



DOI: <https://doi.org/10.15688/NBIT.jvolsu.2023.2.3>

УДК 544.18:678.7-13

ББК 24.816.1-7

**ИССЛЕДОВАНИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОКРЫТИЯ
БИЛИАРНЫХ СТЕНТОВ НА ОСНОВЕ СОПОЛИМЕРА
«ПОЛИМОЛОЧНАЯ КИСЛОТА – ПОЛИКАПРОЛАКТОН»,
МОДИФИЦИРОВАННОГО УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ
И ДОКСОРУБИЦИНОМ¹**

Ирина Владимировна Запороцкова

Доктор физико-математических наук, профессор,
директор института приоритетных технологий,
Волгоградский государственный университет
zaporotskova@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Сергей Германович Сучков

Доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник,
директор научно-технологического центра «Микро- и наноэлектроника»,
Саратовский национальный исследовательский государственный университет
suchkov.s.g@mail.ru
ул. Астраханская, 83, 410012 г. Саратов, Российская Федерация

Сергей Владимирович Борознин

Кандидат физико-математических наук, доцент,
заведующий кафедрой судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
boroznin@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Дарья Александровна Звонарева

Ассистент, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
zvonaireva@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Мария Федоровна Чешева

Ассистент, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
chesheva@volsu.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Роман Витальевич Шинкарев

Ассистент, кафедра судебной экспертизы и физического материаловедения,
Волгоградский государственный университет
shinkarevromanv@mail.ru
просп. Университетский, 100, 400062 г. Волгоград, Российская Федерация

Аннотация. В данной статье рассмотрена возможность создания ультратонкого лекарственного покрытия для билиарных стентов. Также в статье представлены теоретические расчеты взаимодействия комплексов полимеров-носителей и сополимера «полимолочная кислота – поликапролактон», модифицированных углеродными нанотрубками. Данное покрытие предложено с целью улучшения биосовместимости при проведении эндобилиарного стентирования.

Ключевые слова: стентирование, ультратонкое покрытие, полимолочная кислота, поликапролактон, доксорубицин, углеродные нанотрубки.

Под механической желтухой обычно подразумевают симптомокомплекс, возникающий при нарушении оттока желчи по желчным протокам печени. Данное заболевание является показанием к выполнению стентирования. К сожалению, со временем врачи отметили ряд недостатков в проведении эндобилиарного стентирования, главным из которых стало проявление рестеноза. Также в течение первых нескольких часов после завершения процедуры стентирования может возникнуть риск появления серьезного осложнения, такого как тромбоз и рестеноз.

Для снижения рисков возникновения таких осложнений, а также для улучшения будущих результатов операции стали применять стенты со специальным лекарственным покрытием для обеспечения локальной транспортировки, качественного нанесения лекарственного вещества на поверхность билиарного стента и пролонгированного выхода препарата необходимо создание полимерного комплекса-носителя [2].

В рамках исследования было предложено сверхтонкое лекарственное покрытие, состоящее сразу из двух полимеров (поликапролактон (PCL) и полимолочная кислота

(PCL)), углеродных нанотрубок (CNT), влияющих на его стойкость и сохранение на поверхности стента за счет уникальных сорбционных свойств, и лекарственного препарата доксорубицин (DOX), который обладает выраженной противоопухолевой активностью [3; 4; 5].

Для доказательства возможности создания и эффективности нового сверхтонкого лекарственного покрытия были проведены квантово-химические расчеты взаимодействия его основных компонентов, выполненные методом DFT [1].

**Поликапролактон +
углеродная нанотрубка**

Расчеты проводились пошаговым приближением фрагмента полимера-носителя, а именно поликапролактона, к молекулярному кластеру углеродной нанотрубки типа (6, 6) и расчета энергии адсорбции.

Приближение данной системы производилось с шагом 0,2 Å в диапазоне от 1,8 Å до 5,0 Å, расчет энергии выполнялся методом теории функционала плотности в приближении V3LYP с базисным набором 6-31G.

Оптимизация геометрии комплекса, состоящего из поликапролактона и углеродной нанотрубки, изображена на рисунке 1.

