

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТЫ L-ЦИСТЕИН, НИТРАТА СЕРЕБРА И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ХИТОЗАНА

Молекулярная самосборка, регулируемая слабыми нековалентными взаимодействиями, такими как водородные связи, взаимодействия ван-дер Ваальса, электростатические и др. – способ получения различных наноматериалов (гелей, волокон). Использование супрамолекулярных структур для разработки подобных материалов открывает новые возможности при изготовлении биомедицинских препаратов широкого спектра действия. В качестве супрамолекулярной системы в данной работе был использован раствор, синтезированный на основе аминокислоты L-цистеин (L-Cys) и нитрата серебра (ЦСР), гелеобразование в котором инициирует добавка электролита [1]. В работе [2] авторами была исследована антимикробная активность различных композиций на основе ЦСР и природного полисахарида хитозана (ХЗ). Кроме антимикробной ХЗ обладает антиоксидантной, физиологической активностью, а в совокупности с нетоксичностью, биodeградируемостью, хитозан оказался удобным материалом для широкого круга биомедицинских задач, включая адресную доставку лекарств, ранозаживление, тканевую инженерию и др. В данном исследовании на основе ЦСР и низкомолекулярного водорастворимого ХЗ, (ЗАО «Биопрогресс», ТУ 9289-067-00472124-03), были получены гидрогели различного композиционного состава: ЦСР/ХЗ и ЦСР/CuSO₄/ХЗ, и изучены их структурные характеристики.



Рисунок 1 – Фото образцов ЦСР/CuSO₄/ХЗ с различным содержанием CuSO₄ и ХЗ: 0; 0,015; 0,020; 0,025; 0,030; 0,025 мл на 1 мл ЦСР (слева направо), VХЗ/VCuSO₄=1:1

Исследуемые образцы были получены двухстадийным методом: 1 стадия – получение цистеин-серебряного раствора, 2 стадия – введение в ЦСР инициатора гелеобразования. Были синтезированы две серии образцов с различной концентрацией ХЗ, который, как было установлено в ходе эксперимента, способствует формированию геле-структуры. Для сравнения получены образцы, содержащие в качестве инициаторов гелеобразования ХЗ и электролит (сульфат меди). При этом концентрация L-Cys в образцах составляла 3,0 мМ, нитрата серебра – 3,75 мМ, сульфата меди – от 0,2 до 0,6 мМ, ХЗ – от 0,01 до 0,05 об.%. Низкое содержание компонентов в гидрогелях позволяет назвать их низкоконцентрированными. Процессы гелеобразования изучались методами вибровискозиметрии, динамического светорассеяния (ДСР), ПЭМ, СЭМ.

