

Министерство образования и науки Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра физики полупроводников
наименование кафедры

**Разработка полых альгинатных нанокompозитных микроконтейнеров с
возможностью электростимулируемого вскрытия**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студента 4 курса 412 группы

направления 11.03.04 «Электроника и наноэлектроника»

код и наименование направления

факультета нано- и биомедицинских технологий

наименование факультета

Никулина Никиты Евгеньевича

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Д.А. Горин

инициалы, подпись

Зав. кафедрой:

к.ф.-м.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

А.И. Михайлов

инициалы, подпись

Саратов 2018

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы.

Актуальность темы. В настоящее время актуальной проблемой биомедицины является создание материалов и структур, которые обеспечивают целенаправленную доставку лекарств в сочетании с возможностью диагностики, дистанционного контроля, мониторинга и высвобождения биологически активных веществ. Одна из основных задач состоит в изготовлении интеллектуальных микро- и наноразмерных биосовместимых контейнеров, которые защищают содержимое и обеспечивают выпуск в указанном месте и в нужный момент времени.

На сегодняшний день, на основе метода послойной полиионной сборки появился новый класс перспективных микрообъектов – полиэлектролитные и нанокompозитные микрокапсулы. Микрокапсулы обладают рядом уникальных свойств (например, при изменении химических параметров их локального окружения или под действием внешних физических воздействий, стенки микрокапсул могут изменять свою проницаемость), благодаря которым они в будущем могут найти широкое применение в медицине, биологии, химии и технологии. Одним из полимеров, применяющихся при создании микроконтейнеров, является природный полисахарид - альгинат. Он широко используется в качестве материала-носителя для белковых и пептидных лекарственных веществ, обладает высокой биосовместимостью, способностью к биодegradации, а также уникальным свойством мягкого гелеобразования в присутствии поливалентных катионов таких, как ионы серебра, кальция, меди, в водных средах. Благодаря введению в оболочку микрокапсул неорганических наночастиц появляется возможность группового дистанционного вскрытия с помощью ультразвука, магнитного поля, микроволнового электромагнитного излучения сантиметрового диапазона. Перспективным подходом к решению задачи использования микроконтейнеров адресной доставки в организме является включение в их состав магнитных наночастиц. В настоящее время наиболее широкое применение в биомедицине получили наночастицы

магнетита Fe_3O_4 , благодаря таким свойствам, как высокая намагниченность насыщения и стабильность магнитных характеристик.

Дистанционно управляемая целенаправленная адресная доставка лекарственных веществ с помощью нанокompозитных микрокапсул, чувствительных к воздействиям электромагнитных импульсов, позволит значительно повысить эффективность действия лекарственных средств, уменьшая при этом их общую концентрацию в организме.

Цель и задачи бакалаврской работы. Целью данной работы является разработка полых альгинатных нанокompозитных микроконтейнеров, модифицированных наночастицами серебра и магнетита, способных реагировать на внешнее электрическое поле с возможностью вскрытия.

Для достижения данной цели необходимо было решить следующие задачи:

- Анализ литературных источников по теме исследования;
- Синтез ядер карбоната кальция CaCO_3 и CaCO_3 с магнетитом Fe_3O_4 ;
- Синтез полых серебряных альгинатных микроконтейнеров на основе CaCO_3 и CaCO_3 с магнетитом Fe_3O_4 ;
- Синтез полых серебряных альгинатных микроконтейнеров модифицированных наночастицами Fe_3O_4 ;
- Анализ морфологии микроконтейнеров методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ);
- Воздействие электрическими импульсами на суспензии разработанных микроконтейнеров;
- Анализ морфологии микроконтейнеров методом СЭМ после их дистанционной активации;

Расчёт электрических и тепловых характеристик экспериментальных образцов

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор

Рассмотрено получение полиэлектролитных микрокапсул с помощью метода послойной адсорбции полиэлектролитных слоёв на ядро нанометрового размера, а также синтез карбоната кальция, используемого в качестве ядра. Описано применение альгинатного гидрогеля и наночастиц магнетита при создании нанокомпозитных микрокапсул, а также их свойства. Рассмотрено влияние электрического поля на микрокапсулы.

