

14.01

Бинарные наносистемы на основе амфифильных молекулярных щеток, загруженных фотосенсибилизатором Радахлорином или наночастицами селена

© С.В. Валуева,¹ Т.Е. Суханова,^{2,¶} М.Э. Вылегжанина,¹ Т.К. Мелешко¹

¹ Институт высокомолекулярных соединений РАН,
199004 Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт синтетического каучука им. акад. С.В. Лебедева,
198035 Санкт-Петербург, Россия

¶ e-mail: tat_sukhanova@bk.ru

Поступило в Редакцию 15 января 2020 г.

В окончательной редакции 15 января 2020 г.

Принято к публикации 17 февраля 2020 г.

Методами атомно-силовой микроскопии, УФ-спектроскопии и динамического/статического светорассеяния изучены морфология, оптические и молекулярно-конформационные характеристики амфифильных молекулярных щеток с полиимидной основной цепью и боковыми цепями полиметакриловой кислоты, загруженных фотосенсибилизатором второго поколения Радахлорином[®] или наночастицами биогенного элемента — селена в нуль-валентной форме (Se⁰). Показано влияние плотности прививки боковых цепей Z полиметакриловой кислоты, а также введения в амфифильные молекулярные щетки Радахлорина[®] или Se⁰ на размерные, спектральные и молекулярно-конформационные характеристики синтезированных бинарных наносистем. Обнаружена немонотонная зависимость размеров наноструктур и шероховатости поверхности пленок при увеличении Z в бинарных системах с Радахлорином[®] и, напротив, монотонное уменьшение размеров наноструктур и шероховатости поверхности для систем, содержащих наночастицы Se⁰.

Ключевые слова: амфифильные молекулярные щетки, фотосенсибилизатор Радахлорин[®], наночастицы селена в нуль-валентной форме, наноструктуры, морфология, спектральные и молекулярно-конформационные характеристики.

DOI: 10.21883/JTF.2020.09.49676.11-20

Введение

Амфифильные молекулярные щетки (АМЩ) эффективно используют в нанобиотехнологических разработках для создания на их основе наноконтейнеров в целях солюбилизации гидрофобных лекарственных препаратов или агентов и их адресной доставки [1,2]. Способность „загружать“ амфифильные молекулярные щетки фотосенсибилизаторами (ФС), обладающими возможностью селективного накопления в опухолевой ткани, позволяет получать материалы со светочувствительными свойствами, необходимыми для эффективного лечения онкологических заболеваний методом фотодинамической терапии (ФДТ) [3,4]. Метод ФДТ основан на применении природных или синтетических фотосенсибилизаторов, обладающих способностью к избирательному накоплению в опухолевой ткани. При облучении светом определенной длины волны ФС переходит в активированное состояние, которое инициирует образование цитотоксических агентов — синглетного кислорода и свободных радикалов, вызывающих разрушение структурных элементов опухолевой ткани [5]. Одними из наиболее эффективных ФС являются хлорины (дигидропорфирины), которые характеризуются значительным увеличением оптической плотности в длинноволновой области спектра ($\lambda > 600$ nm) и ее смещением в диапазоне

длин волн 662 nm по сравнению с распространенными порфиринами (632 nm). Среди хлоринов как наиболее перспективные следует отметить водорастворимые моно-L-аспаргилхлорин е6 и другие различные формы хлорина е6, в частности, отечественные препараты нового поколения Фотодитазин[®] (ФД), Радахлорин[®] и Фоторан Е6[®] (Хлорин Е6) [5–9]. Радахлорин[®] является фотосенсибилизатором второго поколения, предназначенного для флуоресцентной диагностики и ФДТ злокачественных опухолей [9]. Метод ФДТ с использованием Радахлорина[®] основан на его способности избирательно накапливаться в опухоли при внутривенном введении и генерировать синглетный кислород, оказывающий токсический эффект на опухолевые клетки и модифицирующее действие на их плазматические мембраны, при воздействии света с длиной волны $\lambda = 662$ nm. В развитии эффекта после проведения ФДТ с препаратом Радахлорин[®] можно выделить 3 этапа [10]:

- 1 этап — характерная реакция на световое воздействие при ФДТ, проявляющаяся в виде отека и гиперемии зоны облучения различной выраженности;
- 2 этап — некроз опухоли, который формируется через 2–4 дня после сеанса ФДТ;
- 3 этап — отторжение некротических масс и регенерация нормальных тканей в течение 2–8 недель в зависимости от размеров опухоли.