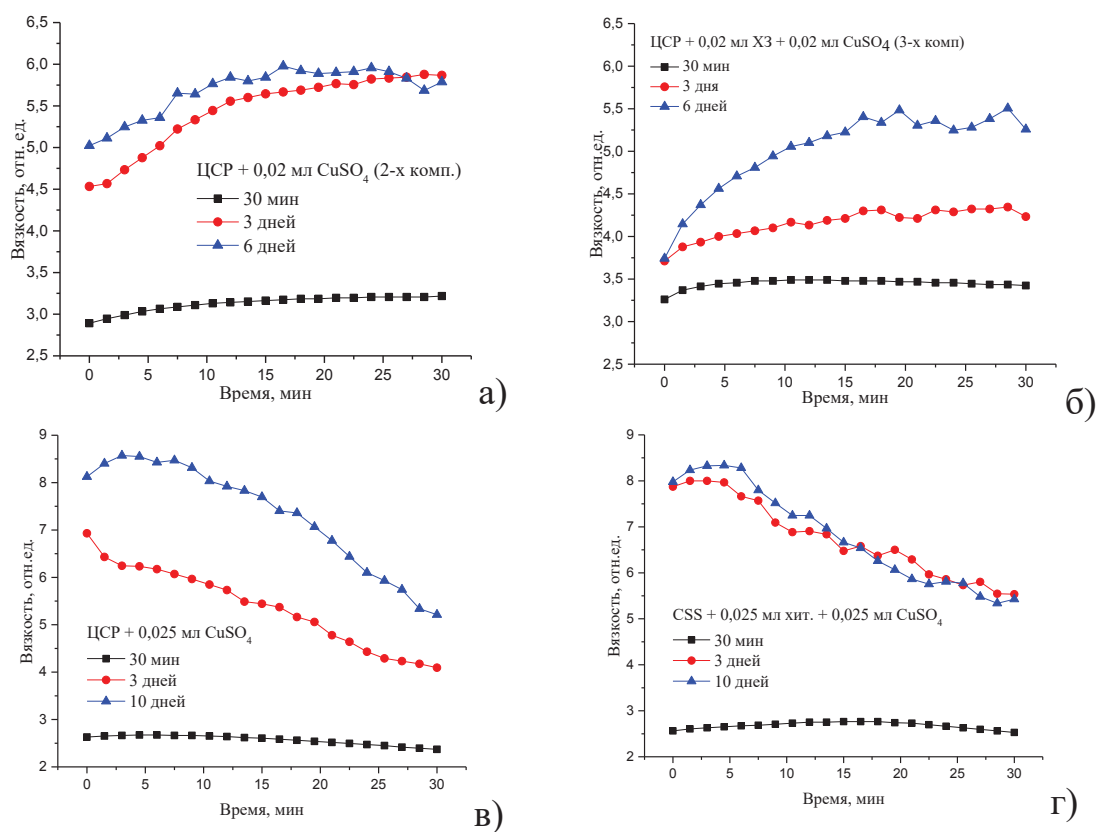


Рисунок 2 – Зависимость относительной вязкости ЦСР/CuSO₄ (а, в) и ЦСР/ХЗ/CuSO₄ (б, г) гидрогелей от времени. Содержание CuSO₄ – 0,02 мл (а, б); 0,025 мл (в, г); ХЗ – 0,02 мл (б); 0,025 мл (г) – на 1 мл ЦСР

Структурирование системы во времени и формирование 3D сетки подтверждают результаты исследования на вибровискозиметре (частота осцилляций - 30 Гц) геле-образцов различного состава: ЦСР/CuSO₄ и ЦСР/ХЗ/CuSO₄ (рис. 2). Как мы видим из рисунка, относительная вязкость образцов двух- и трехкомпонентных зависит, глав-

ным образом, от содержания электролита и ХЗ. Наблюдается монотонное возрастание вязкости гидрогелей в процессе измерения через 30 мин, 3 и 10 дней после получения при содержании CuSO_4 и ХЗ в количестве 0,02 мл/1 мл ЦСР (рис. 2а,б). Увеличение концентрации CuSO_4 и ХЗ до 0,025 мл/1 мл ЦСР приводит к уменьшению вязкости в процессе 30 минутных измерений, однако значение вязкости в начальный момент эксперимента оказывается выше, чем для образцов с меньшим содержанием инициаторов гелеобразования (рис. 2в,г). Таким образом степень структурированности гель-образца, упрочнение или разрушение пространственной сетки определяется множественными межмолекулярными взаимодействиями.

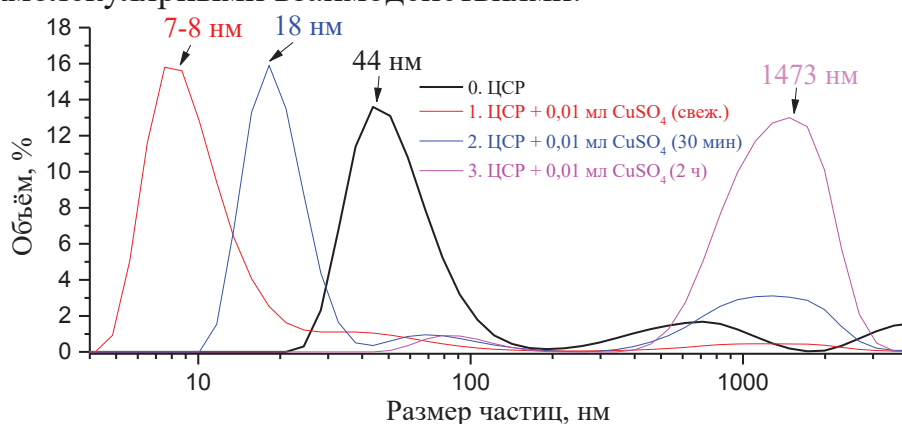


Рисунок 3 – Распределение частиц по размерам в зависимости от времени в образцах ЦСР (0) после добавления CuSO_4 через 5 мин (1), 30 мин (2), 120 мин (3). $C_{\text{сус}} = 0.750$ мМ, $C_{\text{AgNO}_3} = 0.953$ мМ, $C_{\text{CuSO}_4} = 0.025$ мМ

При добавлении электролита в ЦСР нарушается электростатическая стабилизация агрегатов, что инициирует их самосборку в пространственную гель-сетку. Согласно данным ДСР сразу после добавления CuSO_4 в ЦСР происходит уменьшение размеров кластеров с 44 до 8 нм, что отчетливо видно на распределении частиц по размерам в единицах объема рассеивающих частиц (рис. 3). Однако через некоторое время (30 мин, 2 часа) фиксируется увеличение размеров основных рассеивающих частиц - 18 и 1473 нм, таким образом, мы наблюдаем формирование фрагментов гель-сетки. При этом заметно также увеличение размеров крупных агрегатов, которые вносят основной вклад в светорассеяние.

