

Специализированный Учебно-Научный Центр  
Московского Государственного Университета им. М. В. Ломоносова

# КОМПЛЕКСНЫЕ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ ПОЛИСАХАРИДНЫЕ КРИОСТРУКТУРАТЫ БИОМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Выполнила: Никитина Арина 10 «Н»

Научный руководитель: Звукова Н.Д.,  
инж.-иссл. ИНЭОС РАН

Работа выполнена в лаборатории Криохимии (био)полимеров №322  
ИНЭОС РАН

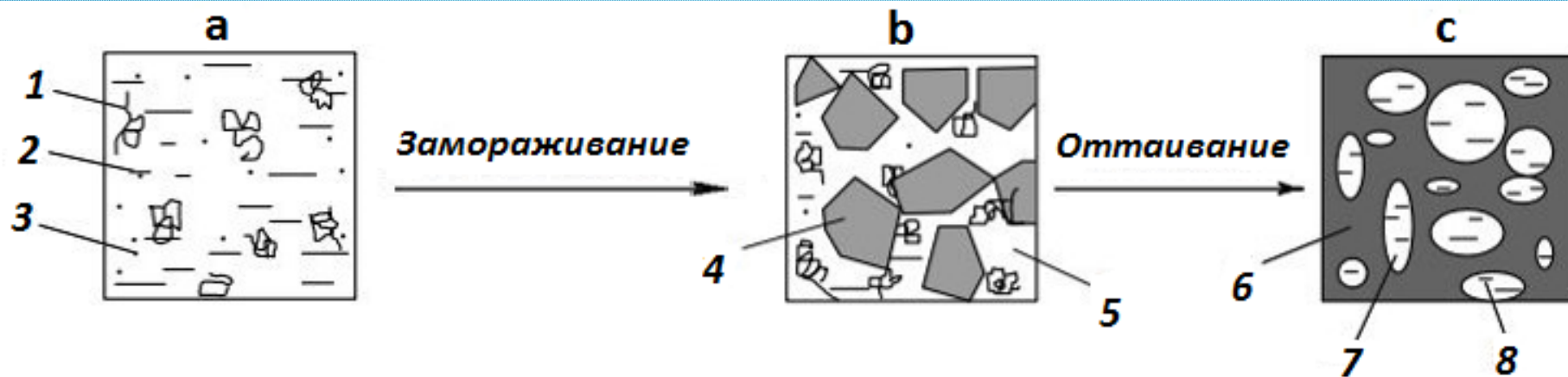
2017 год

# ВВЕДЕНИЕ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ КРИОХИМИИ

- **Гель** — система «полимер – иммобилизованный растворитель», в составе которой макромолекулы соединены в пространственную сетку устойчивыми связями.
- **Криогель** — полимерный материал, полученный в результате криогенной обработки исходной системы, способной к желированию.
- **Криоструктурат** — полимерный материал, полученный в результате криообработки не способной к желированию системы с последующей стадией перевода макропористого каркаса в нерастворимое состояние.
- **Отрицательная температура** — температура ниже точки кристаллизации растворителя.
- **Умеренно (неглубоко) замороженные системы** — системы, в которых сохраняется доля невымороженного растворителя (обычно это область температур на несколько десятков градусов ниже точки кристаллизации растворителя).



# ПРИНЦИПИАЛЬНАЯ СХЕМА КРИОТРОПНОГО ГЕЛЕОБРАЗОВАНИЯ



а – исходный образец; б – образец после заморозки; с – криогель;

1 – полимерный предшественник; 2 – растворитель;

3 – мономерный предшественник; 4 – поликристаллы замёрзшего растворителя; 5 – НЖМФ;

6 – полимерная сетка; 7 – макропора;

8 – растворитель.



