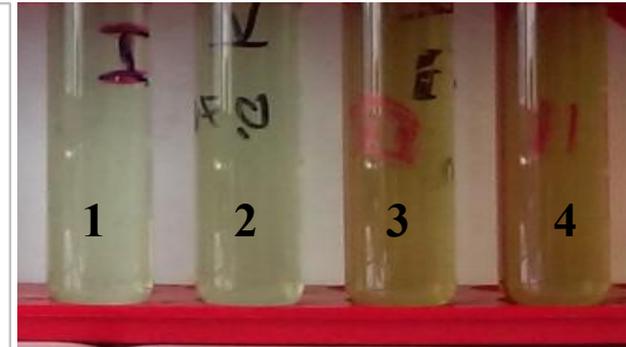


Рис. 17. Суспензия образцов

1. Cu-Glu-Pec0,1
2. Cu-Glu-Pec0,2
3. Cu-Glu-Pec0,4
4. Cu-Glu-Pec0,8

Наличие плазмонного резонанса в области 700 нм указывает на наличие наночастиц Cu^0 в суспензии (Pileni, 1993; Егорова, 2001).

Интенсивность поглощения в области резонанса коррелирует с увеличением содержания Pec. Увеличение D указывает на увеличение выхода Cu^0 .

Варьирование параметров:

- Природа восстановителя
- Порядок введения компонентов

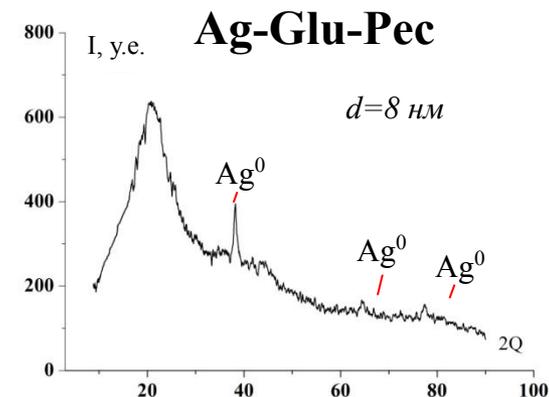
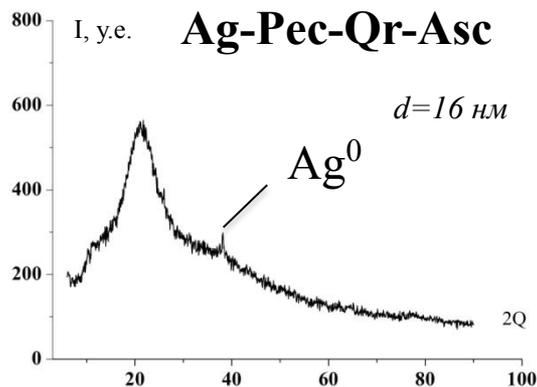
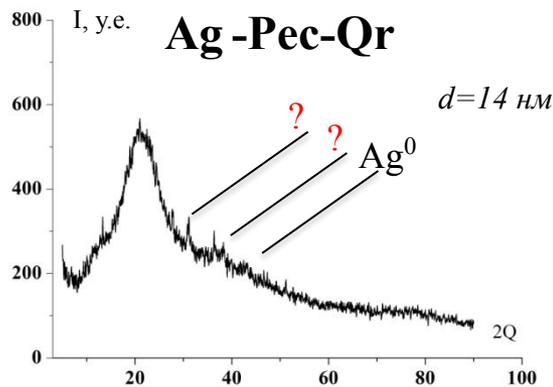
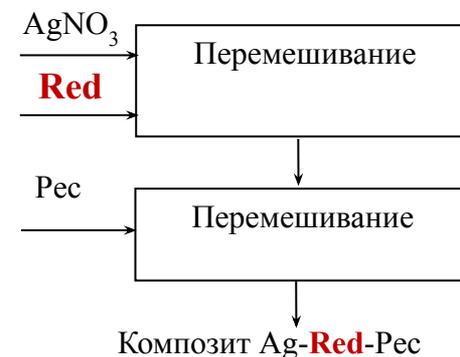
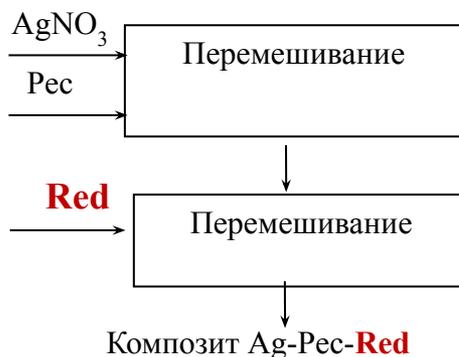


