

УДК 541.18:544.77

КОЛЛОИДНЫЕ ОБЪЕКТЫ В БИОМЕДИЦИНЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2023 г. Е. В. Кузнецова¹, *, Н. М. Кузнецов¹, **

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”,
пл. Академика Курчатова, д. 1, Москва, 123128 Россия

*e-mail: kuznetsova.kate992@gmail.com

**e-mail: kyz993@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.08.2023 г.

После доработки 13.08.2023 г.

Принята к публикации 13.08.2023 г.

Обзор содержит историческую справку о становлении биомедицины как науки и роли коллоидных объектов в ней, а также включает в себя краткое содержание обзорных и исследовательских статей, вошедших в специальный выпуск.

DOI: 10.31857/S0023291223600748, EDN: DHOVNA

Биомедицина — молодая и быстро развивающаяся наука. Термин “биомедицина” возник лишь в начале XX века: согласно 12-му изданию медицинского словаря Дорланда (1923 год), биомедицина — это клиническая медицина, основанная на принципах физиологии и биохимии [1]. Бурное развитие биомедицинской науки началось в 1950-х годах, когда она становится тесно связанной с исследованиями влияния патологических сред на организм человека: например, космоса (запуск космической программы СССР и США), радиоактивных осадков от ядерных экспериментов (первые испытания ядерного оружия) [2]. Сегодня биомедицина — это базирующаяся на фундаментальных достижениях естественных наук (физиологии, молекулярной биологии, генетики, эмбриологии, биохимии, биомеханики, бионики и пр.) направление медицины, объектом исследования которого является организм человека, его строение и функции в норме и патологии, различные патологические состояния, а также методы их диагностики и лечения.

Развитие биомедицины всегда тесным образом было связано с коллоидной химией. Особый интерес к различным коллоидным системам как материалам для биомедицины вызван тем, что коллоиды присутствуют повсеместно в теле человека (клетки, межклеточная жидкость, кровь). Рассмотрение человеческого организма с точки зрения коллоидной химии отражает известный афоризм чл.-корр. АН СССР Ивана Ивановича Жукова: “Человек — ходячий коллоид”. Коллоиды, состоящие из распределенных в дисперсионной среде дискретных частиц, капель или пузырь-

ков дисперсной фазы, размер которых в одном из измерений составляет от 1 до 1000 нм, могут оказывать на человека как положительное, так и неблагоприятное воздействие. Поэтому исследование поведения различных коллоидных систем в организме является принципиально важной научной задачей. Имеющиеся на данный момент теоретические основы образования, разрушения и устойчивости дисперсных систем позволяют регулировать структуру и физико-химические свойства коллоидных объектов в зависимости от поставленных биомедицинских задач. Так, например, активное применение находят гели и губчатые полимерные материалы для замещения мягких тканей. Металлические наночастицы и комплексы тяжелых металлов используют в качестве контрастирующих агентов для магнитно-резонансной томографии. Однако, более всего фокус исследователей смещен в область нано- и микро- размерных систем адресной доставки лекарств — капсул, мицелл, липосом и др. Объединение подходов визуализации и терапии при создании носителей привело к активному развитию тераностики.

Применение коллоидных объектов в качестве средств доставки различных биологически-активных веществ (БАВ), в том числе лекарственных препаратов, открыло новые перспективы в повышении биодоступности последних. Многочисленные исследовательские работы, проводимые как зарубежными, так и российскими научными группами, показали, что наноразмерные частицы быстро захватываются фагоцитирующими клетками и аккумулируются в легких, печени, селезенке, лимфоузлах и прочих органах с высоким содержа-

нием макрофагальных элементов, что объясняет высокую эффективность наночастиц с химиотерапевтическими средствами при лечении различных заболеваний [3].

Коллоидный журнал регулярно знакомит широкую аудиторию читателей с работами по применению дисперсных систем в различных областях, в том числе и биомедицине [4–14]. Специальный выпуск “Коллоидные объекты в биомедицине”, подготовленный редакционной коллегией журнала, объединил в себе как обзорные, так и исследовательские работы, в которых авторы уделили внимание разнообразным коллоидным системам, в том числе бислойным липидным везикулам (липосомам), липидным наночастицам, полимерным наночастицам, мицеллам, наноэмульсиям, липидным монослоям на границе жидкость/воздух, металлическим и неорганическим наночастицам, гидрогелям, а также поверхностям с иерархической шероховатостью и экстремальным смачиванием. Ниже представлен краткий обзор каждой из работ, вошедших в выпуск.

