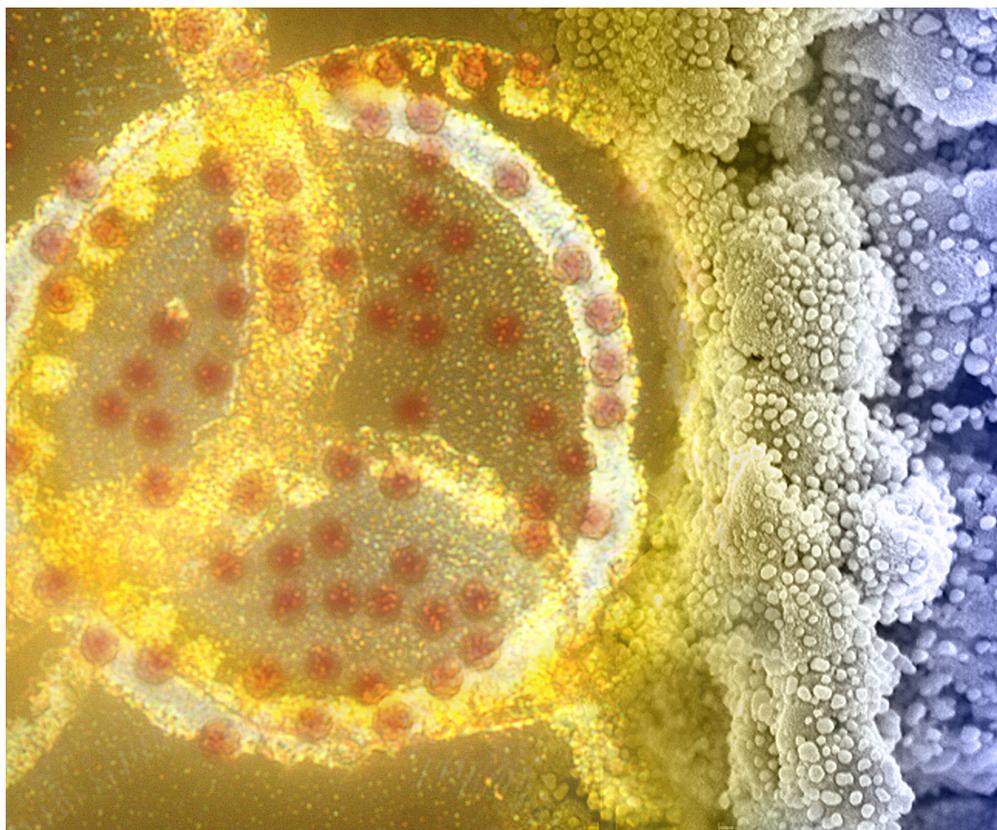


# Химия функциональных материалов для биологии и медицины



Е.А.Гудилин, А.А.Семенова  
В.И.Путляев

1



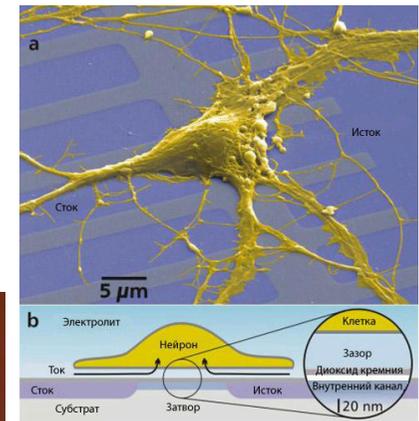
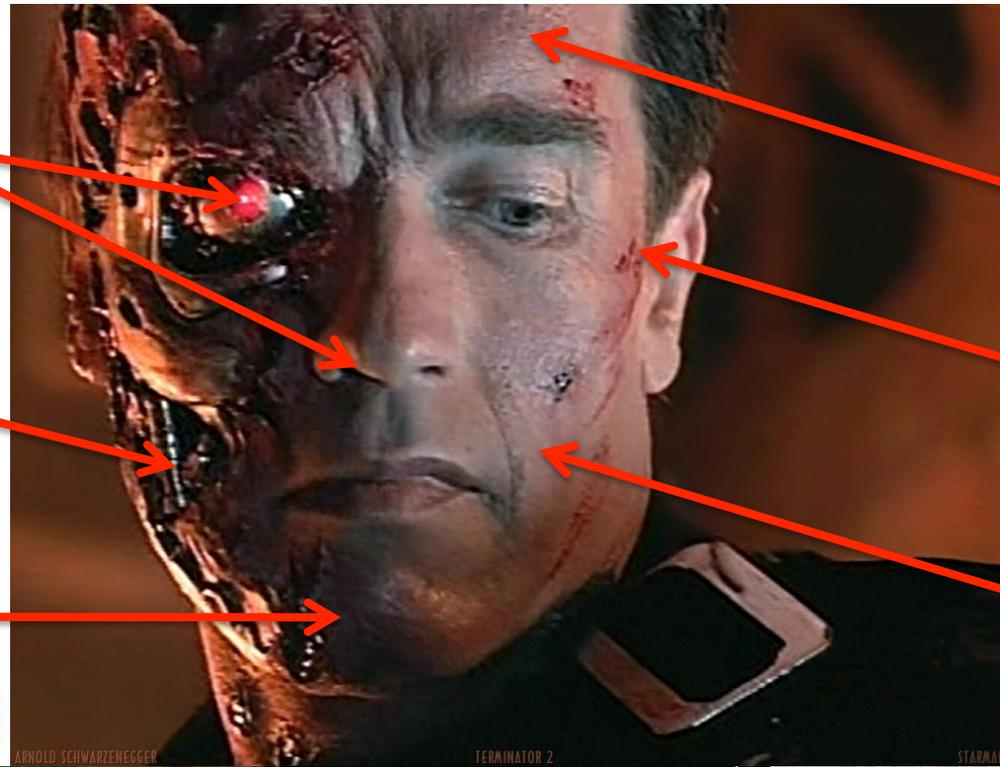
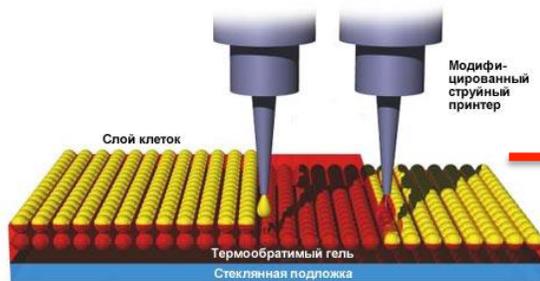
МГУ им. М.В.Ломоносова  
МГУ им. Н.П.Огарева  
[goodilin@gmail.com](mailto:goodilin@gmail.com)  
[www.nanometer.ru](http://www.nanometer.ru)  
[www.fnm.msu.ru](http://www.fnm.msu.ru)

# Материалы для биологии



Сенсоры

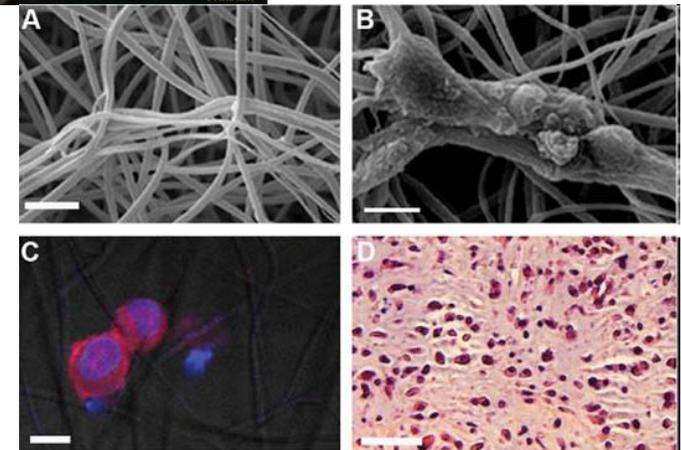
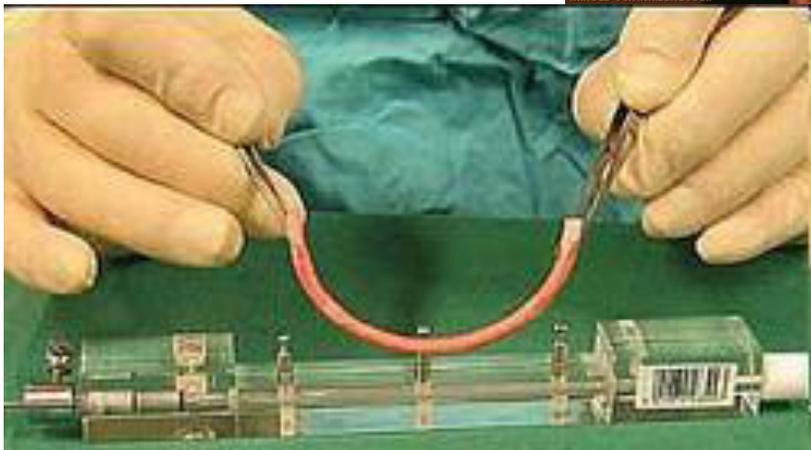
Нанокерамика и сплавы



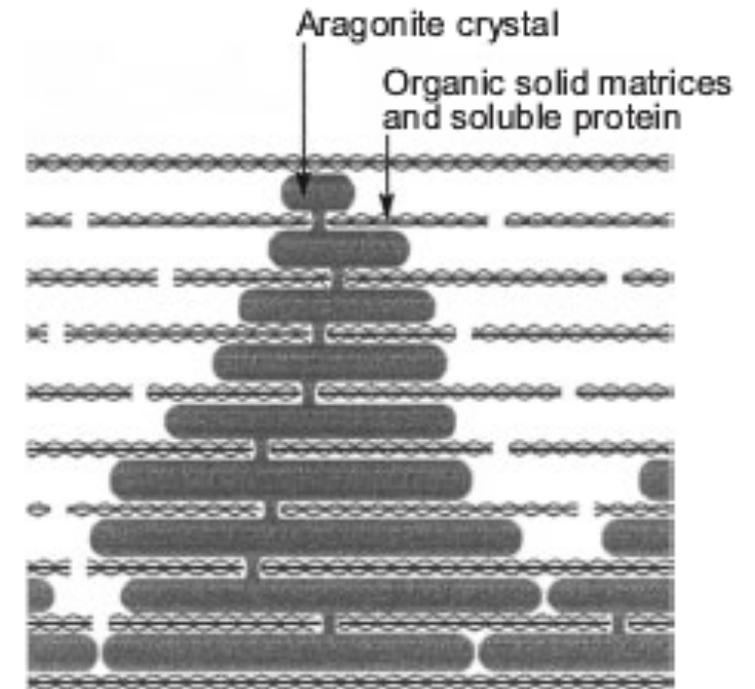
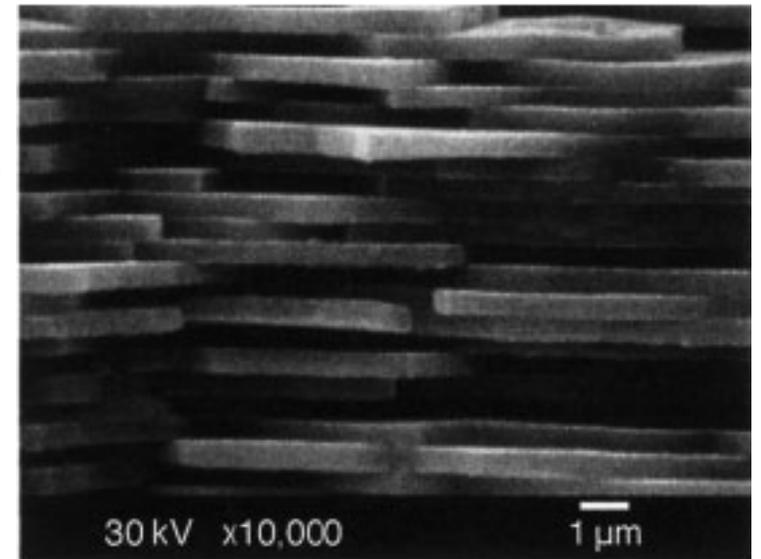
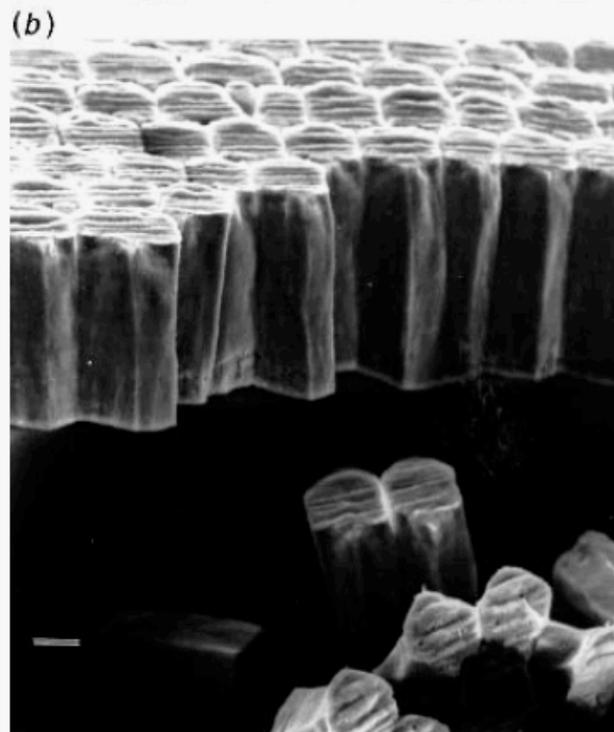
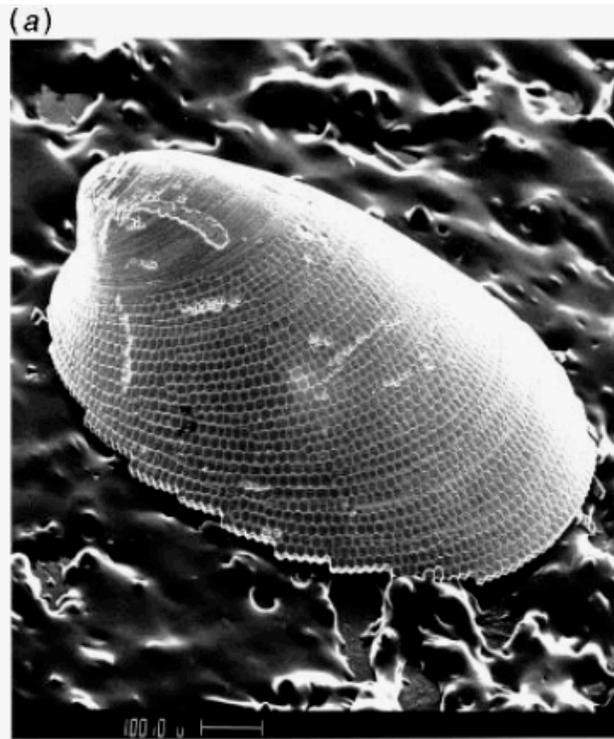
Гибридные материалы