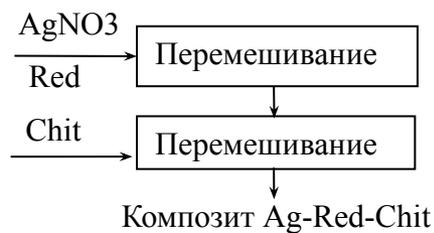
Рис. 7 Дифрактограммы композитов

Неполное восстановление:
Присутствуют
неидентифицированные пики.

Неполное
восстановление

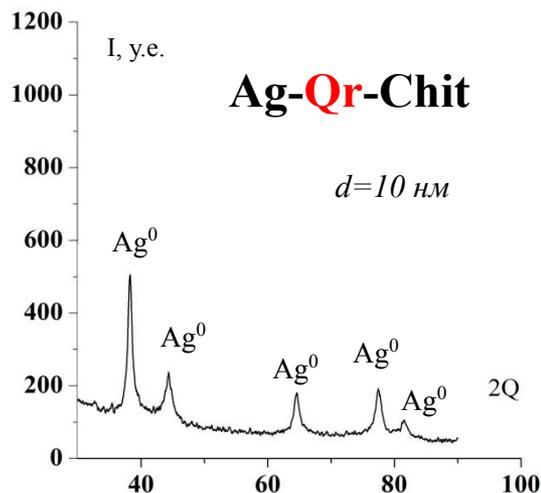
Полное восстановление

По данным РФА наиболее эффективное восстановление Ag^+ происходит в среде глюкозы.

