

УДК 544.77.05

Краткое сообщение

Получение коллоидных суспензий и водных дисперсий фуллеренов и исследование их физико-химических свойств

О.А. Дюдюн, А.А. Комарова, К.С. Эльбекьян

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

355017, Россия, Ставрополь, ул. Морозова, 6а

djudjun.olga@gmail.com

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.857

Аннотация: Перспективой успешного применения фуллеренов в биологии и медицине является возможность получения их нетоксичных гидрофильных производных, которые способны участвовать в обмене веществ, происходящем в живом организме. Эффективное решение этой проблемы связано с созданием водорастворимых молекулярных комплексов, в которых молекула фуллерена заключена в более крупную водорастворимую капсулу. Предложена новая методика получения коллоидных суспензий и водных дисперсий фуллеренов на основе растительного масла и поливинилового спирта способом ультразвукового диспергирования в камере Elmasonic S10H. Спектры пропускания синтезированных образцов снимали на спектрофотометре UNICO 2100. Гидродинамический радиус частиц измеряли на анализаторе размеров частиц Photocor Compact-Z. Для создания теоретических моделей, а также проведения квантово-химических расчётов использовали программу 3d-моделирования ArgusLab 4.0.1. Структуры гидрогелевых плёнок фуллереновых дисперсий исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (микроскоп MIRA-LMN фирмы Tescan).

Ключевые слова: коллоидные растворы фуллеренов, фуллереновые дисперсии, ультразвуковое диспергирование, 3d-моделирование, физико-химический анализ.

1. Введение

Молекула фуллерена характеризуется высокой липофильностью, сильным сродством к электрону, большой площадью поверхности и способностью к самоассоциации с образованием кластеров, что обуславливает многие биологические эффекты [1-2]. С природными растительными маслами фуллерены образуют устойчивые коллоидные растворы совместимые с организмами животных и человека, которые не содержат практически никаких вредных примесных компонентов. Данные растворы могут поглощать из конденсированных фаз, в которых они присутствуют, свободные радикалы, а также ион-радикалы, что может быть использовано практически [3]. Перспективы успешного применения фуллеренов в биологии и медицине в значительной степени определяются возможностью получения водорастворимых соединений фуллеренов, так как в этом случае они способны участвовать в обмене веществ, происходящем в живом организме. Эффективное решение этой проблемы связано с созданием водорастворимых молекулярных комплексов, в которых молекула фуллерена заключена в более крупную водорастворимую капсулу [4]. Моделирование дисперсий на основе фуллеренов с терапевтическими агентами может улучшить их биодоступность и фармакокинетику, что открывает путь к созданию

© О.А. Дюдюн, А.А. Комарова, К.С. Эльбекьян, 2024

систем адресной доставки лекарственных веществ [5]. Целью данной работы являлось получение коллоидных суспензий и водных дисперсий фуллеренов на основе смеси фуллеренов C₆₀–C₇₀ в растворе поливинилового спирта (ПВС) и исследование их физико-химических свойств.

2. Материалы и методы

Смесь фуллеренов высокой чистоты C₆₀–C₇₀ была получена в Ингушском национальном инжиниринговом центре Ингушского государственного университета [6]. Коллоидные суспензии фуллеренов на основе растительного масла (кукурузного рафинированного) были получены нами способом ультразвукового (УЗ) диспергирования смеси фуллеренов (0,1 мас.%) в ультразвуковой камере Elmasonic S10H при температуре 50°C и частоте 37 кГц в диапазоне 15-60 мин [7]. С целью повышения гидрофильности фуллерена приготовлены композиции на основе синтезированного высокодисперсного фуллеренового масла и 1% раствора поливинилового спирта (ПВС марки 098-15 (G) фирмы «SS HSM Industrial») методом УЗ диспергирования (50°C, 60 мин) с последующим делением фаз при помощи делительной воронки. Спектры пропускания снимали на спектрофотометре UNICO 2100 с длиной оптического пути 1 мм. Гидродинамический радиус частиц измеряли на анализаторе размеров частиц Photocor Compact-Z. Для создания теоретических моделей, а также проведения квантово-химических расчётов использовали программу 3d-моделирования ArgusLab 4.0.1. Структуры гидрогелевых плёнок фуллереновых дисперсий толщиной 0,1 мм исследовали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе MIRA-LMN фирмы Tescan в лаборатории Северо-Кавказского федерального университета.