# ТИПЫ КРИОГЕЛЕЙ

криогели,  
образующиеся  
при реакциях  
полимеризации  
или  
поликонденсации

★ криогели,  
образующиеся в  
системе  
«полиэлектролит –  
сшивающие  
противоионы»

криогели,  
образующиеся в  
системе  
«растворитель -  
полимер -  
сшивающий агент»

нековалентные  
криогели с  
физической  
сеткой  
полимерной  
фазы



# ИОННЫЕ КРИОГЕЛИ. ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ

1)

Раствор  
полиэлектролита

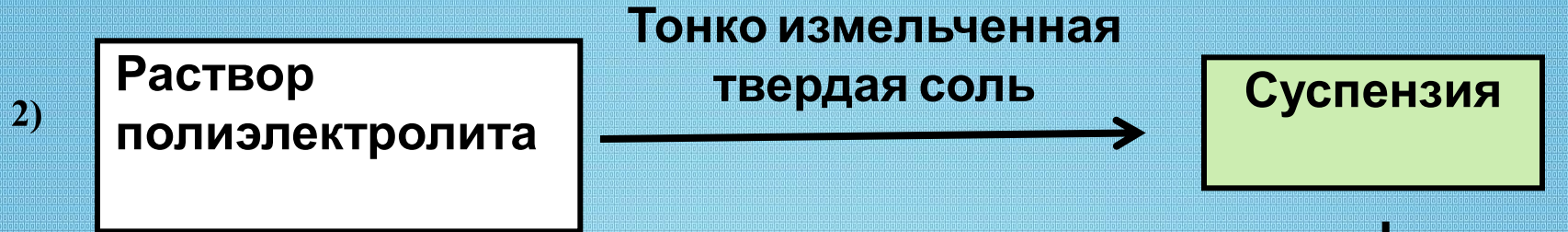
Сшивающие  
противоионы или  
перезарядка  
ионогенных групп  
(в растворе)

Лиогель

Криогенная  
обработка



# ИОННЫЕ КРИОГЕЛИ. ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ



1. Соль должна иметь отрицательный температурный коэффициент растворения (например, соли кальция: бутират, пентаноат, сукцинат, глицерофосфат и др.).

2. Много ограничений, обусловленных допустимыми концентрациями полиэлектролита и низкомолекулярной соли.