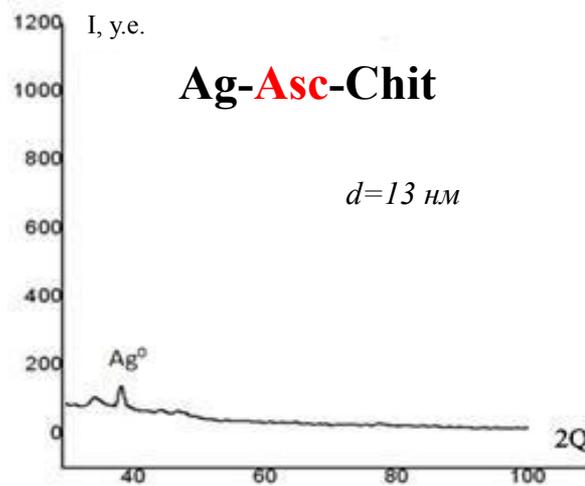


Варьируется:
- Восстановитель Red

Кверцетин



Аскорбиновая кислота, 45 °С



Глюкоза

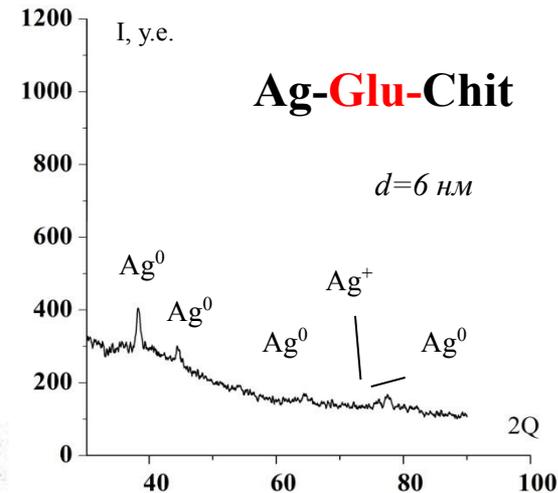


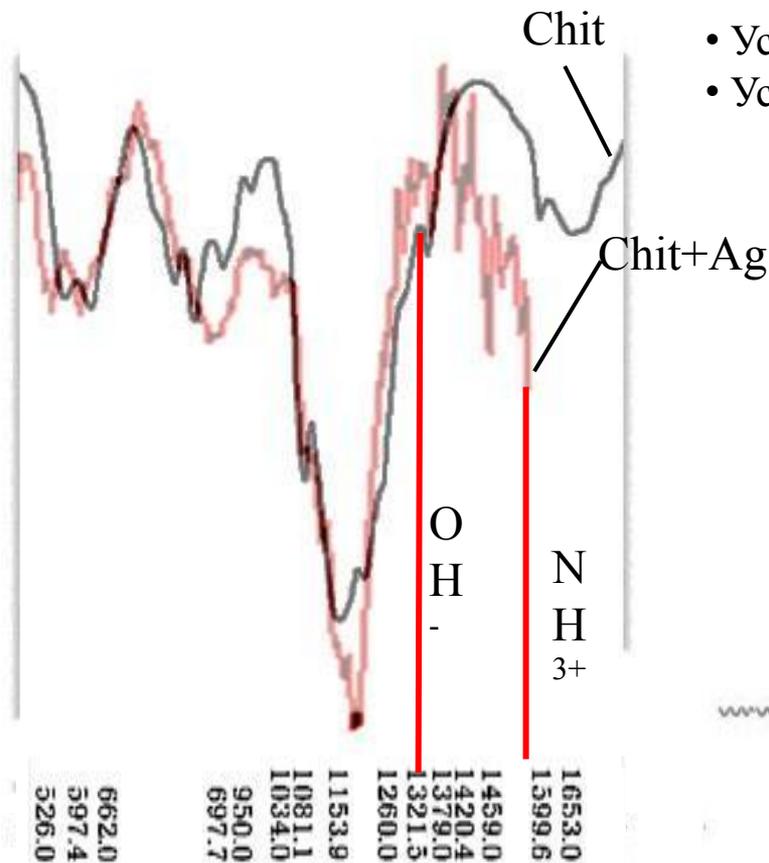
Рис.8 Дифрактограммы композитов

Полное восстановление

Неполное восстановление

Неполное восстановление.
Присутствуют неидентифицированные пики

По данным РФА наиболее высокий выход наночастиц и образование монофазной системы наблюдается в случае восстановления кверцетином.



- Усиление полосы при 1599 см⁻¹ (NH₃⁺ - группа)
- Усиление полосы при 1322 см⁻¹ (OH⁻ - группа)

Стабилизация Ag⁰ хитозаном обусловлена образованием хелатных комплексов «полимер-частица» за счет NH₃⁺ - и OH⁻ - групп.

Рис.9 ИК-спектр образцов Chit и Ag-Chit

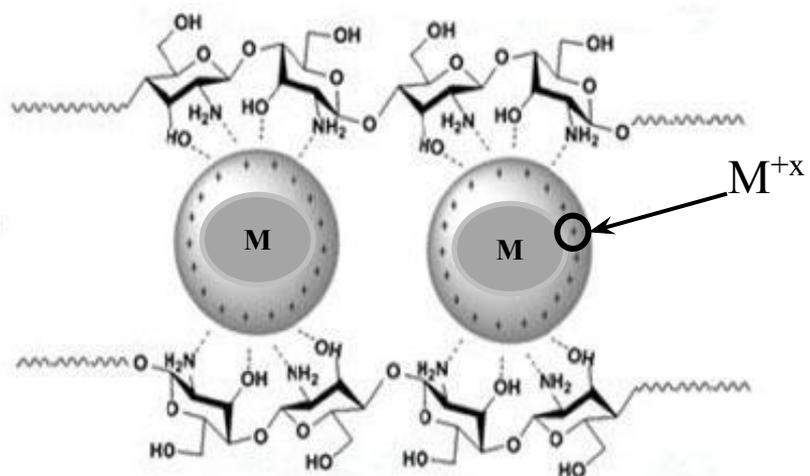


Рис.26 Вероятная схема стабилизации НЧ металла хитозаном
(Li et al. *Biomacromolecules* 2007, 8(2) 464-468)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНТЕЗА ПО ВОССТАНОВИТЕЛЯМ 15