Результаты взаимодействия данного полимера-носителя с углеродной нанотрубкой представлены на графике (рис. 2).

Проанализировав энергетическую кривую, заметим на расстоянии 2,8 Å минимальное значение энергии адсорбции, что характеризует реализацию процесса адсорбции в данной системе. Данный график показал, что комплекс стабилизируется и адсорбируется при энергии, равной $E_{\text{адс}} = -0,8$ эВ.

**Полимолочная кислота +
углеродная нанотрубка**

Далее был смоделирован комплекс взаимодействия полимолочной кислоты и угле-

родной нанотрубки (см. рис. 3). Пошаговое приближение осуществлялось аналогично приближению поликапролактона. Активный центр в качестве атома кислорода приближался к центральному атому поверхности кластера углеродной нанотрубки.

Результаты расчета энергии адсорбции системы «полимолочная кислота + УНТ» представлены на графике (см. рис. 4).

Анализ полученной кривой показал, что адсорбция реализуется при минимальном значении энергии $E_{\text{адс}} = -0,66$ эВ, которая соответствует расстоянию 2,6 Å.

**Комплекс «сополимер +
углеродная нанотрубка»**

Универсальность поликапролактона заключается в том, что можно модифицировать

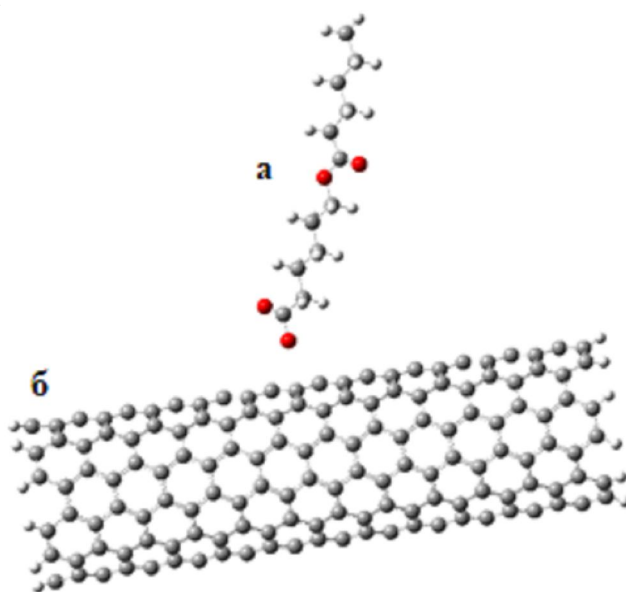


Рис. 1. Модель оптимизированного комплекса «поликапролактон (а) + углеродная нанотрубка (б)»

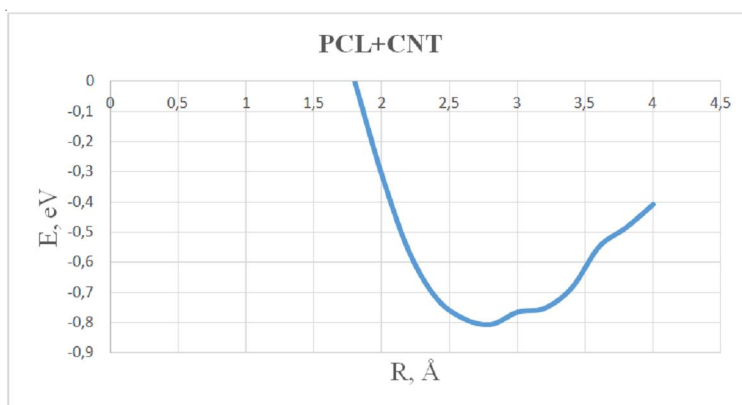


Рис. 2. График зависимости энергии адсорбции (эВ) от расстояния (Å) комплекса «PCL + CNT»

его физические, химические и механические свойства сополимеризацией. В ранних исследованиях было установлено, что полимеризация изменяет химические свойства, что косвенно оказывает влияние на все другие свойства, такие как степень кристалличности, растворимость и картина деградации, в результате чего модифицированный полимер может быть предназначен для доставки лекарственных средств. Поликапролактон совместим с природными полимерами, такими как крахмал, гидроксиапатит, хитозан и синтетическими полимерами, а именно с полиэтиленгликолем, поливиниловым спиртом и полимолочной кислотой. Поэтому в нашей работе мы использовали сополимер, состоящий одновременно из полимолочной кислоты и поликапролактона.