Терапевтические, диагностические наночастицы

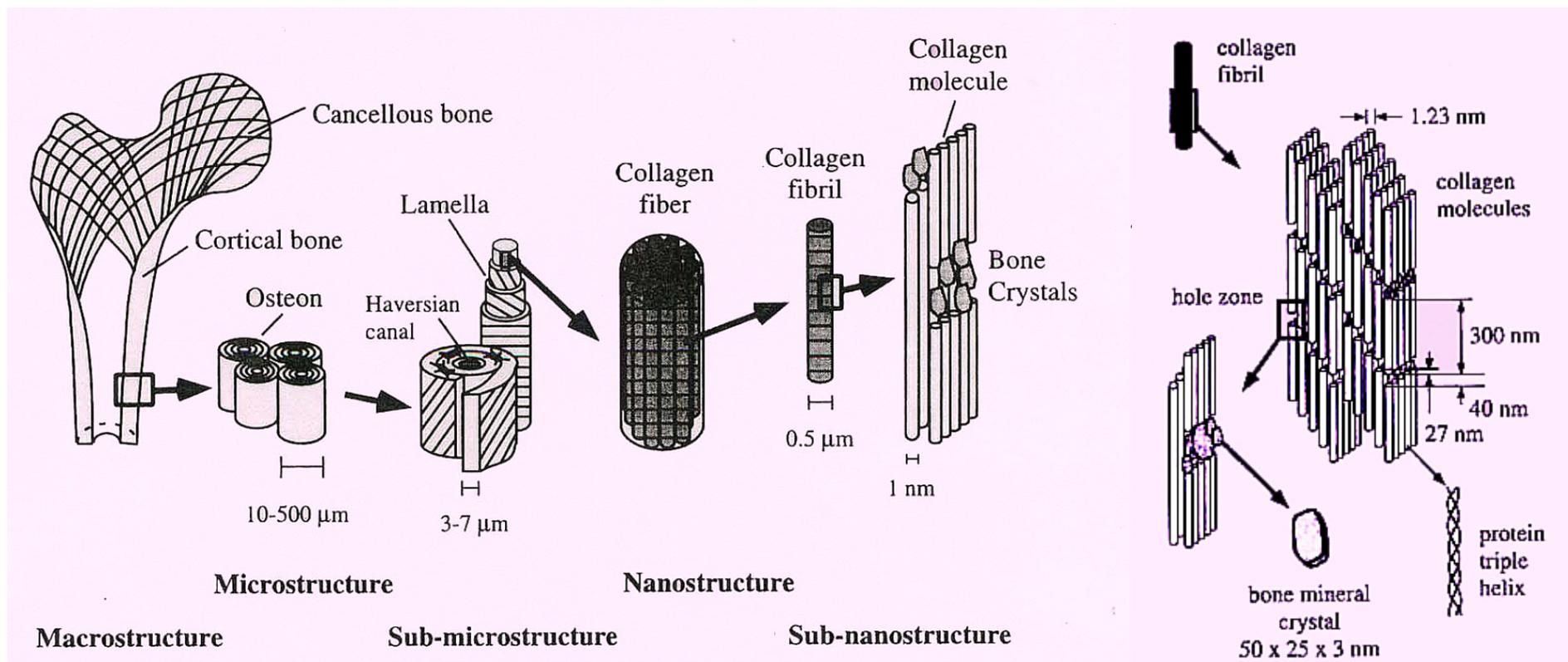
Полимеры, нанокompозиты



# Биомиметика



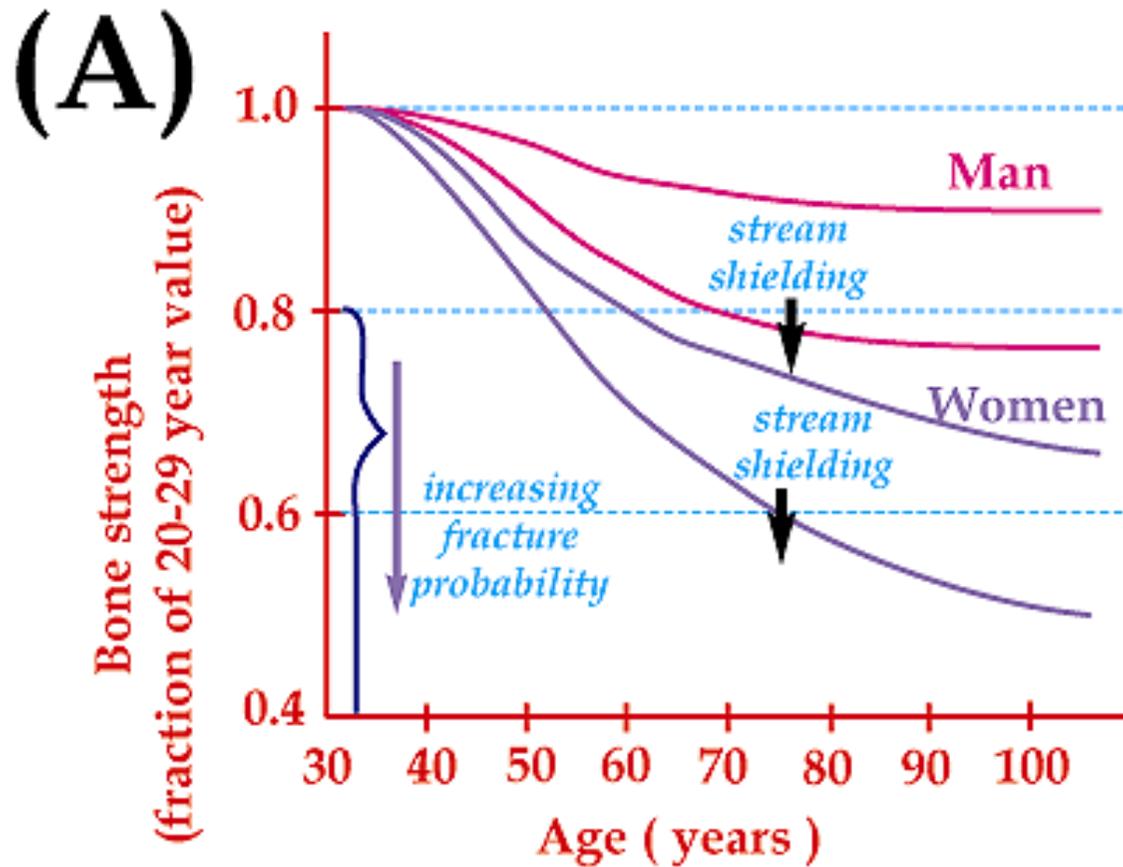
# Иерархические уровни структурной организации кости



Основные компоненты кости: **коллаген (20 вес.%)**, **фосфаты кальция (69 вес.%)** и **вода (9 вес.%)**

Кроме того: **белки, полисахариды и липиды**

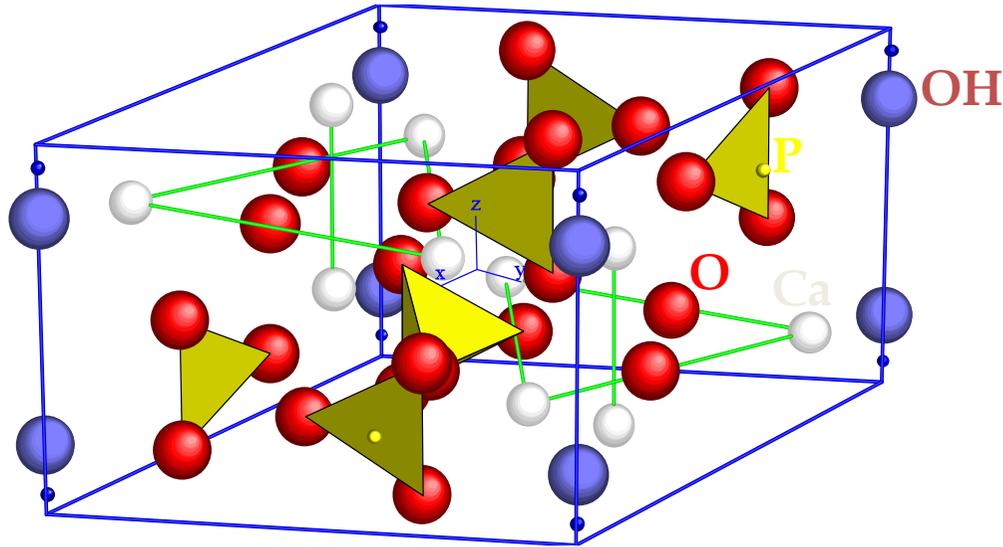
# Возрастные изменения скелета



Остеопороз



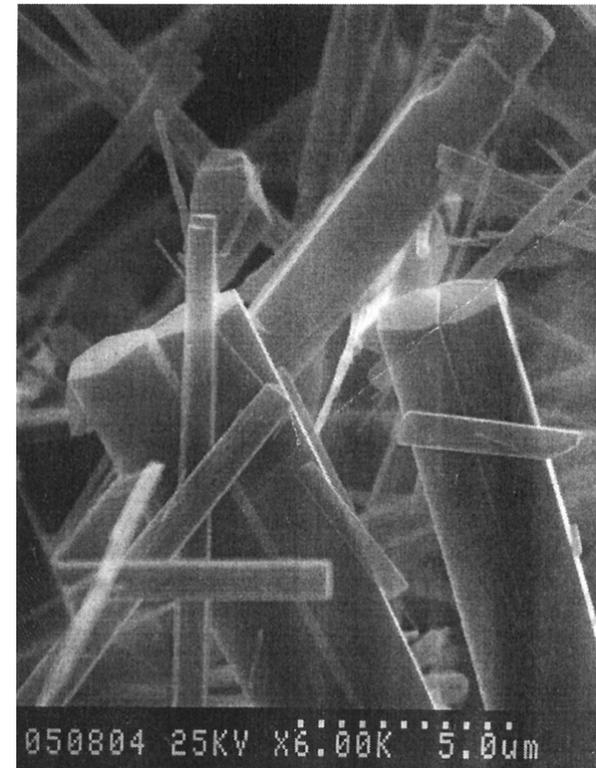
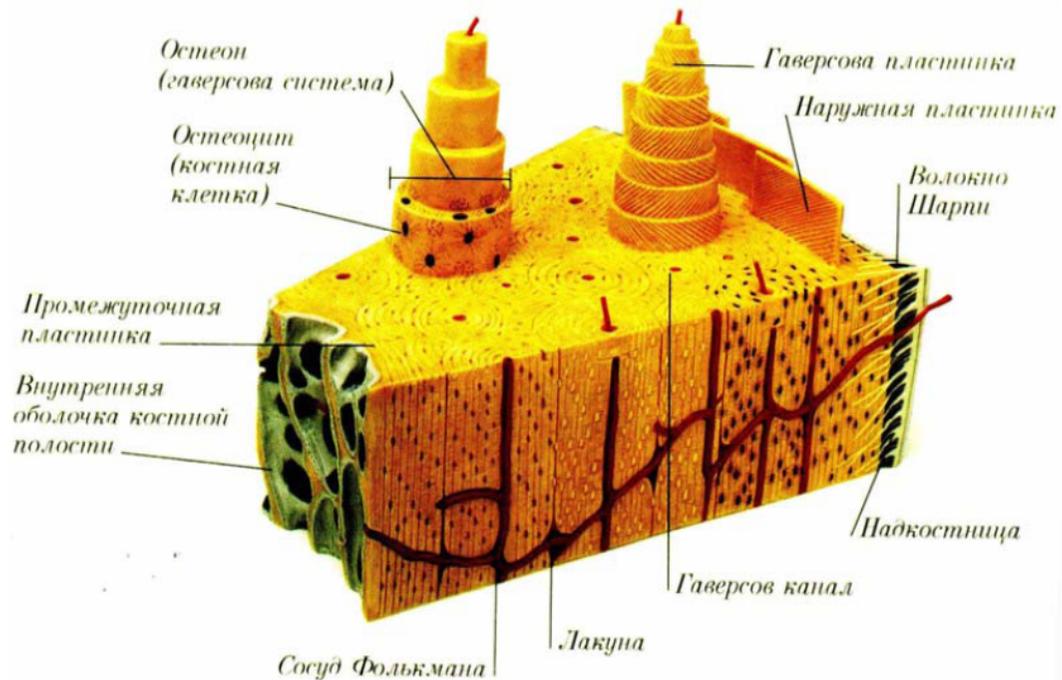
# «Живые» биоматериалы



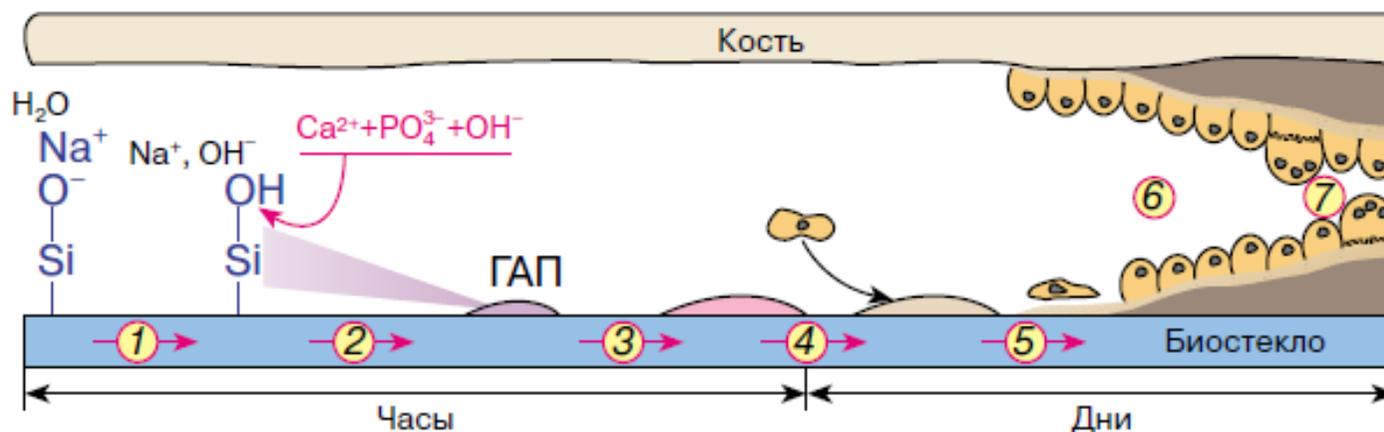
*Hexagonal*

$P6_3/m$   $a = 9.422 \text{ \AA}$

$c = 6.880 \text{ \AA}$



# Явления на границе раздела



“События” на границе биостекла и костной ткани: 1 – формирование Si–OH-групп на поверхности стекла в результате ионного обмена, 2 – образование аморфного фосфата кальция на поверхности гидратированного стекла и его кристаллизация в ГАП, 3 – адсорбция биологически активных веществ апатитовым слоем, 4 – “включение” иммунной системы; направленный выброс и адсорбция специфических костных белков, 5 – прикрепление недифференцированных клеток и их превращение в костные клетки, 6 – рост костного матрикса и его минерализация, 7 – перестройка костной ткани и “заращение” промежутка между стеклом и костью. Условно говоря, граница между “неживым” и “живым” проходит по стадиям 4–5

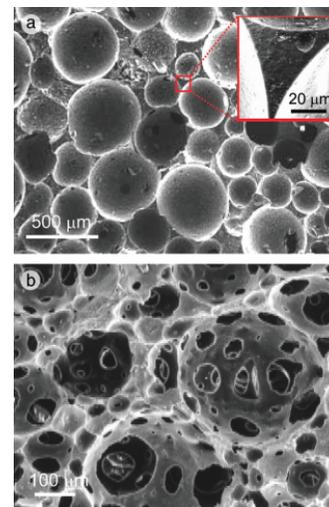
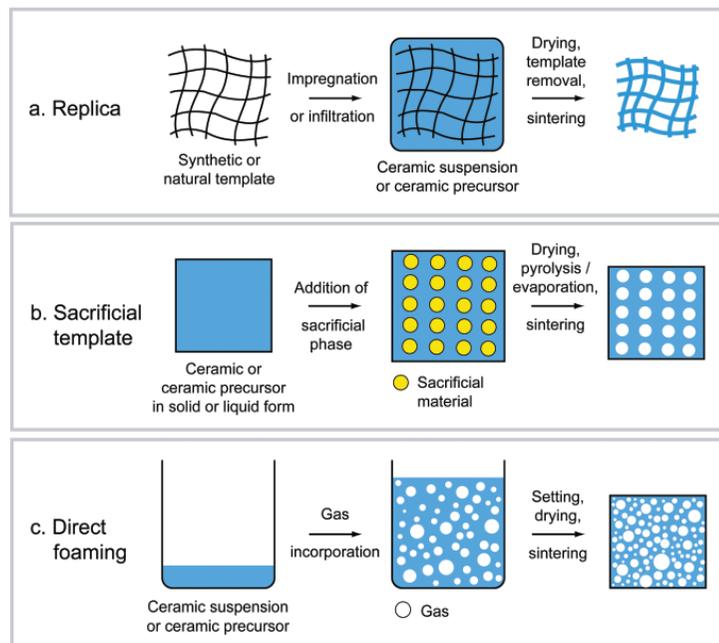
# Специфика биокерамики

1. **Химические свойства (химический состав)**
  - отсутствие нежелательных реакций между биоматериалом и окружающей тканью
  - контролируемая скорость резорбции
2. **Механические свойства (микроструктура)**
  - жесткость, прочность ( $E, \sigma_c$ )
  - трещиностойкость ( $K_{Ic}$ )
  - выносливость ( $n$  в  $\lg(t/\tau) = -n\lg(\sigma/\sigma_c)$ )
  - износостойкость
3. **Биологические свойства (микроструктура, свойства поверхности)**
  - биосовместимость (отсутствие любых нежелательных реакций со стороны иммунной системы)
  - прочный контакт (срастание) с костью
  - активация остеосинтеза

# Механизмы залечивания костного дефекта (остеоинтеграции)

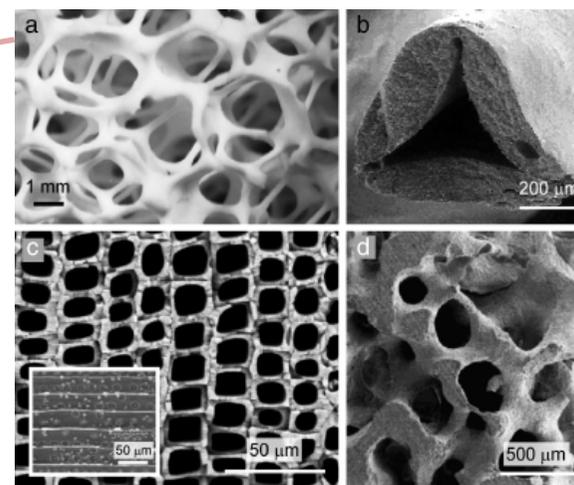
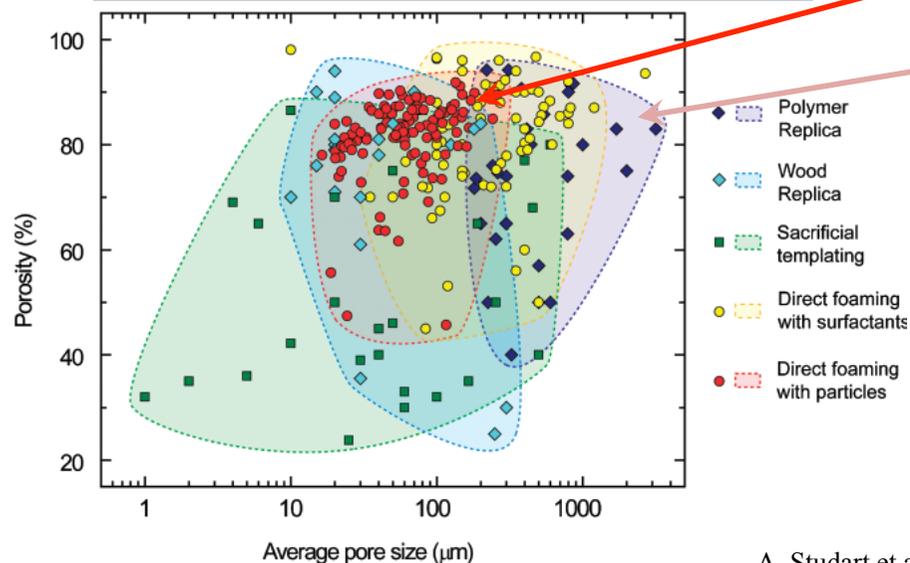
Тип интеграции	Биологическая основа	Пример материала
<b>Остеогенез</b> (превращения хряща в кость)	Миграция функционирующих костных клеток – остеобластов, и их предшественников	Губчатая кость, костный мозг, надкостница и <u>васкуляризированные имплантаты</u>
<b>Остеопроводимость</b> (проращение кости)	Проращение кости в имплантат от места контакта с постепенной <u>резорбцией</u> имплантата	Трубчатые костные сегменты, <u>резорбируемые пористые</u> синтетические материалы
<b>Остеоиндукция</b> (возникновение новой кости в новом месте)	Фенотипическое превращение <u>мезенхимальных клеток</u> в костные клетки	Деминерализованная кость, содержащая <u>специальные белки</u>