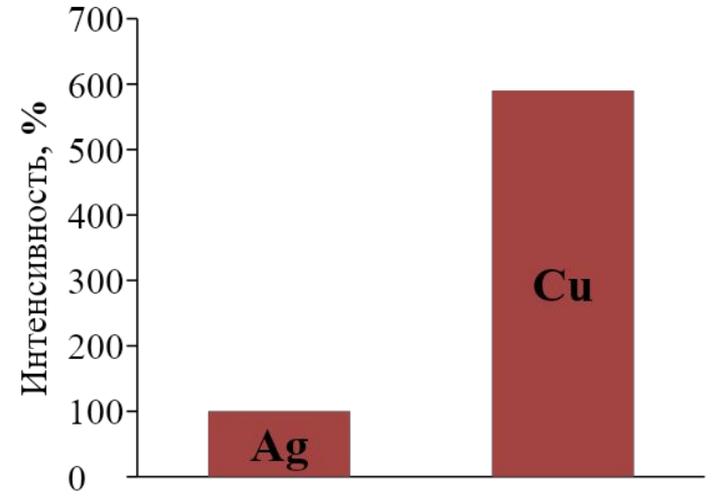
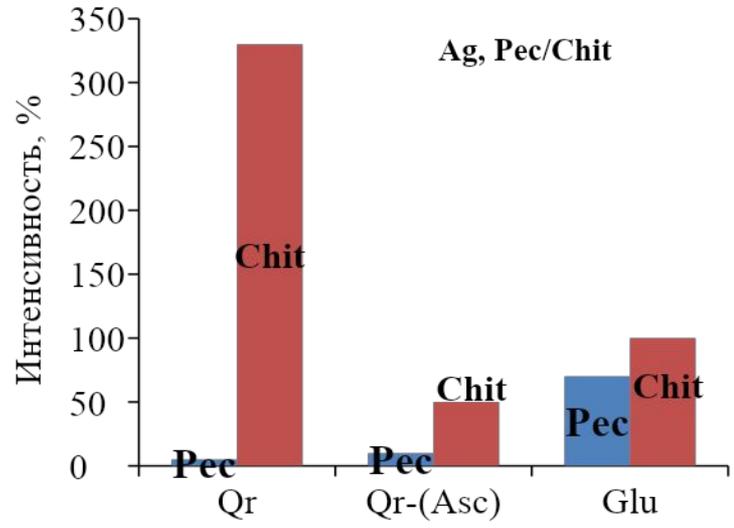
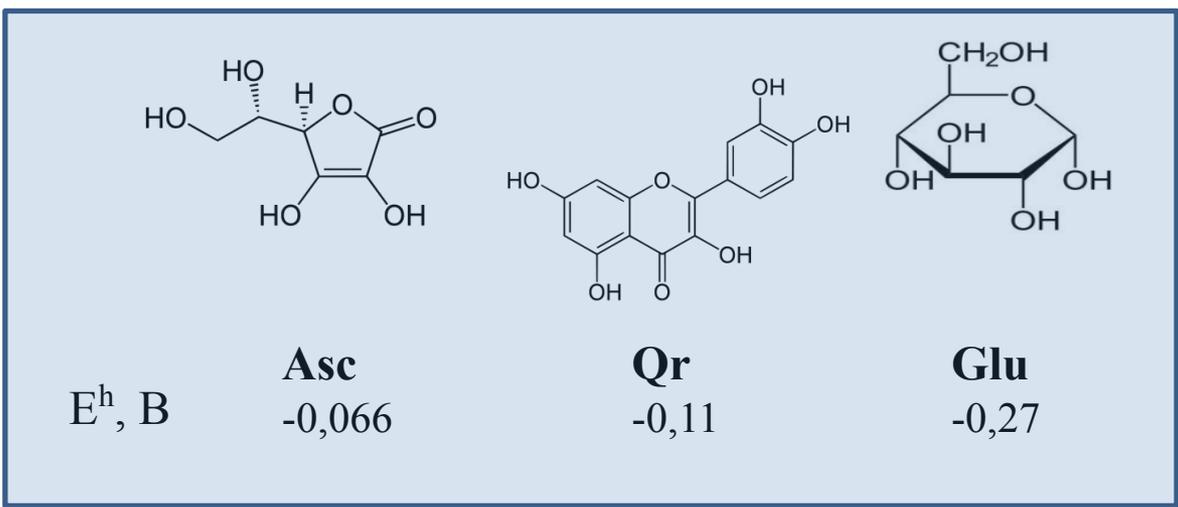


