

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

УДК 615.40:54

**НОВЫЕ МАГНИТНЫЕ КОЛЛОИДНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ  
БИОМИМЕТИЧЕСКИХ ПОЛИКОМПЛЕКСОВ****Илья Валентинович Григорян<sup>1,3</sup>, Василий Владимирович Спиридонов<sup>2</sup>,  
Артем Маратович Адельянов<sup>1</sup>, Юрий Алексеевич Кокшаров<sup>1,3</sup>, Кирилл  
Васильевич Потапенков<sup>1</sup>, Игорь Владимирович Таранов<sup>3</sup>, Геннадий  
Борисович Хомутов<sup>1,3</sup>, Александр Анатольевич Ярославов<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, физический факультет<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет<sup>3</sup> Институт радиотехники и электроники имени В.А. Котельникова РАН**Автор, ответственный за переписку:** Илья Валентинович Григорян, grigorian.iv19@physics.msu.ru

**Аннотация.** Представлены новые коллоидные системы, имеющие перспективы использования в качестве носителей лекарственных соединений и представляющие собой полимерные комплексы на основе молекул полиакриловой кислоты разной молекулярной массы и биогенного полиамина, дополнительно модифицированные наночастицами магнитного оксида железа. Определены основные физико-химические характеристики полученных поликомплексов. Продемонстрирована возможность включения в поликомплексы лекарственного соединения доксорубицина и исследованы магнитные свойства поликомплексов, функционализированных магнитными наночастицами оксида железа.

**Ключевые слова:** полимеры, поликомплексы, спермин, магнитные наночастицы, коллоидная система

DOI: 10.55959/MSU0579-9384-2-2024-65-3-202-208

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 23-12-00125).

**Для цитирования:** Григорян И.В., Спиридонов В.В., Адельянов А.М., Кокшаров Ю.А., Потапенков К.В., Таранов И.В., Хомутов Г.Б., Ярославов А.А. Новые магнитные коллоидные системы на основе биомиметических поликомплексов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. Т. 65. № 3. С. 202–208.

ORIGINAL ARTICLE

NEW MAGNETIC COLLOIDAL SYSTEMS BASED ON BIOMIMETIC  
POLYCOMPLEXES

Ilya V. Grigoryan<sup>1,3</sup>, Vasily V. Spiridonov<sup>2</sup>, Artyom M. Adelyanov<sup>1</sup>, Yuri A. Koksharov<sup>1,3</sup>, Kirill V. Potapenkov<sup>1</sup>, Igor V. Taranov<sup>3</sup>, Gennady B. Khomutov<sup>1,3</sup>, Alexander A. Yaroslavov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry

<sup>3</sup> Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics of Russian Academy of Sciences

**Corresponding author:** Ilya V. Grigoryan, grigorian.iv19@physics.msu.ru

**Abstract.** This paper presents new colloidal systems that have prospects for use as carriers of medicinal compounds and are polymer complexes based on polyacrylic acid molecules of various molecular weights and biogenic polyamine, additionally modified with magnetic iron oxide nanoparticles. The main physicochemical characteristics of the resulting polycomplexes were determined. The possibility of incorporating the drug compound doxorubicin into polycomplexes was demonstrated and the magnetic properties of polycomplexes functionalized with magnetic iron oxide nanoparticles were studied.

**Keywords:** polymers, polycomplexes, spermine, magnetic nanoparticles, colloidal system

**Financial Support.** The work was supported by the Russian Science Foundation (project 23-12-00125).

**For citation:** Grigoryan I.V., Spiridonov V.V., Adelyanov A.M., Koksharov Yu.A., Potapenkov K.V., Taranov I.V., Khomutov G.B., Yaroslavov A.A. New magnetic colloidal systems based on biomimetic polycomplexes // Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Chemistry. 2024. T. 65. № 3. S. 202–208.

В настоящее время одна из наиболее актуальных междисциплинарных проблем на стыке биофизики, химии и медицины – создание новых эффективных систем лекарственной терапии, основанных на избирательной и целенаправленной доставке лекарственных препаратов непосредственно в определенные области организма, являющиеся целями терапевтического воздействия.