Практическая часть

Представлена методология получения серебряных альгинатных микроконтейнеров, а также подобных микроконтейнеров, содержащих наночастицы магнетита во внутренней и внешней стороне оболочки. Исследование морфологии полученных образцов проводили методами сканирующей электронной микроскопии (в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 15 кВ) и просвечивающей электронной микроскопии (при ускоряющем напряжении 300 кВ в режиме яркого поля). Для исследования влияния электрических полей на суспензии разработанных микроконтейнеров использовался электропоратор MicroPulser, Bio-Rad.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлены схемы, показывающие получение серебряных гидрогелиевых микросфер, путем адсорбции альгината натрия на пористую структуру микрочастиц карбоната кальция. После добавления нитрата серебра происходит поглощение ионов металлов, с последующим их восстановлением до металлического состояния.

Добавление нитрата серебра приводит к гелеобразованию альгината натрия и заполнения альгинатной матрицы ионами серебра. Одновременные процессы роста наночастиц серебра в матрице альгината и удаления шаблона карбоната кальция инициируются аскорбиновой кислотой.

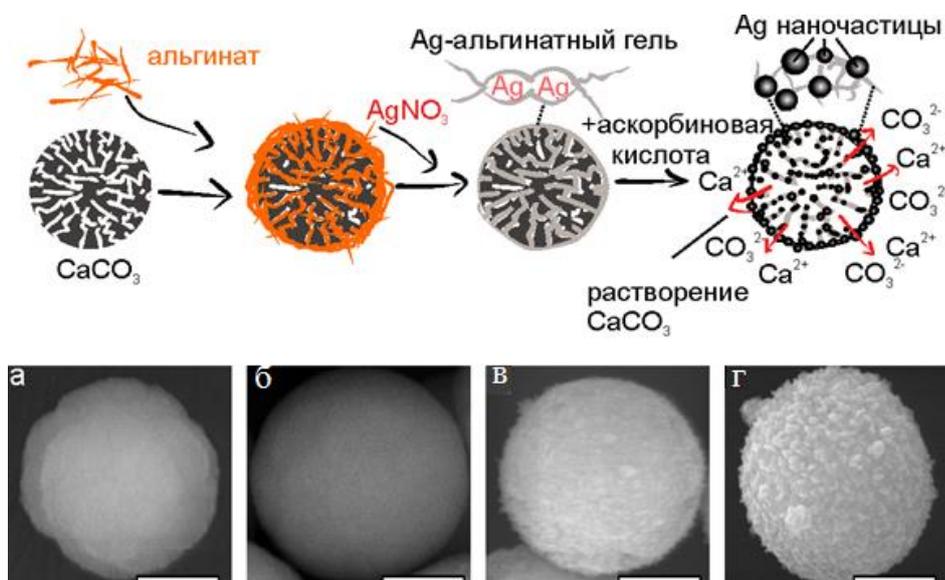


Рисунок 1 – Модификация альгинатных микроконтейнеров наночастицами серебра. СЭМ - изображения соответствуют: (а) карбонат кальция; (б) карбонат кальция покрыт альгинатом натрия; (в), карбонат кальция покрыт альгинатом натрия после добавления аскорбиновой кислоты; (г) серебряные гидрогелиевые микросферы (масштаб соответствует 1 мкм).

Также чего были получены серебряные альгинатные микроконтейнеры, содержащие наночастицы магнетита Fe_3O_4 в оболочке. Наличие частиц магнетита Fe_3O_4 в структуре исследуемых микроконтейнеров было определено по результатам энергодисперсионного рентгеновского анализа. Микроконтейнеры с магнетитом во внутренней стороне оболочки содержат больше элементов железа, чем микроконтейнеры с магнетитом во внешней стороне оболочки. Это может быть обусловлено тем, что после включения частиц магнетита в оболочку, микроконтейнеры промывали деионизированной водой, вследствие чего часть наночастиц вымывается.

