

## ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

### PLENARY LECTURES

---

---

УДК 541.64+547.922+547.917

*Е. Ф. ПАНАРИН*

#### **БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОСИСТЕМЫ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,  
Санкт-Петербург, Россия. E-mail: imc@hq.macro.ru

**Аннотация.** Интерес к наноструктурам различного химического строения и состава обусловлен их необычными физико-химическими и биологическими свойствами. С целью создания эффективных лекарственных препаратов пролонгированного действия, а также систем адресной доставки разработаны методы наноструктурирования биологически активных веществ (БАВ) в ходе комплексообразования с водорастворимыми функциональными полимерами, а также способы нанокапсулирования БАВ и лекарственных препаратов в матрицы биodeградируемых природных и синтетических полимеров.

**Ключевые слова:** полимерные наносистемы, лекарственные средства, наноструктурирование биополимеров, биологически активные вещества, нанокompозиты.

Важной задачей современной фармацевтики является поиск новых биологически активных веществ, а также модификация известных лекарственных веществ с целью улучшения их терапевтических свойств: снижения токсичности, устранения отрицательных побочных эффектов, увеличения продолжительности действия, обеспечения целевого транспорта в заданный орган-мишень, расширения спектра биологического действия и др.

Одним из подходов, позволяющих решить эти задачи, является наноструктурирование лекарственных веществ с использованием функциональных биосовместимых полимеров. Существует несколько подходов наноструктурирования БАВ: создание наноразмерных структур путем формирования полиэлектролитных комплексов полимеров с дифильными ионами БАВ; синтез наночастиц биогенных элементов и получение нанодисперсных композитов, стабилизированных водорастворимыми полимерами; наноструктурирование природных биополимеров – белков, нуклеиновых кислот путем межцепного связывания биомакромолекул и формирования комплексов с синтетическими полимерами – полиэлектролитами.

Классическими биологически активными ионами являются ионогенные поверхностно активные вещества (ПАВ), которые содержат группу, несущую положительный или отрицательный заряд и гидрофобный радикал. Макромолекулы водорастворимых полимеров также могут иметь ионогенные

группы и, соответственно, положительные или отрицательные заряды, расположенные вдоль цепи макромолекулы. При взаимодействии молекул ионогенных ПАВ с макромолекулами, несущими противоположный заряд, формируются обратимодиссоциирующие комплексы полимер-ПАВ, образующие надмолекулярные наноразмерные структуры с размером частиц 10-100 нм.

При взаимодействии анионных ПАВ с катионными сополимерами N-винилпирролидона (ВП) формируются наноструктуры мицелярного типа. В зависимости от химического строения ПАВ и степени заполнения полимерной цепи ионами они могут менять свою морфологию от сферических внутримолекулярных мицелл размером ~20 нм, когда ионы ПАВ связаны с полимерной цепью, до псевдоламеллярных ассоциатов, размер которых превышает 50 нм, образованных большим числом (~1000) молекул ПАВ, связанных с макромолекулой. Исследование биологических свойств наносистем, полученных на основе высших алкилсульфатов и катионных сополимеров ВП, показали, что они проявляют широкий спектр биологической активности – ингибируют или активируют протеолитические ферменты, влияют на проницаемость клеточных мембран, ускоряют или замедляют процессы роста молодых животных, влияя на процессы белкового, жирового и минерального обмена, и пр.

Биогенные элементы (серебро, селен, медь, цинк) играют важную роль в функционировании биополимеров, клеточных мембран и разных систем живых организмов. Особое внимание среди них привлекает серебро, проявляющее широкий спектр антимикробной активности, обусловленной способностью ионов серебра связываться с различными биополимерами и плазматическими мембранами бактерий, подавлять активность ферментов (ферменты дыхательной цепи, ферменты с дегидрогеназной активностью и др.).

Снижение эффективности антибиотикотерапии вследствие распространения штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, осложняет решение проблемы борьбы с инфекционными заболеваниями, поэтому в последнее время вновь обратились к использованию старых и созданию новых коллоидных форм серебра [1]. Препараты на основе нанодисперсного серебра, стабилизированного гидролизатами желатина и казеина, протаргол и колларгол используются в медицине более ста лет [2]. Однако они иммуногены и существует сложность воспроизводимости их физико-химических характеристик и др. Поэтому возрос интерес к использованию синтетических водорастворимых полимеров для стабилизации наночастиц серебра. Перспективными для этой цели представляются поли-N-виниламиды (ПВП и сополимеры ВП с различными сомономерами, поливинилформамид, полиметилвинилацетамид и др.) Восстановление ионного серебра в воде или водно-спиртовой среде в присутствии поли-N-виниламидов приводит к формированию наночастиц металлического серебра с размерами от 2 до 100 нм [3-5]. Частицы могут быть кристаллическими или аморфными и иметь форму сферы, пирамиды, стержня, пентагона, нанопроволоки. Поли-N-винил-

амиды выполняют две функции: полимерного реагента, который участвует в реакции восстановления ионов серебра за счет концевых альдегидных функциональных групп [6], и полимерной матрицы, стабилизирующей наночастицы как в ходе синтеза, так и в процессе хранения дисперсии. Нанодисперсии серебра эффективно подавляют аэробную, анаэробную, грамположительную и грамотрицательную микрофлору, в том числе устойчивую к антибиотикам [1, 4-6].

