

ХИМИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ ИММОБИЛИЗАЦИЯ ПОРФИРИНОВ В МАТРИЦЕ ПОЛИМЕРОВ

¹Захаров М.С., ^{1,2}Тертышная Ю.В.*

¹*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*
²*Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова*

*terj@rambler.ru

В работе представлен обзор результатов экспериментов по химической и физической иммобилизации порфиринов и их метильных производных в матрице полимеров различных классов. Композиционные материалы, полученные обоими способами иммобилизации, обладают антибактериальной активностью. Благодаря биоактивности, такие супрамолекулярные порфирин-полимерные системы перспективны для использования в области биоинженерии и медицины.

Ключевые слова: полилактид, порфирин, металлопорфирин, иммобилизация, полимер, биоактивность.

CHEMICAL AND PHYSICAL IMMOBILIZATION OF PORPHIRINS IN A POLYMER MATRIX

¹Zakharov M.S., ^{1,2}Tertyshnaya Yu.V.

¹*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics Russian Academy of Sciences*
²*G.V. Plekhanov Russian University of Economics*

The paper presents the results of experiments on the chemical and physical immobilization of porphyrins and their methyl derivatives in the matrix of polymers of various classes. Composite materials obtained by both methods of immobilization have antibacterial activity. Due to their bioactivity, such supramolecular porphyrin-polymer systems are promising for use in bioengineering and medicine.

Keywords: polylactide, porphyrin, metalloporphyrin, immobilization, polymer, bioactivity.

Введение

Синтез новых полимерных биологически активных соединений и получение полимерных материалов биомедицинского назначения является активно развивающейся областью [1, 2]. Это связано с тем, что биоразлагаемые полимеры – уникальный класс материалов, которые обладают рядом ценных свойств, таких как высокая биосовместимость, гибкость, формовочная способность, термостабильность, биodeградируемость, экологичность. В результате комбинаций этих свойств с другими биологически активными соединениями полимерные материалы могут использоваться для создания широкого спектра биомедицинских приложений, включая медицинские инструменты, импланты, лекарства, материалы для тканевой инженерии, системы доставки.

Синтез новых полимерных биологически активных соединений позволяет создавать материалы с улучшенными свойствами, которые могут быть применены для решения различных проблем в медицинской практике. В области лекарственных препаратов полимеры могут быть использованы для создания контролируемого и продолжительного высвобождения лекарственных средств, увеличения их стабильности и улучшения биодоступности.

Получение полимерных материалов биомедицинского назначения является сложным процессом, который требует специализированных знаний в области химии, физики и биологии. Однако возможно-

сти, которые открывает исследование новых полимерных материалов, сделали эту область одной из наиболее перспективных и развивающихся в биомедицинской науке.

В последнее десятилетие активно исследуются органические соединения – порфирины, которые перспективны для использования в различных сферах [3]. Органические порфирины находят применение в качестве специфических катализаторов многих реакций, в производстве сенсоров, а также используются в области медицины при фотодинамической терапии раковых заболеваний [4, 5]. Порфирины являются кольцевыми молекулами, состоящими из четырех пиридино-азотистых кольцевых фрагментов, которые могут образовывать координационные связи с различными металлами, включая железо, медь, цинк, никель и другие.

Порфирины могут быть закреплены в матрице полимера различными способами. Возможна как химическая, так и физическая иммобилизация порфиринов. Иммобилизация – ограничение подвижности молекул, позволяющие закрепить их активный центр, сохраняя максимальную работоспособность в течение длительного времени.

Химическая иммобилизация

Химическая иммобилизация порфиринами – это процесс связывания молекул порфирина с поверхностью полимерного материала в ходе полимеризации или сополимеризации высокомолекулярного соединения. Химическая иммобилизация порфиринами может осуществляться различными способами, включая ковалентное связывание, физическое взаимодействие, электростатическое связывание. Иммобилизация порфиринов на поверхности материалов может улучшить их стабильность, селективность, эффективность и устойчивость к различным воздействиям.

Примером применения химической иммобилизации порфиринами могут служить сенсоры для обнаружения различных газов и токсичных веществ, таких как оксид азота, сероводород, аммиак. Порфириновые сенсоры могут быть созданы путем иммобилизации порфиринов на поверхности полимерного материала и измерения изменения оптических или электрических свойств при контакте с целевым газом.

Химическая иммобилизация порфиринами также может использоваться для создания катализаторов для различных реакций, включая окисление, гидрирование, полимеризацию, аминацию. Катализаторы на основе порфиринов, как правило, обладают высокой селективностью, активностью и устойчивостью к различным условиям реакции.