Рис.10 Интенсивность пиков РФА по I=100% нанокomпозитов для разных систем



(Kanatt et al. Chitosan glucose complex. Food Chemistry, 2008, 106 (2): 521-528)

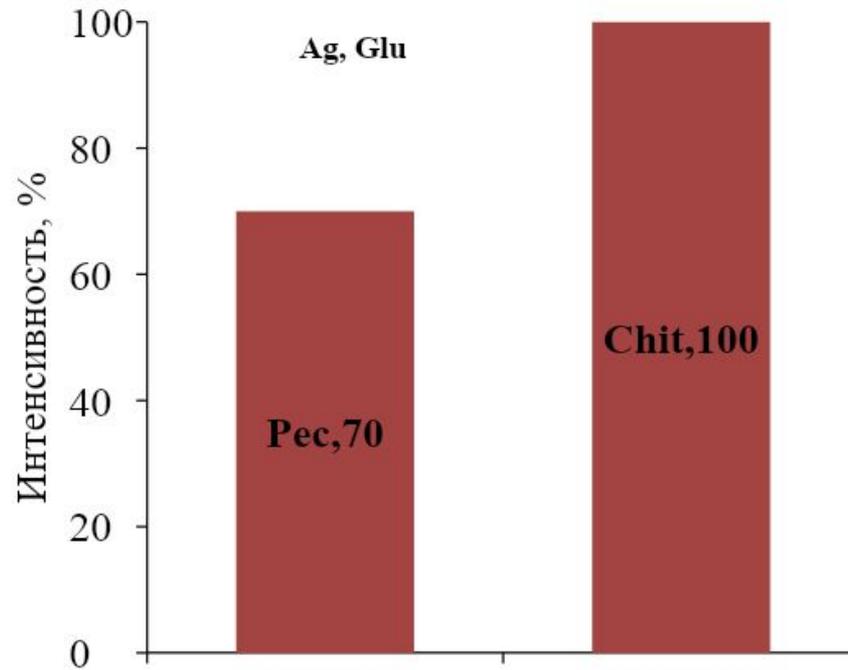
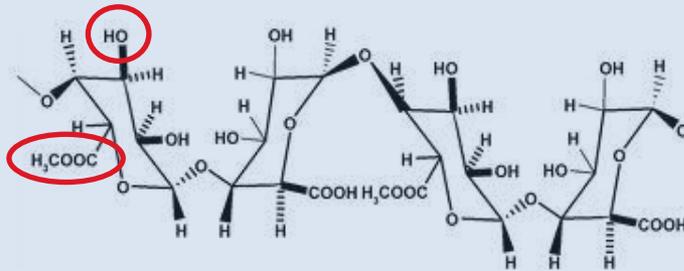
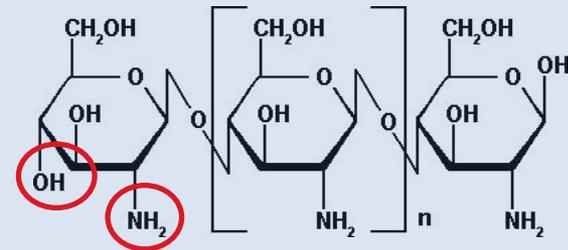