# Получение макропористой керамики



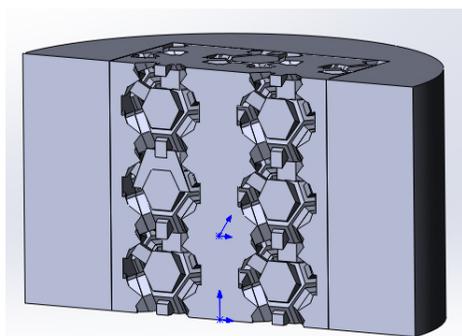
Выгорающая добавка

Эмульсионный метод

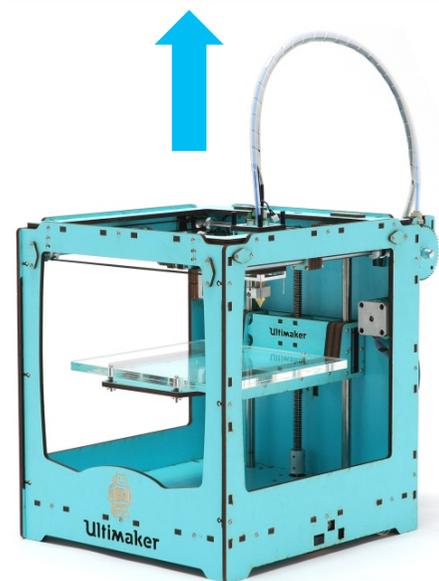
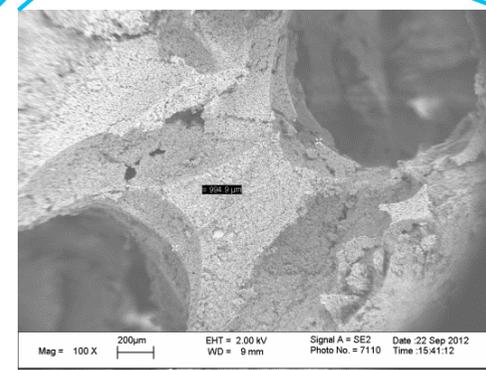
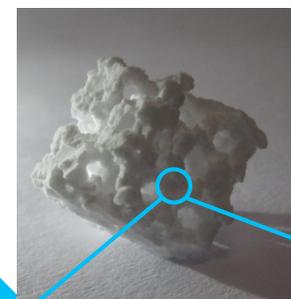


Позитивная реплика с пенополиуретана

# 3D-печать формы для получения остеокондуктивной керамики

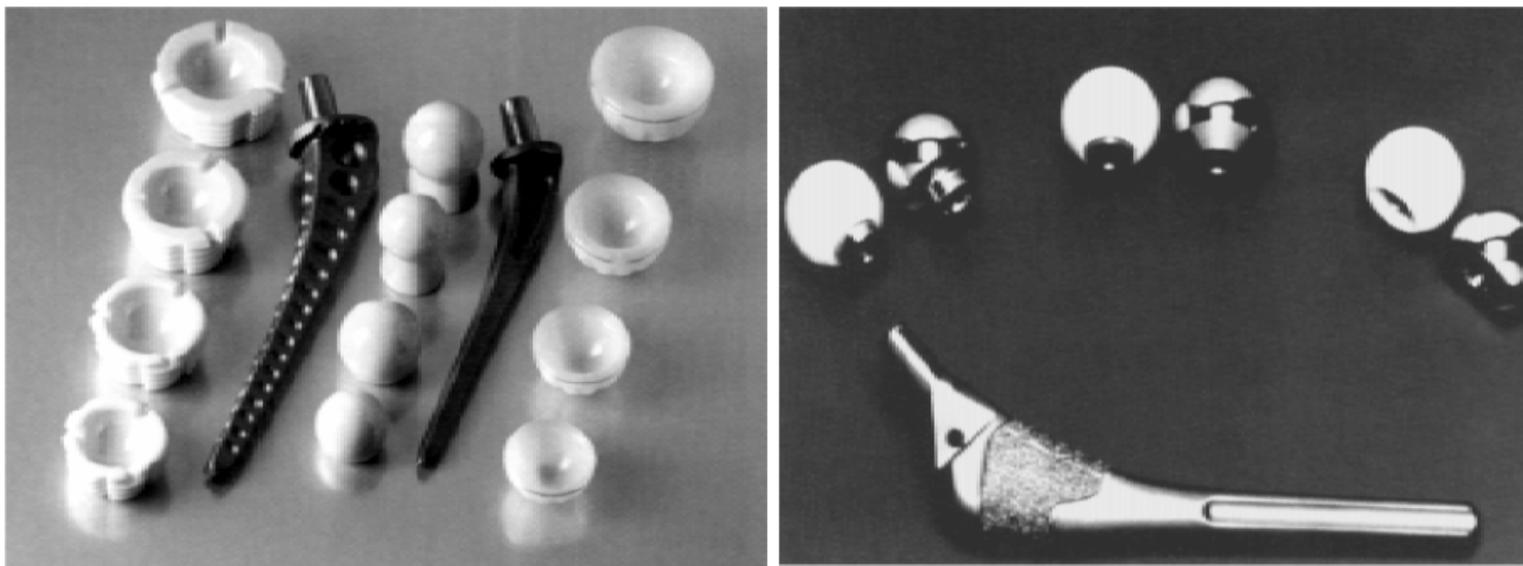


- 1) Наполнение суспензией  $\text{Ca}_{(3-x)}\text{M}_{2x}(\text{PO}_4)_2$
- 2) Термическая обработка

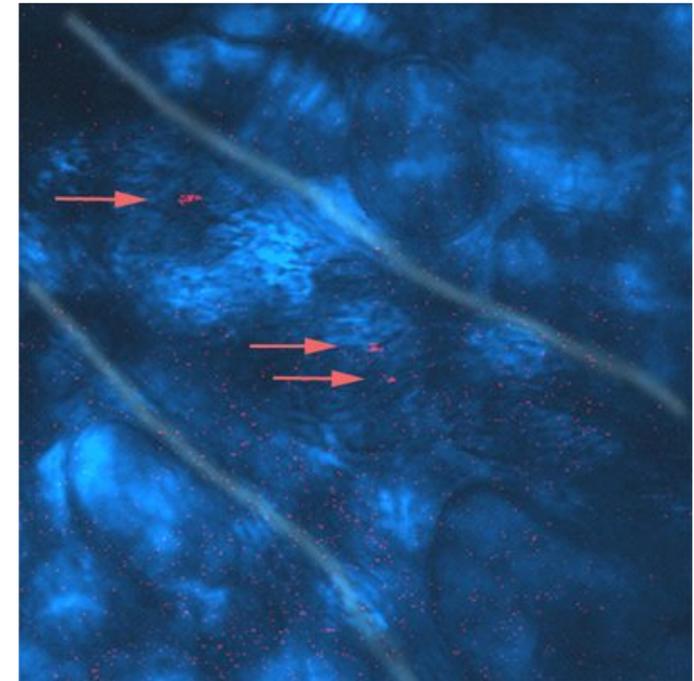
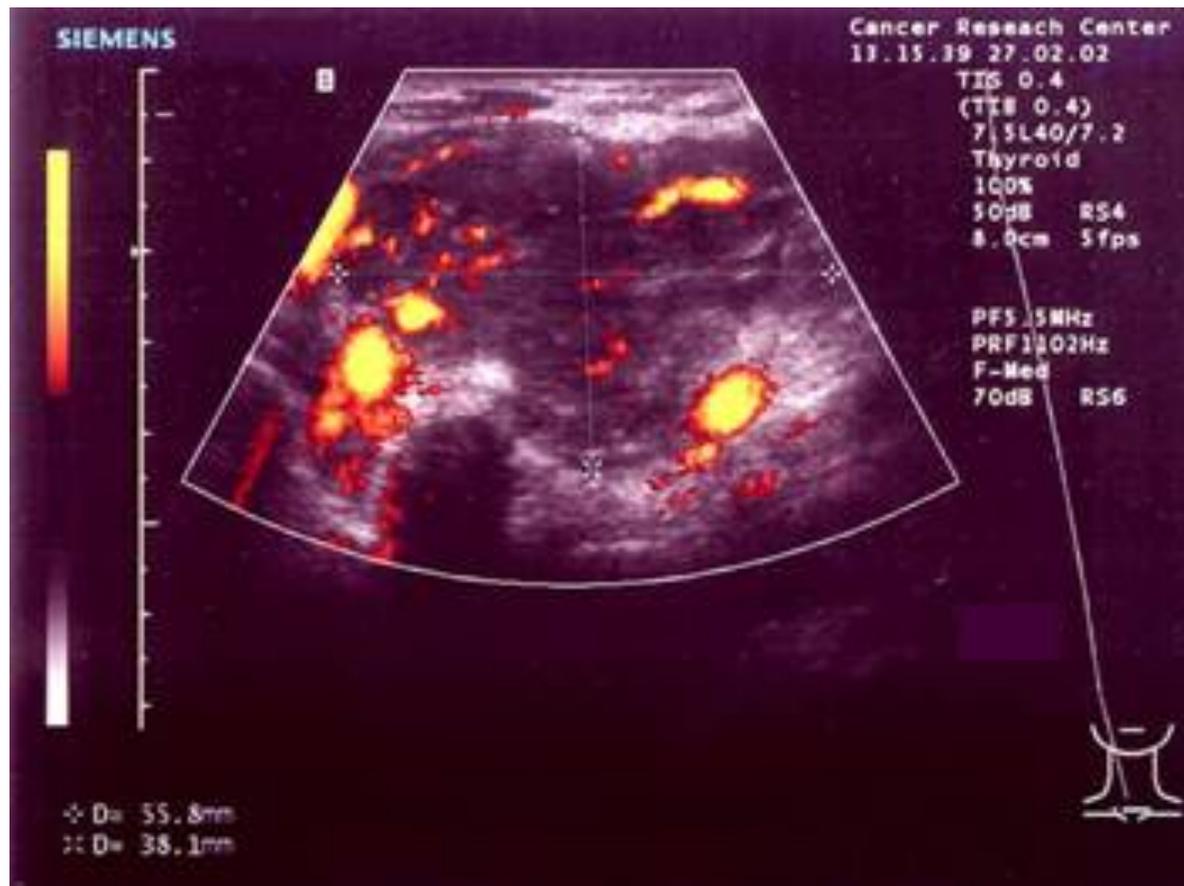


# Биоинертная керамика

Свойство	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Mg-PSZ	TZP
Хим.состав	99.9% Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +MgO	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>
Плотность (г/см <sup>3</sup> )	3.97	5.74-6	>6
Прочность на изгиб (МПа)	500	450-700	900-1200
Прочность на сжатие (МПа)	4100	2000	2000
Модуль Юнга (ГПа)	380	200	210
Трещиностойкость $K_{Ic}$ (МПа·м <sup>-1/2</sup> )	4	7-15	7-10
Теплопроводность (Вт·м·К <sup>-1</sup> )	30	2	2
Твердость (по Виккерсу)	2200	1200	1200

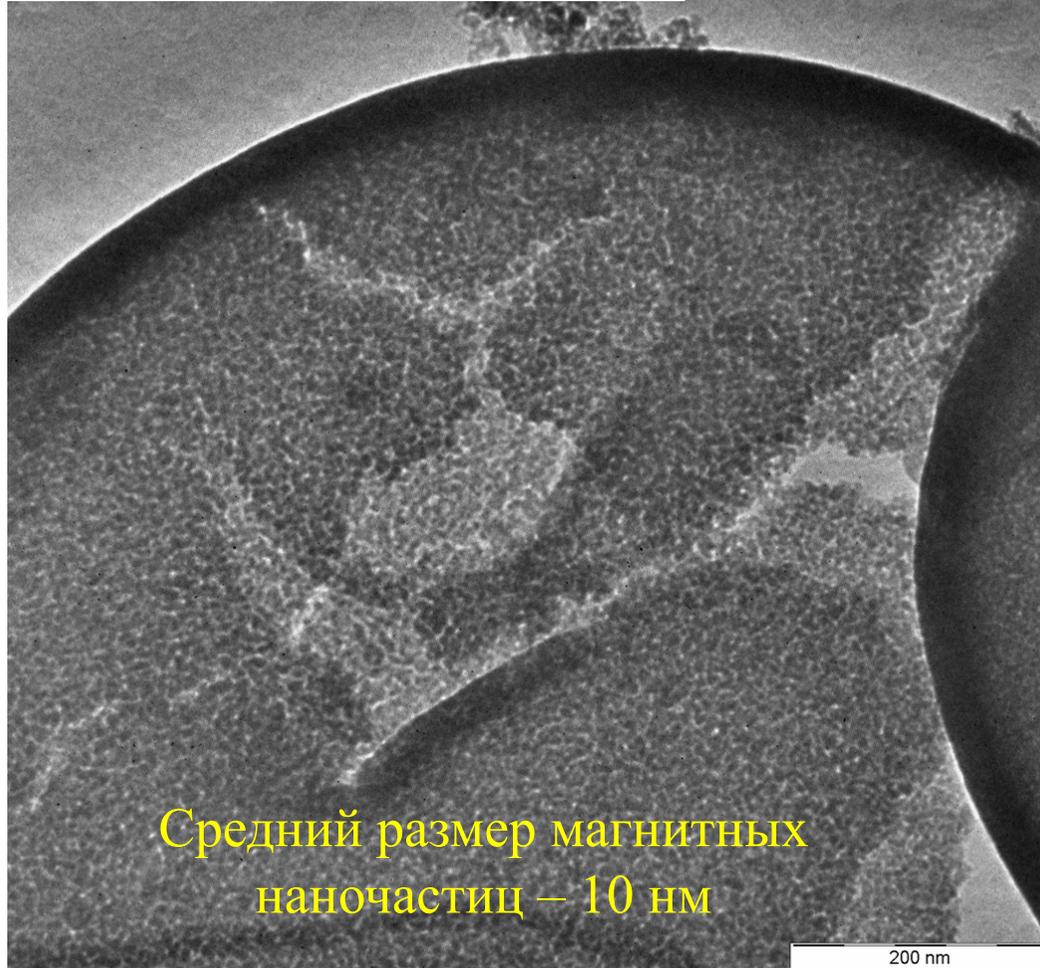
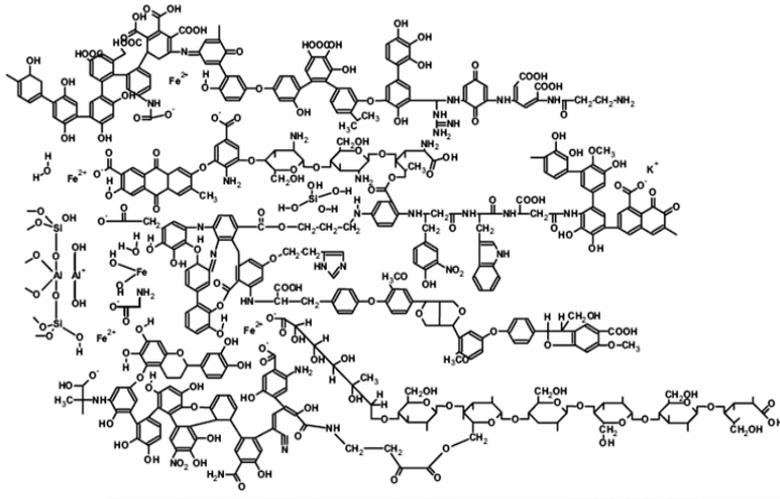


# Диагностические наночастицы



Наночастицы: малый размер и необычные свойства

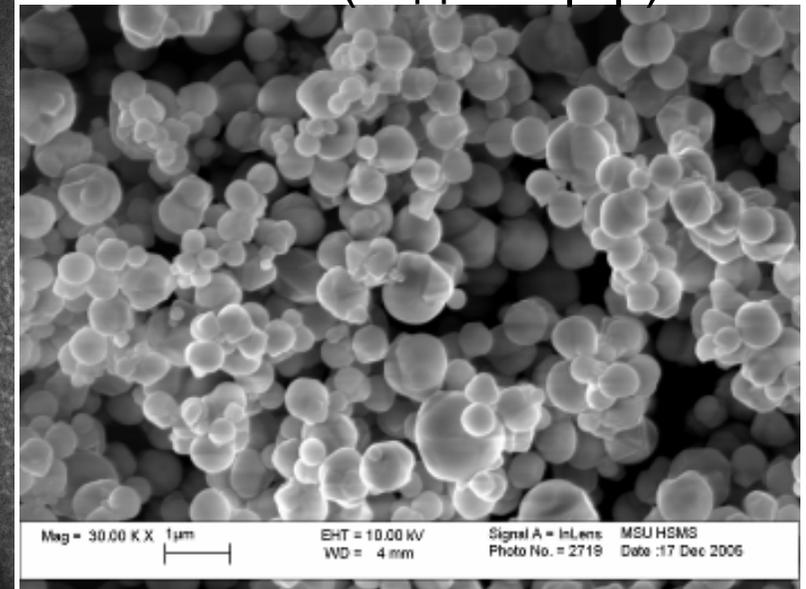
# SPION / NaCl



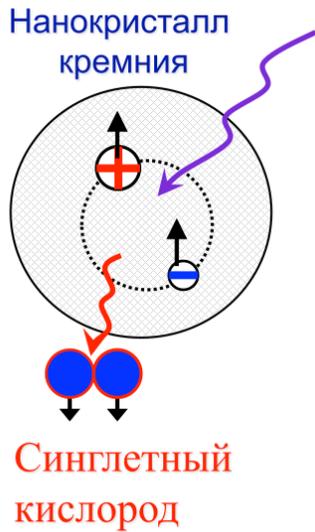
Средний размер магнитных наночастиц – 10 нм