В работе предложены два варианта строения сополимеров в качестве полимероносителя:

1. Сополимер типа А-В-А-В-А-В
2. Сополимер типа ААА-ВВВ

Оптимизированная геометрия сополимеров типа А-В-А-В-А-В и типа ААА-ВВВ, состоящих из мономеров поликапролактона и полимолочной кислоты, представлена на рисунке 5.

Процесс взаимодействия сополимера (PCL и PМС) с углеродной нанотрубкой рассматривался путем приближения атома кислорода примерно к середине фрагмента кластера УНТ. Приближение осуществлялось с шагом $0,2 \text{ \AA}$ в диапазоне расстояний от $1,8 \text{ \AA}$ до $5,0 \text{ \AA}$.

На рисунке 6 представлен комплекс сополимера (PCL+PМС) с углеродной нанотрубкой.

Результаты взаимодействия характеризуются энергетической кривой, указанной на рисунке 7.

Для сравнения сополимер типа ААА-ВВВ аналогичным образом приближался к повер-

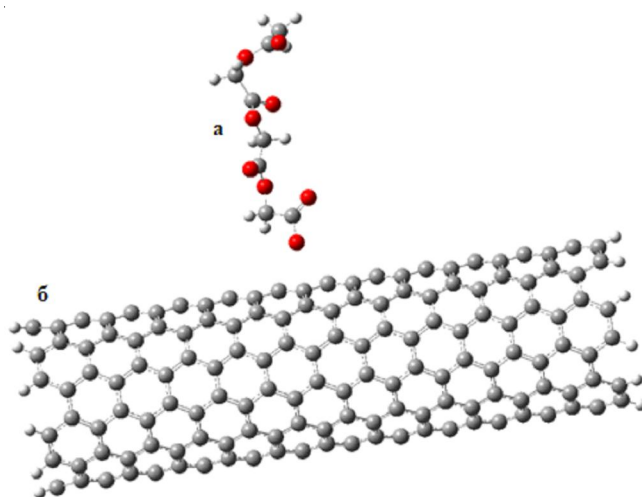


Рис. 3. Модель оптимизированного комплекса «PCL (a) + CNT (b)»

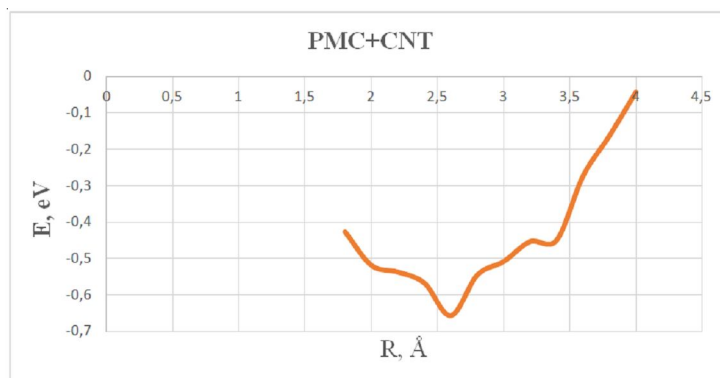


Рис. 4. Энергетическая кривая зависимости энергии адсорбции (эВ) от расстояния (Å) комплекса «PCL + PCL + CNT»