В работе [6] проводится исследование иммобилизации 5, 10, 15, 20-тетракис(4'-карбоксилфенил)порфирина на поверхность полипропилена (ПП), модифицированного путем постхимической прививочной сополимеризации акриламида (АА) или поливинилового спирта (ПВС) и проверка биоактивности этих молекул. Иммобилизация порфиринов происходит через ковалентные или ионные связи, которые связываются с функциональными группами полимера. Если полимер химически инертен, то сначала модифицируют его поверхность, для последующего связывания его с порфирином. Такая модификация может в дальнейшем использоваться для иммобилизации дополнительных биологически активных соединений [7–8]. На рис. 1 показан процесс связывания порфирина с полимером.

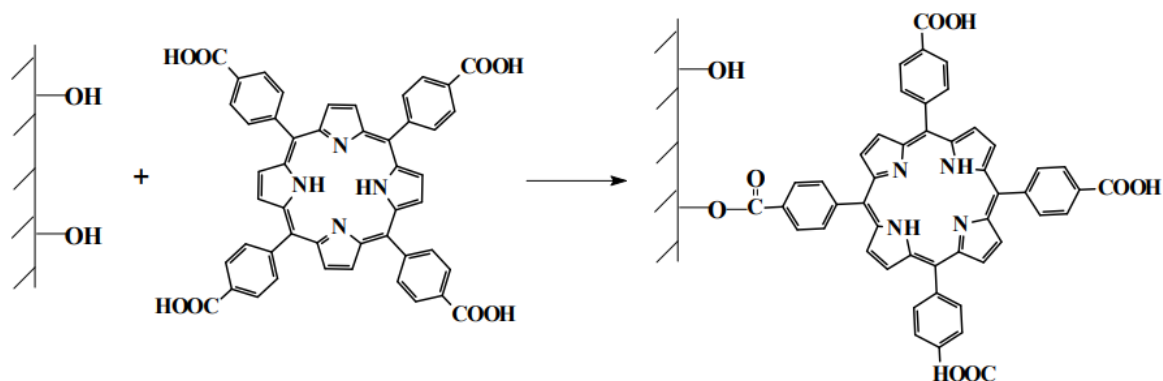


Рис. 1. Процесс связывания исследуемого порфирина с полимерной матрицей [6]

После иммобилизации порфирина на поверхности полипропилена, авторами была проведена оценка биоактивности данного композита. Биоактивность проводилась на бактериях: кишечная палочка

(*Escherichia coli*) и золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и на грибных культурах: аспергилл (*Aspergillus niger*), хетомий шаровидный (*Chaetomium globosum*) и других родах микромицетов. В ходе исследования было выявлено, что исследуемый композит обладает бактериальной и грибоустойчивостью к данным видам патогенов. Материал, полученный в работе, является перспективным для применения в области медицины, так как иммобилизация порфирина на поверхности полипропилена приводит к проявлению бактериальной устойчивости.

В работе [9] рассматривается звездообразный блок-сополимер ПЛА-этиленгликоль с порфириновыми ядрами. Такие соединения могут использоваться в качестве фотосенсибилизаторов. Также такие сополимеры могут самособираться с образованием мицелл, что может обеспечивать доставку лекарств в организм человека. Причем данный сополимер имеет высокий выход синглетного кислорода и высокие квантовые выходы флуоресценции, что делает перспективным при использовании систем доставки химиотерапевтических препаратов.

Таким образом, химическая иммобилизация порфиринами представляет собой эффективный способ создания функциональных материалов с уникальными свойствами, и может найти широкое применение в различных областях науки и техники.

Физическая иммобилизация

Процесс физической иммобилизации порфиринов включает в себя смешивание порфиринов с некоторым материалом, который затем подвергается специальной обработке, например, нагреву или облучению светом. В результате этого порфирины становятся физически закрепленными в материале, что позволяет контролировать их свойства. Физическая иммобилизация является менее сложным способом получения порфирин-полимерных систем по сравнению с химическим.

Применение физической иммобилизации порфиринов может привести к созданию новых биоактивных материалов, перспективных для производства каталитических систем и медицинских изделий [2]. Например, порфириновые катализаторы, иммобилизованные на поверхности материала, могут быть использованы для более эффективной обработки воды. В целом физическая иммобилизация порфиринов является важной технологией для создания новых и более эффективных материалов с различными применениями.

Методом физической иммобилизации в матрицу полилактида были введены порфирины с различными алкильными заместителями [10]. Различными методами структурного анализа определены спектральные характеристики полученных пленочных образцов, изучена морфология, теплофизические свойства. Оценено влияние добавок порфиринов на физико-механические свойства полимерной матрицы.

В статье [11] авторами была рассмотрена иммобилизация металлокомплекса порфиринового ряда Mn(III)Cl-тетрафенилпорфирина (MnClТФП) в матрицу полилактида (ПЛА) с последующим исследованием образцов пленочного материала.