3-10 часов (водный р-р)



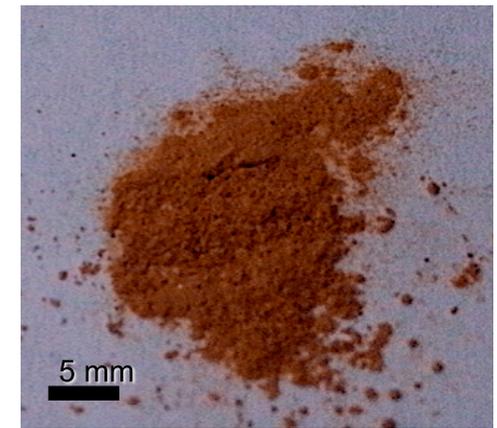
Субмикронные микросферы  
NaCl :  $\gamma - \text{Fe}_2\text{O}_3$



# «Нанокремний»

Prof. V.Y.Timoshenko, Moscow Institute of oncology

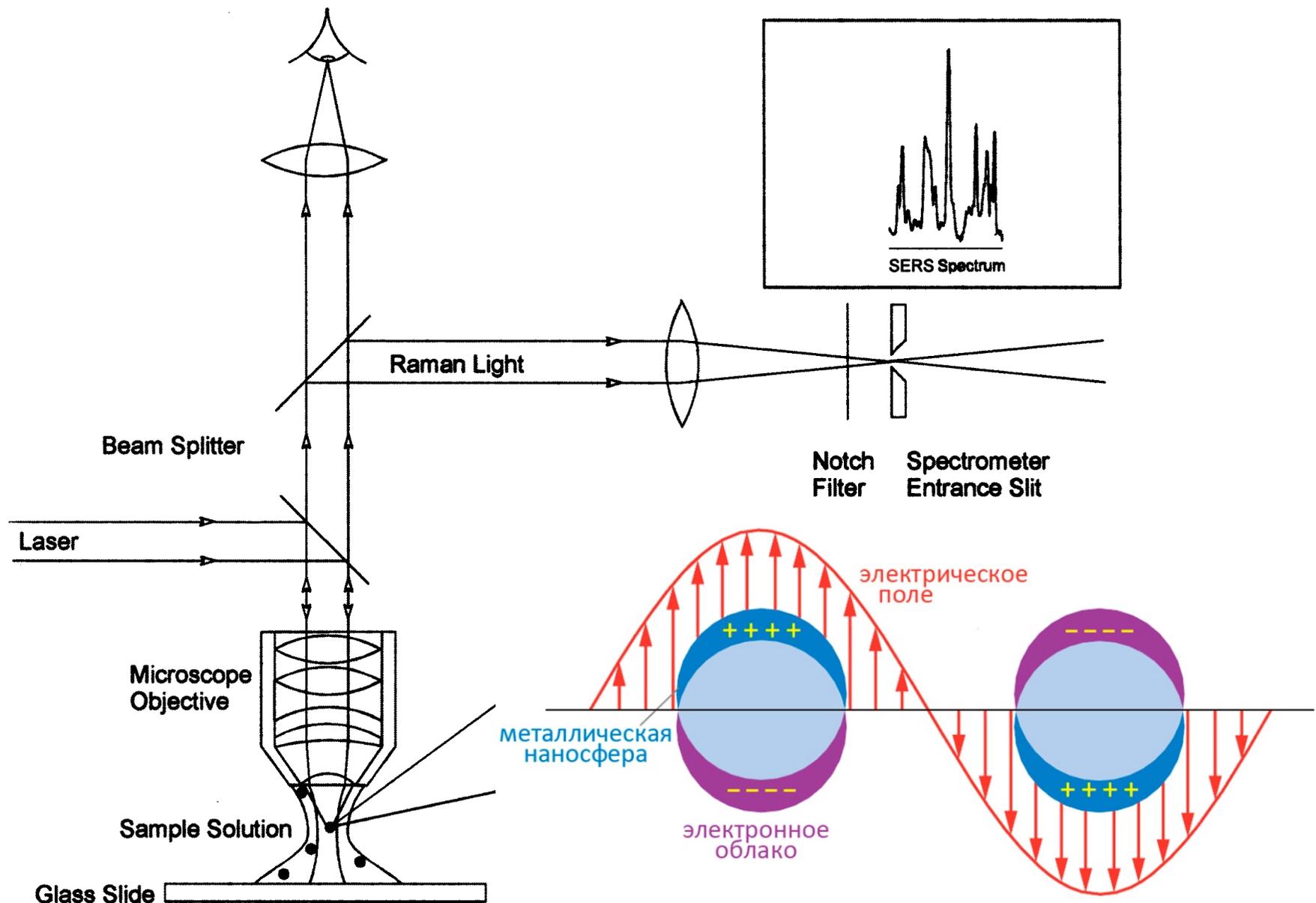
D. Kovalev, V.Timoshenko et al., Phys. Rev. Lett. 89 (2002)



№ опыта	Время от введения препарата до облучения (час)	Время от облучения до забоя животного (час)	% распада (уменьшения) опухоли	Проникн. частиц в клетки: 0 – нет; 1 - да
1	0,5	24	30	0
2	0,5	4,5	50	0
3	0,75	24	55	0,5
4	0,4	72	60	0,5
5	4	48	70	1

- 1) Препарат может проникать в клетки, но не приводит к заметному некрозу в темновых условиях.
- 2) Активность препарата коррелирует со степенью его проникновения в клетки и наличием освещения, что указывает на протекание внутриклеточных фотохимических реакций.

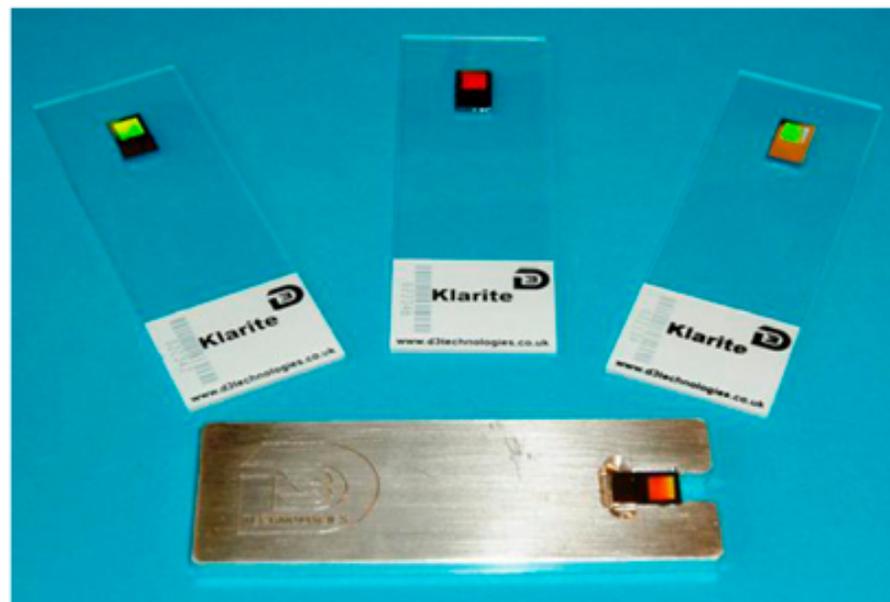
# Surface-Enhanced Raman Scattering/Spectroscopy



IA																	VIIIA
H	IIA											IIIA	IVA	VA	VI	VIIA	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	IIIB	IVB	VB	VIB	VIB		VIII		IB	II B	Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn

Для SERS используют:

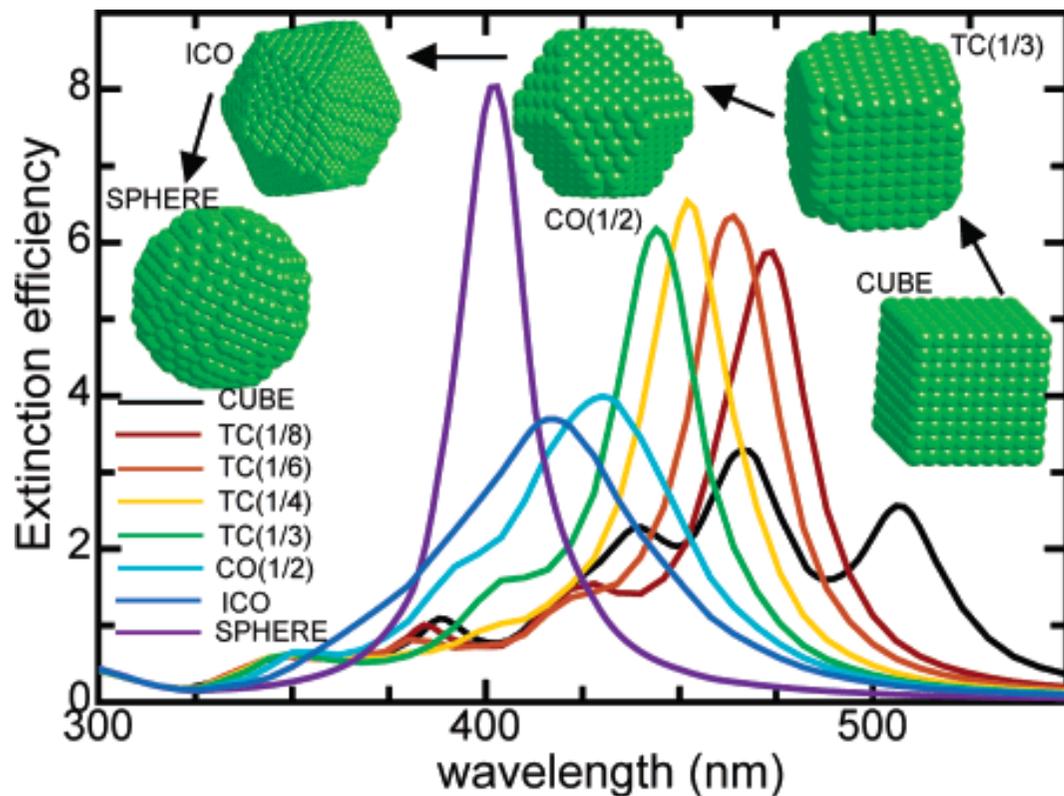
- коллоидные растворы;
- структурированные подложки
- голографические решетки.



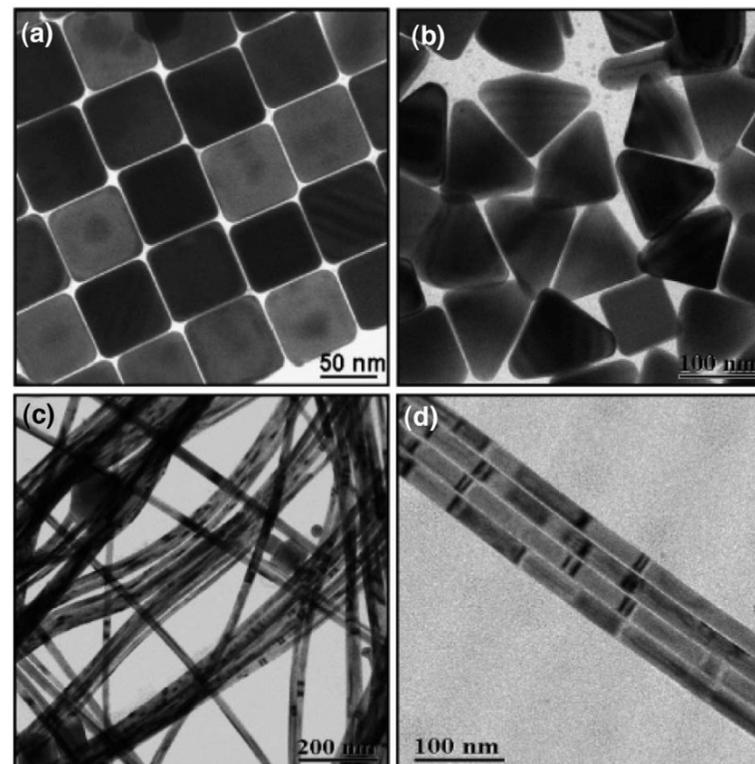
R. Dornhaus. *Festkörperprobleme*. 1982. XXII. 201–228.

R. Alvarez-Puebla, et al. *Small*. 2010. 6 (5). 604–610.

# Частицы серебра с различной морфологией



Зависимость коэффициента экстинкции от длины волны падающего излучения для НЧ Ag разной формы (куб, усеченный куб, сфера)

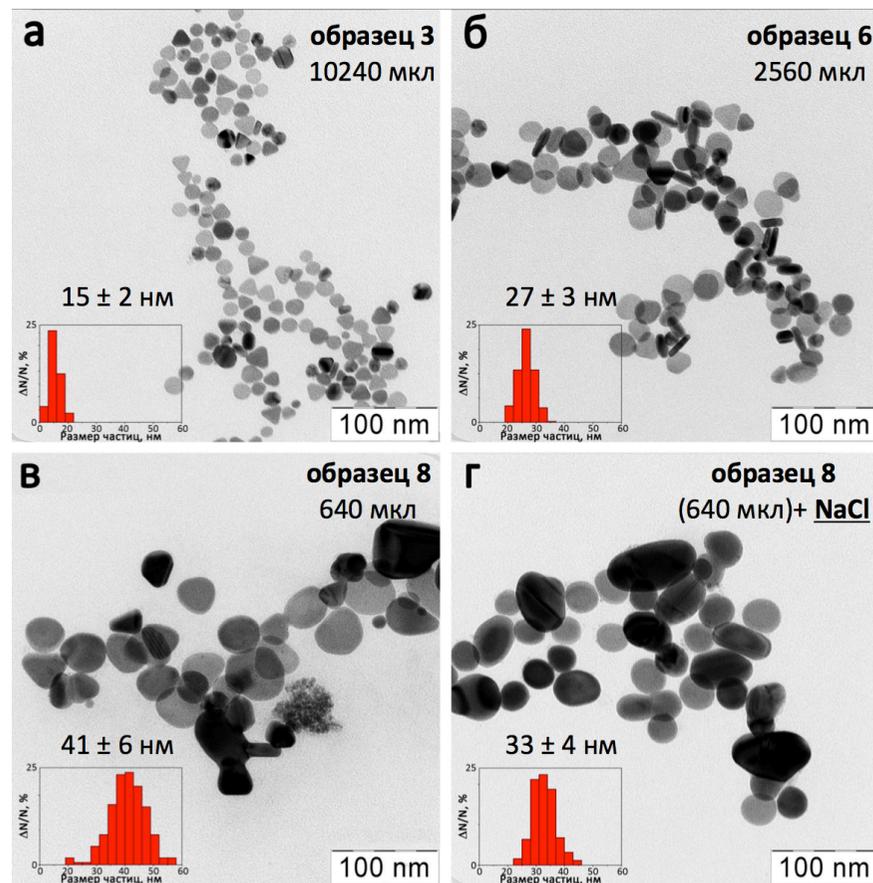
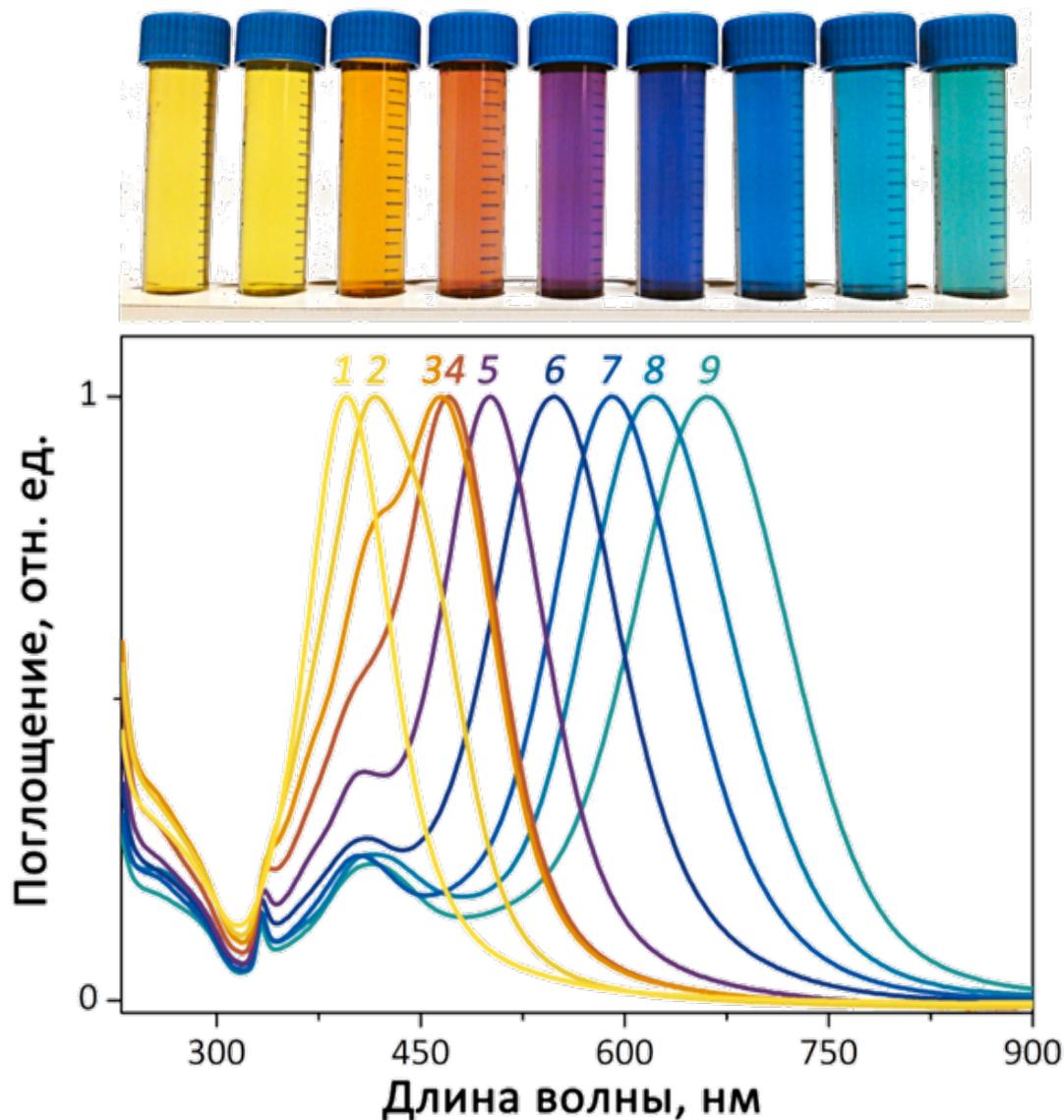