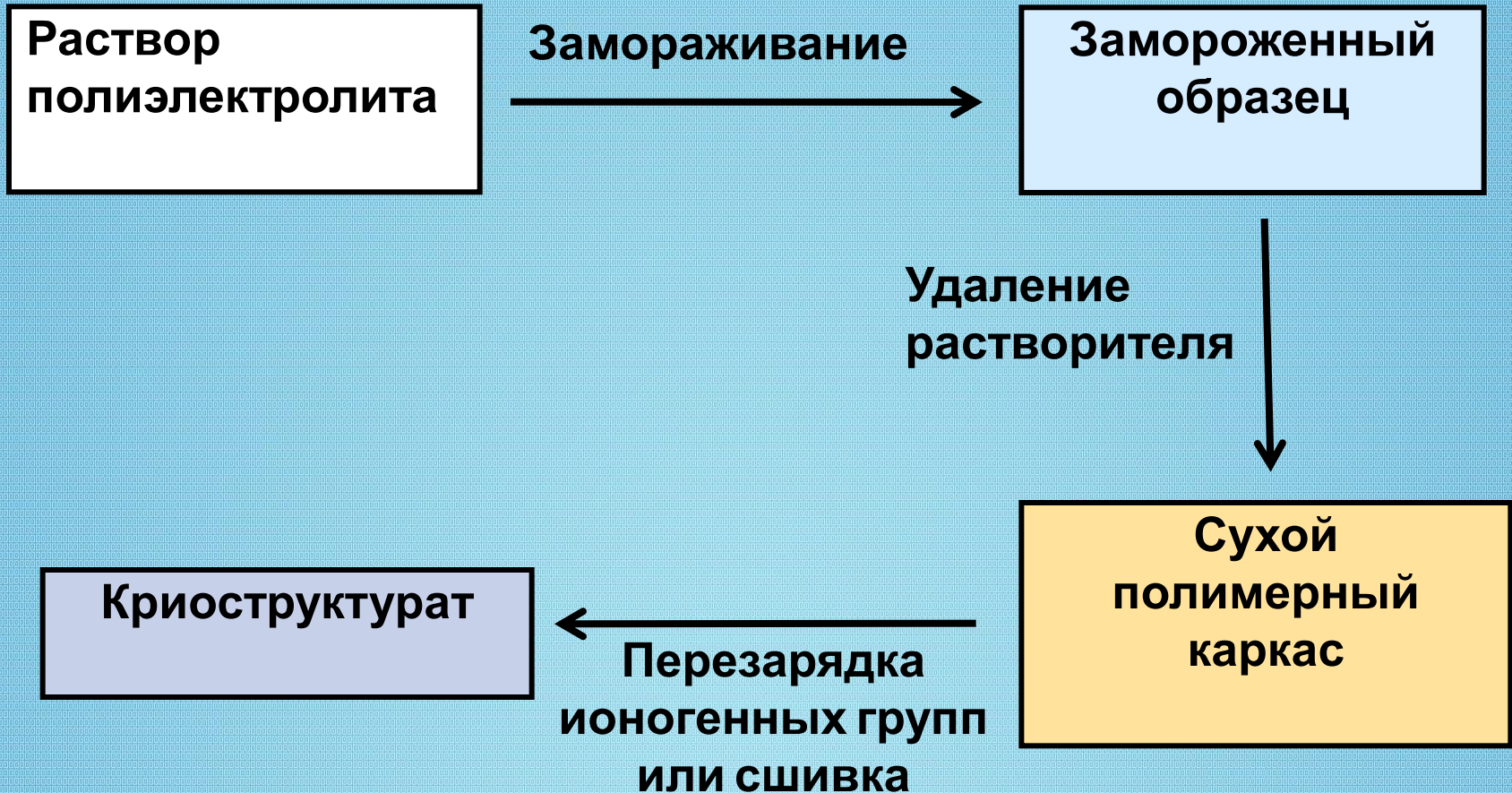
Криогенная  
обработка

Криогель



# ИОННЫЕ КРИОГЕЛИ. ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ

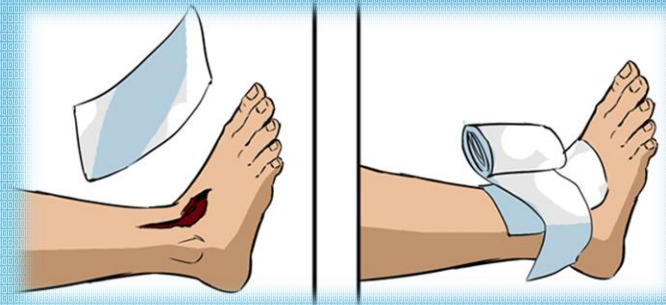
3)



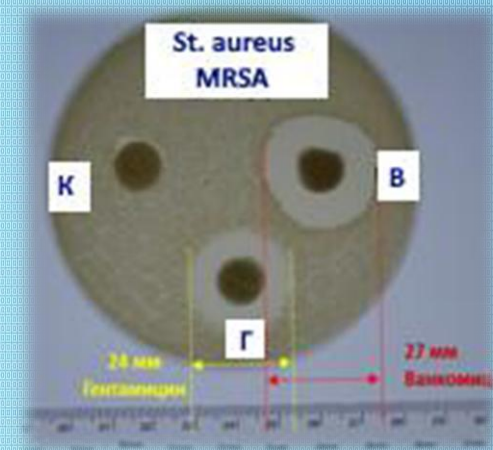
# ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНЫХ КРИОСТРУКТУРАТОВ



биотехнологи  
я



биомедицина





# НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА

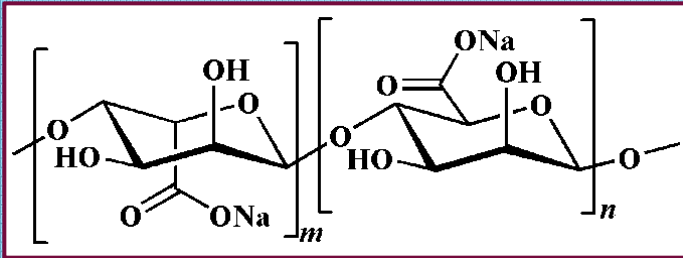
- ✦ **Тема:** «Комплексные и композиционные полисахаридные криоструктураты биомедицинского назначения».
- ✦ **Цель** – получение макропористых биомедицинских материалов на основе полисахаридов с помощью криохимических подходов.
- ✦ **Задачи:**
  - 1) Поиск «оптимальных» условий получения губчатых криоструктуратов (концентрация исходного раствора, температура криообработки).
  - 2) Определение степени набухания криоструктуратов и размеров их пор.
  - 3) Наполнение губчатых криоструктуратов частицами металлов и антибиотиками.