В работе [15] Быков с соавт. исследовали динамические поверхностные свойства модельных систем на основе цвиттер-ионного фосфолипида дипальмитоил фосфатидилхолина (ДПФХ) на поверхности растворов полиэлектролитов, имитирующих свойства легочных поверхностно-активных веществ (ПАВ). Легочные ПАВ, состоящие из многокомпонентной смеси липидов и белков, играют важную роль при дыхании, так как препятствуют слипанию стенок альвеол за счет снижения поверхностного натяжения на границе жидкость/воздух. Известно, что уменьшение поверхностного натяжения на границе жидкость/воздух происходит за счет образования липидно-белковых комплексов, однако механизм их образования, а также природа взаимодействий липидов и белков до сих пор до конца не изучена. Проведенные авторами исследования позволили установить, что электростатических взаимодействий между липидом и полиэлектролитом недостаточно для образования комплексов липид/полиэлектролит, способных поддерживать низкие значения поверхностного натяжения при деформациях. Кроме того, поверхностной активности полиэлектролита и гидрофобных взаимодействий между поли(стиролсульфонатом) и ДПФХ также оказалось недостаточно для образования комплексов.

Обзорная статья Ефимовой и Сыбачина [16] посвящена обсуждению современных тенденций в создании стимул-чувствительных коллоидных систем на основе липидных бислойных везикул (липосом) для адресной доставки различных БАВ с регулируемой скоростью их высвобождения. Отметим, что разработка носителей БАВ, способных контролируемо высвобождать загруженное вещество под воздействием определенного внеш-

него стимула (изменения температуры и/или pH, приложения электромагнитного поля, облучения и пр.), является актуальной задачей в биомедицине на протяжении уже нескольких десятилетий. Липосомы, способные под внешним воздействием изменять структуру, размер, поверхностный заряд, фазовое состояние и др., успели зарекомендовать себя как перспективные средства доставки БАВ для лечения онкологических и инфекционных заболеваний. Обзор включает в себя несколько разделов, которые посвящены термо-, фото-, редокс-, pH- и магниточувствительным липосомам, а также применению последних в терапии.

Работа Климович и соавт. [17] посвящена исследованию влияния “возраста” ультрамалых наночастиц золота (2.5–3.5 нм), синтезированных методом Даффа, на их взаимодействие с частицами холестерической жидкокристаллической дисперсии (ХЖКД) ДНК. Известно, что введение металлических наночастиц в ХЖКД ДНК может приводить как к расширению функциональных возможностей последних, так и оказывать негативное влияние на упорядочение молекул ДНК. Авторы показали, что ультрамалые наночастицы золота, хранившиеся 6 и 12 месяцев, способствуют большей деструкции структуры частиц ХЖКД ДНК по сравнению с золотыми наночастицами, срок хранения которых составлял 1 месяц. Наблюдаемый эффект может быть связан не только с постепенным переходом кристаллической структуры исследуемых металлических наночастиц из квазиметаллического состояния в металлическое, но и с изменением в течение времени химии их поверхности.

В обзоре Меркуловой и соавт. [18] рассмотрены различные коллоидные системы на основе биodeградируемых полимерных носителей, применяемые для адресной доставки этопозида – противоопухолевого препарата широкого спектра действия. Использование наносомальных форм этопозида позволяет повысить его растворимость в физиологической среде, биодоступность, а также снизить нежелательные побочные эффекты, к которым относятся миелосупрессия (лейкопения и тромбоцитопения). В обзоре обсуждаются такие коллоидные носители для доставки этопозида как твердотельные наночастицы на основе синтетических (поли(лактид-*co*-гликолид), поли(ε-капролактон) и др.) и природных (сывороточный альбумин, хитозан и пр.) полимеров, а также различные полимерные мицеллы, обладающие значительным потенциалом для повышения противоопухолевой активности препарата. Особое внимание в представленном обзоре авторы уделяют взаимосвязи физико-химических свойств наносомальных форм этопозида и их поведения в организме, а также технологическим подходам, позволяющим регулировать параметры носителей.

В работе [19] Мищенко и соавт. получили наноэмульсии (НЭ) на основе парафинового масла, а также твердые липидные наночастицы (ТЛН) на основе стеариновой кислоты, стабилизированные ПАВ (а именно, Tween 60 и Span 60), характеризующиеся высокой агрегативной устойчивостью (более 90 сут) и низкой цитотоксичностью на клеточных линиях аденокарциномы молочной железы человека (MCF7) и рака толстой кишки человека (HTC116). В свою очередь, широко известные противоопухолевые препараты доксорубин и тимохинон, загруженные в полученные НЭ и ТЛН, обладали большим цитотоксическим эффектом по сравнению со свободными лекарственными агентами. Кроме того, авторы показали, что синтезированные в работе НЭ и ТЛН с размером порядка 30 и 50 нм соответственно, успешно накапливаются в ядрах раковых клеток линии глиомы головного мозга крысы (C6) и MCF7 уже через час после инкубирования, что является преимуществом подобных систем в рамках доставки противоопухолевых препаратов.