3. Результаты и обсуждение

ПВС – это стабильное и биосовместимое соединение, которое может быть использовано для сшивки с наночастицами C₆₀ и, следовательно, рассматриваться как эффективная система микрокапсулирования и доставки лекарственных средств. Такие водорастворимые нетоксичные полимеры, обладающие свойствами пленкообразования, управляемой прочности и набухания, могут быть полезны в области фармацевтики и биомедицины [8].

На рис. 1 показаны спектры пропускания двух фаз: масляной фракции и водной, соответственно (спектрофотометр UNICO 2100). Обнаружены идентичные максимумы поглощения (340 нм), что свидетельствует о присутствии фуллеренов в водной фазе.

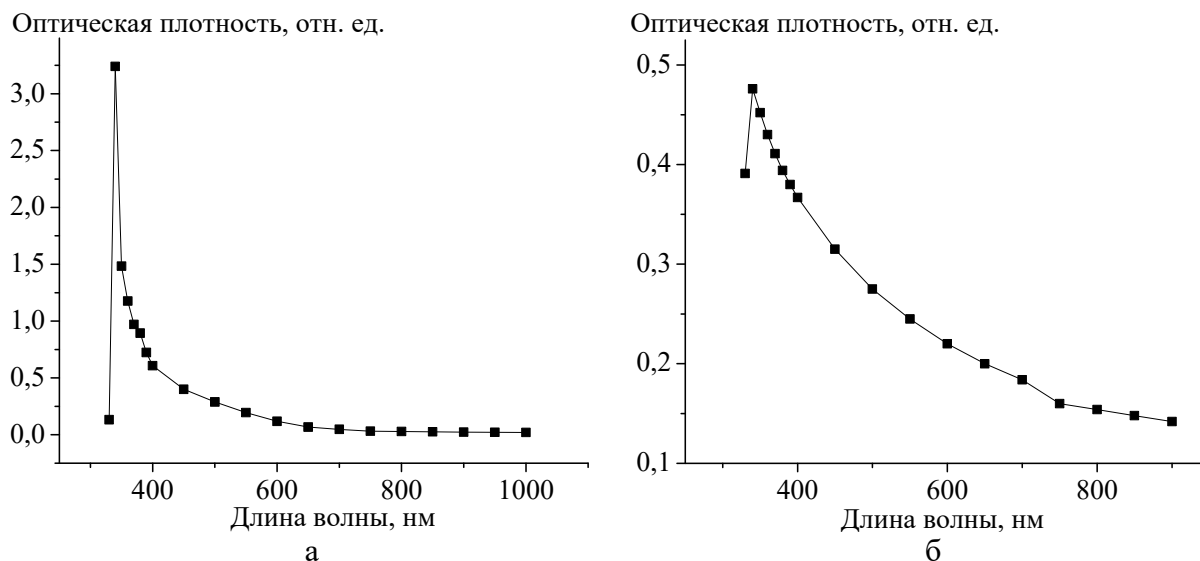


Рис. 1. Спектры пропускания синтезированных образцов: а – масляной коллоидной суспензии фуллеренов, б – водной фуллереновой дисперсии.

Установлено, что увеличение времени диспергирования образцов приводит к эффективному разрушению кластеров и формированию устойчивых микрогетерогенных систем, частицы дисперсной фазы имеют средние размеры до 500 нм, обладают большой межфазной поверхностью и агрегативной устойчивостью (см. рис. 2, Photocor Compact-Z).