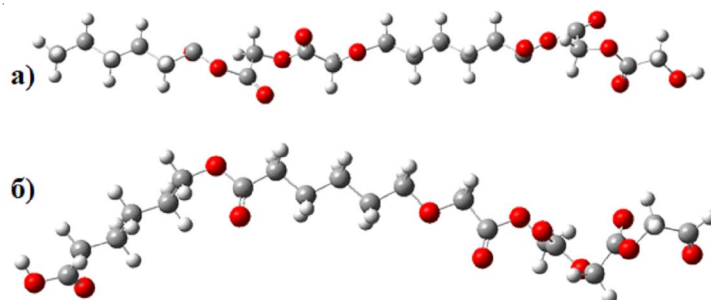


Рис. 5. Оптимизированные модели предложенных в качестве полимера-носителя сополимеров:

a – типа А-В-А-В-А-В; *б* – типа ААА-ВВВ

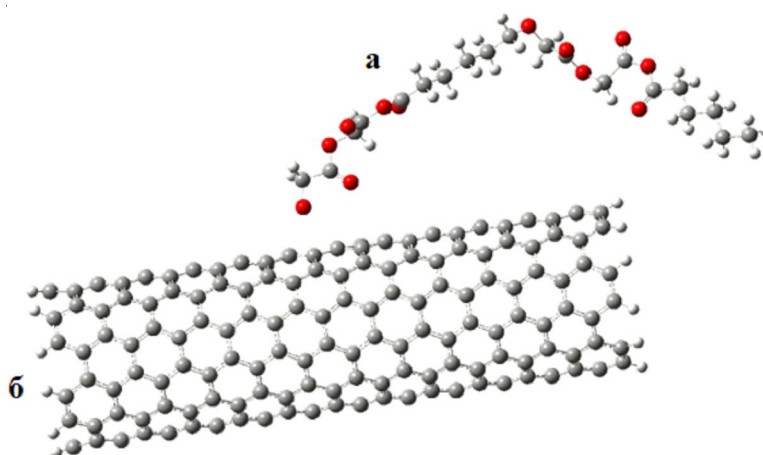


Рис. 6. Сополимер типа А-В-А-В-А-В (*a*) в приближении к углеродной нанотрубке (*б*)

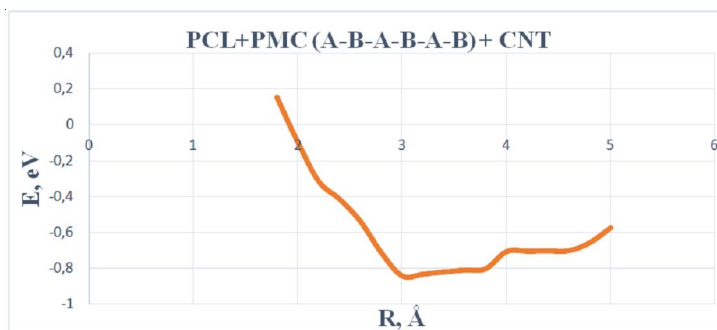


Рис. 7. График зависимости энергии адсорбции (эВ) от расстояния (Å) комплекса «сополимер типа А-В-А-В-А-В + CNT»

хности углеродной нанотрубки. Нормировка была произведена таким же образом, как с сополимером типа А-В-А-В-А-В.

График зависимости (рис. 7) показал, что процесс адсорбции реализуется при минимуме энергии $E_{\text{адс}} = -0,84$ эВ на расстоянии $3,0 \text{ \AA}$, а на рисунке 8 минимум энергии соответствует расстоянию 8 \AA и $E_{\text{адс}} = -0,59$ эВ.

Таким образом, сравнивая полученные значения энергии адсорбции, выявили, что сополимер типа А-В-А-В-А-В является энергетически более выгодным, чем сополимер

типа ААА-ВВВ (рис. 9). Об этом свидетельствует меньшее значение энергии адсорбции.

Сополимер типа А-В-А-В-А-В + УНТ + доксорубицин

Завершающий этап выполнения расчетов заключался в изучении взаимодействия сложного молекулярного комплекса «PCL с РМС + CNT + DOX». Процесс приближения доксорубицина к оптимизированному комплексу «CNT + сополимер» производился с шагом

0,2 Å; расстояние, в котором варьировались значения, было взято в диапазоне от 1,8 Å до 5,0 Å. Модель сложного комплекса представлена на рисунке 10.

На основе анализа результатов расчетов присоединения доксорубина к комплексу «сополимер + УНТ» был построен график зависимости потенциальной энергии взаимодействия компонентов покрытия (рис. 11).