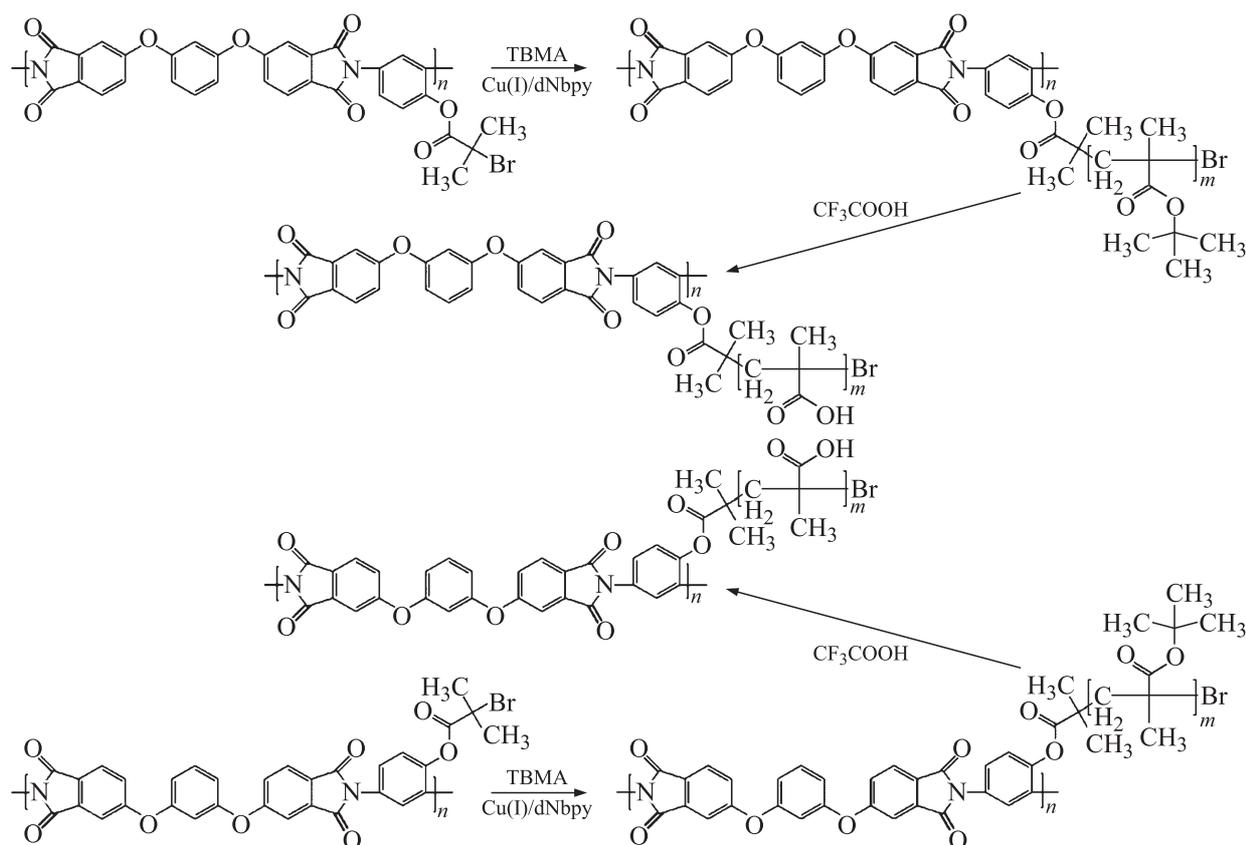


Рис. 1. Схема синтеза ПИ-прив-ПМАК методом контролируемой радикальной полимеризации с переносом атома [3,11].

Несомненный интерес для использования в ФДТ представляют АМЩ с гидрофобной полиимидной основной цепью и гидрофильными боковыми цепями полиметакриловой кислоты ПИ-прив-ПМАК [3,11]. Щетки ПИ-прив-ПМАК при высоких значениях степени полимеризации боковых цепей ПМАК и плотности их прививки обладают хорошей растворимостью в воде и проявляют способность инкорпорировать в гидрофобную часть лекарственных препаратов за счет гидрофобных взаимодействий [11].

Нуль-валентный селен (Se^0), который представляет собой гидрофобный неорганический полимер, обладает комплексом уникальных биомедицинских свойств, одним из которых является высокая противоопухолевая активность [4,12–16], вследствие чего Se^0 может быть использован в качестве агента для загрузки в АМЩ с последующим применением в диагностике и лечении методом ФДТ.

Ввиду того что для бинарных систем наблюдается синергизм свойств исходных компонентов, в настоящей работе синтезированы новые бинарные наносистемы (БН):

- 1 — на основе водорастворимых молекулярных щеток ПИ-прив-ПМАК и Радахлорина[®],
- 2 — на основе водорастворимых молекулярных щеток ПИ-прив-ПМАК и наночастиц Se^0 .

Изучены их морфологические, спектральные и молекулярно-конформационные характеристики методами атомно-силовой микроскопии (АСМ), УФ-спектроскопии в видимой области и динамического/статического светорассеяния.

1. Экспериментальная часть

Синтез амфифильных молекулярных щеток ПИ-прив-ПМАК осуществляли способом „прививка от“ методом контролируемой радикальной полимеризации с переносом атома (ATRP) на полиимидном мультицентровом макроинициаторе через промежуточное образование молекулярной щетки с боковыми цепями поли(*трет*-бутилметакрилата) (ПТБМА) (щетки прекурсора) ПИ-прив-ПТБМА. Далее путем кислотного гидролиза звеньев боковых цепей *трет*-бутилметакрилата получали АМЩ с гидрофильными звеньями полиметакриловой кислоты в боковых цепях (схема показана на рис. 1) [3,11].

Бинарные наносистемы ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] и ПИ-прив-ПМАК/ Se^0 синтезировали по единой схеме с соотношением ν -компонентов ПИ-прив-ПМАК:Радахлорин[®] или ПИ-прив-ПМАК: Se^0 , равным 10:1.

Измерения оптической плотности (D) водных растворов АМЩ и бинарных наносистем ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ проводили на спектрофотометре „Specord M-40“ (Carl Zeiss Jena, Германия) в диапазоне длин волн от 185 до 900 nm с толщиной фотометрического слоя 1 см.