Решение этой проблемы связано с разработкой биосовместимых коллоидных средств капсулирования лекарственных препаратов, способных обеспечить управляемую адресную доставку и высвобождение лекарств в целевые области организма. При этом управление локализацией коллоидных носителей лекарственных препаратов в биологических жидких средах организма может быть обеспечено химическими, биохимическими и физическими (в частности, магнитными) воздействиями [1].

Цель настоящей работы – создание и описание новых коллоидных систем, перспективных

как для направленной, так и для пассивной доставки лекарственных соединений непосредственно в целевую область организма для повышения эффективности их применения и понижения побочной токсичности препаратов для здоровых тканей.

### Материалы и методы

#### Состав полимерных комплексов

В качестве полимерной основы для формирования полимерных комплексов (поликомплексов) используют молекулы полиакриловой кислоты с тремя значениями молекулярной массы: 2100, 8000, 15 000 Да. Такой выбор объясняется биосовместимостью полимеров массой до 20 кДа [2, 3]. В качестве сшивателя (компонента, связывающего полимерные молекулы), используют молекулы биогенного поликатиона – спермина (рис. 1), который обладает собственной биологической активностью [4, 5]. Протонированные в

водно-солевом растворе аминогруппы молекул спермина образуют ионные связи с карбоксильными группами молекул полиакриловой кислоты. Это позволяет получать лабильные, но при этом устойчивые во времени полимерные коллоидные системы.

### Характеризация полимерных комплексов

Для определения свойств поликомплексов были использованы разнообразные методы полимерной и коллоидной химии, применяемые для решения подобных задач [6, 7]. Методом динамического светорассеяния были установлены гидродинамические диаметры поликомплексов. Для разных соотношений между числом звеньев анионного полимера и числом молекул сшивателя, составляющих полимерный комплекс, были измерены величины электрофоретической подвижности поликомплексов. Методом статического светорассеяния была определена молекулярная масса полимерных систем. Методом зондовой микроскопии были получены изображения поликомплексов. Методом спектрофотометрии была продемонстрирована возможность включения лекарственных соединений в поликомплексы на примере противоопухолевого антибиотика доксорубицина [7].

Методом кластеризации магнитных наночастиц внутри полимерной матрицы [6] поликомплексы были функционализированы магнитными наночастицами оксида железа, а магнитные свойства получившихся систем были исследованы методом электронного парамагнитного резонанса.

Электрофоретическую подвижность комплексов циклодекстринов контролировали с помощью оборудования «Brookhaven ZetaPlus» («Брукхейвен», США) с программным обеспечением, предоставленным производителем.

Гидродинамические диаметры измеряли методом динамического рассеяния света на приборе «ALV-5» (Германия) с He-Ne-лазером ( $\lambda = 632,8$  нм) с программным обеспечением, предоставленным производителем.

Включение доксорубицина в поликомплексы изучено методом UV-спектрофотометрии на приборе «ПЭ-5400УФ» (Россия). Были получены спектры заполненных доксорубицином поликомплексов в диапазоне длин волн от 200 до 700 нм, а также спектр невключенного доксорубицина.

Полимерные комплексы наносили на твердую подложку и изучали методом АСМ на установке «Bruker AxioVert» компании «Bruker» (США) в полуконтактном режиме. Использовались кантилеверы из поликремния с высокоточными составными зондами НА-FM фирмы «TipsNano» (Россия) с резонансной частотой 76 кГц и добротностью около 300. В качестве подложек для экспериментов по атомно-силовой микроскопии использовалась модифицированная  $\text{Ca}_2+$  слюда.

Суспензии полимерных комплексов, модифицированных магнитными наночастицами, были изучены методом ЭПР на спектрометре ЭПР «Varian E-4» при комнатной температуре. Средние результаты по меньшей мере пяти экспериментов представлены в виде средних значений.