Обзорная статья Мурашовой [20] посвящена одному из типов лиофильных коллоидных систем — микроэмульсиям (МЭ) на основе биосовместимого ПАВ лецитина. Благодаря самопроизвольному образованию (при определенных условиях) и высокой термодинамической стабильности подобные системы могут выступать в качестве перспективных средств доставки различных БАВ. Однако их применение в биомедицинской области часто ограничено вследствие использования на этапе формирования МЭ токсичных со-ПАВ в высокой концентрации (как правило, массовое соотношение лецитин : со-ПАВ составляет 1 : 1) и/или не биосовместимых масел. В обзоре подробно рассмотрены различные стратегии, направленные на снятие ограничений по применению МЭ на основе лецитина в медицине, в том числе использование природных (рапсового, подсолнечного, оливкового и пр.) и синтетических (коммерческих “МСТ”, “Pescol” и др.) биосовместимых масел, применение менее токсичных со-ПАВ (например, коммерчески доступных Brij 96V, Tween 80, Тритон X-100 и пр.) вместо короткоцепочечных алифатических спиртов, кислот и аминов. Показаны возможные применения МЭ лецитина для местной анестезии и трансдермальной доставки различных лекарственных веществ.

Статья Омрана и соавт. [21] посвящена исследованию влияния биологической загрязненности медных поверхностей с экстремальным смачиванием на их антибактериальные свойства. Работа направлена на решение одной из актуальных проблем современной медицины, а именно, поиск и разработку материалов, обладающих бактерицидным действием по отношению к бактериальным инфекциям или препятствующих передаче бактерий, попадающих на их поверхность, при со-

прикосновении с ними. Авторы показали, что синергизм антибактериальных свойств меди и особенностей поверхностей с иерархической шероховатостью является перспективным решением в рамках борьбы с внутрибольничными инфекциями. Так, бактерицидная эффективность контрольных медных и супергидрофильных медных пластин, а также напыленных медных пленок по отношению к штамму *Staphylococcus aureus* оказалась близка к 100% и не менялась после их загрязнения пептонным раствором (имитация белкового загрязнения) и потожировыми выделениями. В свою очередь, супергидрофобные медные поверхности (угол смачивания равен $170.7 \pm 0.25^\circ$) обладали меньшей бактерицидной эффективностью, однако вследствие эффекта несмачиваемости и низкой адгезии клеток к поверхности дольше оставались не контаминированными, что также делает их перспективными материалами в рамках борьбы с внутрибольничными инфекциями.

Обзор Пашировой и соавт. [22] посвящен обсуждению такого важного параметра коллоидных дисперсий как концентрация наночастиц и его значения для биомедицинского применения подобных систем. Поскольку концентрация вводимых в организм наночастиц влияет на различные биологические эффекты, в том числе образование белковой короны, поглощение и интернализацию с клетками и пр., прецизионное определение концентрации наночастиц крайне важно при их использовании в рамках диагностики и/или терапии *in vivo*. В работе подробно описаны преимущества и недостатки различных методов определения концентрации наночастиц, таких как микроскопия, оптические методы, в том числе УФ-видимая спектроскопия, турбидиметрия, динамическое рассеяние света и анализ траектории частиц, гравиметрия, а также их комбинаций.

Работа Филипповой с соавт. [23] направлена на получение агрегативно устойчивых водных коллоидных растворов диоксида церия. Нанокристаллический CeO_2 и материалы на его основе находят свое применение в различных биомедицинских областях (в качестве контрастирующих агентов, компонентов противораковых препаратов и пр.) благодаря прекрасной биосовместимости CeO_2 , его избирательной цитотоксичности, а также ферментоподобной активности. Однако, стабилизация водных золей нанокристаллического CeO_2 по-прежнему остается актуальной задачей, для решения которой авторы предлагают использовать биосовместимый лиганд L-яблочную кислоту, обладающую антиоксидантной активностью. В работе успешно получены устойчивые водные золи CeO_2 , стабилизированные L-яблочной кислотой в различных мольных соотношениях лиганд : CeO_2 (соотношение варьировали от 0.2 до 2), обладающие ферментоподобной активностью

по отношению к пероксиду водорода. Кроме того, показано, что наночастицы CeO_2 , модифицированные L-яблочной кислотой, обладают большей энзимоподобной активностью (до 4.5 раз в зависимости от соотношения лиганд : CeO_2) по сравнению с немодифицированными наночастицами CeO_2 .