Гидродинамические радиусы амфифильных молекулярных щеток (R_h) и БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] и ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ (R_h^*), определяли методом динамического светорассеяния (ДСР) на корреляционном спектрометре PhotoCorComplex (источник света — гелий-неоновый лазер фирмы Coherent мощности 20 mW с длиной волны $\lambda = 632.8$ nm) с программируемым коррелятором Photocor-FC (число каналов 288, ООО „Фотокор“, Россия).

Анализ корреляционной функции осуществляли с помощью программы обработки данных динамического светорассеяния Dynals. Величины гидродинамических радиусов R_h , R_h^* рассчитывали из значений коэффициентов диффузии (D^*) по уравнению Эйнштейна-Стокса $R_h = kT/6\pi\eta_0 D^*$ (η_0 — вязкость растворителя, k — константа Больцмана, T — температура) [17].

Методом статического светорассеяния (ССР) [18] определяли среднеквадратичные радиусы инерции амфифильных молекулярных щеток R_g , средневесовые молекулярные массы АМЩ M_w и величины второго вириального коэффициента A_2 . Статическое светорассеяние для АМЩ анализировали в двойных координатах Зимма при $\lambda = 632.8$ nm [3]. Инкременты показателей преломления определяли измерением показателей преломления растворов (n) и растворителя (вода) (n_s) на рефрактометре марки RA-620, использующем лазер с длиной волны $\lambda = 589$ nm, при нескольких концентрациях, затем проводили линейную экстраполяцию $\Delta n(c) = n - n_s$ по методу наименьших квадратов.

Среднеквадратичные радиусы инерции (R_g^*) БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] и ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ измеряли на фотогониодиффузомере „Fica“ при длине волны падающего вертикально поляризованного света $\lambda = 546.1$ nm (длина волны, при которой величина оптической плотности D практически минимальна [3]). Очистку растворов проводили через мембранный фильтр (Millex-NV) диаметром 0.45 μ m. Обработку результатов измерений светорассеяния для определения R_g^* (для наносистем ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®]) проводили по методу Дебая [17]: на основании данных по значениям асимметрии рассеяния $[z] = \lim(R_{45}^0/R_{135}^0)$ при $c \rightarrow 0$ (R_{45}^0 и R_{135}^0 — отношение Рэлея при углах рассеяния $\theta = 45$ и 135°) определяли табулированное соотношение D^*/λ , где D^* — диаметр частицы и соответственно величину R_g^* . По соотношению экспериментальных величин $R_g(R_g^*)$ и $R_h(R_h^*)$ находили значение структурно-конформационного параметра $\rho = R_g/R_h(\rho^* = R_g^*/R_h^*)$ [19].

Морфологические исследования свободных АМЩ и соответствующих БН проводили на атомно-силовом микроскопе Nanotop NT-206 (ОДО „Микротестмашины“,

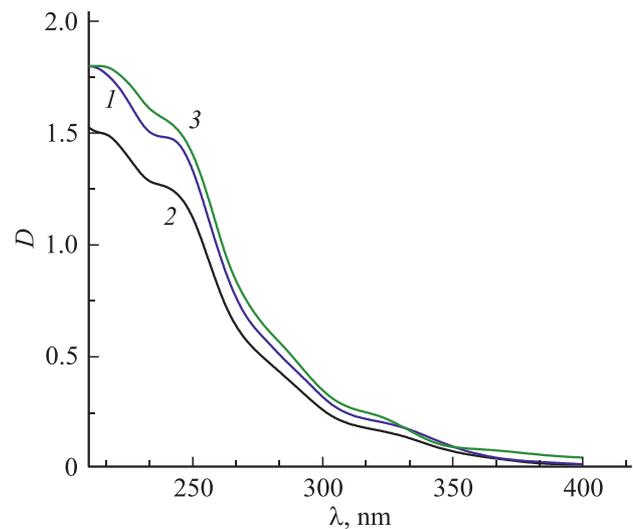


Рис. 2. Оптические спектры поглощения привитых сополимеров ПИ с боковыми цепями полиметакриловой кислоты (ПМАК) с варьируемой плотностью прививки Z боковых цепей (ПИ-прив-ПМАК); Z : 1 — 50, 2 — 80, 3 — 100%.

Беларусь). Измерения выполняли в контактном режиме в атмосферных условиях с использованием кремниевых кантилеверов NSC11/AIBS с коэффициентом жесткости $k = 3.0$ N/m и радиусом кривизны кончика острия 10 nm. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью программы Surface Explorer. Растворы АМЩ и бинарных наносистем наносили на поверхность свежих сколов слюды.

2. Обсуждение результатов

Молекулярные массы боковых цепей ПМАК составляли $M_n = 18\text{--}22$ kDa ($M_w/M_n = 1.4\text{--}1.5$), что соответствует 120–150 мономерных звеньев метакриловой кислоты (табл. 1). Видно, что основная цепь щеток имела практически предельно низкий для поликонденсационных полимеров индекс полидисперсности ~ 2 . Боковые цепи образцов имели примерно одинаковую и превышающую 100 среднюю степень полимеризации m , что обуславливало растворимость щеток в воде. Низкий индекс полидисперсности боковых цепей ≤ 1.5 свидетельствовал о контролируемости процессов ATRP. В табл. 1 представлены так же данные по средневесовым молекулярным массам АМЩ M_w , определенным методом статического светорассеяния (ССР).