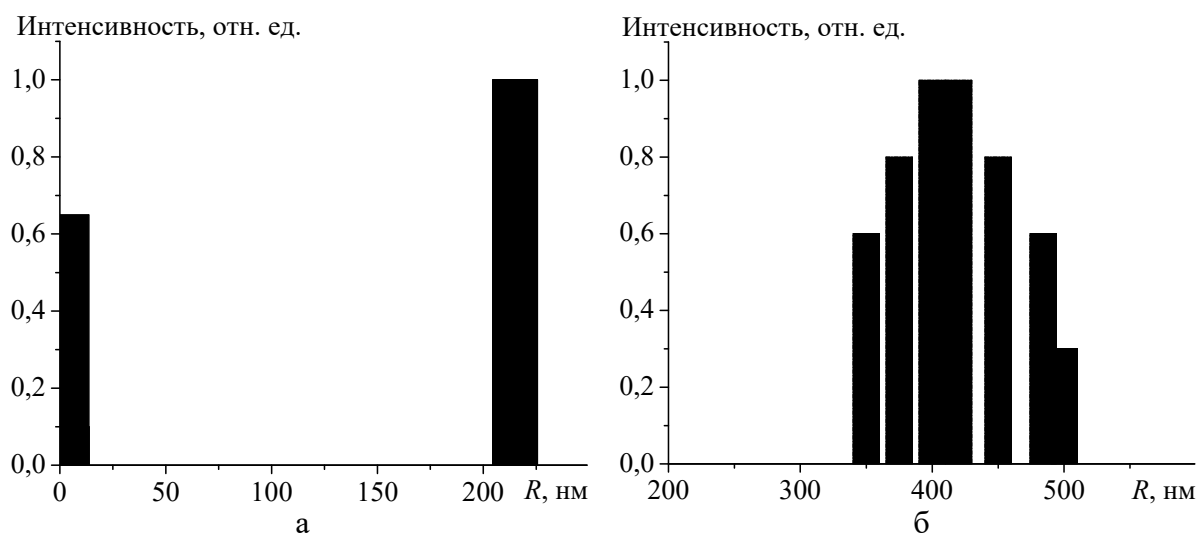


Рис. 2. Гистограммы распределения гидродинамического радиуса частиц: а – в масляной фазе; б – в 1% растворе ПВС.

Для создания теоретических моделей фуллереновых капсул в полимерной водорастворимой матрице использовали программу 3d-моделирования ArgusLab 4.0.1 [9] (см. рис. 3). В результате квантово-химических расчётов получены значения полной энергии молекулярного комплекса (E), а также разницы полной энергии составных элементов молекулярной системы и полной энергии самой молекулярной системы (

ΔE) (см. Таблицу 1). В программе ArgusLab 4.0.1 расчётные данные представлены в атомной системе единиц Хартри, которые для удобства анализа были переведены в электронвольты. Для всех химических систем проводилась полная оптимизация геометрических параметров. Дальнейшее присоединение молекул олеиновой кислоты идёт с повышением теплового эффекта, а также связано с повышенными требованиями к компьютерному оборудованию и программному обеспечению для проведения квантово-химических расчётов.

Таблица 1. Результаты квантово-химических расчётов.

Молекулярная система	E , эВ	ΔE , эВ
Олеиновая кислота + ПВС	1,16	$-1,65 \cdot 10^{-6}$
Фуллерен C60	34,83	$-4,24 \cdot 10^{-6}$
Фуллерен C60 + 1 молекула олеиновой кислоты	36,78	$-8,24 \cdot 10^{-6}$
Фуллерен C60 + 2 молекулы олеиновой кислоты	38,71	$-7,80 \cdot 10^{-6}$
Фуллерен C60 + 1 молекула олеиновой кислоты + фрагмент молекулы ПВС	37,41	$-5,84 \cdot 10^{-6}$
Фуллерен C60 + 2 молекулы олеиновой кислоты + фрагмент молекулы ПВС	37,89	$-1,78 \cdot 10^{-6}$

Доказано [10], что фуллерен C60 – это липофильная молекула с высокой электроноакцепторной активностью, которая может образовывать большое количество экзо- и эндоэдрических производных с различными свойствами и активностью. Основными особенностями молекулы фуллерена C60 является «псевдоароматичность», определяющая взаимодействие с нуклеофилами и свободно-радикальными частицами с образованием различных аддуктов и наличие сфероидальной полости в каркасе. Полной делокализации сопряженной π -системы у C60 не происходит, и по реакционной способности он подобен электронодефицитному полиолефину. Двойные связи легко присоединяют нуклеофилы и радикалы [11-12]. На рис. 3 представлен механизм экзоэдрального ковалентного присоединения фрагмента молекулы поливинилового спирта этерифицированного олеиновой кислотой к фуллереновому каркасу.

Для того, чтобы убедиться в правильности предложенной теоретической модели методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) были исследованы структуры гидрогелевых плёнок фуллереновых дисперсий толщиной 0,1 мм и 1 мм, сформированных в чашках Петри путем свободного полива и высушенных в термостате при 50°C в течение 120 мин (микроскоп MIRA-LMN, Tescan).

Полученные микрофотографии представлены на рис. 4. Анализ показал, что все образцы в 1% растворе ПВС представлены капсулами

сферической формы с размером до 10 мкм, внутри которых сконцентрированы мелкодисперсные частицы. Однако, достаточно плотная упаковка макроцепей 4% гидрогеля препятствует капсулированию.