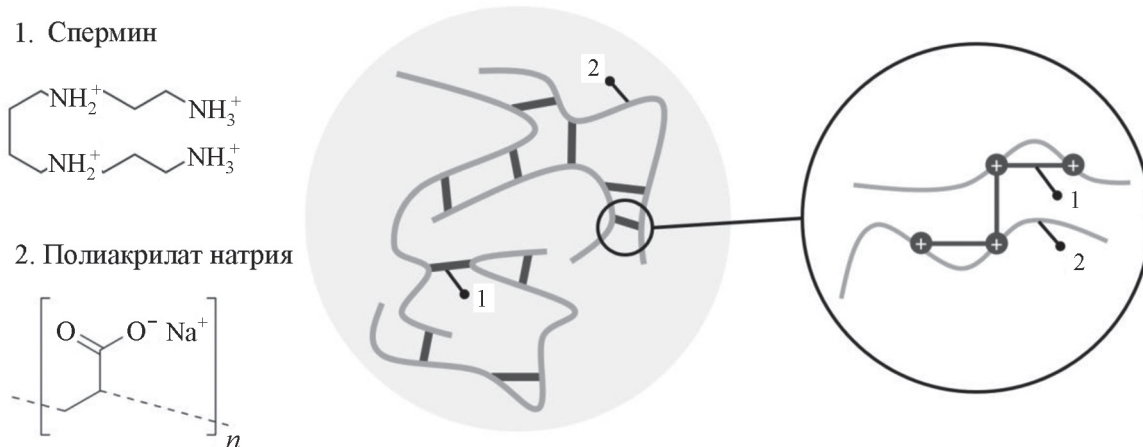


Рис. 1. Молекулы, составляющие основу поликомплексов

## Результаты и обсуждение

Измеренные методом динамического светорассеяния гидродинамические диаметры поликомплексов в зависимости от длины полимера полиакриловой кислоты и соотношения между числом звеньев полимера и числом молекул катионного сшивателя имеют диаметры от 50 до 300 нм (рис. 2). Учитывая, что гидродинамические диаметры пропорциональны коэффициенту диффузии, реальные геометрические размеры могут оказаться меньше.

Анализ изображений (рис. 3), полученных методом атомно-силовой микроскопии в полуконтактном режиме при комнатной температуре, показал, что диаметры полимерных комплексов в высушенном виде варьируют от 50 до 200 нм. Реальные геометрические размеры полимерных комплексов могут оказаться несколько выше, в связи с тем, что образцы изучали в сухом виде. Таким образом, можно утверждать, что данные, полученные методом динамического светорассеяния и методом АСМ, сопоставимы.

Измерение значения электрофоретической подвижности для разных соотношений между числом звеньев полимера полиакриловой кислоты и числом молекул сшивателя (спермина) позволило установить, что оптимальным для дальнейшего формирования поликомплексов является соотношение 15:1, обладающее достаточной зарядовой коллоидной стабильностью – для каждой массы полимера значение дзета-потенциала принимает значение меньше  $-30$  мВ [8] и при этом содержит минимальное количество катионного сшивателя.

### *Демонстрация возможности включения лекарственного препарата*

Возможность включения лекарственных соединений в структуру поликомплексов продемонстрирована на примере противоопухолевого антибиотика доксорубицина, который широко применяется в противоопухолевой терапии [9, 10].