На основе охарактеризованных образцов ПИ-прив-ПМАК были синтезированы БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] и ПИ-прив-ПМАК/Se⁰. Методами ССР, ДСР (динамического светорассеяния) и УФ-спектроскопии в видимой области показано влияние параметра плотности прививки Z на размерные и спектральные характеристики АМЩ, их форму в свободном состоянии и в комплексе с Радахлорином[®] или НЧ Se⁰. В частности,

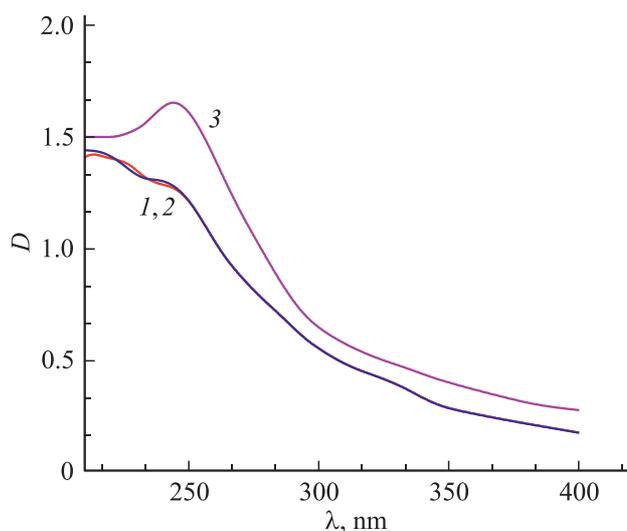


Рис. 3. Оптические спектры поглощения бинарных наносистем ПИ-прив-ПМАК/Se⁰; Z: 1 — 50, 2 — 80, 3 — 100%.

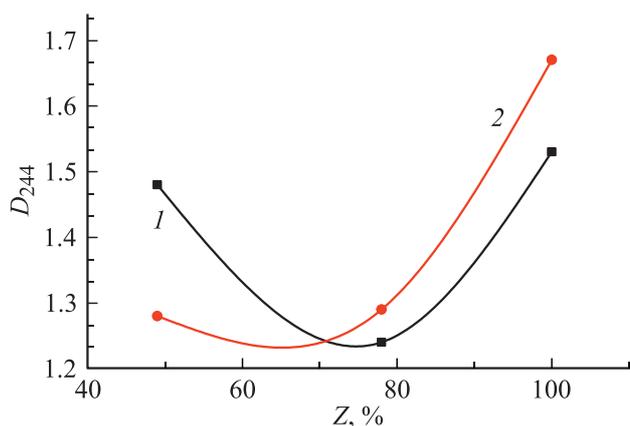


Рис. 4. Зависимость характеристической величины оптической плотности D_{244} (D при $\lambda = 244$ nm) от плотности прививки Z боковых цепей ПМАК для незагруженных амфифильных молекулярных щеток (1) и соответствующих БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ (2).

показано влияние плотности прививки на характеристическую величину оптической плотности D_{244} (D при $\lambda = 244$ nm) АМЩ (рис. 2, 4, кривая 1), а также БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ (рис. 3, 4, кривая 2). Анализ рис. 3 показывает, что БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ при $Z = 50$ и 80% имеют одинаковые спектры поглощения (наблюдается „плато“, как и для свободных АМЩ), а для БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ ($Z = 100\%$) при $\lambda = 244$ nm наблюдается максимум. Это может указывать на различие в механизме встраивания наночастиц Se⁰ в АМЩ при $Z < 100$ и $Z = 100\%$.

Как видно из табл. 2, размерные характеристики (среднеквадратичный радиус инерции R_g и гидродинамический радиус R_h) АМЩ с плотностями прививки $Z = 80$ и 100% практически одинаковы

($R_g = 66$ и 72 nm и $R_h = 41$ и 42 nm соответственно), практически одинаковы также величины структурно-конформационного параметра $\rho = R_g/R_h = 1.6-1.7$. Известно, что значения $\rho^* = 1.5$ наблюдаются для полимерных клубков в Θ -растворителе [19]. Однако положительная величина второго вириального коэффициента $A_2 = (1.0-1.6) \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 \text{ mol/g}^2$ для АМЩ при $Z = 80$ и 100% указывает на хорошее качество растворителя, поэтому величина параметра $\rho^* = 1.6-1.7$ для данных щеток указывает на их асимметричную форму [19]. При уменьшении степени прививки до 50% (АМЩ при $Z = 50\%$) качество растворителя ухудшается: $A_2 = 0$ (тэта-растворитель). Это свидетельствует о том, что гидрофобные участки основной цепи при $Z = 50\%$ перестают быть экранированными боковыми цепями ПМАК. Уменьшение величины структурно-конформационного параметра до $\rho^* = 1.1$ указывает на то, что форма рассеивающего объекта становится более симметричной.