ПЭМ-изображения НЧ Ag: кубики (a), треугольные пластинки (b), нити (c, d)

# Анизотропные наночастицы серебра

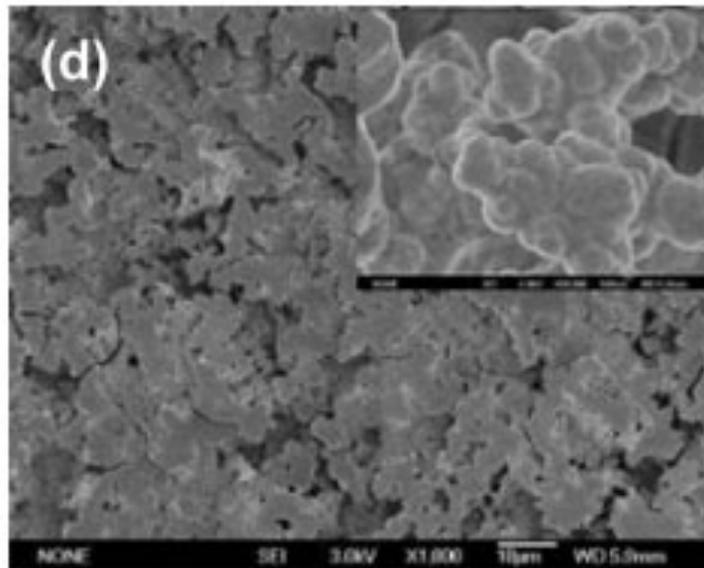
I (затравки):  $\text{AgNO}_3$ , цитрат натрия ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ),  $\text{NaBH}_4$

II: аликвота I (затравок) + ПВП,  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ , аскорбиновая кислота ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ , AA) [Zeng J., 2011]

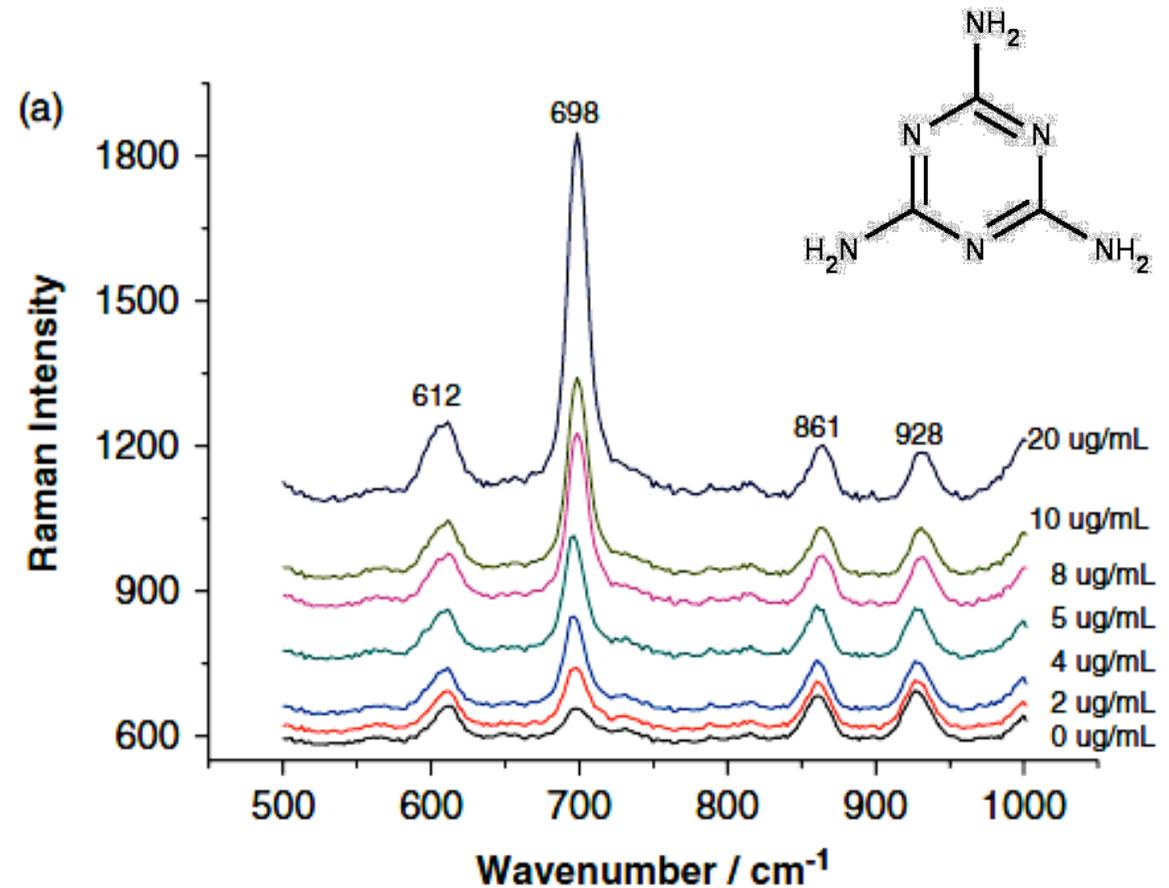


# Детектирование меламина в молоке

$\text{AgNO}_3$ , цитрат натрия ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ) [нагревание до  $100^\circ\text{C}$ ] {Lee, Meisel, 1982}



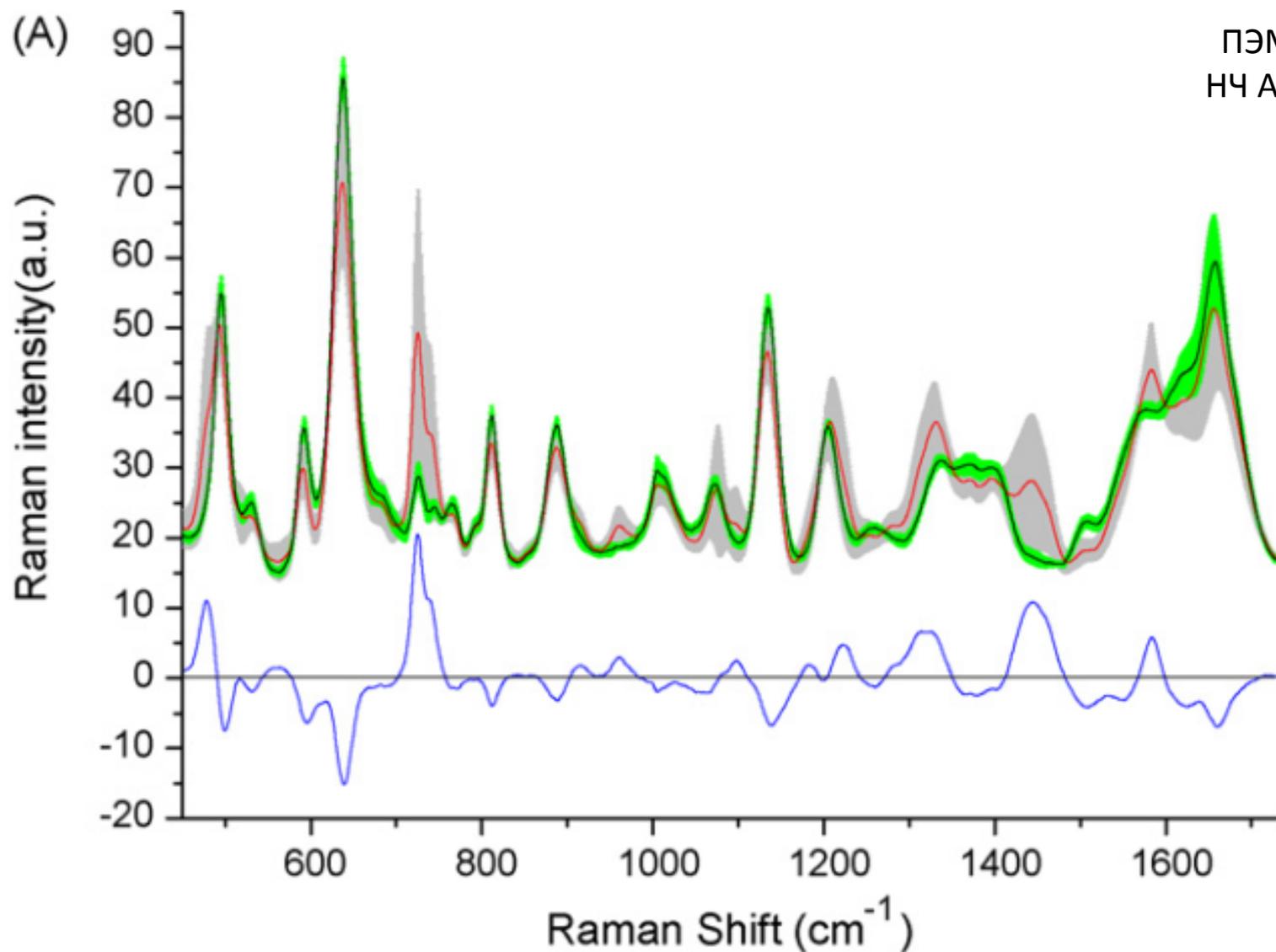
РЭМ-изображение частиц Ag



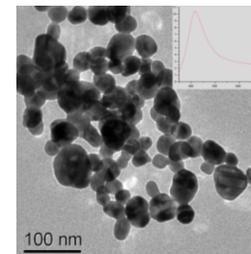
SERS-спектры меламина в молоке при различных концентрациях

# Диагностика онкологических заболеваний

AgNO<sub>3</sub>, гидроклорид гидроксилamina (NH<sub>2</sub>OH·HCl), NaOH {Leopold, Lendl, 2003}



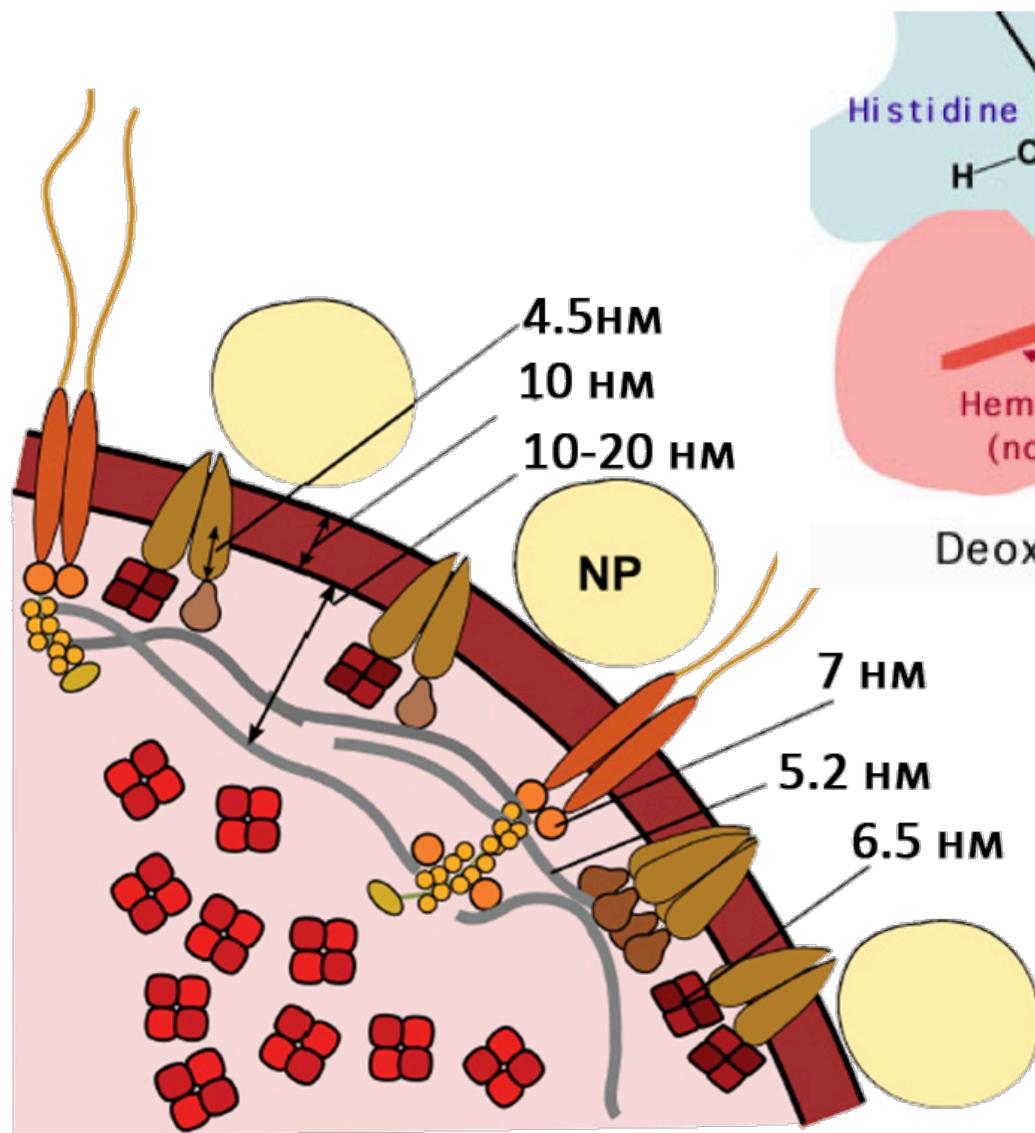
ПЭМ  
НЧ Ag



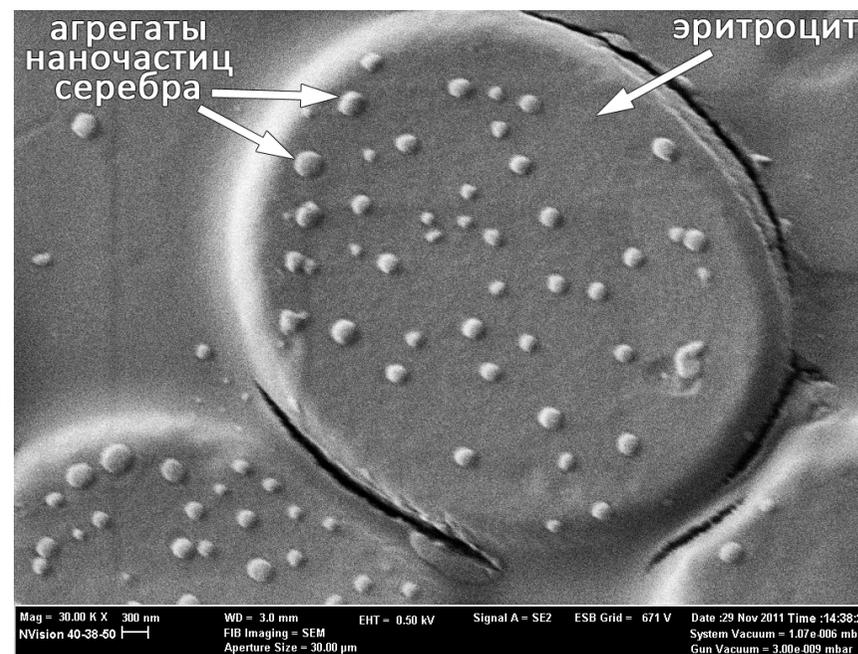
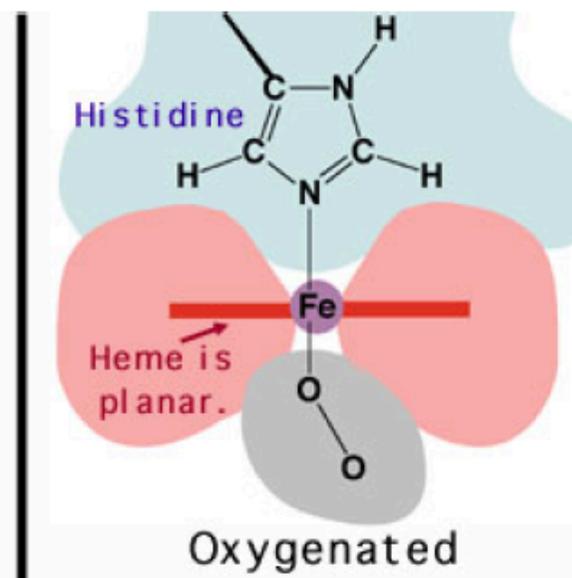
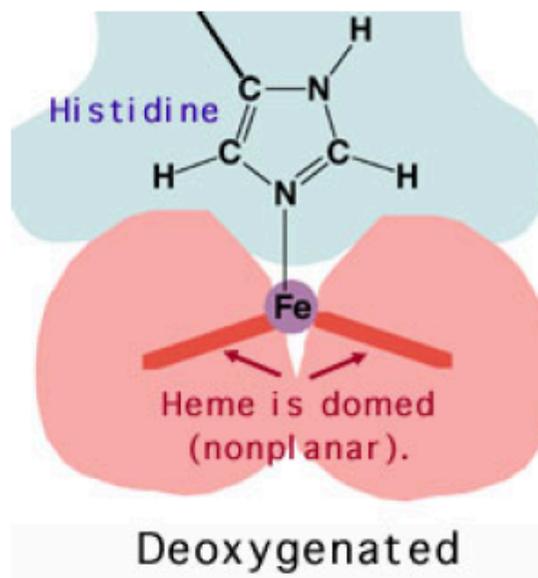
SERS-спектры плазмы крови здорового (черная линия) и больного (красная) человека. Затемненные области (зеленая и серая) – стандартное отклонение от спектров. Разность между спектрами приведена внизу (синяя линия)