Наличие минимума кривой на расстоянии 2,4 Å, соответствующего энергии $E_{\text{адс}} = -5,17$ эВ и расстоянию физического взаимодействия между доксорубином и центром комплекса, состоящего из сополимера и УНТ, доказывает возможность достаточно легкой десорбции лекарственного препарата из полиме-

ра-носителя и его постепенного поступления в организм.

Необходимость улучшения технологии эндобилиарного стентирования требует от исследователей эффективных путей решения проблем возникающих рестеноза и тромбоза. Поскольку проведение натуральных медицинских экспериментов требует детальной подготовки и больших временных, экономических затрат, а также связано с риском причинения вреда здоровью человека, наиболее целесообразным становится предварительное компьютерное моделирование исследуемых материалов.

Предложенное в данной статье нанопокрывание сформировано из наиболее эф-

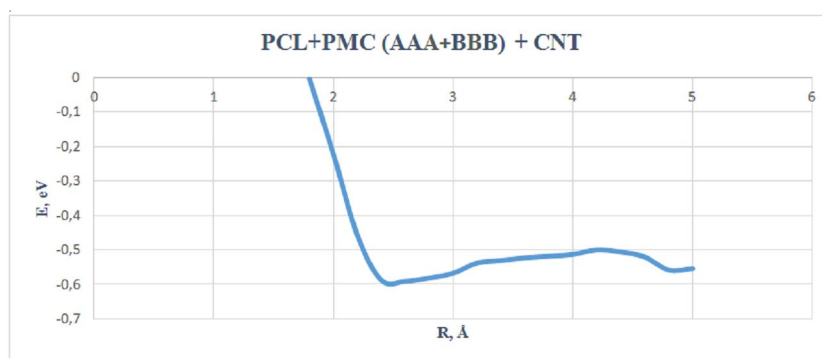


Рис. 8. График зависимости энергии адсорбции (эВ) от расстояния (Å) комплекса «сополимер типа AAA-BBB + CNT)

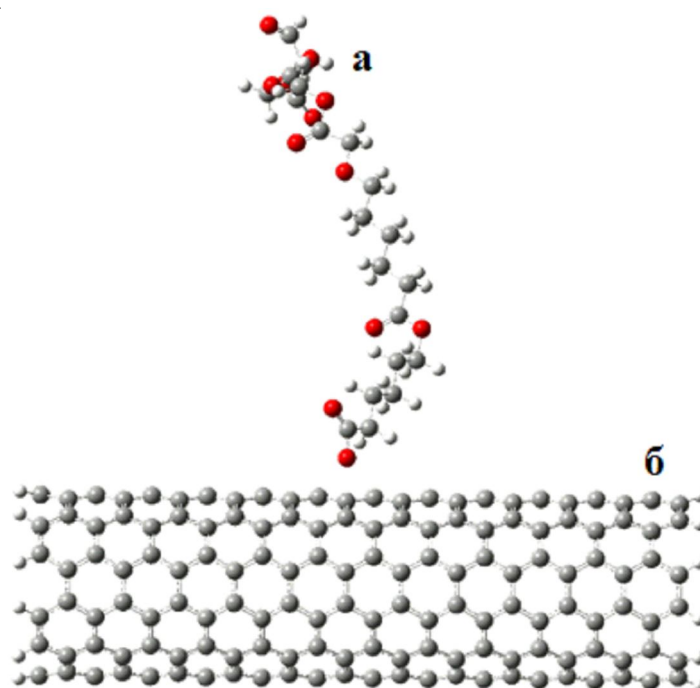


Рис. 9. Сополимер типа AAA-BBB (а) в приближении к углеродной нанотрубке (б)

фективных для решения существующих проблем материалов: это полимеры поликапролактон и полимолочная кислота, улучшающие механические и химические свойства стента; углеродные нанотрубки, чьи уникальные особенности давно сделали их одним из востребованных материалов нанотехнологии; а также доксорубин – лекарственный препарат, позволяющий существенно снизить риск возникновения опухолей.

В ходе модельного эксперимента был детально представлен механизм формирования лекарственного нанопокрyтия, определен наиболее вероятный тип сополимера, а также

представлено взаимодействие полученного комплекса с лекарственным препаратом.