Была оценена антибактериальная активность полимерпорфириновых композиций ПЛА–MnClТФП со следующими культурами микроорганизмов: кишечной палочка, стафилококком и сальмонеллой (табл. 1). У образцов с содержанием порфирина MnClТФП 1,5 и 2,0 мас. % антибактериальный эффект выражен сильнее, особенно по отношению к кишечной палочке и сальмонелле.

Таблица 1

Жизнеспособность культур микроорганизмов на образцах композиционного материала ПЛА–MnClТФП

Наименование тест-культуры	Количество жизнеспособных микроорганизмов, КОЕ/мл		
	исходная тест-культура	опытный образец	контрольный образец
Содержание MnClТФП – 0,5 мас. %			
<i>S. aureus</i> p 209	$2,1 \times 10^4$	$1,8 \times 10^3$	$7,4 \times 10^3$
<i>E. coli</i> 1257	$1,8 \times 10^4$	$< 1,0 \times 10^2$	$9,1 \times 10^3$
<i>S. typhimurium</i>	$2,2 \times 10^4$	$1,3 \times 10^3$	$6,2 \times 10^3$
Содержание MnClТФП – 1,5 мас. %			
<i>S. aureus</i> p 209	$2,0 \times 10^4$	$1,6 \times 10^3$	$7,1 \times 10^3$

<i>E. coli</i> 1257	$1,8 \times 10^4$	$< 1,0 \times 10^2$	$8,8 \times 10^3$
<i>S. typhimurium</i>	$2,0 \times 10^4$	$1,0 \times 10^3$	$6,4 \times 10^3$
Содержание MnСГТФП – 2,0 мас. %			
<i>S. aureus</i> p 209	$2,0 \times 10^4$	$1,3 \times 10^3$	$7,2 \times 10^3$
<i>E. coli</i> 1257	$1,8 \times 10^4$	$< 1,0 \times 10^2$	$8,3 \times 10^3$
<i>S. typhimurium</i>	$2,2 \times 10^4$	$1,0 \times 10^3$	$6,1 \times 10^3$

Авторами отмечается, что антибактериальный эффект MnСГТФП также был обнаружен при иммобилизации его в поли-3-гидроксибутират (ПГБ) [12]. Предполагается, что такие биоразлагаемые полимеры как полилактид поли-3-гидроксибутират при иммобилизации в них порфирина могут использоваться в качестве создания материалов биомедицинского назначения.

Существует патент, где в качестве иммобилизованного порфирина был использован 5, 10, 15, 20-тетраakis(4-н гексилоксифенил)порфирин (рис. 2), а в качестве полимера – полилактид (ПЛА) [13]. Модификация ПЛА порфирином была осуществлена в растворе хлороформа, пленочные образцы были получены поливом из раствора. Данный патент, интересен тем, что для получения иммобилизата были использованы меньшие концентрации порфирина по сравнению с другими работами. Содержание 5, 10, 15, 20-тетраakis(4-н гексилоксифенил)порфирина было от 0,2 до 0,5 мас. %.

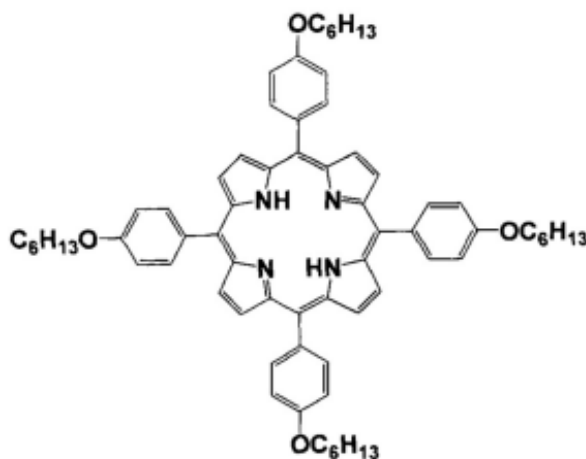


Рис. 2. Структурная формула 5,10,15,20-тетраakis(4-н гексилоксифенил)порфирина

Авторами работы [14] изучены структура и свойства нетканых волокнистых материалов на основе биodeградируемого полиэфира – поли-3-гидроксибутирата (ПГБ) и металлокомплексов тетрафенилпорфирина с цинком и железом (III) (Zn-ТФП и Fe(III)СГТФП).

Волокнистые композиты получали методом электроформования из раствора хлороформа. Было оценено влияние металлокомплексов порфиринов на структуру полимера. Исследования показали, что введение в полимерную матрицу 1–5 мас. % комплекса ZnТФП не меняет надмолекулярную структуру ПГБ. Другой эффект наблюдался при добавление комплекса Fe(III)СГТФП: степень кристалличности ПГБ увеличилась, и произошло уплотнение аморфных областей в волокнах ПГБ. Изучение биологической активности подтвердило перспективность применения полученных нетканых волокнистых материалов на основе поли-3-гидроксибутирата с обоими комплексами металлопорфиринов в медицинских целях.