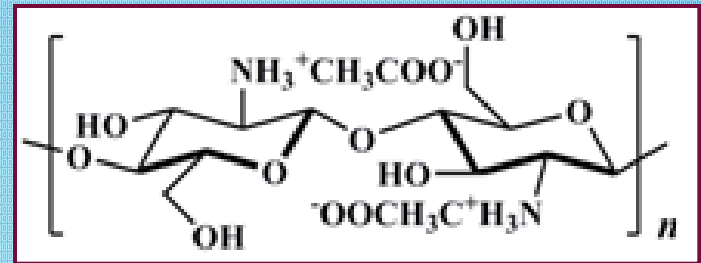
# ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



## Альгинат натрия



## Ацетат хитозана

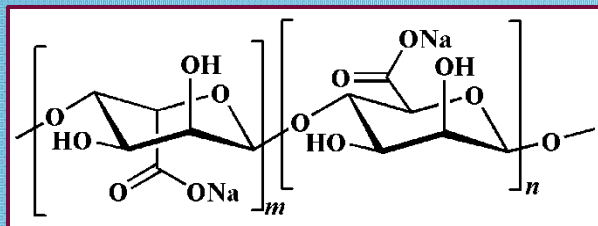


Бурые водоросли



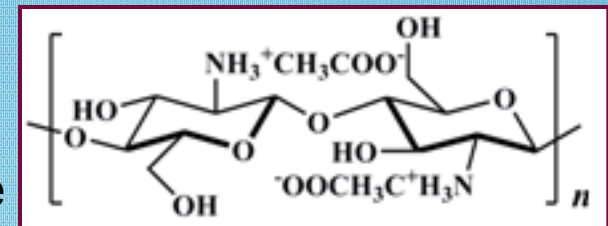
Панцири ракообразных

# ПОЛУЧЕНИЕ КРИОСТРУКТУРАТОВ



+ H<sub>2</sub>O

1. Замораживание
2. Лиофилизация

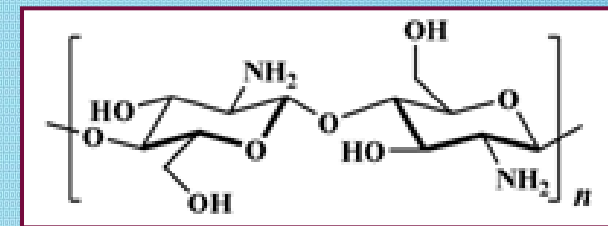
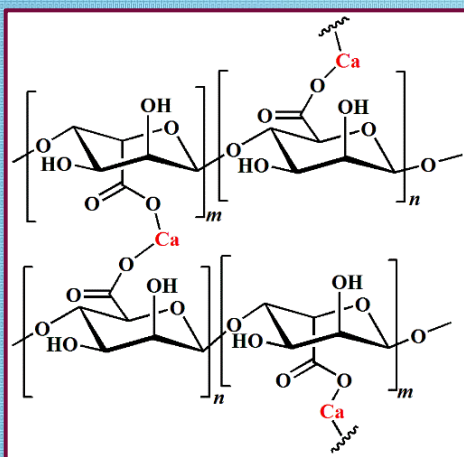


+ H<sub>2</sub>O

CaCl<sub>2</sub>/EtOH  
(СШИВКА)