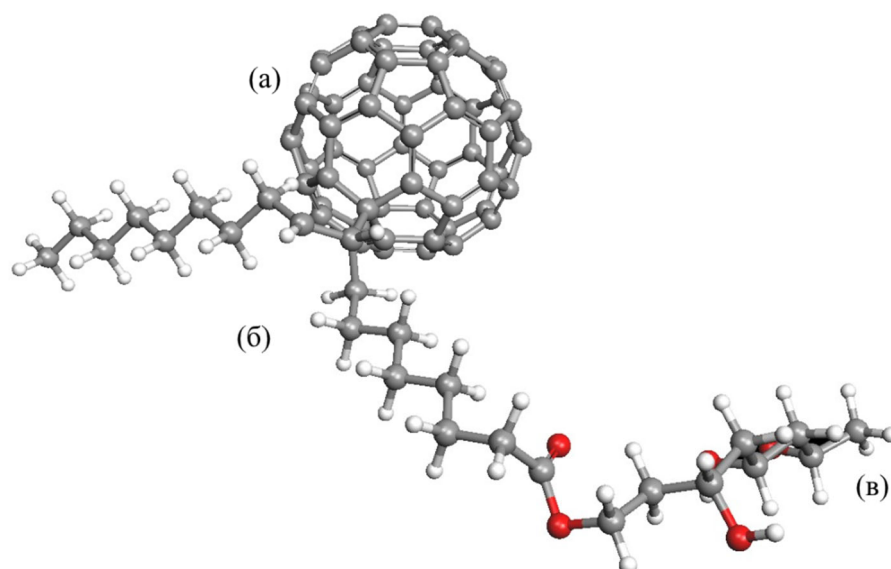


Рис. 3. Оптимизированная 3d-модель молекулярной системы: а – молекула фуллерена C60; б – молекула олеиновой кислоты; в – фрагмент молекулы ПВС.

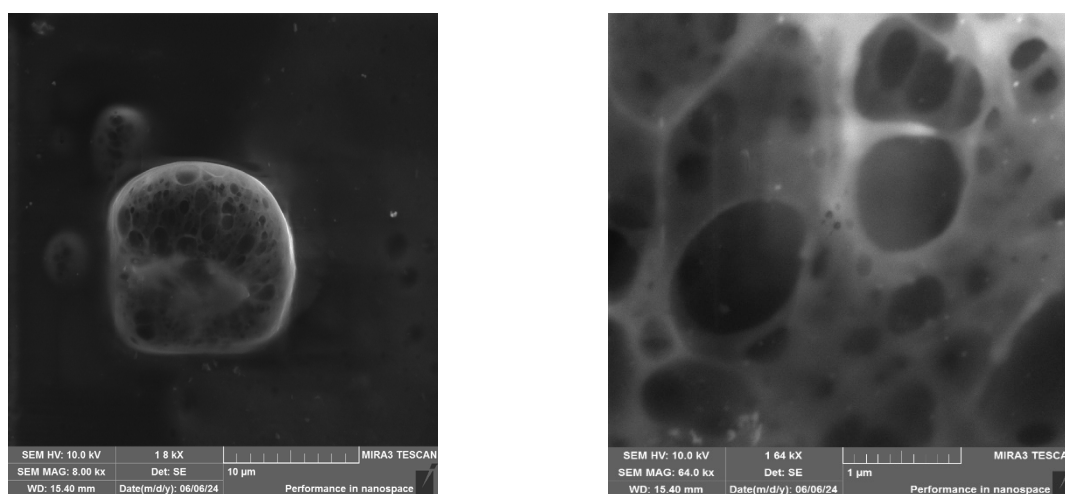


Рис. 4. СЭМ микрофотографии гидрогелевых плёнок фуллереновой дисперсии на основе 1% раствора ПВС (толщиной 0,1 мм).

4. Заключение

Таким образом, предложена новая методика формирования коллоидных суспензий и водных дисперсий фуллеренов; смоделированы, получены и проанализированы полимолекулярные ассоциаты, содержащие фуллереновые капсулы в полимерной водорастворимой матрице. Предложенный метод является эффективным при получении растворов фуллеренов в нетоксичных биологически совместимых растворителях,

которые могут быть использованы в качестве ингредиентов при синтезе лекарственных препаратов и косметических композиций.