Методом спектрофотометрии проанализированы оптические спектры поликомплексов с

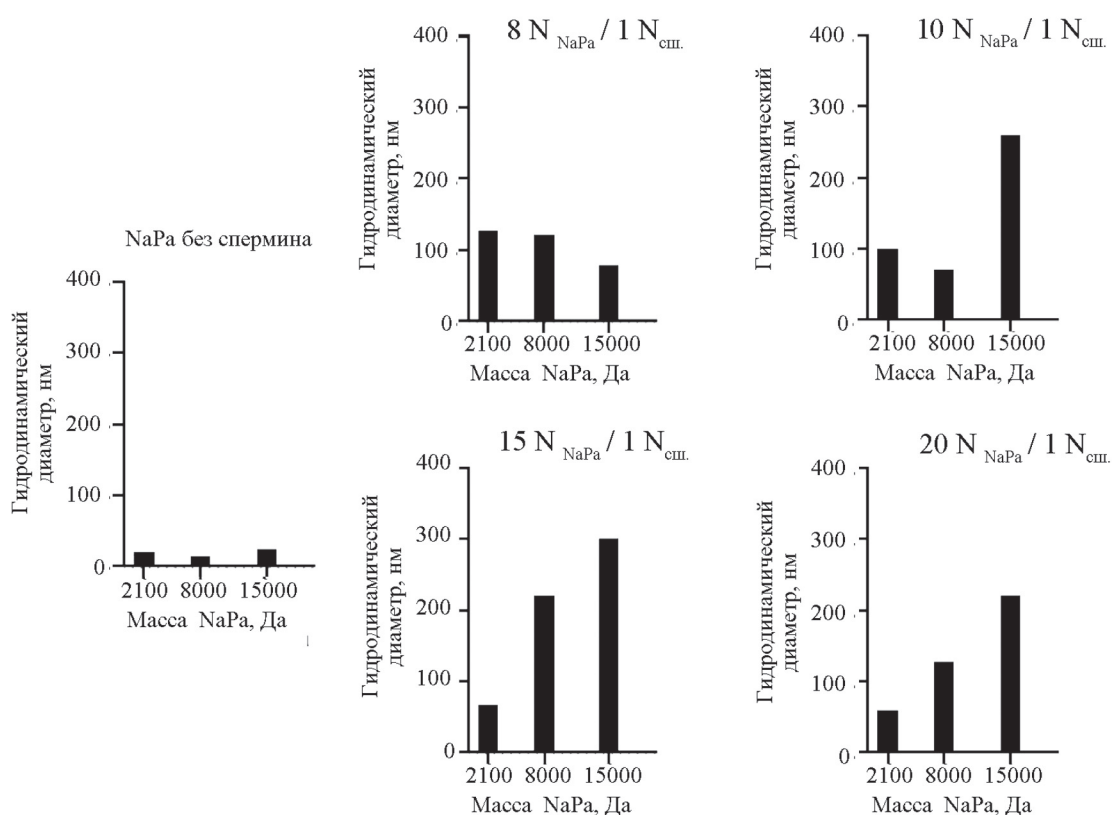


Рис. 2. Значения гидродинамических диаметров поликомплексов на основе трех значений молекулярной массы полимеров (2100, 8000, 15 000 Да) для разных соотношений между числом звеньев полимера ( $N_{NaPa}$ ) и числом молекул сшивателя спермина ( $N_{сп.}$ )

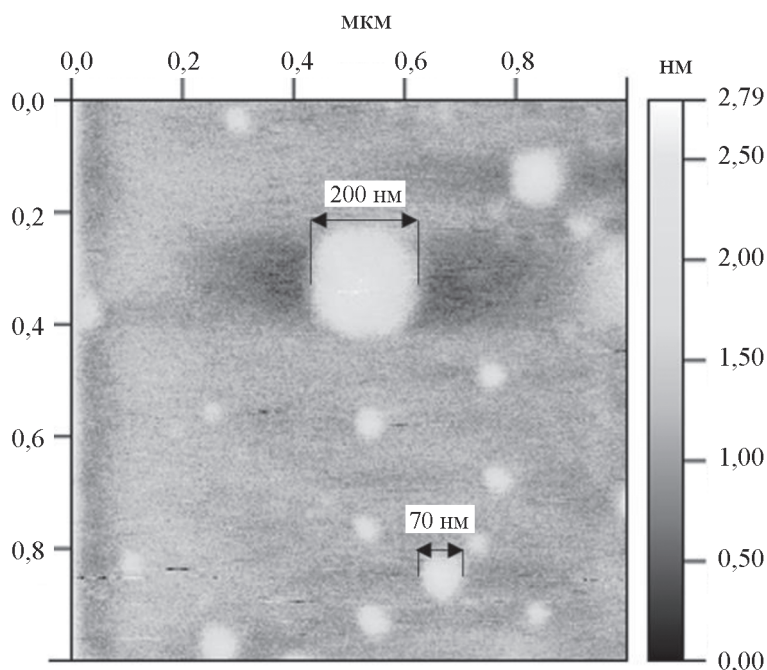


Рис. 3. АСМ- изображение поликомплексов серии 15:1 (число звеньев полимера полиакриловой кислоты : число молекул «сшивателя» спермина) на основе полимеров массы 2100 Да, полученное методом атомно-силовой микроскопии

включенным противоопухолевым препаратом и водного раствора доксорубина (рис. 4). Согласно полученным экспериментальным данным при длине волны возбуждающего излучения 235 нм, соответствующей ультрафиолетовой части спектра, оптическая плотность водного раствора доксорубина составляет 0,65, в то время как оптическая плотность поликомплексов с