Адресная доставка модифицированного генетического материала (ДНК) в клетки-мишени является перспективным методом решения ряда проблем медицины и биологии. Создание невирусных безопасных носителей для доставки генов в клетки обеспечит успешное использование таких систем в медицине. Необходимым условием для доставки ДНК в клетки является защита ее от агрессивных факторов среды, достигнуть этого можно создав с помощью полимера-носителя компактные частицы размером 40–80 нм. Используемый для этой цели полимер должен содержать в своей структуре специфические лиганды и группы, обеспечивающие взаимодействие частиц с клеточными мембранами. Поскольку ДНК является полианионом, несущим отрицательно заряженные фосфатные группы, она легко взаимодействует в воде с поликатионами – полимерами, несущими положительно заряженные группы. При этом, вследствие кооперативного связывания макромолекул, формируются полимерные комплексы, представляющие собой компактные наноструктуры. В таких компактных наносистемах ДНК сохраняет свою нативную структуру, поскольку защищена от действия ферментов и протонирования. В настоящее время синтезировано большое число поликатионов различного химического строения, содержащих аминок- и четвертичные аммониевые группы. Среди них найдены нетоксичные, обеспечивающие наибольшую транспортную активность. Следует отметить, что эффективность транспорта наносистемы ДНК-поликатион в клетки существенным образом зависит от химического строения полимера, его молекулярной массы и структуры сформированной наносистемы.

Большой интерес представляет наноструктурирование белковых макромолекул с целью придания им новых свойств. Важным в практическом отношении является, например, наноструктурирование гемоглобина – белка, выполняющего газотранспортную функцию крови, осуществляющего обратимый перенос кислорода от легких в ткани. Молекула природного белка состоит из четырех субъединиц, легко диссоциирующих на отдельные субъединицы, что приводит к резкому ухудшению газотранспортных свойств гемоглобина. Более того, введение гемоглобина в организм приводит к необратимому повреждению почек. Поэтому гемоглобин не используется в кровезаменяющих растворах при больших кровопотерях. Путем использования специальных полифункциональных реагентов удалось осуществить сборку нескольких молекул гемоглобина в более крупные частицы размером 10-30 нм. Такие частицы можно рассматривать как модели «миниритроцитов». Они, в отличие от нативного гемоглобина, могут более

длительное время циркулировать в кровяном русле (10-14 часов), не блокируя почечные каналы, а самое главное, они способны осуществлять обратимый перенос кислорода почти так же хорошо, как эритроциты крови.

Формирование в клубках макромолекул гидрофобных доменов и макромолекулярных мицелл, позволяет использовать такие структуры в качестве наноконтейнеров для транспорта гидрофобных БАВ. Это открывает возможность создавать высокие локальные концентрации БАВ, а также повысить их растворимость в воде и транспорт в клетку. Кроме того, появляется возможность создания полифункциональных наноструктурированных полимерных систем, когда в структуру вводятся вещества с разными видами биологической активности. При этом возможны два варианта создания таких систем.

Первый – заключается в использовании поливиниламидов и полимеров виниламидов с ковалентно присоединенными к основной цепи гидрофобными радикалами. В воде такие полимеры, например, сополимеры N-алкил-N-виниламина с N-виниламидами образуют внутримолекулярные мицеллы с гидрофобным центром. В качестве модели нанокапсулирования была выбрана система – водорастворимый сополимер ВП с N-октил-N-виниламином состава 90÷10, образующий компактные макромолекулярные клубки, и противовирусный препарат циклоферон (акридонуксусная кислота). Акридонуксусная кислота обладает собственной люминесценцией, поэтому удалось исследовать транспорт в клетки как полимера-носителя и циклоферона, так и наноконтейнеров, содержащих препарат [8]. Показано, что как полимер-носитель, так и наноконтейнер с препаратом проникают через плазматическую мембрану с первой минуты контакта. Через 10 мин они переходят в ядро клетки; максимальный уровень свечения наблюдается через 30 мин, затем постепенно понижается, сохраняясь до 20 ч. Свободный циклоферон появляется в клетках на 5 мин экспозиции, затем через 30 мин контакта распределяется по всему ядру и через 1,5 ч выводится из клеток. Сравнение интерферониндуцирующей активности свободного и нанокапсулированного препаратов, проведенное в опытах на животных, выявило их существенное различие: наибольшая активность свободного циклоферона наблюдалась через 2 ч, а нанокапсулированного – через 8 ч. Таким образом, включение циклоферона в полимерные контейнеры на основе N-виниламидов приводит к отсроченной и удлиненной фазе индукции интерферона, что имеет важное значение для предупреждения вирусных инфекций, а также борьбы с ними.