Библиографический список:

1. **Андреев, С.М.** Фуллерены: биомедицинский аспект / С.М. Андреев, Е.Н. Башкатова, Д.Д. Пургина и др. // Иммунология. – 2015. – Т. 36. – № 1. – С. 57-61.
2. **Fjodorova, N.** How fullerene derivatives (FDs) act on therapeutically important targets associated with diabetic diseases / N. Fjodorova, M. Novič, K. Venko et al. // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. – 2022. – V. 20. – P. 913-924. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.02.006.
3. **Семенов, К.Н.** Растворимость легких фуллеренов в некоторых эфирных и растительных маслах / К.Н. Семенов, Н.А. Чарыков, О.В. Арапов и др. // Химия растительного сырья. – 2010. – № 2. – С. 147-152.
4. **Semenov, K.N.** Evaluation of the C60 biodistribution in mice in a micellar ExtraOx form and in an oil solution / K.N. Semenov, D.A. Ivanova, S.V. Ageev et al. // *Scientific Reports*. – 2021. – V. 11. – Art. № 8362. – 13 p. DOI: 10.1038/s41598-021-87014-3.
5. **Эльбекьян, К.С.** Изучение биологических свойств фуллеренов в эксперименте / К.С. Эльбекьян, А.А. Комарова, О.А. Дюдюн и др. // Актуальная биотехнология. – 2021. – № 1 (35). – С. 174.
6. **Албагачиев, Ш.И.** Разработка оптимального режима экстракционного выделения фуллеренов C60 и C70 / Ш.И. Албагачиев, Б.А. Хамчиев, М.Х. Албогачиева и др. // Международная научно-практическая конференция «Экология и природопользование»: материалы конференции, 21-23 октября 2020 года, Магас. – Магас: ООО «КЕП», 2020. – С. 9-14.
7. **Эльбекьян, К.С.** Метод ультразвукового диспергирования как способ получения композиции фуллеренов на основе растительного масла / К.С. Эльбекьян, А.А. Комарова, О.А. Дюдюн и др. // Актуальная биотехнология. – 2020. – № 3 (34). – С. 388.
8. **Думпис, М.А.** Биологическая активность фуллеренов – реалии и перспективы / М.А. Думпис, Д.Н. Николаев, Е.В. Литасова и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 4-20. DOI: 10.17816/RCF1614-20.
9. ArgusLab 4.0.1. – Режим доступа: [www.url: https://mybiosoftware.com/arguslab-4-0-1-molecular-modeling-graphics-drug-design-program.html](https://mybiosoftware.com/arguslab-4-0-1-molecular-modeling-graphics-drug-design-program.html). – 30.06.2024.
10. **Волкова, Т.О.** Обзор данных о механизмах влияния гидратированных фуллеренов на биологические системы / Т.О. Волкова, С.В. Ширинкин, А.А. Шапошников // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. – 2011. – № 21 (116). – С. 64-70.
11. **Ray, A.** Fullerene (C60) molecule – a review / A. Ray // *Asian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2012. – V. 2. – I. 2. – P. 47-50. DOI: 10.5958/2231-5691.
12. **Castro, E.** Fullerenes in biology and medicine / E. Castro, A.H. Garcia, G. Zavala, L. Echegoyen // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2017. – V. 5. – I. 32. – P. 6523-6535. DOI: 10.1039/C7TB00855D.

References:

1. Andreev S.M., Bashkatova E.N., Purgina D.D. et al. Fullereny: biomeditsinskij aspekt [Fullerenes: biomedical aspects], *Immunologiya [Immunology]*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 57-61. (In Russian).
2. Fjodorova N., Novič M., Venko K. et al. How fullerene derivatives (FDs) act on therapeutically important targets associated with diabetic diseases, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2022, vol. 20, pp. 913-924. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.02.006.
3. Semenov K.N., Charykov N.A., Arapov O.V. et al. Rastvorimost' legkikh fullerenov v nekotorykh efirnykh i rastitel'nykh maslakh [Solubility of light fullerenes in some essential and vegetable oils], *Khimija rastitel'nogo syr'ja [Chemistry of plant raw material]*, 2010, no. 2, pp. 147-152. (In Russian).
4. Semenov K.N., Ivanova D.A., Ageev S.V. et al. Evaluation of the C60 biodistribution in mice in a micellar ExtraOx form and in an oil solution, *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, art. no 8362, 13 p. DOI: 10.1038/s41598-021-87014-3.
5. Elbekyan K.S., Komarova A.A., Dyudyun O.A. et al. Izuchenie biologicheskikh svoystv fullerenov v eksperimente [Experimental study of the biological properties of fullerenes], *Aktualnaja biotekhnologija [Topical biotechnology]*, 2021, № 1 (35), p. 174. (In Russian).
6. Albagachiev Sh.I., Khamchiev B.A., Albogachieva M.Kh. et al. Razrabotka optimal'nogo rezhima ekstraktsionnogo vydeleniya fullerenov S60 i S70 [Development of an optimal extraction mode for the separation of fullerenes C60 and C70], *Ecology and environmental management, International scientific and*

practical conference: proceedings, Magas, October, 21-23, 2020. Magas: LLC «КЕР» Publ., 2020, pp. 9-14. (In Russian).