Ситуация кардинально меняется при переходе к бинарным наносистемам ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] и ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ (табл. 2). Видно, что для всех БН величина структурно-конформационного параметра $\rho^* = R_g^*/R_h^*$ близка к единице, что свидетельствует о сферической форме наноструктур в растворе. Среднеквадратичные радиусы инерции БН (параметр R_g^* отражает геометрические размеры объекта) на основе АМЩ с относительно плотно привитыми цепями ($Z \geq 80\%$) меньше, чем R_g^* соответствующих „свободных“ АМЩ (табл. 2), т.е. для АМЩ ($Z \geq 80\%$) при нагружении их наночастицами Se⁰ изменяются и форма, и размеры наноструктур. По-видимому, введение в водные растворы препарата Радахлорина[®], содержащего гидрофобные группы, или гидрофобных НЧ селена, обуславливающее ухудшение термодинамического качества растворителя относительно АМЩ, приводит к „поджатию“ макромолекул щеток в составе БН.

В случае относительно редкой прививки боковых цепей ($Z = 50\%$) форма селен-содержащих наноструктур остается сферической, а размеры по сравнению со „свободной“ АМЩ возрастают. В этом случае, по-видимому, имеет место „загрузка“ НЧ Se⁰ в мицеллы, „скрепленные“ взаимодействием „оголенных“ гидрофобных участков основной цепи АМЩ. Достижение минимальных размеров в случае БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ при $Z = 100\%$, указывает на наиболее активный „захват“ НЧ Se⁰ амфифильными молекулярными щетками с максимальной степенью прививки и, как следствие, максимальную „гидрофобизацию“ наноструктур в растворе. В случае БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] минимальные размеры достигаются при $Z = 80\%$, что указывает на наиболее активный „захват“ молекул Радахлорина[®] именно этой щеткой.

На рис. 5 представлены АСМ-изображения фрагментов поверхности тонких пленок, полученных из водных растворов АМЩ с различной плотностью прививки (рис. 5, a-c) и БН с Радахлорином[®] или наночастицами Se⁰ на поверхности слюды. На поверхности пленки

Таблица 1. Молекулярно-массовые характеристики амфифильных молекулярных щеток ПИ-прив-ПМАК с разной плотностью прививки (Z , %) боковых цепей ПМАК

Z , %	Основная цепь ПИ	Боковые цепи ПМАК	$M_w \cdot 10^{-3}$, g/mol.
50	$M_n = 35000$; $M_w/M_n = 2.1$; $n = 55$	$M_n = 22000$; $m = 150$; $M_w/M_n = 1.4$	910
80		$M_n = 19000$; $m = 125$; $M_w/M_n = 1.5$	860
100		$M_n = 17700$; $m = 120$; $M_w/M_n = 1.5$	1100

Примечание. n и m — средняя степень полимеризации соответственно основной цепи и боковых цепей.

Таблица 2. Размерные и структурно-конформационные параметры свободных АМЩ с различными параметрами плотности прививки (Z) боковых цепей ПМАК, и соответствующих БН на их основе с Радахлорином® или наночастицами Se^0

Образец	R_g^* , nm	R_h^* , nm	$\rho^* = R_g^*/R_h^*$	R_{ACM} , nm
ПИ-прив-ПМАК I ($Z = 50\%$)	47	41	1.1	25–50
ПИ-прив-ПМАК II ($Z = 80\%$)	66	41	1.6	35–75
ПИ-прив-ПМАК III ($Z = 100\%$)	72	42	1.7	75–100
ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин® ($Z = 50\%$)	43	38	1.1	75–150
ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин® ($Z = 80\%$)	35	33	1.1	35–50
ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин® ($Z = 100\%$)	47	44	1.1	100–150
ПИ-прив-ПМАК/ Se^0 ($Z = 50\%$)	60	70	0.9	80–120
ПИ-прив-ПМАК/ Se^0 ($Z = 80\%$)	58	56	1.0	50–80
ПИ-прив-ПМАК/ Se^0 ($Z = 100\%$)	47	47	1.0	30–50

Таблица 3. Значения средней арифметической (R_a) и средней квадратичной (R_q) шероховатости поверхности пленок, полученных из водных растворов свободных АМЩ, в зависимости от плотности прививки (Z) боковых цепей ПМАК, и соответствующих БН на их основе с Радахлорином® или наночастицами Se^0

Образец	$Z = 50\%$	$Z = 80\%$	$Z = 100\%$
ПИ-прив-ПМАК	$R_a = 0.8$ nm $R_q = 1.2$ nm	$R_a = 0.6$ nm $R_q = 1.0$ nm	$R_a = 0.4$ nm $R_q = 0.5$ nm
ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин®	$R_a = 1.8$ nm $R_q = 2.5$ nm	$R_a = 0.9$ nm $R_q = 1.1$ nm	$R_a = 2.0$ nm $R_q = 3.2$ nm
ПИ-прив-ПМАК/ Se^0	$R_a = 5.9$ nm $R_q = 8.4$ nm	$R_a = 1.4$ nm $R_q = 2.2$ nm	$R_a = 1.0$ nm $R_q = 1.4$ nm

АМЩ с плотностью прививки $Z = 50\%$ (рис. 5, *c*) наблюдается зернистая морфология — обнаружены мелкие зерна, связанные между собой перетяжками толщиной ~ 50 nm и длиной до 400 nm. Радиус зерен составляет 25–50 nm (табл. 2), а высота зерен над поверхностью не превышает 3 nm. Можно предположить, что перетяжки представляют собой жгутики из нескольких распрямленных и переплетенных макромолекул этой молекулярной щетки. Оценка средней арифметической (R_a) и средней квадратичной (R_q) шероховатости поверхности пленки с $Z = 50\%$, дает значения $R_a = 0.8$ nm и $R_q = 1.2$ nm (табл. 3). Образец с плотностью прививки $Z = 80\%$ (рис. 5, *b*) имеет такой же характер морфологии, как у пленки с $Z = 50\%$, однако в этом случае наблюдается значительно большее количество более крупных зерен с радиусом от 35 до 75 nm (табл. 2),

при этом шероховатость практически не изменяется — $R_a = 0.6$ и $R_q = 1.0$ nm соответственно (табл. 3).