**Сухой  
полимерный  
каркас**

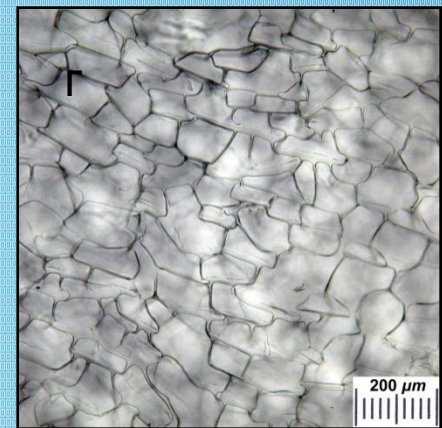
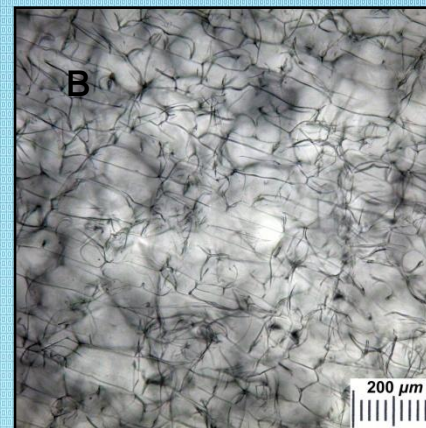
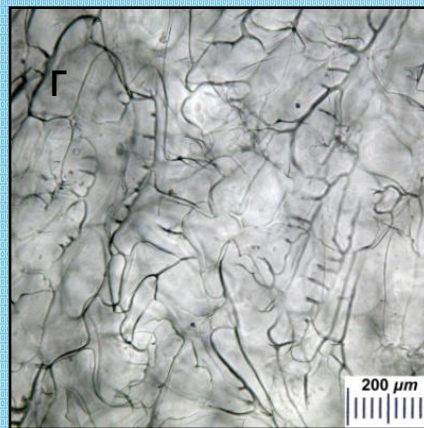
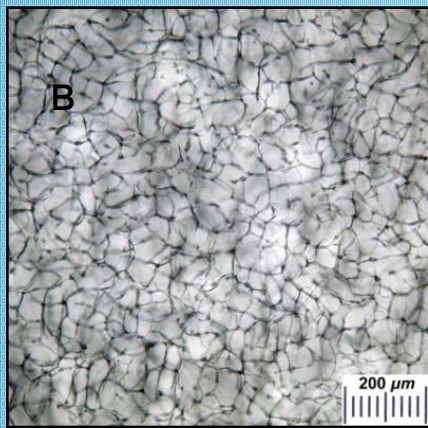
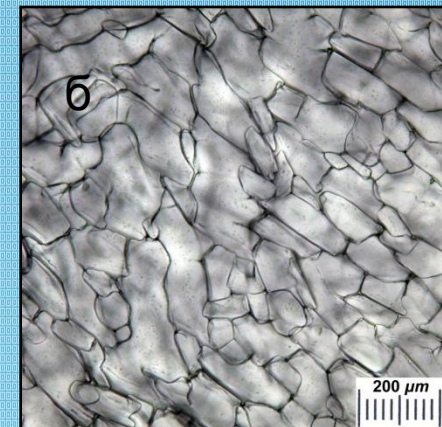
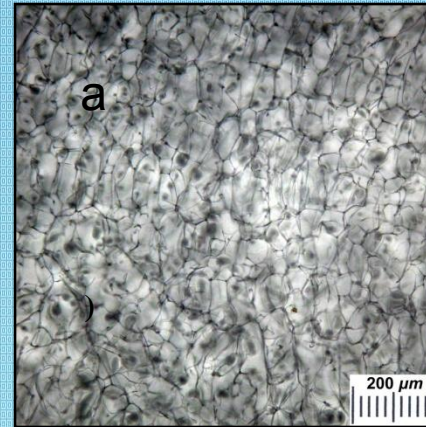
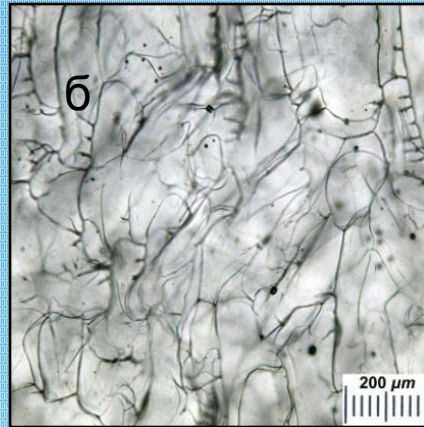
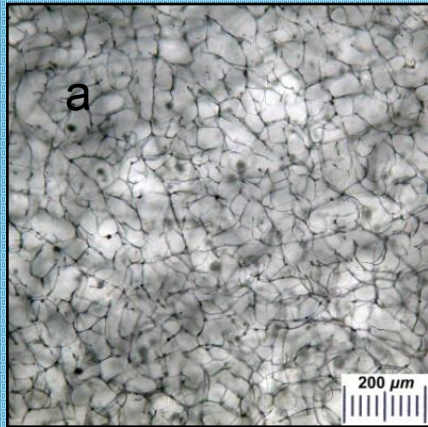
NH<sub>3</sub>/EtOH