Проведенные исследования теоретически доказывают возможность создания лекарственного нанопокрyтия «PCL с PМС + CNT + DOX» с сополимером типа А-В-А-В-А-В, что открывает широкие возможности для внедрения данного материала в медицинской практике.

ПРИМЕЧАНИЕ

¹ Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема “FZUU-2023-0001”).

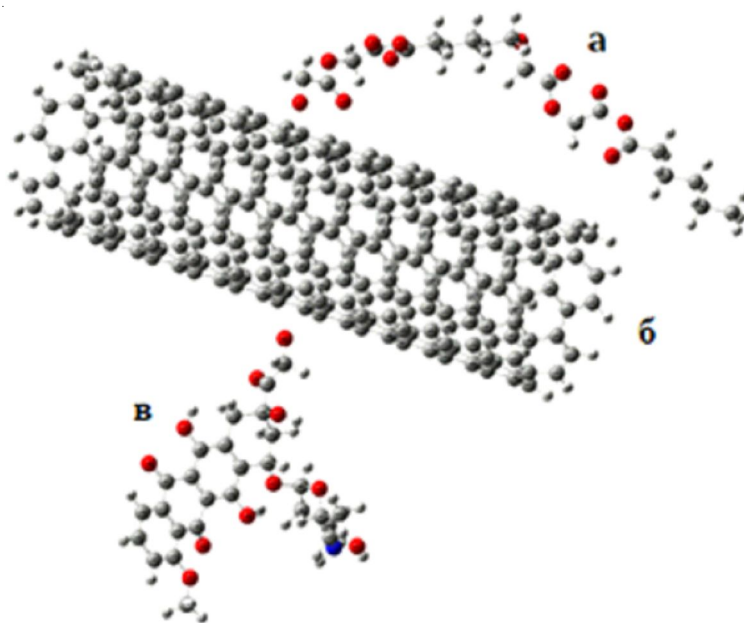


Рис. 10. Модель комплекса «сополимер (PCL+PМС) (а) + CNT (б) + доксорубин (в)»

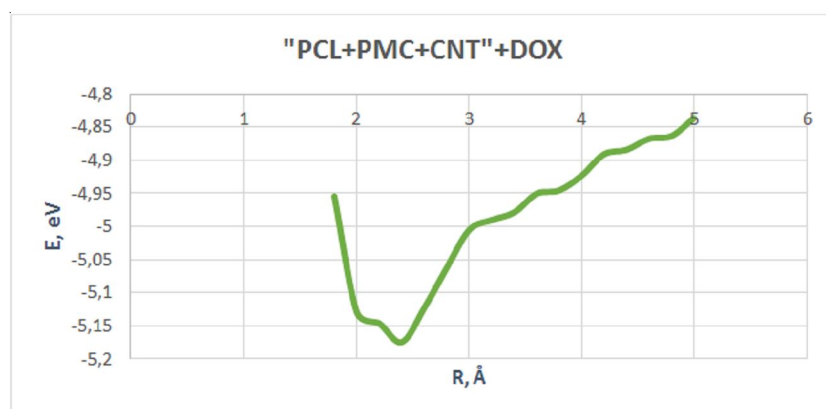


Рис. 11. Энергетическая кривая зависимости энергии адсорбции (эВ) от расстояния (Å) сложного структурного комплекса «PCL+PМС+CNT» + DOX

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антеградное билиарное стентирование в лечении механической желтухи / А. В. Андреев, В. М. Дурлештер, А. И. Левешко [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – № 24 (2). – С. 25–35. – DOI: 10.16931/1995-5464.2019225-35
2. Баимова, Ю. А. Графен, нанотрубки и другие углеродные наноструктуры / Ю. А. Баимова, Р. Р. Мулюков. – М. : Российская академия наук, 2018. – 212 с. – DOI: 10.31857/S9785907036369000001
3. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения / М. И. Штильман, А. В. Подкорытова, С. В. Немцев [и др.]. – 2-е изд. – М. : Лаборатория знаний, 2016. – 331 с.
4. Recent Advances in Density Functional Theory Approach for Optoelectronics Properties of Graphene / A. L. Olatomiwa, T. Adam, C. O. Edet [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – № 9. – P. 1–26. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14279
5. Tacar, O. Doxorubicin: an Update on Anticancer Molecular Action, Toxicity and Novel Drug Delivery Systems / O. Tacar, P. Sriamornsak, C. R. Dass // *The Journal Pharmacy and Pharmacology*. – 2013. – № 65. – P. 157–170.