Второй подход состоит в комплексообразовании сополимеров N-виниламидов с N-виниламином или ненасыщенными карбоновыми кислотами с ионогенными ПАВ, катионными или анионными. В этом случае мицелла ПАВ стабилизируется макромолекулой за счет электростатического и гидрофобного взаимодействия [9]. В сформированные таким образом наноконтейнеры размером 10-150 нм помещаются гидрофобные БАВ. Такой подход был использован при создании полимерных антисептиков и защитно-стимулирующих композиций для растениеводства. В наноконтейнеры,

созданные на основе полимерного комплекса (катионного ПАВ) алкилдиметилбензиламмония и сополимера ВП с кротоновой кислотой, вводили фурацилин – антимикробный препарат, недостатком которого является низкая растворимость в воде.

Синтезированная наноструктурированная система оказалась высокоэффективной в отношении большого числа фитопатогенов, вызывающих заболевания картофеля, томатов, редиса, моркови и др. Введение 0,005-0,015% фурацилина в сформированные наноконтейнеры в 1,5-7 раз повышало антимикробную активность. Выявленное синергетическое действие полимерной системы обусловлено формированием в ней высоких локальных концентраций БАВ, а также действием ее отдельных компонентов (полимер-носитель, катионные ПАВ, фурацилин) на различные мишени бактериальной клетки [10].

Таким образом, наноструктурирование биологически активных веществ с помощью полимеров позволяет создавать новые препараты с улучшенными лечебными свойствами.

#### Литература

- [1] Rai M., Yadav A., Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobial // *Biotechnol. Advances.* – 2009. – Vol. 27. – P. 76-83.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. – Ч. 2. – М.: Медицина, 1972 – 433 с.
- [3] Панарин Е.Ф., Павлов Г.М., Сантурия Ю.Г. Исследование коллоидной дисперсии серебра, стабилизированной поливинилпирролидоном // *Хим. фарм. журн.* – 1991. – Т. 25. – С. 68-70.
- [4] Копейкин В.В., Панарин Е.Ф. Водорастворимые наноконсерваты нуль-валентного металлического серебра с повышенной антимикробной активностью // *Докл. АН.* – 2001. – Т. 380, № 4. – С. 497-500.
- [5] Крутяков Ю.А., Кудринский А.А., Оленин А.Ю., Лисичкин Г.В. // *Успехи химии.* – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 242-269.
- [6] Копейкин В.В., Сантурия Ю.Г., Данилова М.Я. Влияние микропримесей и концевых групп в поливинилпирролидоне низкомолекулярном медицинском на его восстанавливающие свойства // *Хим. фарм. журн.* – 1988. – № 10. – С. 1253-1256.
- [7] Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. – СПб.: Гиппократ, 1993. – 264 с.
- [8] Деева Э.Т. Сравнительный анализ противогриппозной активности соединений ряда азоло-азинов, флуоренов и акридонов: автореферат канд. дис. / НИИ Гриппа РАМН. – СПб., 2000. – 24 с.
- [9] Панарин Е.Ф., Лавров Н.А., Соловский М.В., Шальнова Л.И. Полимеры – носители биологически активных веществ – СПб.: ЦОП Профессия, 2014. – 304 с.
- [10] Патент РФ № 2342833 Состав для предпосевной обработки семян овощных культур и клубней картофеля от бактериальных болезней / Тютюрев С.Л., Панарин Е.Ф., Попова Э.В., Кочеткова И.С., Азанова В.В., Воробьев Н.И.; опубл. 10.01.2009, Бюл. № 1.

#### Резюме

*Е. Ф. Панарин*

#### БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОСИСТЕМЫ

Предложен новый подход к созданию эффективных лекарственных средств путем наноструктурирования биологически активных веществ в ходе комплексообразования с водорастворимыми функциональными полимерами. Практическая ценность данного подхода

продемонстрирована на примере лекарственных препаратов, представляющих собой полимерные комплексы поверхностно активных веществ, нанодисперсного серебра и наноструктурированных биополимеров (ДНК, гемоглобин), а также нанокапсулированных БАВ.

**Ключевые слова:** полимерные наносистемы, лекарственные средства, наноструктурирование биополимеров, биологически активные вещества, нанокомпозиты.

**Summary**

*E. F. Panarin*

**BIOACTIVE POLYMER NANOSYSTEMS**

The new approach has been proposed for preparation effective medicinal substances by means of creation a complex between molecules of biological active substances and water\_soluble functional polymers. A practical value of the approach is illustrated by medicinal substances for which reactants are polymer complexes biological active substances, nanodispersed silver or nanostructured biopolymers such as DNA and hemoglobin, and also nanocontainers.

**Key words:** polymer nanosystems, drugs, nanostructuring of biopolymers, biologically active substances, nanocomposites.