загруженным доксорубином составляет 0,40; 0,50 и 0,55 для поликомплексов на основе полимера массой 2100, 8000 и 15 000 Да. Так как поликомплексы не имеют своего характерного спектра, представленные спектры характеризуют именно состояние доксорубина. Уменьшение оптической плотности поликомплексов в части спектра, соответствующей аминокруппе

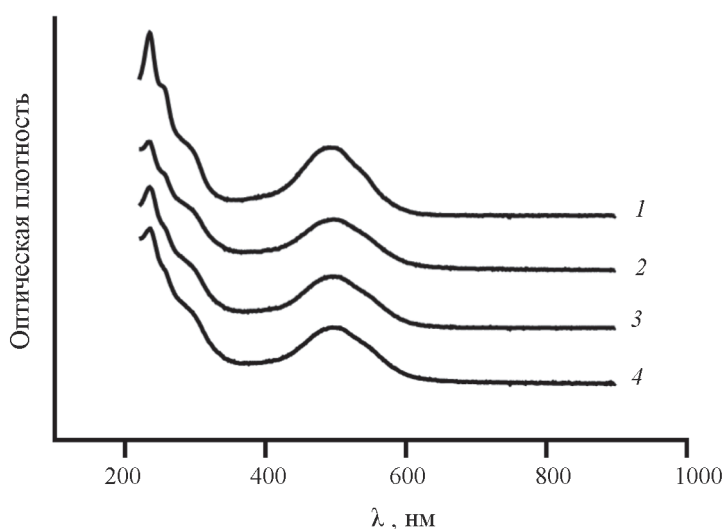


Рис. 4. Спектры поглощения поликомплексов серии 15:1 (число звеньев полимера полиакриловой кислоты : число молекул сшивателя (спермина)) на основе полимеров с массой (Да): 2100 (2), 8000 (3), 15 000 (4), а также водного раствора доксорубина (1), полученные методом спектрофотометрии

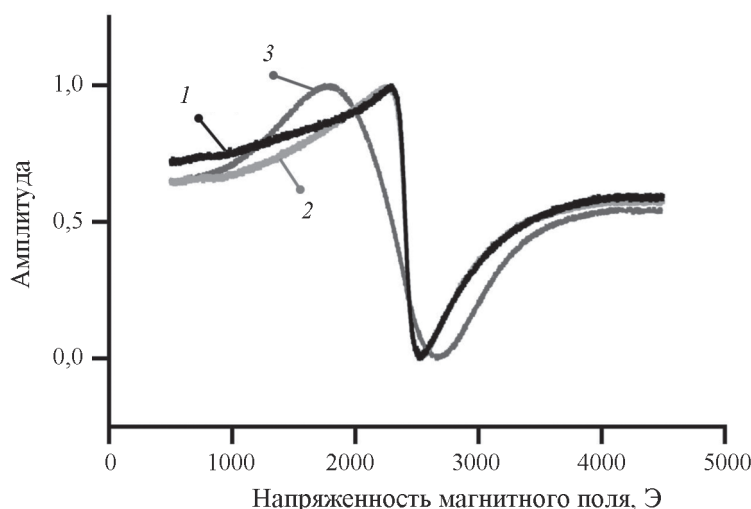


Рис. 5. Спектры поглощения поликомплексов серии 15:1 (число звеньев полимера полиакриловой кислоты : число молекул «сшивателя» спермина) на основе полимеров с массой (Да): 1 – 15 000, 2 – 8000, 3 – 2100. На графике указаны предположительные типы наночастиц (1, 2 –  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ; 3 –  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), образующихся в поликомплексах [11, 12]

молекулы доксорубина, через которую и происходит связывание доксорубина в поликомплексе, обусловлено тем, что для доксорубина характерно образование стопок при включении в микрогели [7]. В результате можно сделать вывод о включении доксорубина в полимерные комплексы.