Совершенно другая картина наблюдается для пленки АМЩ с плотностью прививки $Z = 100\%$. На рис. 5, *c* видно, что поверхность пленки становится практически гомогенной и гладкой, зерна значительно укрупняются, их размеры достигают 75–100 nm (табл. 2), при этом высота над поверхностью подложки менее 1.5 nm, а $R_a = 0.4$ nm и $R_q = 0.5$ nm (табл. 3). При увеличении параметра плотности прививки Z (рис. 6, кривая 1) четко прослеживается тенденция возрастания средних размеров формирующихся зерен незагруженных АМЩ.

Бинарные наносистемы ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин® (рис. 5, *d–f*) значительно отличаются по морфологическим характеристикам от свободных АМЩ. Сравнение АСМ-изображений фрагментов поверхности тон-

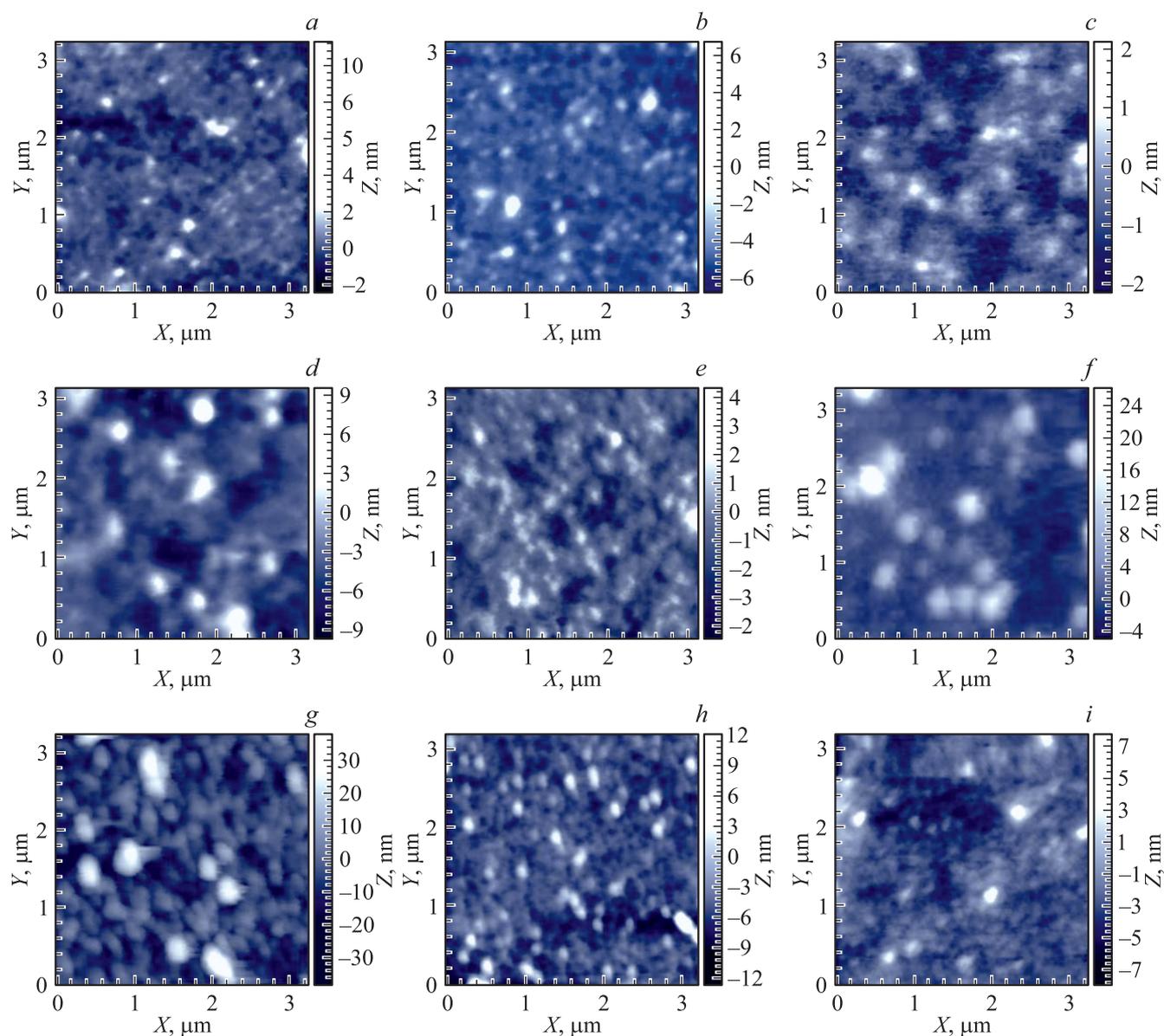


Рис. 5. АСМ-изображения поверхности тонких пленок, полученных из водных растворов АМЦ на слюде, при варьировании параметра плотности прививки Z ($a-c$), БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин ($d-f$) и БН ПИ-прив-ПМАК/ Se^0 ($g-i$): a, d, g — $Z = 50\%$; b, e, h — $Z = 80\%$; c, f, i — $Z = 100\%$.