S. Feng, et al. *Biosensors and Bioelectronics*. 2010. 25. 2414–2419.

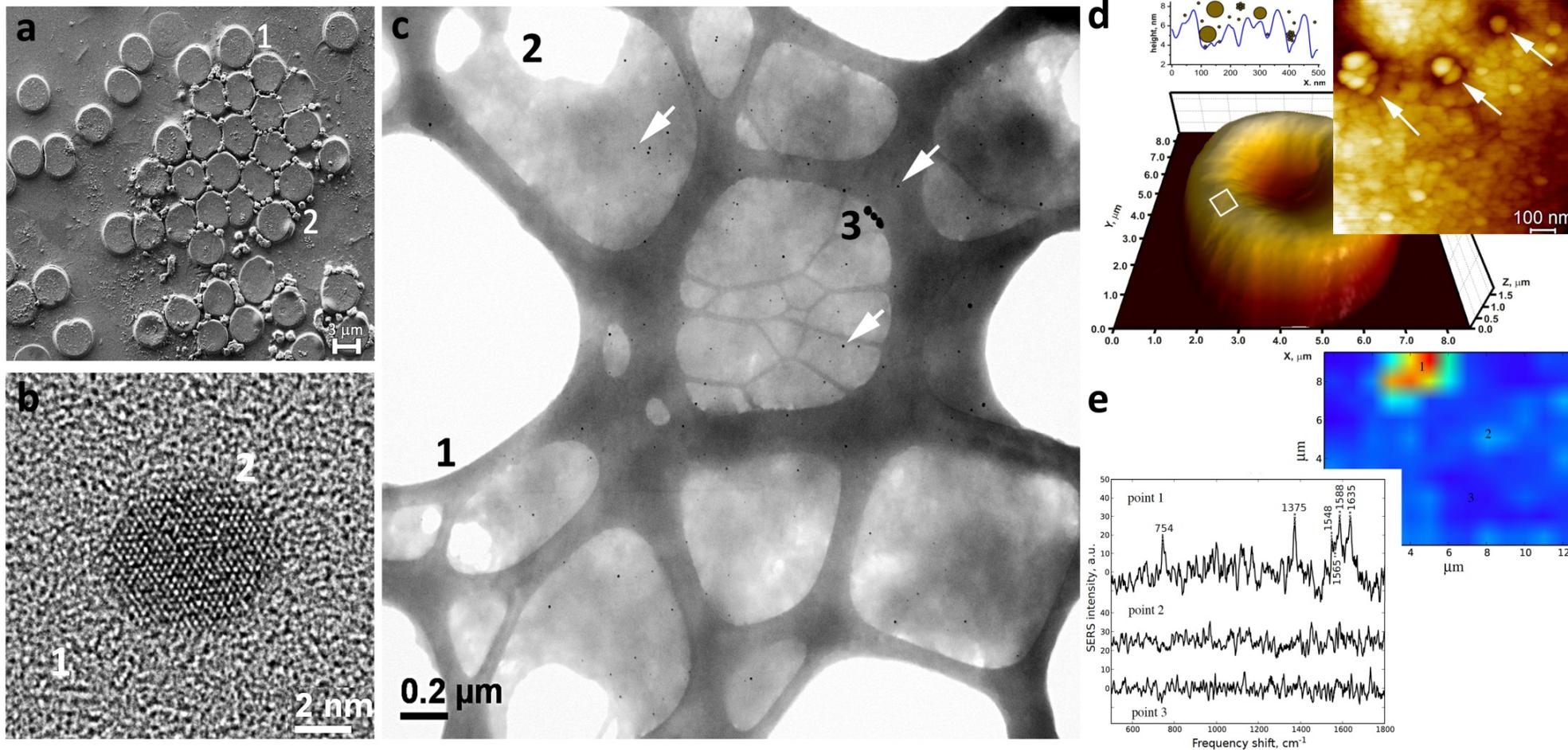
N. Leopold, et al. *J. Phys. Chem. B*. 2003. 107. 5723–5727.



- NP** Наночастица
- Гб<sub>мс</sub>** Гб<sub>цит АЕ1 обменник (белок полосы 3)</sub>
- Анкирин** Гликофорин
- Спектрин** Белок полосы 4.1
- Актин, тропомиозин, тропоподулин**

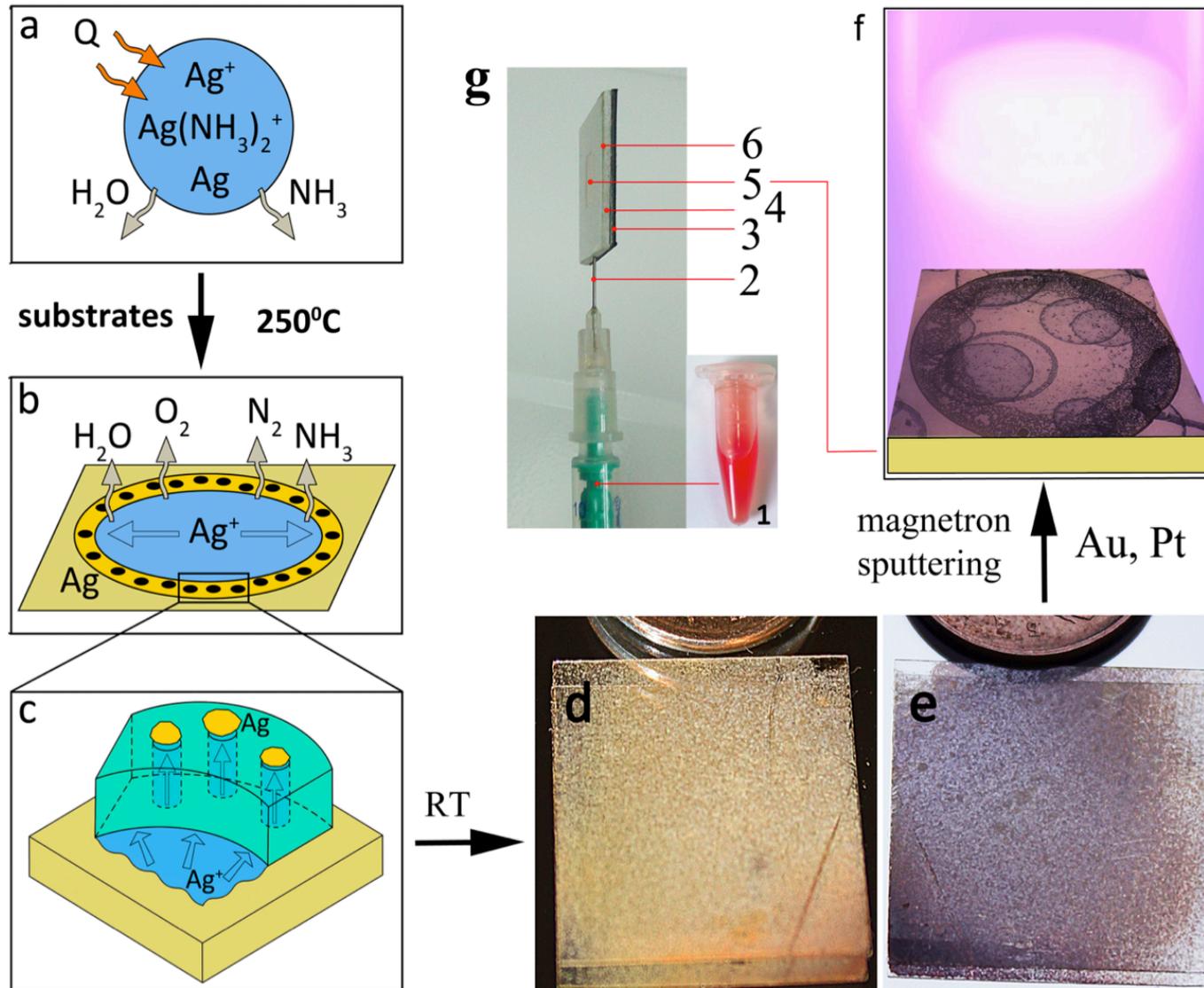


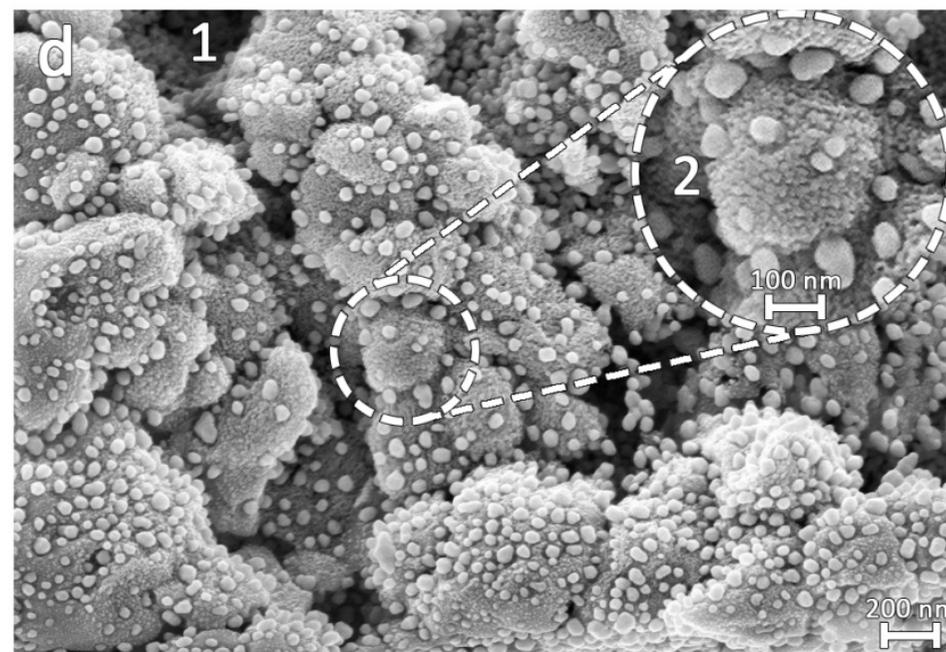
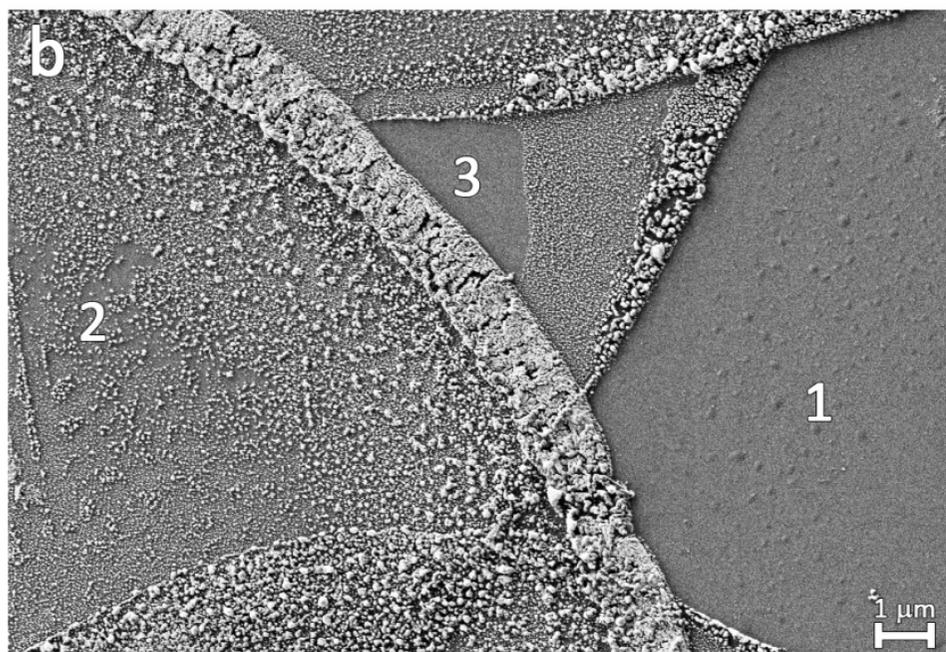
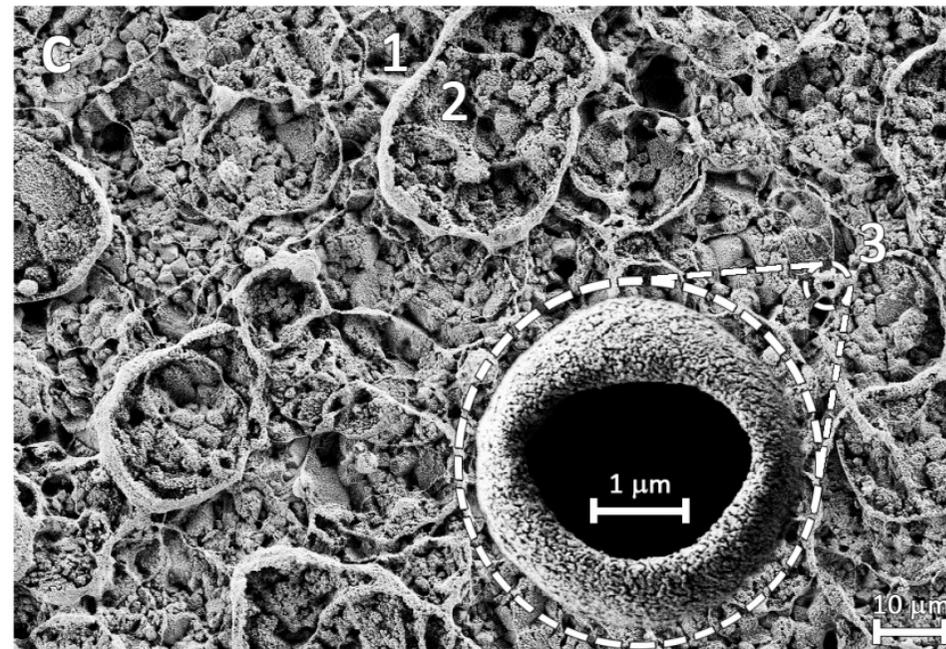
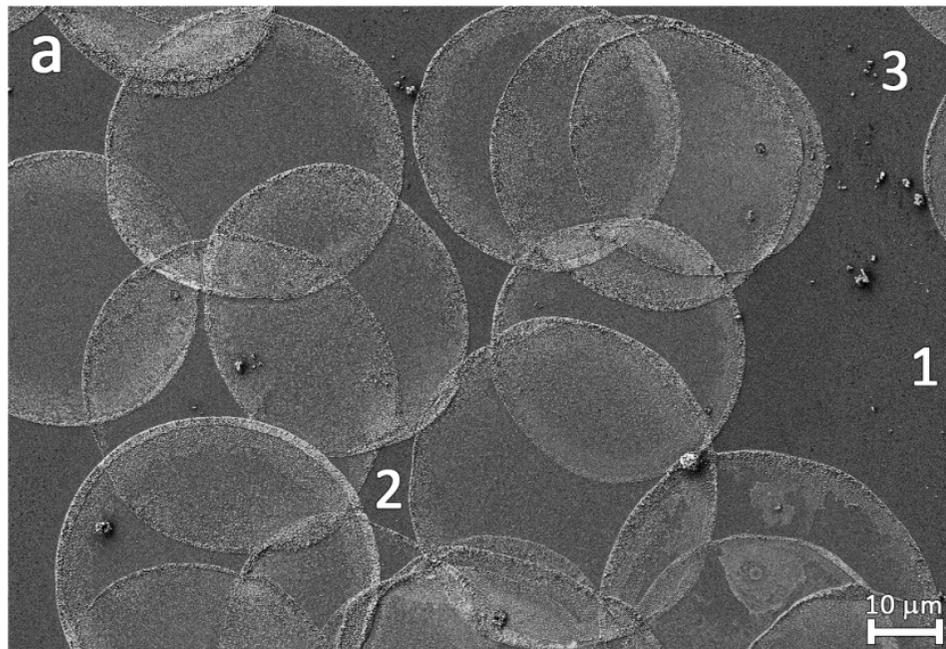
# Серебро и клеточная мембрана