Морфология гидрогелей представлена на рис. 4. На ПЭМ фотографиях можно увидеть сеточную структуру ЦСР/ SO_4^{2-} образца (рис. 4а) и влияние на неё ХЗ (рис. 4б), который являясь поликатионом, “фрагментирует” пространственную сетку. На СЭМ фотографиях видно, что в

присутствии ХЗ (рис. 4 в, г) появляются волокнистые структуры, в которые встроены наночастицы серебра.

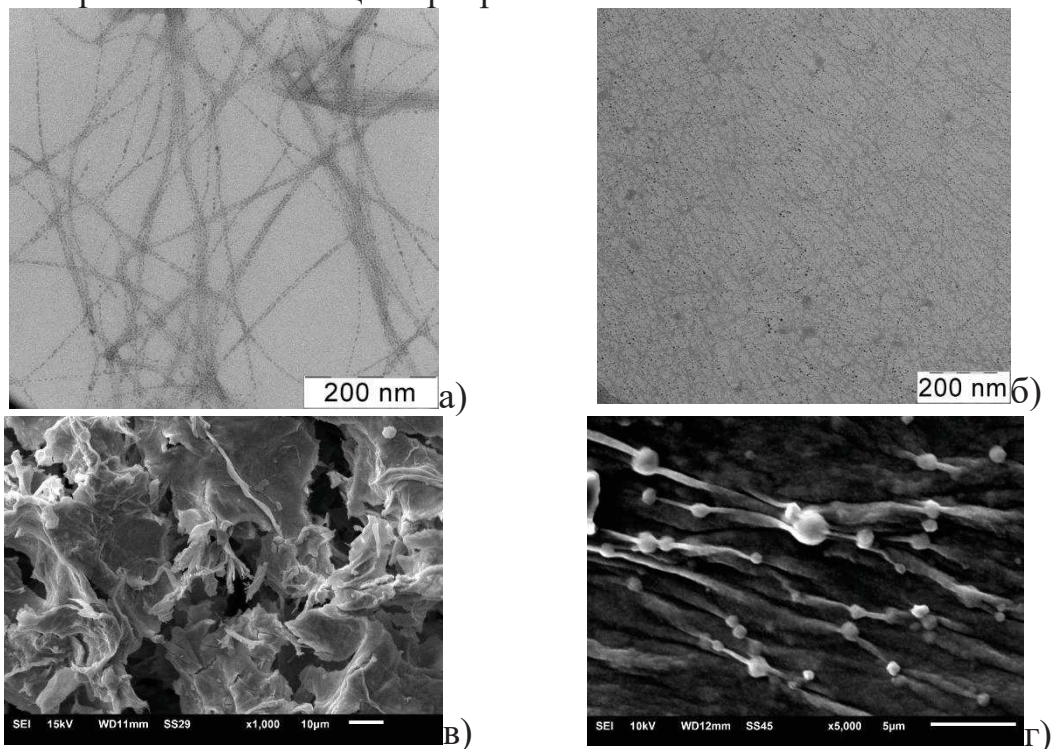


Рисунок 4 – Микрофотографии ПЭМ:
а – ЦСП+SO₄²⁻, б – ЦСП+ХЗ+SO₄²⁻ и СЭМ: в – ЦСП+SO₄²⁻, г - ЦСП+ХЗ+SO₄²⁻

ЛИТЕРАТУРА

1. S.D. Khizhnyak, P.V. Komarov, M.M. Ovchinnikov, L.V. Zherenkova, P.M. Pakhomov. Mechanism of gelation in low-concentration aqueous solutions of silver nitrate with L-cysteine and its derivatives. *Soft Matter*, 2017, 13, 5168

2. М.М. Овчинников, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, Е.С. Михайлова, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов. Новые катионные антисептики на основе композиций L-цистеин-серебряного раствора и хитозана. *Вестник Тверского Государственного Университета, серия “Химия”* №1, 2016, с. 140-151.

3. Г.Р. Зеников, С.Д. Хижняк, П.М. Пахомов. Супрамолекулярные гидрогели на основе аминокислоты L-цистеин, нитрата серебра и хитозана. *Вестник Тверского Государственного Университета, серия “Химия”* №4(46), 2021, с. 131-141.

Работа выполнена на оборудовании лабораторий спектроскопии и электронной микроскопии ЦКП ТвГУ.