ких пленок, полученных из водных растворов БН с Радахлорином® на основе АМЦ с разной плотностью прививки Z , показывает существенную разницу в морфологии. Так, для АМЦ с плотностью прививки $Z = 50\%$ (рис. 5, d) БН, содержащие Радахлорин®, представляет собой достаточно крупные симметричные образования, диаметр которых изменяется в пределах 200–300 nm. При этом $R_a = 1.8$ nm и $R_q = 2.5$ nm (табл. 3), т.е. в два раза выше, чем у свободной АМЦ с $Z = 50\%$.

Морфология поверхности пленки ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин® кардинально изменяется при увеличении плотности прививки до 80% (рис. 5, e). Поверхность этого образца состоит из мелких зерен неправильной формы, размеры которых составляют 35–50 nm (табл. 2).

Следует отметить, что значения параметров шероховатости уменьшаются примерно в два раза до $R_a = 0.9$ nm и $R_q = 1.1$ nm (табл. 3). Напротив, при увеличении плотности прививки Z до 100% (рис. 5, f) на поверхности пленки наблюдается большое количество крупных зерен сферической формы диаметром 150–300 nm, высота которых над поверхностью подложки достигает 14 nm. Таким образом, установлено, что зависимость средних размеров БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин® от параметра плотности прививки Z имеет экстремальный характер с минимумом при $Z = 80\%$ (рис. 6, кривая 2).

Введение наночастиц Se^0 в АМЦ значительно изменяет характер морфологии поверхности пленок синтезированных образцов. Сравнение АСМ-изображений

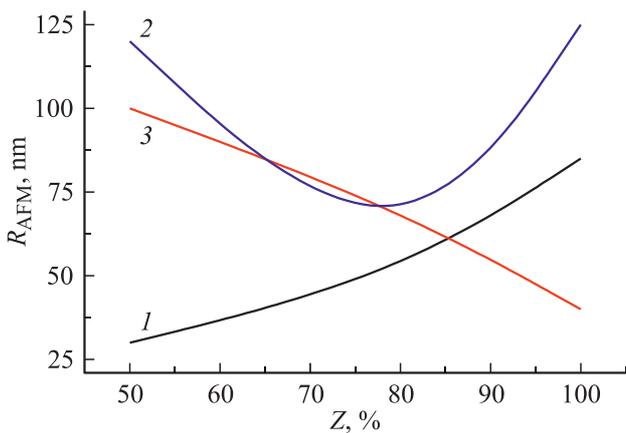


Рис. 6. Зависимость величин радиуса наноструктур, определенных методом АСМ, от параметров плотности прививки Z боковых цепей ПМАК: 1 — незагруженные щетки ПИ-прив-ПМАК, 2 — БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®], 3 — БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰.

фрагментов поверхности тонких пленок, полученных из водных растворов БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ на основе АМЩ с разной плотностью прививки Z (рис. 5, $g-i$), показывает существенную разницу в размерах сформировавшихся на поверхности подложки наноструктур (табл. 2). При этом четко прослеживается тенденция значительного уменьшения размеров наноструктур $R_{АСМ}$ и снижения шероховатости в несколько раз при увеличении параметра плотности прививки Z (рис. 6, кривая 3).

Выводы

1. Методом АСМ изучена морфология поверхностей пленок свободных амфифильных молекулярных щеток ПИ-прив-ПМАК с разной плотностью прививки Z боковых цепей ПМАК и БН с Радахлорином[®] или НЧ Se⁰. Установлено, что в водных растворах БН ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ образуются сферические наноструктуры, для которых характерна тенденция уменьшения размеров и параметров шероховатости с увеличением плотности прививки Z боковых цепей ПМАК. Напротив, зависимость размеров наноструктур и параметров шероховатости БН ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®] от параметра прививки боковых цепей имеет экстремальный характер с минимумом при $Z = 80\%$.

2. Методами статического и динамического светорассеяния установлено, что в водных растворах бинарных наносистем ПИ-прив-ПМАК/Se⁰, независимо от Z , формируются сферические наноструктуры с тенденцией уменьшения размеров при увеличении Z . При этом обнаружено, что геометрические размеры наноструктур ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ при $Z \geq 80\%$ меньше размеров незагруженных амфифильных молекулярных щеток ПИ-прив-

ПМАК, что обусловлено ухудшением термодинамики растворов вследствие их „гидрофобизации“.

3. Напротив, при $Z = 50\%$ за счет эффекта мицеллообразования макромолекул АМЩ, размеры БН возрастают для ПИ-прив-ПМАК/Se⁰ или не изменяются в случае ПИ-прив-ПМАК/Радахлорин[®]. То есть взаимодействие молекул Радахлорина[®] или НЧ Se⁰ с АМЩ („встраивание“ в щетку) в значительной степени определяется как параметром Z , так и природой вводимого агента.