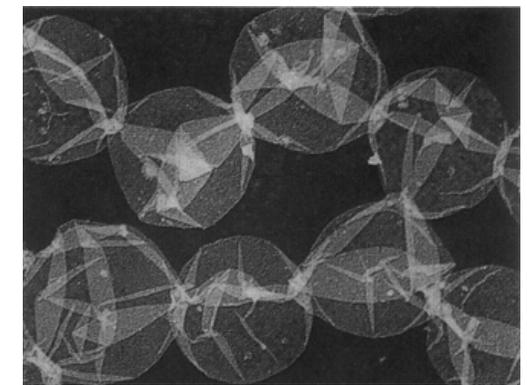
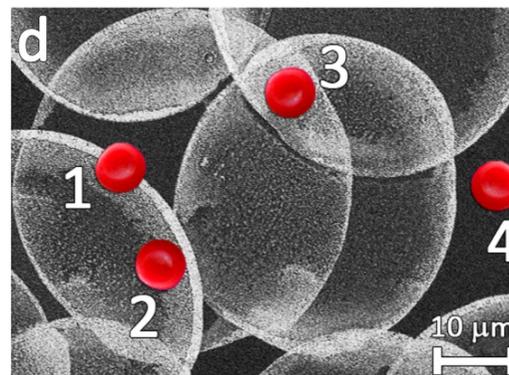
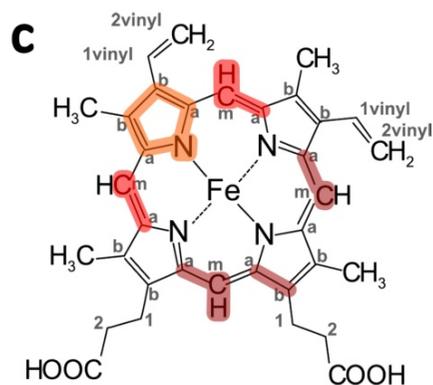
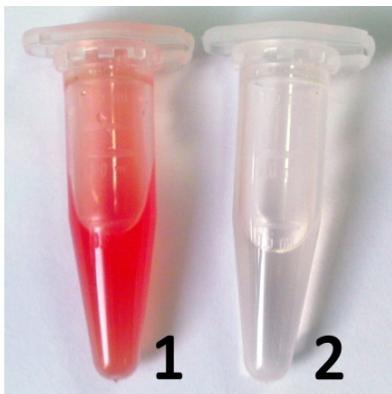
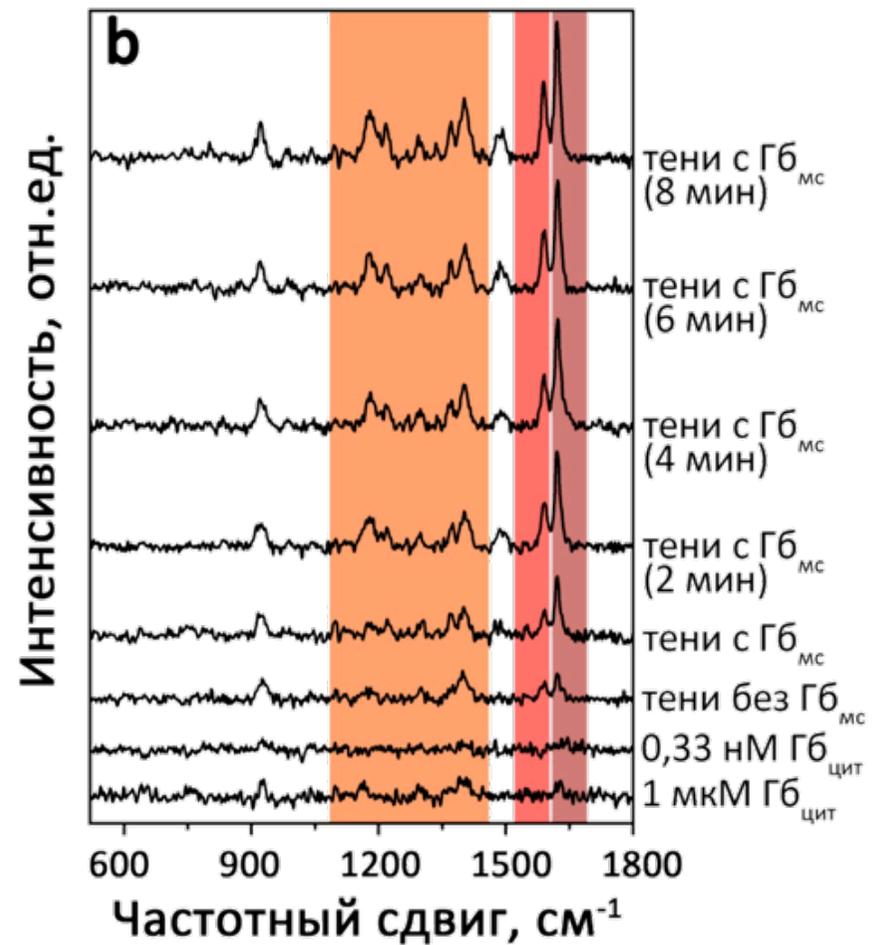
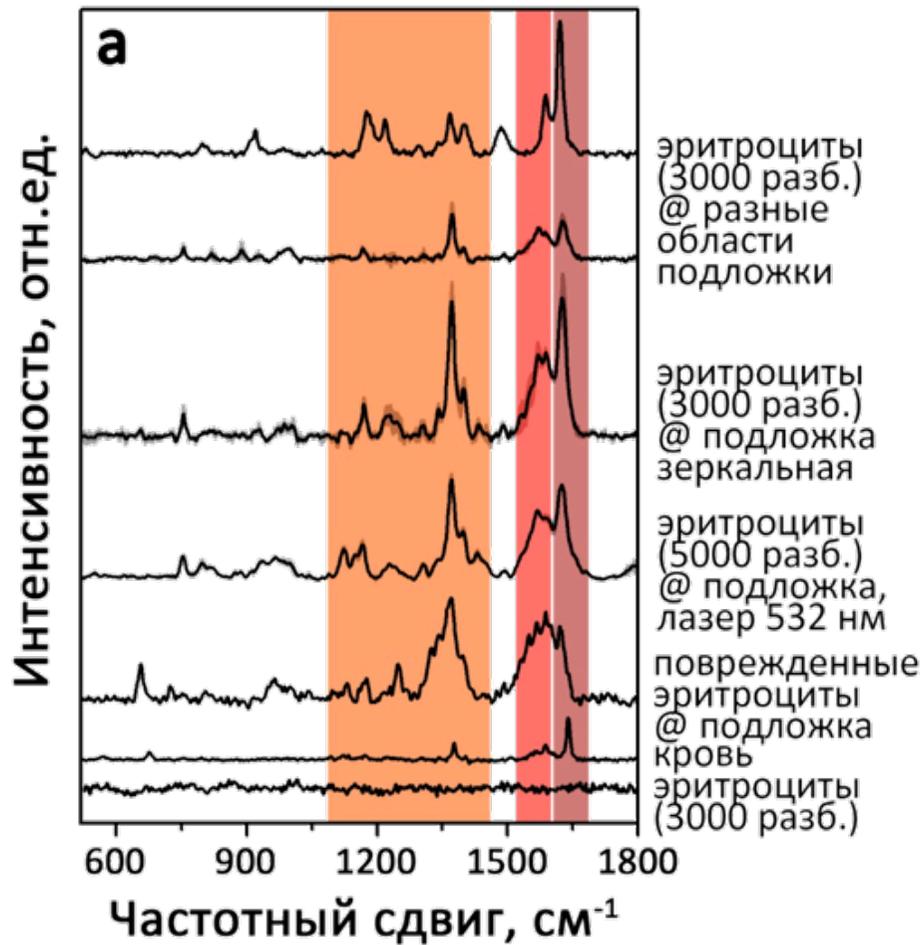


# Аэрозольное осаждение

USSR (UltraSonic Silver Rain), «серебряный дождь»

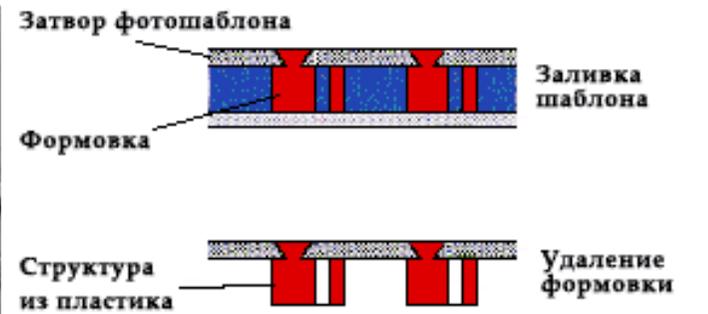
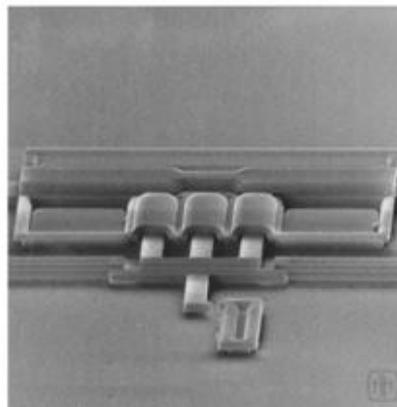
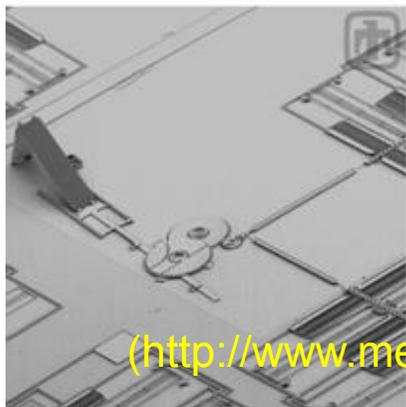
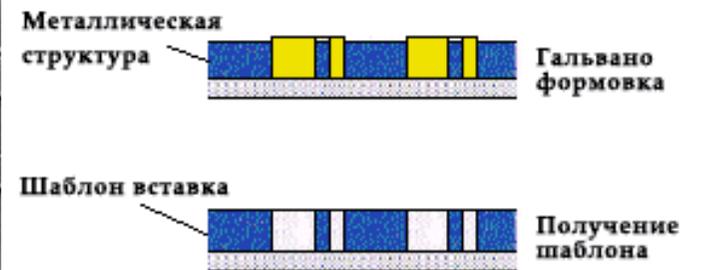
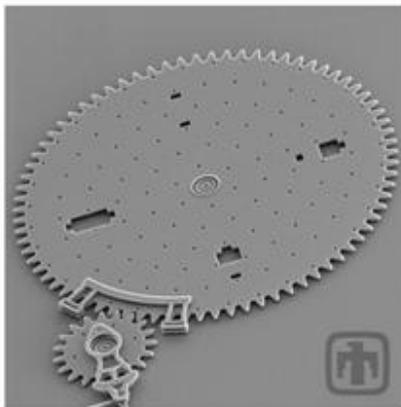
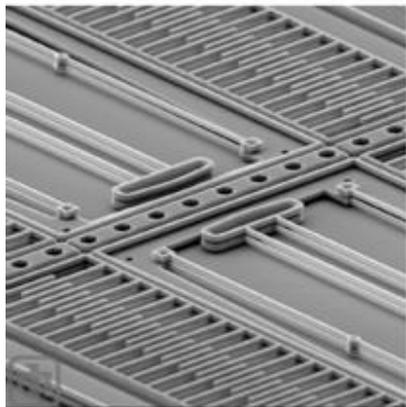
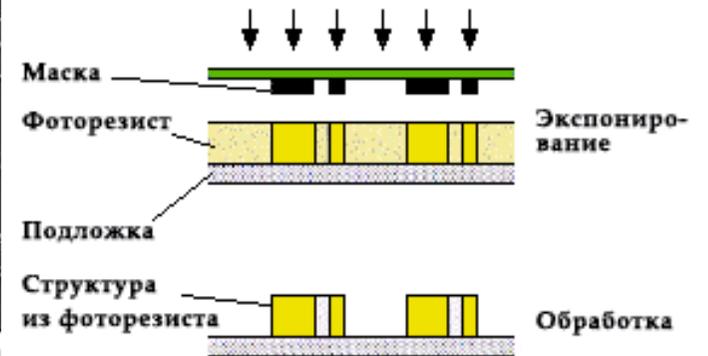
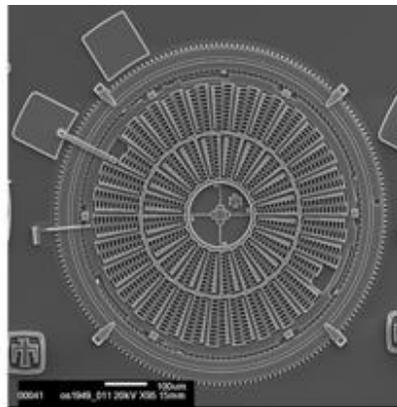
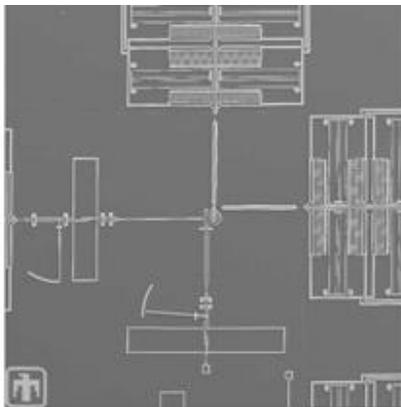






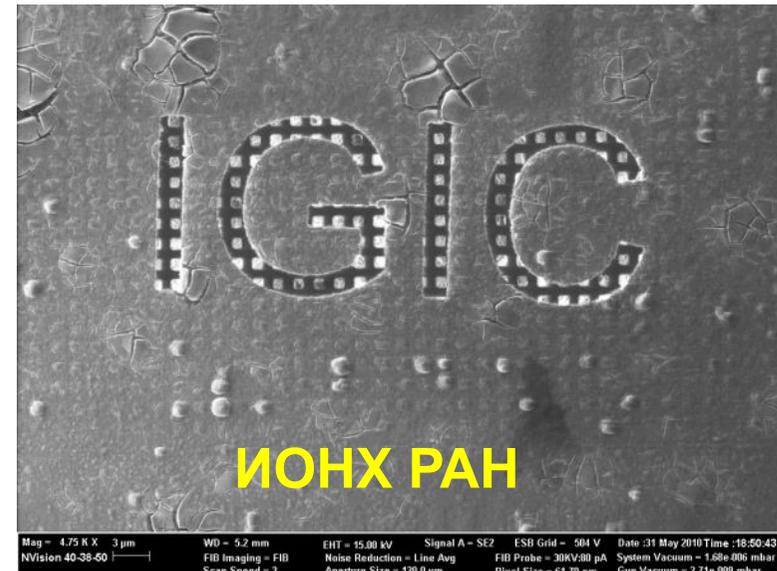
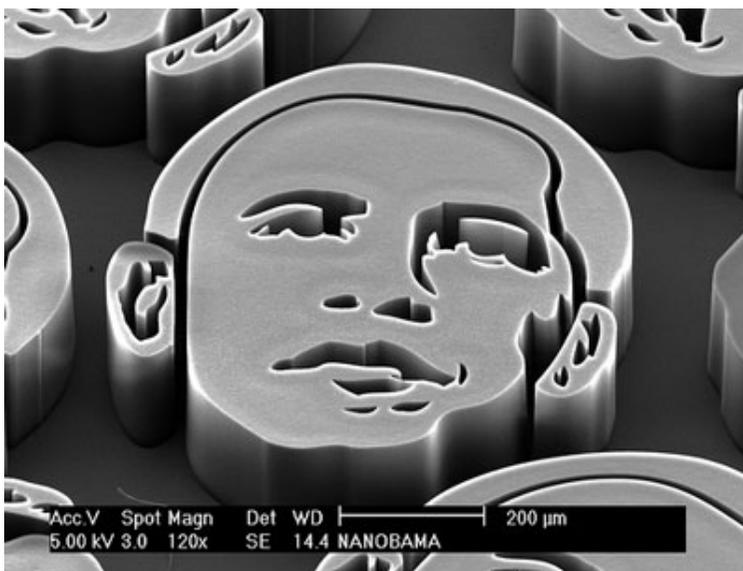
# «Литография»

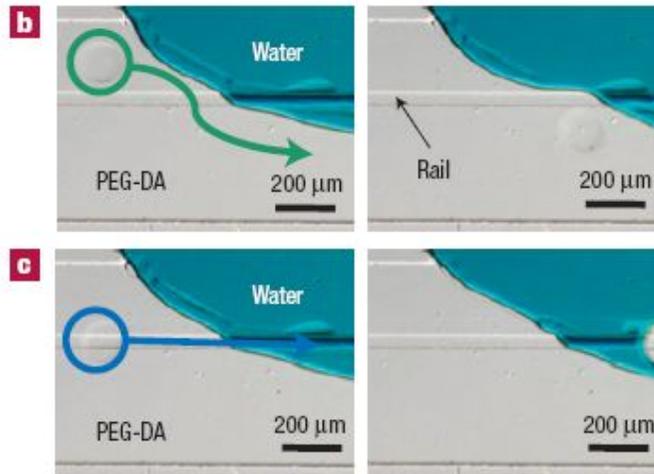
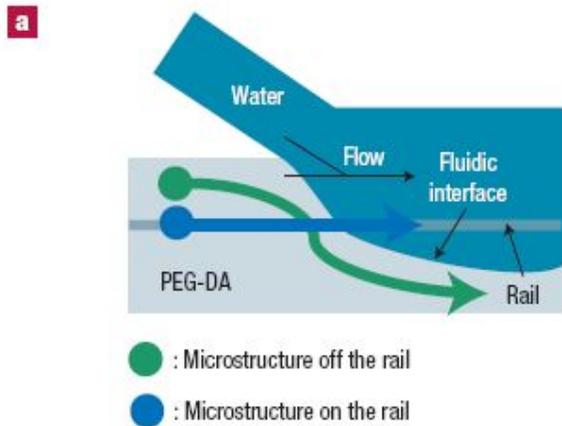