Рис. 11 Интенсивность пиков РФА по I=100% нанокompозитов, полученных в среде различных полимеров



Хелатные группы: -ОН, -СООН

$$\Delta E_{\text{Me-COO}} = 149 \text{ кДж/моль}^*$$



Хелатные группы: -ОН, -NH₃⁺

$$\Delta E_{\text{Me-NH}_3^+} = 237 \text{ кДж/моль}$$

Оценка факторов, влияющих на условия синтеза нанокomпозитов металлов

Полимер	Ag ⁺	Cu ²⁺	Примечание
Рес	Glu	Asc	Требуется удаление балластных веществ
		Glu	
Chit	Qr	Asc	Требуется удаление балластных веществ
		Glu	

ФОТОГРАФИИ ПЛЁНОК

Условия получения пленок в сушильном шкафу:

✓ Время - 24 часа, температура - 60 °С



Фотографии жидкого образца Ag-Qr-Chit и в виде пленки

Хитозан выполняет функцию внутреннего пластификатора, встраиваясь в структуру и облегчая подвижность сегментов композита.

1. Проведенный литературный обзор по методам синтеза **бионанокompозитов** на основе Ag^0 и Cu^0 в среде хитозана и пектина по реферативной базе данных www.sciencedirect.com за период с 2012 по 2016 г.г. указывает на возрастающий интерес к данным объектам.
2. Показано, что **при варьировании порядка введения компонентов** образование монофазы и наиболее высокий выход наночастиц Ag^0 и Cu^0 происходит при **предварительном восстановлении ионов металла** и последующей стабилизации образующихся наночастиц полимером.
3. Показано, что при синтезе наночастиц металлов восстановлением Asc требуется **очистка конечных продуктов** от побочных компонентов, включающих не восстановленные ионы металлов.
4. Установлено, что **комплексообразующая способность хитозана в отличие от пектина** изменяет Red-Ox потенциал восстановителей. Так, для системы с Ag^+ образование монофазы (полное восстановление) и наиболее высокий выход наночастиц изменяется в ряду $\text{Asc} > \text{Qr} > \text{Glu}$, средний размер наночастиц составляет ~ 6 , ~ 10 и ~ 13 нм соответственно.
5. Сравнительная оценка активности Cu^{2+} и Ag^+ в Red-Ox реакциях для **всех систем** полностью **согласуется с электрохимическим рядом** активности металлов, в котором металлы расположены в порядке увеличения их стандартных электрохимических потенциалов φ , +0,34 и +0,8 В соответственно.

Автор выражает искреннюю благодарность:

- сотрудникам отдела биотехнологии Института прикладной биохимии и машиностроения Горбуновой Н.В. и лично начальнику отдела, к.т.н. Муратову В.С., любезно предоставившим базу для проведения синтеза и обеспечившим научно-техническое сопровождение исследований;
- зав. лабораторией металлополимеров Института проблем химической физики РАН д.х.н. Джардималиевой Г.И., оказавшей помощь в организации РФА анализа и синтеза композитов в среде гидразина.
- доценту кафедры 901, к.т.н. Юрищевой А.А. за ультразвуковые исследования образцов.

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА: ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ и ДЕТОКСИЦИРУЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ КОМПОЗИТОВ

Установлено противоопухолевое действие Fe_3O_4 -Pec в тестах на модельных штаммах опухолей W256, снижение размера опухоли до 90 %, увеличение продолжительности жизни животных до 60%.