7. Elbekyan K.S., Komarova A.A., Dyudyun O.A. et al. Metod ul'trazvukovogo dispergirovaniya kak sposob polucheniya kompozitsii fullerenov na osnove rastitel'nogo masla [Ultrasonic dispersion method as a method for obtaining a composition of fullerenes based on vegetable oil], *Aktualnaja biotekhnologija [Topical biotechnology]*, 2020, № 3 (34), p. 388. (In Russian).

8. Думпис М.А., Николаев Д.Н., Литасова Е.В. и др. Biologicheskaya aktivnost' fullerenov – realii i perspektivy [Biological activity of fullerenes – reality and prospects], *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 4-20. DOI: 10.17816/RCF1614-20. (In Russian).

9. ArgusLab 4.0.1. Available at: [www.url: https://mybiosoftware.com/arguslab-4-0-1-molecular-modeling-graphics-drug-design-program.html](https://mybiosoftware.com/arguslab-4-0-1-molecular-modeling-graphics-drug-design-program.html). (accessed 30.06.2024).

10. Volkova T.O., Shirinkin S.V., Shaposhnikov A.A. Obzor dannykh o mekhanizmax vliyaniya gidratirovannykh fullerenov na biologicheskie sistemy [Review of data on the mechanisms of influence of hydrated fullerenes on biological systems], *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye nauki [Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Natural Sciences]*, 2011, no. 21 (116). pp. 64-70. (In Russian).

11. Ray A. Fullerene (C60) molecule – a review, *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 2012, vol. 2, issue 2, pp. 47-50. DOI: 10.5958/2231-5691.

12. Castro E., Garcia A.H., Zavala G., Echegoyen L. Fullerenes in biology and medicine, *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, vol. 5, issue 32, pp. 6523-6535. DOI: 10.1039/C7TB00855D.

Short Communication

Obtaining fullerene dispersions and investigation of their physical and chemical properties

O.A. Dyudyun, A.A. Komarova, K.S. Elbekyan

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

DOI: 10.26456/pcascnn/2024.16.857

Abstract: Prospects for successful use of fullerenes in biology and medicine relate to the possibility of obtaining their non-toxic hydrophilic derivatives, which are able to participate in the metabolism occurring in a living organism. An effective solution to this problem is associated with creation of water-soluble molecular complexes, in which the fullerene molecule is enclosed in a larger water-soluble capsule. A new method for producing colloidal suspensions and aqueous dispersions of fullerenes based on vegetable oil and polyvinyl alcohol by ultrasonic dispersion in an Elmasonic S10H chamber has been proposed. Transmission spectra of the synthesized samples were recorded on a UNICO 2100 spectrophotometer. The hydrodynamic radius of particles was measured on a Photocor Compact-Z particle size analyzer. To create theoretical models, as well as carry out quantum chemical calculations, the 3D modeling program ArgusLab 4.0.1 was used. The structures of hydrogel films of fullerene dispersions were studied by scanning electron microscopy (MIRA-LMH microscope from Tescan).

Keywords: *colloidal solutions of fullerenes, fullerene dispersions, ultrasonic dispersion, 3D modeling, physical and chemical analysis.*

Дюдюн Ольга Анатольевна – к.х.н., доцент кафедры общей и биологической химии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Комарова Анастасия Андреевна – ассистент кафедры общей и биологической химии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Эльбекьян Карина Сергеевна – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой общей и биологической химии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Olga A. Dyudyun – Ph. D., Associate Professor, Department of General and Biological Chemistry, Stavropol State Medical University

Anastasia A. Komarova – Assistant, Department of General and Biological Chemistry, Stavropol State Medical University

Karina S. Elbekyan – Dr. Sc., Professor, Head of the Department of General and Biological Chemistry, Stavropol State Medical University

Поступила в редакцию/received: 18.06.2024; после рецензирования/revised: 07.07.2024; принята/accepted: 09.07.2024.