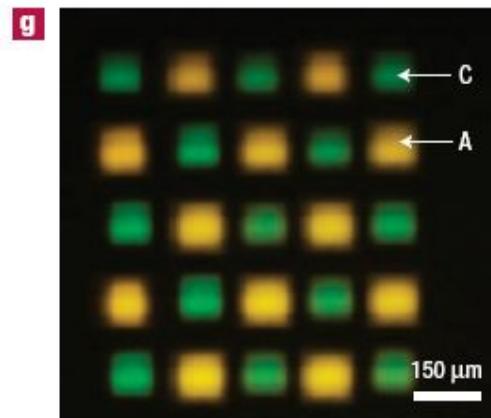
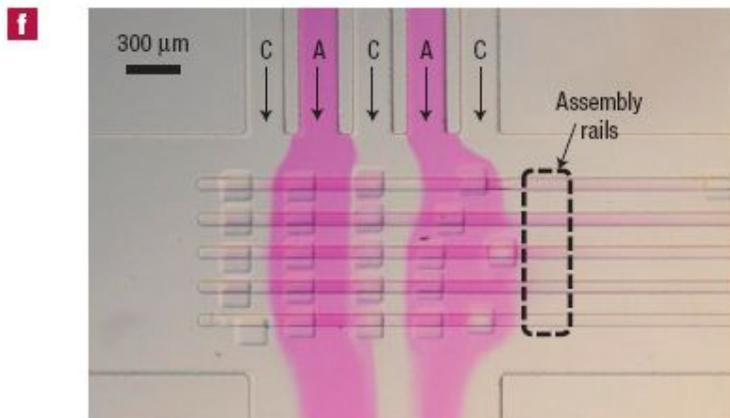
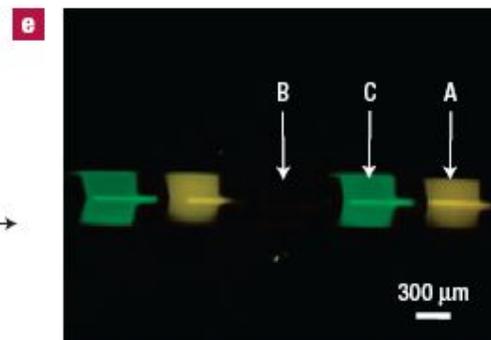
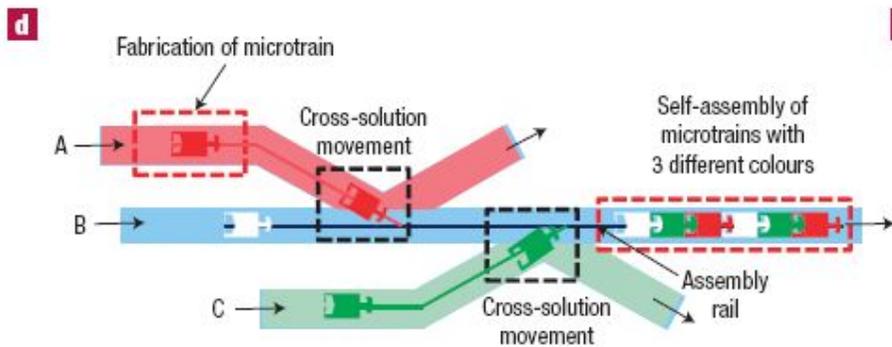
(<http://www.mems.sandia.gov>)

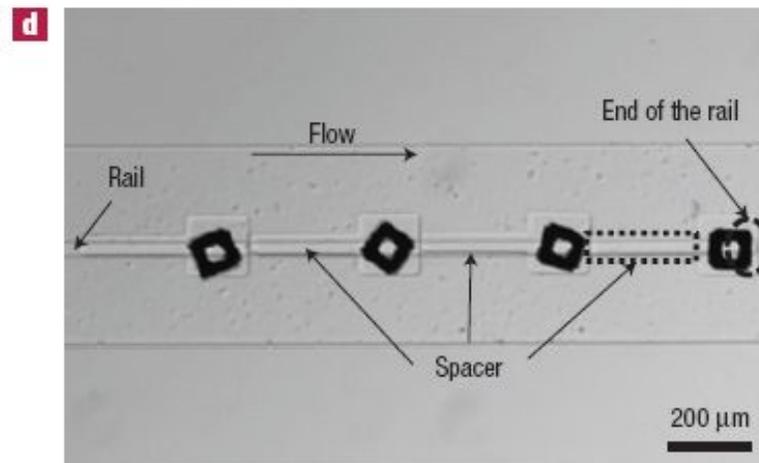
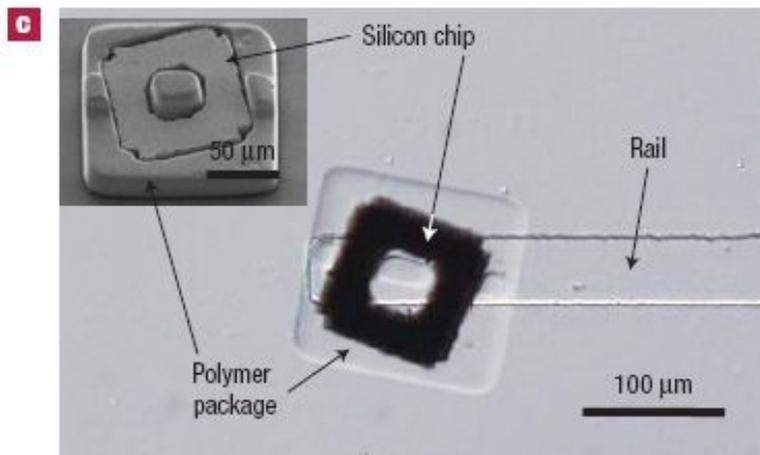
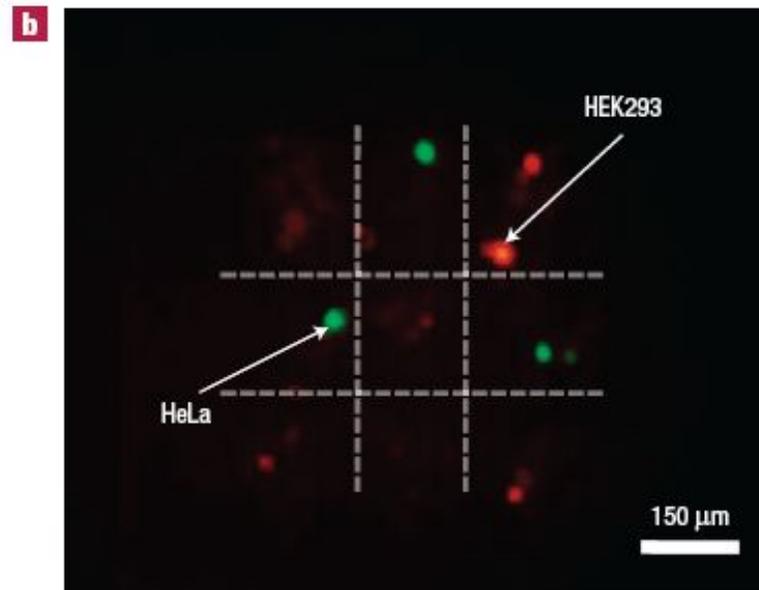
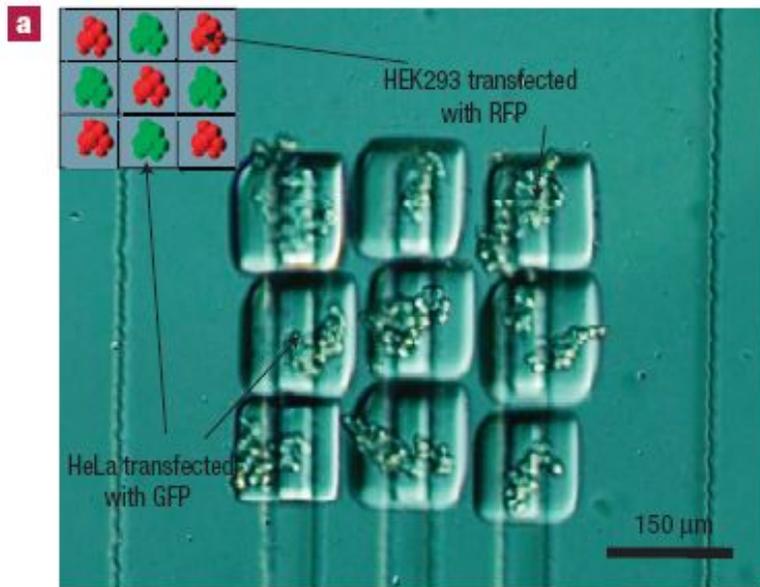
# Литография фокусированным пучком заряженных частиц





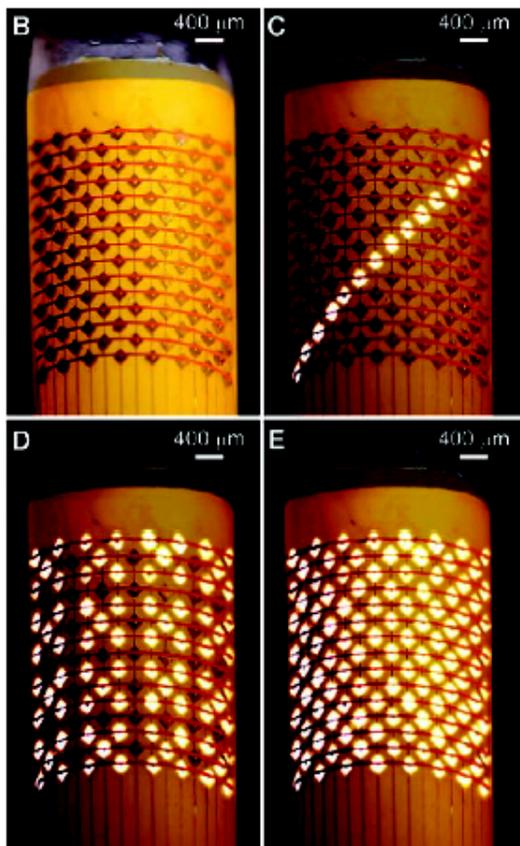
Самосборка объектов, состоящих из разнородных частей, с использованием скрещивающихся потоков. а) Принципиальная схема движения объекта в данной системе. b-c) Микрофотографии, подтверждающие правильность выдвинутого предположения о движении частиц. d) Схема процесса сборки сложных систем с помощью описанного подхода. e) Флуоресцентная микрофотография 1D массива. f) Процесс создания 2D массива из частиц различного сорта. g) Флуоресцентная микрофотография 2D массива.





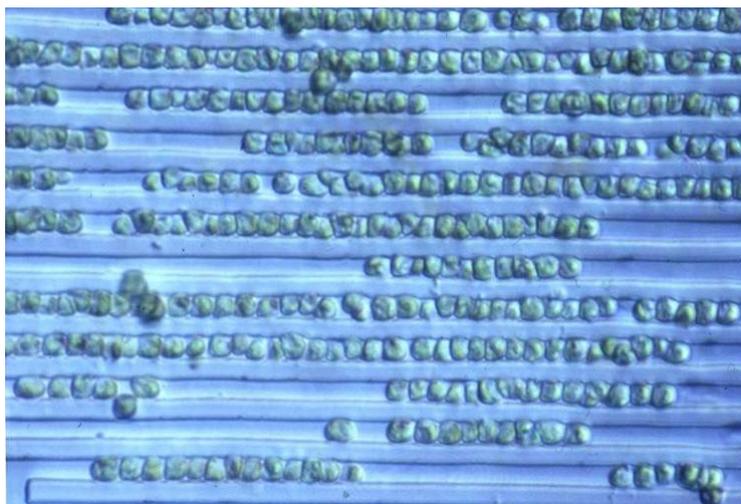
Непосредственное применение данной технологии для клеточной инженерии и упаковки микрочипов. а-б) Прямое и флуоресцентное изображение собранного массива 3x3 из двух видов живых клеток. с-д) Упаковка микрочипов, размеры которых 100x100 микрон. Данный вид упаковки может быть применён при создании LED-панелей для равномерного и яркого освещения (например, в операционных, школах, квартирах).

# Гибридные материалы

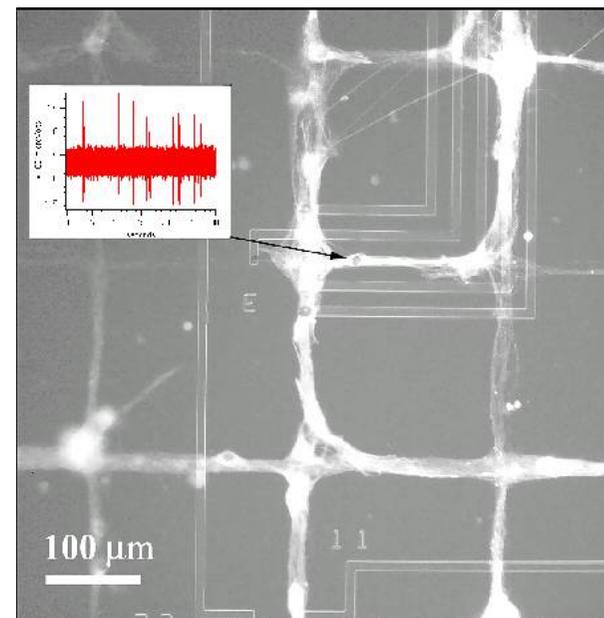


Гибкий п/п  
дисплей

Микрокапиллярная  
сенсорная «микросхема»

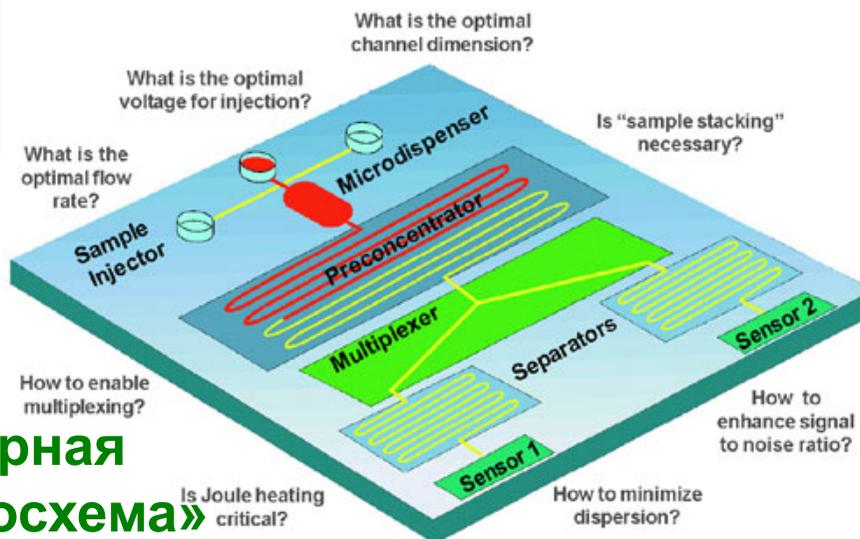


Колония бактерий

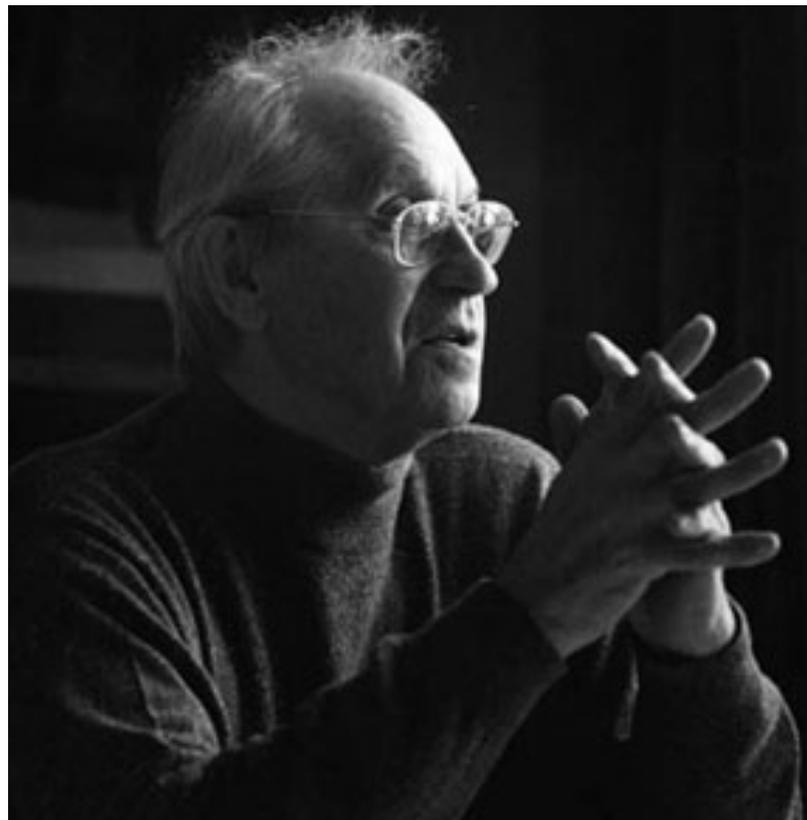


Нервные клетки,  
размноженные  
на микрорельефе  
поверхности

How Does One Successfully Build a Lab-on-a-Chip?



# Благодарности



академик  
**Ю.Д. Третьяков**

За помощь в проведении экспериментов и подготовке ряда образцов авторы признательны **В.В.Хабатовой, Е.Ю.Паршиной** (биофак МГУ); за проведение инструментальных исследований и обсуждение результатов – **С.В.Савилу, А.В.Егорову** (химфак МГУ), **В.К.Иванову** (ИОНХ РАН), **Е.А.Ереминой** (химфак МГУ), **А.Е.Гольдт** (ФНМ МГУ).