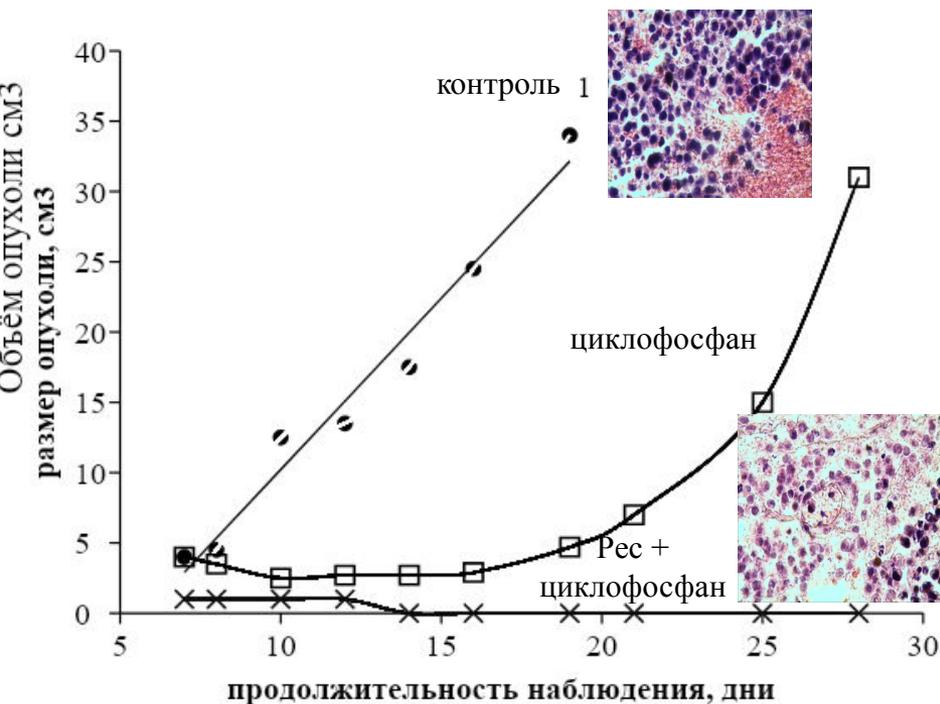


Рис. 1. Кинетика роста опухоли Уокера W256, поля некроза и опухолевые клетки, их апоптоз под действием пектина и циклофосфана

Продемонстрирована детоксицирующая способность наноконкомпозитов в экспериментах по сорбции токсических (патогенных) компонентов лимфы, снижение до 50% концентрации компонентов.