Работа Широких с соавт. [24] посвящена получению и изучению агрегативной устойчивости биосовместимых НЭ на основе углеводородного масла, ТЛН на основе стеариновой кислоты, а также наноструктурированных липидных наночастиц, содержащих углеводородное масло и стеариновую кислоту (массовое соотношение компонентов смеси 1 : 1). Авторы показали, что исследуемые системы, стабилизированные ПАВ Tween 60 и Span 60, устойчивы к агрегации более 30 сут, кроме того, инкапсулирование липофильного лекарственного агента лютеина в полученные частицы не приводит к снижению их агрегативной устойчивости. Важным результатом с практической точки зрения является рост биодоступности инкапсулированного в наночастицы лютеина по сравнению со свободным препаратом, которую оценивали по их влиянию на восстановление скорости кровотока девятидневных куриных эмбрионов при моделировании гемической гипоксии. После нанесения НЭ, ТЛН, а также наноструктурированных липидных наночастиц, нагруженных лютеином, в течение 5–10 мин наблюдали тенденцию к восстановлению скорости кровотока, что показывает перспективность исследуемых систем для доставки липофильных лекарственных агентов.

Обзорная статья Фоминой и соавт. [25] посвящена гидрогелям на основе амфифильных блочных сополимеров поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и поли(лактида), а также ПЭГ и поли(лактида-со-гликолида), которые являются перспективными материалами для различных биомедицинских применений. В обзоре подробно освещены вопросы синтеза биосовместимых сополимеров — основы гидрогелей, способов получения гидрогелей, взаимосвязи их физико-химических, механических свойств и молекулярного состава сополимеров, а также рассмотрены конкретные применения гидрогелевых материалов на практике в качестве имплантатов мягких тканей, средств адресной доставки лекарств, материалов для трехмерной печати.

В заключение хотелось бы отметить, что, к сожалению, в рамках одного специального выпуска невозможно охватить все тематики, связывающие коллоидную химию и биомедицину. Число отечественных научных групп, активно работающих в области применения коллоидных систем как материалов для биомедицины, существенно больше количества статей, вошедших в выпуск.

Тем не менее, представленные здесь обзоры и оригинальные работы позволяют оценить широту и междисциплинарность обсуждаемого направления, а также обозначить канву современных тенденций и перспективных направлений исследования. Надеемся, что публикация данного выпуска будет способствовать тесному сотрудничеству ученых физико-химиков, работающих по коллоидной тематике, и исследователей в области биомедицины, а также дальнейшему обсуждению коллоидных систем как современных материалов для биомедицины на страницах Коллоидного журнала.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorland W.A.N. The American Illustrated Medical Dictionary (12th ed.). Philadelphia and London: W.B. Saunders, 1924.
2. Cambrosio A., Keating P. Biomedical sciences and technology: History and sociology // International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences, 2001. P. 1222–1226.
<https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/03143-0>
3. Каркищенко Н.Н. Становление и развитие биомедицины // Биомедицина. 2006. Т. 2. С. 5–17.
4. Задымова Н.М., Куруленко В.В. Наноземульсии с инкорпорированным липофильным лекарственным веществом фелодипином и микрогетерогенные полимерные адгезивные матрицы на их основе // Коллоид. журн. 2022. Т. 84. № 1. С. 23–33.
<https://doi.org/10.31857/S0023291222010141>
5. Иванова Я.О., Костромичева М.М., Офицеров Е.Н., Королева М.Ю. Наноземульсии с амарантовым и облепиховым маслами // Коллоид. журн. 2022. Т. 84. № 1. С. 34–41.
<https://doi.org/10.31857/S0023291222010049>
6. Миляева О.Ю., Рафикова А.Р. Влияние малых концентраций тромбина на динамические поверхностные свойства растворов фибриногена // Коллоид. журн. 2022. Т. 84. № 1. С. 58–66.
<https://doi.org/10.31857/S0023291222010074>
7. Салаватов Н.А., Большакова А.В., Морозов В.Н., Колыванова М.А., Исагулиева А.К., Дементьева О.В. Золотые наностержни с функционализированной органометаллоорганической оболочкой: синтез и перспективы применения в тераностике опухолей // Коллоид. журн. 2022. Т. 84. № 1. С. 97–104.
<https://doi.org/10.31857/S0023291222010104>
8. Исаков Н.А., Носков Б.А. Динамические свойства смешанных пленок фуллеренола и бычьего сычужного альбумина на водной поверхности // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 1. С. 28–37.
<https://doi.org/10.31857/S0023291222600572>
9. Якупова Л.Р., Копнова Т.Ю., Скуреева А.А., Ле-Дейген И.М., Шустров П.Н., Новоселов А.М., Кудряшова Е.В. Образование комплексов β -циклодек-