Далее было исследовано влияние электрического поля на микроконтейнеры. Дистанционную активацию нанокompозитных микросфер проводили путем воздействия на водную суспензию микроконтейнеров коротких (длительностью 1 мс) электрических импульсов высокой напряженности. Для этого исследуемые суспензии микроконтейнеров помещали в пластиковую полипропиленовую кювету. Величина напряженности

воздействующих импульсов 1 кВ/см. Проводилась серия из 5 коротких импульсов длительностью $t = 1$ мс, временной интервал между импульсами составлял 1 с.

Большинство микроконтейнеров было разрушено после воздействия на них электрических импульсов. При этом наблюдались и целые микроконтейнеры. Это может быть обусловлено тем, что из-за неравномерного осаждения альгината натрия на ядра карбоната кальция, стенки микросфер имеют участки различной толщины. После воздействия электрических импульсов на суспензии микроконтейнеров, содержащих наночастицы магнетита, как во внутренней стороне оболочки, так и во внешней, целых микроконтейнеров оказалось меньше. Количество разрушенных полых серебряных альгинатных микроконтейнеров составило 60 % от их общего числа в суспензии объёмом 80 мкл, при этом количество подобных микроконтейнеров, модифицированных наночастицами магнетита, составляет 90 % при одном значении электрического поля.

После воздействия электрических импульсов на микроконтейнеры рассчитывали оценку величины нагрева за счет протекания тока, что может влиять на их разрушение. Для этого провели измерения электрических характеристик экспериментальных образцов и проводили оценку температуры нагревания микроконтейнеров при их дистанционной активации (все измерения проводились в системе СИ). Как показали результаты измерений, нагревание суспензий микроконтейнеров не влияет на их разрушения. Тем самым, метод дистанционной активации микроконтейнеров воздействием электрических импульсов является нетепловым, причём электрическое поле уже при значении 1 кВ/см способно разрушить полые серебряные альгинатные микроконтейнеры и микроконтейнеры с наночастицами магнетита во внутренней и внешней стороне оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе был продемонстрирован способ изготовления полых микроконтейнеров на основе пористого карбоната кальция, альгината натрия, нитрата серебра и наночастиц магнетита.

Был проведен анализ морфологии микросфер методами сканирующей электронной микроскопии, просвечивающей и сканирующей просвечивающей электронной микроскопии. Размеры полученных полых серебряных альгинатных микроконтейнеров, микроконтейнеров с наночастицами магнетита во внутренней и внешней стороне оболочки составили $5 \pm 0,4$, $4,2 \pm 0,5$ и $4,1 \pm 0,2$ мкм соответственно. При этом размер, осажденных на их поверхности наночастиц серебра 40 ± 9 нм; размер наночастиц магнетита в оболочке составил $4,9 \pm 1,7$ нм.

Далее на суспензии микроконтейнеров воздействовали электрическими импульсами напряженностью 1 кВ/см длительностью 1 мс, после чего образцы исследовали методом СЭМ. Результаты показали, что альгинатные микроконтейнеры при данном значении электрического поля начинают разрушаться, но не полностью. Это объясняется тем, что микросферы имеют участки с различной толщиной оболочки. Причём наличие наночастиц магнетита в оболочке увеличивает чувствительность микроконтейнеров к воздействию электрическим полем. Было показано, что количество разрушенных полых серебряных альгинатных микроконтейнеров составило 60 % от их общего числа в суспензии объёмом 80 мкл, при этом количество подобных микроконтейнеров, модифицированных наночастицами магнетита, составляет 90 % при одном значении напряжённости электрического поля.

После воздействия электрических импульсов на микроконтейнеры провели оценку величины их нагрева за счет протекания тока, которая составила порядка 10^{-6} °С.

Тем самым показали, что метод электростимулируемого вскрытия серебряных альгинатных микроконтейнеров является нетепловым.