REFERENCES

1. Andreev A.V., Durlsheter V.M., Leveshko A.I., et al. Antegradnoe biliarnoe stentirovanie v lechenii mekhanicheskoy zheltukhi [Antegrade Biliary Stenting in the Treatment of Mechanical Jaundice]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2019, vol. 24(2), pp. 25-35. DOI: 10.16931/1995-5464.2019225-35
2. Baimova Yu.A., Mulyukov R.R. *Grafen, nanotrubki i drugie uglevodnye nanostruktury* [Graphene, Nanotubes and Other Carbon Nanostructures]. Moscow, Rossijskaya akademiya nauk, 2018. 212 p.
3. Shtilman M.I., Podkorytova A.V., Germans S.V. *Tehnologiya polimerov mediko-biologicheskogo naznacheniya. Polimery prirodnogo proishozhdeniya* [The Technology of Polymers of Medical and Biological Purpose. Polymers of Natural Origin]. Moscow, Laboratoriya znanij Publ., 2016. 331 p.
4. Olatomiwa A.L., Adam T., Edet C.O., et al. Recent Advances in Density Functional Theory Approach for Optoelectronics Properties of Graphene. *Heliyon*, 2023, vol. 9, pp. 1-26. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14279
5. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an Update on Anticancer Molecular Action, Toxicity and Novel Drug Delivery Systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*, 2013, vol. 65, pp. 157-170.

**STUDY OF THE POSSIBILITY OF CREATING A DRUG COATING
FOR BILIARY STENTS BASED ON THE COPOLYMER
“POLYLACTIC ACID/POLYCAPROLACTONE” MODIFIED
WITH CARBON NANOTUBES AND DOXORUBICIN**

Irina V. Zaporotskova

Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Professor,
Director of the Institute of Priority Technologies,
Volgograd State University
zaporotskova@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Sergey G. Suchkov

Doctor of Sciences (Physics and Mathematics), Senior Researcher,
Director of the Scientific and Technological Center “Micro- and Nanoelectronics”,
Saratov National Research State University
suchkov.s.g@mail.ru
Astrakhanskaya St, 83, 410012 Saratov, Russian Federation

Sergey V. Boroznin

Candidate of Sciences (Physics and Mathematics), Associate Professor,
Head of the Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
boroznin@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Daria A. Zvonareva

Assistant, Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
zvonareva@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Maria F. Chesheva

Assistant, Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
chesheva@volsu.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Roman V. Shinkarev

Assistant, Department of Forensic Examination and Physical Materials Science,
Volgograd State University
shinkarevromanv@mail.ru
Prosp. Universitetsky, 100, 400062 Volgograd, Russian Federation

Abstract. Mechanical jaundice usually refers to a symptom complex that occurs when the outflow of bile through the bile ducts of the liver is disturbed. This disease is an indication for stenting. Unfortunately, over time, physicians have noted a number of disadvantages of endobiliary stenting, the main of which has been the manifestation of restenosis. Also, within the first few hours of completing the stenting procedure, there may be a risk of serious complications such as thrombosis and restenosis. To reduce the risks of such complications as well as to improve the future results of the operation, stents with special drug coatings have started to be used. To ensure local transportation, quality application of the drug substance on the surface of the biliary stent, and prolonged drug release, it is necessary to create a polymeric carrier complex. This article considers the possibility of creating an ultrathin drug coating for biliary stents. The article also presents theoretical calculations of the interaction of complexes of carrier polymers and the copolymer “polylactic acid/polycaprolactone” modified by carbon nanotubes. This coating is proposed to improve biocompatibility during endobiliary stenting.

Key words: stenting, ultrathin coating, polylactic acid, polycaprolactone, doxorubicin, carbon nanotubes.