- трина с левофлоксацином и цефтриаксоном как подход к регуляции фармакокинетических свойств лекарственных препаратов // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 1. С. 122–136.
<https://doi.org/10.31857/S0023291222600183>
10. *Sadeq H.J., Ghareeb M.M., Fadhil, A.A.* Application of hydrophilic lipophilic difference theory for fenofibrate formulation as a self-emulsifying drug delivery system // Colloid J. 2023. V. 85. № 1. P. 140–150.
<https://doi.org/10.1134/S1061933X22600075>
11. *Мурашова Н.М., Нгуен Х.Т.* Микроэмульсии лецитина с маслом гака и эфирным маслом куркумы // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 2. С. 191–199.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600049>
12. *Задымова Н.М., Малашихина А.А.* Наноэмульсии полиоксиэтилен (4) лаурилового эфира с солюбилизированным основанием хлоргексидина // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 3. С. 296–306.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600074>
13. *Кузнецов А.О., Власичева Ю.Н., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В.* Формирование структур ядро–оболочка с возможностью рН-чувствительного высвобождения инкапсулированных соединений // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 3. С. 328–338.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600207>
14. *Пигарева В.А., Большакова А.В., Марина В.И., Сыбачин А.В.* Водорастворимый интерполиэлектrolитный комплекс на основе полидиаллилдиметиламмоний хлорида и полиакрилата натрия как компонент для создания устойчивых биоцидных покрытий // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 3. С. 366–375.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600190>
15. *Быков А.Г., Панаева М.А.* Динамические свойства монослоев легочных липидов на поверхности растворов полистиролсульфоната натрия и полидиаллилдиметиламмония хлорида // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 556–565.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600505>
16. *Ефимова А.А., Сыбачин А.В.* Стимул-чувствительные системы для доставки лекарств на основе бислойных липидных везикул: новые тенденции // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 566–582.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600608>
17. *Климович М.А., Колыванова М.А., Дементьева О.В., Климович О.Н., Рудой В.М., Кузьмин В.А., Морозов В.Н.* Влияние старения ультрамалых наночастиц золота на их взаимодействие с холестериновыми микрочастицами ДНК // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 583–592.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600542>
18. *Меркулова М.А., Осипова Н.С., Калистратова А.В., Ермоленко Ю.В., Гельперина С.Э.* Коллоидные системы доставки этопозида на основе биodeградируемых полимерных носителей (обзор литературы) // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 593–618.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600463>
19. *Мищенко Е.В., Гилёва А.М., Марквичева Е.А., Королева М.Ю.* Наноэмульсии и твердые липидные наночастицы с инкапсулированным доксорубицином и тимохиноном // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 619–628.
<https://doi.org/10.31857/S002329122360058X>
20. *Мурашова Н.М.* Микроэмульсии лецитина как носители лекарственных веществ // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 629–640.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600517>
21. *Омран Ф.Ш., Каминский В.В., Емельяненко К.А., Емельяненко А.М., Бойнович Л.Б.* Влияние биологической загрязненности медных поверхностей с экстремальным смачиванием на их антибактериальные свойства // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 641–654.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600499>
22. *Паширова Т.Н., Шайхутдинова З.М., Соуто Э.Б., Массон П., Миронов В.Ф.* Концентрация наночастиц как важный параметр для характеристики дисперсий и ее применение в биомедицине // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 655–667.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600487>
23. *Филиппова А.Д., Баранчиков А.Е., Иванов В.К.* Ферментоподобная активность коллоидных растворов диоксида церия, стабилизированных L-яблочной кислотой // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 668–681.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600529>
24. *Широких А.Д., Гурулева Ю.А., Маринец Е.А., Королева М.Ю.* Липидные наночастицы для инкапсулирования и доставки лютеина // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 705–714.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600530>
25. *Фомина Ю.С., Семкина А.С., Загоскин Ю.Д., Алексанян М.М., Чвалун С.Н., Григорьев Т.Е.* Биосовместимые гидрогели на основе биоразлагаемых полиэфилов и их сополимеров // Коллоид. журн. 2023. Т. 85. № 5. С. 682–704.
<https://doi.org/10.31857/S0023291223600554>