Выводы

Согласно приведенным результатам, как химическая, так и физическая иммобилизация порфиринов может быть использована для получения биоактивных порфирин-полимерных соединений. Физическая иммобилизация является менее сложным процессом, однако, она также позволяет получить биоактивные соединения, как и химическая. Синтез новых порфиринов и их производных расширяет возможность создания новых композиционных материалов на основе высокомолекулярных соединений для медицины и биоинженерии.

Библиография

1. Бессчетнова И.А., Чудинов А.В., Калужный Д.Н., и др. Флуоресценция мезо-тетраakis[4-(карбокси)фенил]порфина, ковалентно связанного с олигонуклеотидами d(CG)₅ и d(TA)₅ // *Биофизика*. 2002. Т. 47, № 2. С. 259–267.
2. Tertyshnaya Y.V., Lobanov A.V., Morokov E.S., Buzanov G.A., Abushakhmanova Z.R. Polylactide-Meso-Substituted Arylporphyrin Composites: Structure, Properties and Antibacterial Activity // *Polymers*. 2023. V. 15, P. 1027.
3. Лобанов А.В., Громова Г.А., Горбунова Ю.Г., Цивадзе А.Ю. Супрамолекулярные ассоциаты двухпалубных фталоцианинов лантанидов с макромолекулярными структурами и наночастицами – основа биосенсорных устройств // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. 2014. Т. 50, № 5. С. 465–472.
4. Миронов А.Ф. Современное состояние химии фотосенсибилизаторов на основе порфиринов и родственных соединений. // В книге: *Успехи химии порфиринов*. Т. 4. СПб.: НИИ химии СПбГУ, 2004. С. 271–292.
5. Койфман О.И., Агеева Т.А. Синтез, свойства и применение порфиринполимеров // *Высокомолекулярные соединения С*. 2004. Т. 46, № 12. С. 2187–2215.
6. Вершинина И.А., Горхунина О.В., Голубчиков О.А. Иммобилизация 5,10,15,20-тетраakis(4'-карбоксилфенил)порфина на поверхность модифицированной полипропиленовой пленки // *Российский химический журнал*. 2014. Т. 58, № 3-4. С. 86–90.
7. Горнухина О.В., Вершинина И.А., Голубчиков О.А. Исследование поверхностной структурно-химической модификации полипропиленовых пленок поливиниловым спиртом // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология*. 2012. Т. 55, Вып. 1. С. 68–74.
8. Choi H.-S., Kim Y.-S., Zhang Y., Tang S., Myung S.-W., Shin B.-C. Plasma-induced graft copolymerization of acrylic acid onto the polyurethane surface // *Surf. and Coat. Technol.* 2004. V. 182, N 1. P. 55.
9. Dai X.-H., Wang Z.-M., Gao L.-Y., Pan J.-M., Wang X.-H., Yan Y.-S., Liu D.-M. Star-shaped poly(l-lactide)-b-poly(ethylene glycol) with porphyrin core: synthesis, self-assembly, drug-release behavior and singlet oxygen research // *New J. Chem.* 2014. V. 38. P. 3569–3578.
10. Вершинина И.А., Горнухина О.В., Голубчиков О.А. Сорбенты креатинина на основе нетканых полимерных материалов, модифицированных тетра(4-трет-бутил)фталоцианином и его цинковым комплексом // *Журнал прикладной химии*. 2013. Т. 86, № 11. С. 1752–1756.
11. Тертышная Ю.В., Хватов А.В., Лобанов А.В. Морфологические особенности композитов полилактида и комплекса железа(III) с тетрафенилпорфирином // *Химическая физика*. 2017. Т. 36, № 9. С. 53–58.
12. Лобанов А.В., Ольхов А.А., Попов А.А. Бактерицидные свойства волокнистого материала на основе полигидроксibuтирата и металлокомплексов порфиринов // *Химическая безопасность*. 2018. Т. 2, № 2. С. 78.
13. Патент РФ № 2752860 С1. Биоразлагаемый композиционный материал с антибактериальным эффектом / Тертышная Ю.В., Жданова К.А., Захаров М.С., Брагина Н.А. Оpubл. 11.08.2021 г.
14. Ольхов А.А., Тюбаева П.М., Зернова Ю.Н., Курносов А.С., Карпова С.Г., Иорданский А.Л. Структура и свойства биополимерных волокнистых материалов полигидроксibuтират-металлокомплексы порфина // *Российский химический журнал*. 2020. Т. 63, № 2. С. 17–25.