**Оптимальные условия:**  
Концентрация 3%  
Температура криообработки -20 С



# ИЗУЧЕНИЕ ПОРИСТОЙ МОРФОЛОГИИ ПОЛУЧЕННЫХ КРИОСТРУКТУРАТОВ



Микрофотографии криоструктуратов в ненабухшем состоянии в спирте (а – нижняя поверхность, б- верхняя) и набухшими в воде (в – нижняя поверхность, г- верхняя)

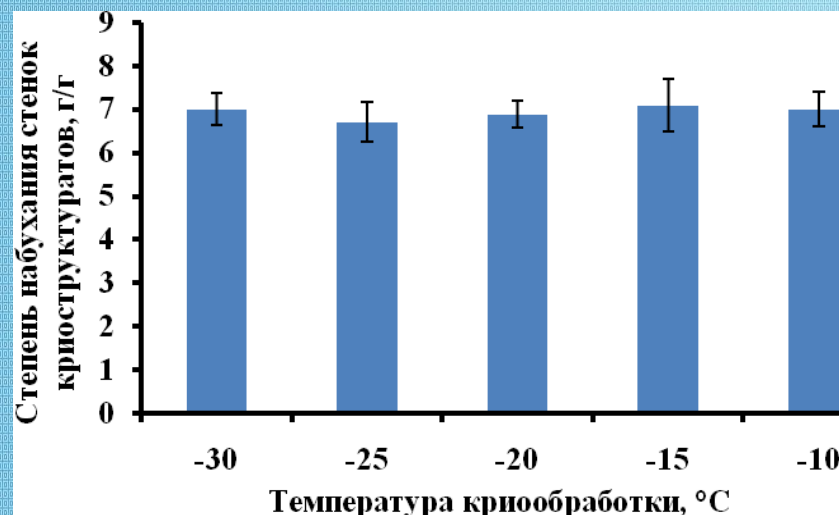
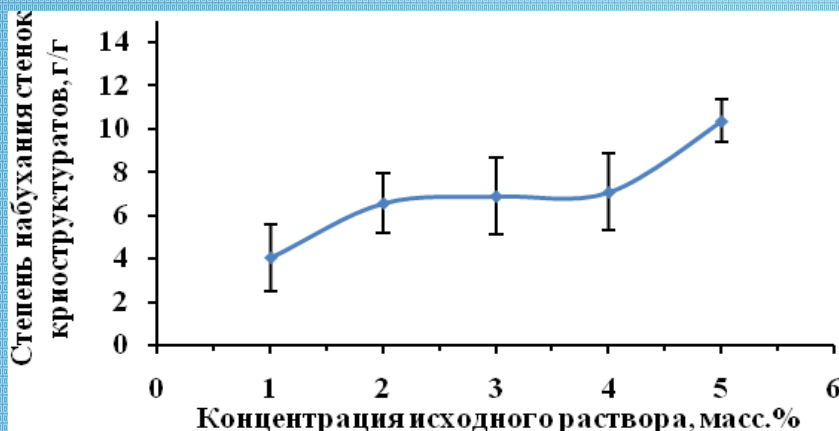
Микрофотографии криоструктуратов в ненабухшем состоянии в спирте (а – нижняя поверхность, б- верхняя) и набухшими в воде (в – нижняя поверхность, г- верхняя)