Таким образом, показано, что путем контролируемого варьирования плотности прививки Z боковых цепей ПМАК можно целенаправленно управлять размерами и формой загруженных Радахлорином[®] или НЧ Se⁰ бинарных наносистем на основе амфифильных молекулярных щеток.

Полученные результаты составляют физико-химическую основу для использования амфифильных молекулярных щеток в нанобиотехнологических разработках для создания на их основе наноконтейнеров, загруженных лекарственными препаратами.

Благодарности

Авторы выражают благодарность И.В. Иванову (ИВС РАН) за помощь в синтезе образцов АМЩ и М.Л. Гельфонду (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ) за предоставленный препарат Радахлорин[®].

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 17-53-61026 Египет_a.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] Xie G., Martinez M.R., Olszewski M., Sheiko S.S., Matyjaszewski K. // *Biomacromolecules*. 2019. Vol. 20. P. 27–54. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01171>
- [2] Pelras T., Mahon C.S., Müllner M. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018. Vol. 57. P. 6982–6994. <https://doi.org/10.1002/anie.201711878>
- [3] Валуева С.В., Вылегжанина М.Э., Мелешко Т.К., Иванов И.В., Гасилова Е.Р., Гельфонд М.Л., Якиманский А.В., Суханова Т.Е. // *ЖПХ*. 2020. Т. 93. Вып. 1. С. 164–174.
- [4] Валуева С.В., Вылегжанина М.Э., Суханова Т.Е. // Сборник статей XXV Междунар. научно-практической конф. Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Пенза МЦНС „Наука и просвещение“. Ч. 1. С. 13–18.
- [5] Sukhanova T.E., Gelfond M.L., Bershtein V.A., Valueva S.V., Vylegzhanina M.E., Volkov A.Ya., Kutin A.A., Matveeva G.N. Ch. 9. In „Photodynamic Therapy: Fundamentals, Applications and Health Outcomes“. Nova Science Publishers, Inc., NY, USA. 2015. Ed. A.G. Hugo. P. 207–224.

- [6] Суханова Т.Е., Валугева С.В., Иванов И.В., Мелешко Т.К., Вылегжанина М.Э., Гельфонд М.Л., Якиманский А.В. // Нанотехнологии: наука и производство. 2017. № 4. С. 3–11.
- [7] Суханова Т.Е., Вылегжанина М.Э., Валугева С.В., Мелешко Т.К., Иванов И.В., Гасилова Е.Р., Филиппов А.П., Якиманский А.В., Гельфонд М.Л. // Тр. XXII Междунар. симп. „Нанотехнологии и нанотехнологии“. Нижний Новгород, 2018. Т. 1. С. 363–364.
- [8] Валугева С.В., Боровикова Л.Н., Суханова Т.Е. Исследование комплексообразования фотодитазина с наночастицами селена и селенида цинка. // Тез. докл. XII Всерос. конф. с международным участием „Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах. От эффектов в растворах к новым материалам“. Иваново, 2015. С. 182–183.
- [9] Пат. РФ 2 523 380 (опубл. 2006). Фотосенсибилизатор и способ его получения.
- [10] Wainwright M. // J. Antimicrob. Chemother. 1998. Vol. 42. P. 13–28. <https://doi.org/10.1093/jac/42.1.13>
- [11] Yakimansky A.V., Meleshko T.K., Igach D.M., Bauman M.A., Anan'eva T.D., Klapshina L.G., Lermontova S.A., Balalaeva I.V., Douglas W.E. // J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 2013. Vol. 51. N 20. P. 4267–4281. <https://doi.org/10.1002/pola.26846>
- [12] Валугева С.В., Боровикова Л.Н., Коренева В.В. и др. // ЖФХ. 2007. Т. 81. № 1. С. 1329–1333. [Valueva S.V., Borovikova L.N., Koreneva V.V. et al. // Rus. J. Phys. Chem. A. 2007. Vol. 81. N 7. P. 1170–1173.]
- [13] Валугева С.В., Суханова Т.Е., Матвеева Н.А. и др. Морфология и биологические свойства наночастиц селена, стабилизированных бычьим сывороточным альбумином и поливинилпирролидоном В сб.: Вторая междунар. научно-практическая конф. „Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине“ (PhysioMedi). СПб., 2011. С. 130–137.
- [14] Валугева С.В., Азизбекян С.Г., Кучинский М.П. и др. // Нанотехника. 2012. Т. 32. № 4. С. 53–58.
- [15] Sukhanova T.E., Valueva S.V., Vylegzhanina M.E. et al. Ch. 6. In „Selenium: Dietary Sources, Properties and Role in Human Health“. Nova Science Publishers, Inc. NY. USA., 2015. Ed. Wanda Morrison. P. 159–173.
- [16] Валугева С.В., Боровикова Л.Н. В сб.: Междунар. научно-практическая конф. „Инновационное развитие науки и образования“, Пенза МЦНС „Наука и просвещение“. Ч. 1. 2018. С. 23–28.
- [17] Brown W. Dynamic Light Scattering: The Method and Same Application (Clarendon, Oxford, 1993). 735 p.
- [18] Эскин В.Е. Рассеяние света растворами полимеров и свойства макромолекул. Л.: Наука, 1986. 288 с.
- [19] Burchard B.W. // Laser Light Scattering in Biochemistry / Eds. by Harding S.E., Satelle D.B., Bloomfield V.A. Cambridge: Royal Soc. Chem. 1992. Information Services. P. 3–21.