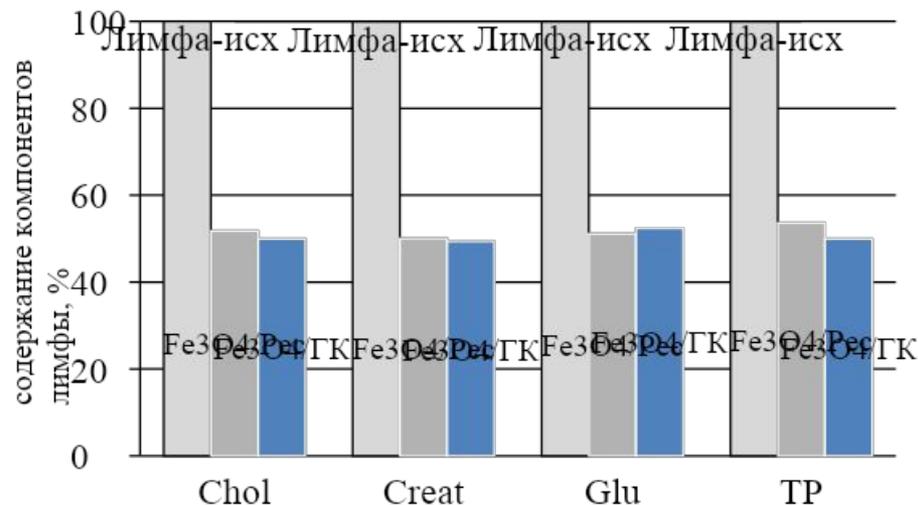
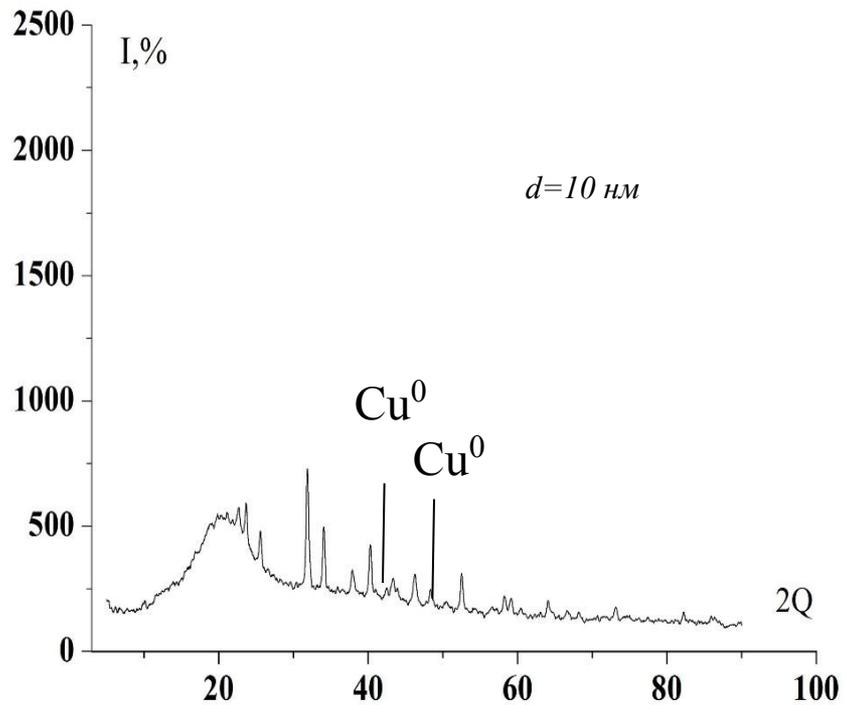
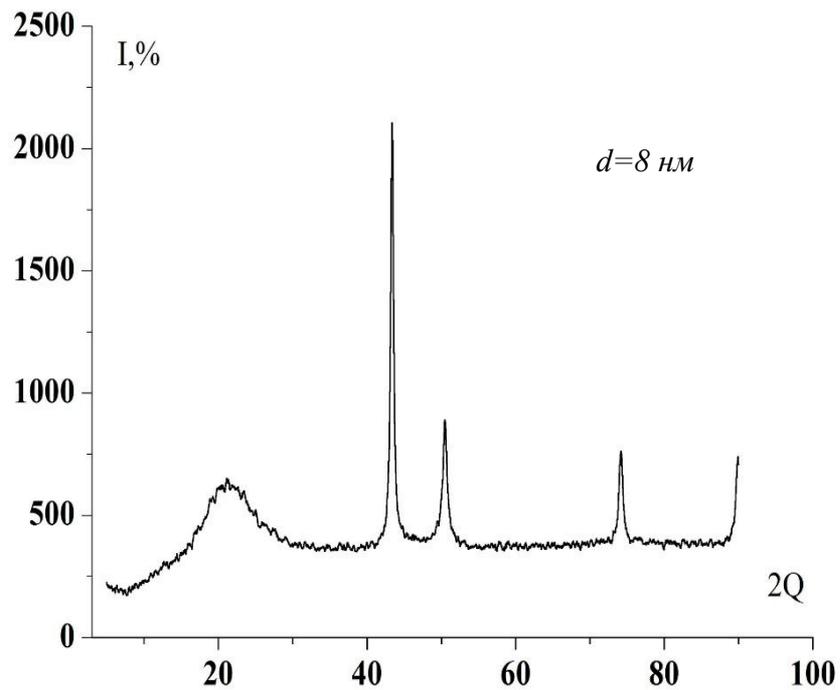


Рис. 2. Снижение содержания токсических компонентов лимфы с использованием $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГК}$ и $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Pec}$ (Выполнено в 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого)



Cu-Glu-Chit



Cu-Asc-Chit