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ НАБУХАНИЯ СТЕНОК МАКРОПОР ПОЛИСАХАРИДНЫХ КРИОСТРУКТУРАТОВ

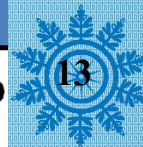
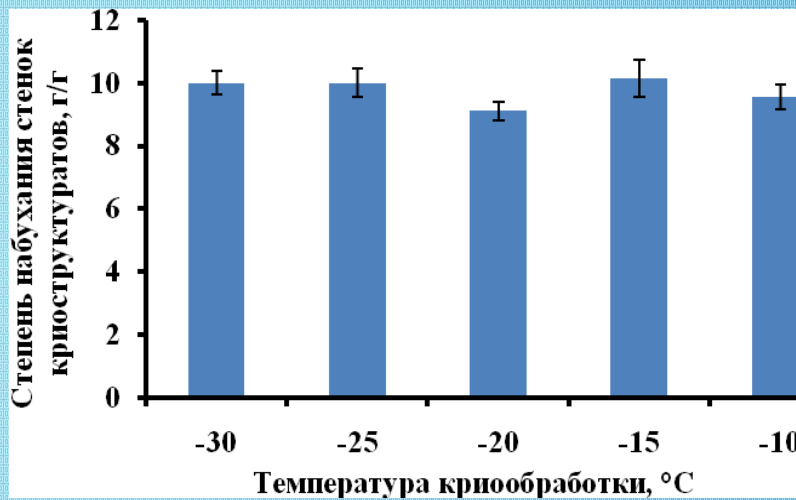
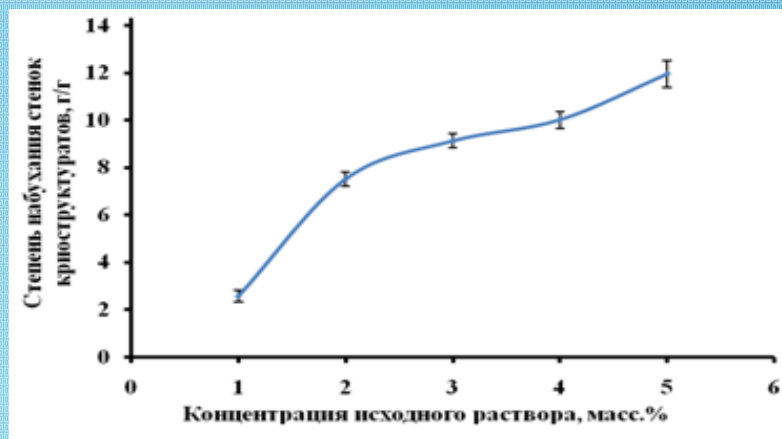
$$S = \frac{m_{\text{Наб}} - m_{\text{сух}}}{m_{\text{сух}}} * 100\%$$

Где  $S$  - степень набухания образцов,  $m(\text{сух})$  - масса сухого полимера,  $m(\text{наб})$  - масса набухшего в воде образца.