#### **Функционализация поликомплексов магнитными наночастицами**

Для придания полимерным комплексам магнитных свойств [1] поликомплексы серии 15:1 были функционализированы магнитными наночастицами, полученными методом кластеризации внутри полимерной матрицы [6], и исследованы методом электронного парамагнитного резонанса. Сравнив полученные ЭПР-спектры (рис. 5) с характерными спектрами наночастиц маггемита и магнетита [11, 12], можно сделать предположение, что при модификации поликомплексов на основе полимера массой 2100 Да получают наночастицы магнетита, а при модификации поликомплексов на основе более длинных полимеров – маггемита. При этом схожесть кристаллической структуры и свойств магнетита и маггемита затрудняет их идентифи-

кацию методами ЭПР и кристаллографии, требуя дополнительного анализа с использованием мёсбауровской спектроскопии.

#### **Выводы**

В ходе работы были впервые получены микрогелевые структуры на основе анионных молекул полиакриловой кислоты с разной молекулярной массой, где в качестве структурообразующей катионной шивки используется природный полиамин спермин. Продемонстрирована также возможность включения в такие поликомплексы лекарственных соединений на примере доксорубина. Показана возможность функционализации поликомплексов магнитными наночастицами для обеспечения возможностей дистанционного управления поликомплексами с помощью внешних магнитных полей. Методом ЭПР исследованы магнитные свойства модифицированных поликомплексов.

Полученные результаты указывают на возможность создания новых магнитных поликомплексов на основе биосовместимых полимеров и биогенных молекул, способных включать в свой состав противоопухолевый лекарственный препарат доксорубин.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Кокшаров Ю.А., Губин С.П., Таранов И.В., Хомутов Г.Б., Гуляев Ю.В. Магнитные наночастицы в медицине: успехи, проблемы, достижения // Радиотехника и электроника. 2022. Т. 67. № 2. С. 99.
2. Oddsson Á., Tryggvason K. // Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 2014, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00201-4>.
3. Hassan Arkaban, Mahmood Barani, et al. // Polymers 2022. Vol. 14. С. 1259.

4. Rio B., et al. // Food Chemistry. 2018. Vol. 269. P. 321.
5. Силачев Д.Н. и др. // Цитология. 2018. Т. 60. № 3. С. 164.
6. Spiridonov V.V., et al. // Macromolecular Symposia. 2020. Vol. 389. N 1. P. 1900072.
7. Kusaia V.S., et al. // Polymers. 2022. Vol. 14. N 24. P. 5440.
8. Matusiak Ja., et al. // Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska Lublin – Polonia. Vol. LXXII, 1 sectio AA. 2017. P. 33
9. Speth P.A., van Hoesel Q.G., Naanen C. // Clin. Pharmacokinetics. 1988. Jul; 15(1): 15–31.
10. D'Angelo N.A., Noronha M.A., et al. // Biomater. Adv. 2022 Feb; 133: 112623.
11. Gorin D.A., et al. // Proc. of Spie. 2007. Vol. 6536. P. 653605.
12. Koksharov Yu.A., et al. // J. Applied Physics. 2000. Vol. 88. N 3. P. 1587.

### **Информация об авторах**

Илья Валентинович Григорян – студент магистратуры кафедры биофизики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, сотрудник ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, стипендиат Фонда развития теоретической физики и математики «БАЗИС» (grigorian.iv19@physics.msu.ru);

Василий Владимирович Спиридонов – доцент кафедры высокомолекулярных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. хим. наук (vasya\_spiridonov@mail.ru);

Артем Маратович Адельянов – вед. программист кафедры биофизики физического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова (adelyanov@physics.msu.ru);

Юрий Алексеевич Кокшаров – профессор кафедры общей физики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, сотрудник ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, докт. физ.-матем. наук (эл. почта);

Кирилл Васильевич Потапенков – мл. науч. сотр. кафедры общей физики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, канд. физ.-матем. наук (yak@physics.msu.ru);

Игорь Владимирович Таранов – науч. сотр. ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, канд. физ.-матем., наук (i.v.t@bk.ru);

Геннадий Борисович Хомутов – профессор кафедры биофизики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, сотр. ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН, докт. физ.-матем. наук (gbk@mail.ru);

Александр Анатольевич Ярославов – зав. кафедрой высокомолекулярных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук, член-корр. РАН (yaroslav@belozersky.msu.ru).

### **Вклад авторов**

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Соблюдение этических стандартов**

В данной работе отсутствуют исследования человека и животных.

Статья поступила в редакцию 15.05.2023;  
одобрена после рецензирования 16.08.2023;  
принята к публикации 15.12.2023.