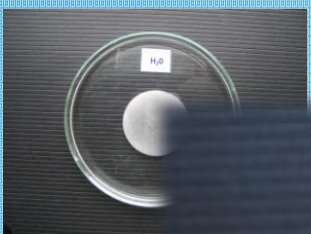


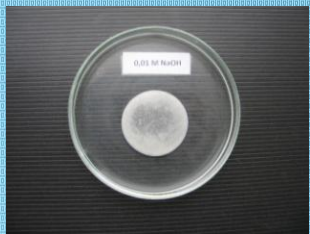

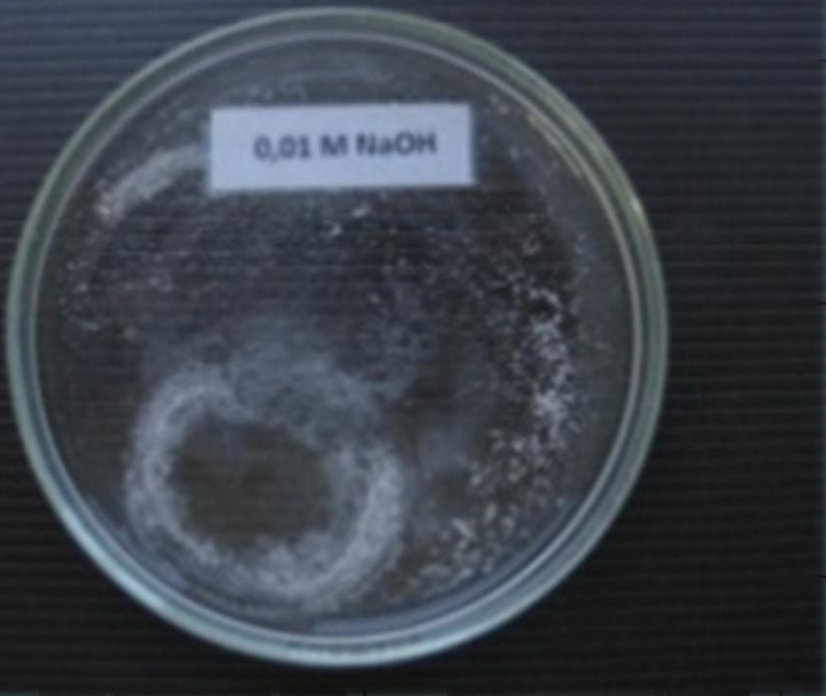


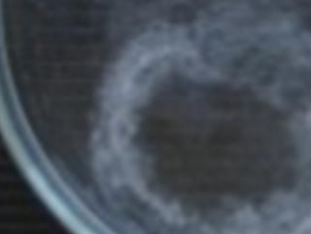


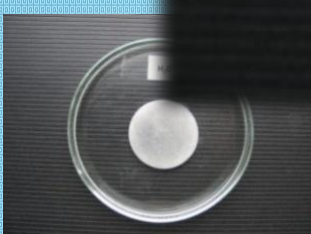
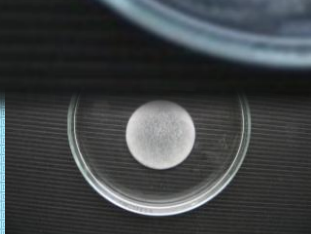

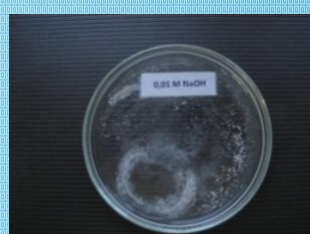
## Са-альгинатные криоструктураты



## Хитозановые криоструктураты



# ПОВЕДЕНИЕ КРИОСТРУКТУРАТОВ В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ

|       | Вода  | Физиологический раствор   | 0,1М раствор HCl (pH=2)   | 0,1М раствор NaOH (pH=12)   |
|-------|---|---|---|---|
| 1д.   |    |    |    |    |
| 5д.   |    |  |    |   |
| 10 д. |   |   |   |   |
| 20 д. |  |  |  |  |

# КОМПОЗИЦИОННЫЕ И КОМПЛЕКСНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДНЫХ МАТРИЦ

Криоструктурат +  
коллоидный р-р  
серебра (или  
водный р-р  
антибиотика)

- 1) +4°C, 24 ч
- 2) -20°C, 1 ч.
- 3) лиофилизация



а)



б)

Микробиологические испытания Са-альгинатных криоструктуратов, наполненных наночастицами серебра (действие на колонии микроорганизмов: а - золотистого стафилококка (*St. aureus*), б - синегнойной палочки (*P. aeruginosa*))

# ВЫВОДЫ

- 1) Были найдены «оптимальные» условия формирования губчатых альгинатных и хитозановых криоструктуратов: концентрация исходного раствора в воде – 3 масс.%, температура криообработки –  $-20^{\circ}\text{C}$ .
- 2) Была определена степень набухания губчатых образцов и показано, что она зависит от концентрации полисахарида в исходном растворе и мало зависит от температуры замораживания.
- 3) Проведено исследование поведения Са-альгинатных криоструктуратов в четырех различных средах. Показано, что образцы сохраняют свою целостность в воде, физиологическом растворе и 0,1М растворе HCl более 20 суток, в то время, как в 0,1М растворе щелочи к 20-му дню эксперимента образец практически полностью растворяется.
- 4) Путем обработки полученных криоструктуратов коллоидными растворами наночастиц серебра и раствором антибиотика ванкомицина были получены композиционные и комплексные материалы. Микробиологические испытания показали перспективность данных наполненных криоструктуратов в качестве депо-форм лекарственных препаратов.



# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.И. Лозинский. Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области применения// *Успехи химии*, 2002, **71** (6), 559-585.
2. А.с. 1171474 СССР; *Бюл. изобрет.*, (29), 105 (1985).
3. А.с. 1171476 СССР; *Бюл. изобрет.*, (29), 106 (1985).
4. Пат. РФ 20354776, Chem. Abstr., 124, 58928 (1996).
5. Пат. РФ 2078099, Chem. Abstr., 128, 13896 (1998).
6. Hui Ling Lai et. al.// *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, **251**, 175-181.
7. К.Г. Скрябин. Хитин и хитозан. Наука. Москва. 2002
8. Joshua Boateng. // *International Journal of Biological Macromolecules* , 2015, **79**, 63–71



# БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность своему научному руководителю Звуковой Н.Д., Лозинскому В.И., зав.лаб. криохимии (био)полимеров, проф., д.х.н., а также Цискарашвили А.В. (ЦИТО им. Приорова) за микробиологические испытания.



## КОНТАКТЫ

✦ Никитина Арина  
*arina2000@yandex.ru*



✦ Звукова Наталья Дмитриевна  
*natalya\_zvukova@mail.ru*



**Спасибо за внимание!**