

ПОТЕНЦИАЛ НА ДЕНДРИМЕРНАТА АРХИТЕКТУРА ПРИ РАЗРАБОТВАНЕТО НА АНТИМИКРОБЕН ТЕКСТИЛ

Миглена Ирикова¹, Десислава Станева¹, Иво Грабчев²

¹ Химикотехнологичен и Металургичен Университет, 1756 София, България

² Медицински факултет, Софийски университет "Св. Кл. Охридски", 1407 София, България
e-mail: grabcheva@mail.bg

РЕЗЮМЕ

Разработването на технологии за прилагане на дендримерите при производството на антимикробни текстилни материали е ново актуално направление с голям многомилиарден пазар. Дендримерната архитектура включва голям брой функционални групи, което позволява свързването на различни вещества (нискомолекулни биологично активни съединения, метални йони, наночастици) в една молекула. По този начин антимикробната ефективност на всяка дендримерна молекула нараства, а това позволява по-добър контрол върху процесите на бактериална резистентност и образуване на биофилм.

Предизвикателството е да се постигне подходяща биоцидна активност, комбинирана със стабилност при условия на употреба и поддръжка, като същевременно се запазят специфичните свойства на текстила. Целта на този анализ е да се изследват видовете дендримери с микробиологични свойства, механизмите на тяхното действие и приложението им при получаване на антимикробни текстилни материали.

Ключови думи: антимикробен текстил, дендример, металодендример, наночастици

POTENTIAL OF THE DENDRIMER ARCHITECTURE IN THE DEVELOPMENT OF ANTIMICROBIAL TEXTILE

Miglena Irikova¹, Desislava Staneva¹, Ivo Grabchev²

¹ University of Chemical Technology and Metallurgy, 1756 Sofia, Bulgaria

² Sofia University "St. Kliment Ohridski", Faculty of Medicine, 1407 Sofia, Bulgaria
e-mail: grabcheva@mail.bg

ABSTRACT

The development of technologies for the application of the dendrimers in the production of antimicrobial textile materials is a new current direction with a large multi-billion market. The dendritic architecture includes a large number of functional groups, which allows the binding of various substances (low molecular biologically active compounds, metal ions, nanoparticles) to one molecule. Thus, the antimicrobial efficacy of each dendrimer molecule increases, and this allows better control over the processes of bacterial resistance and biofilm formation.

The challenge is to achieve an appropriate biocidal activity combined with stability under conditions of use and maintenance, while preserving the specific properties of textiles. The purpose of this analysis is to investigate the types of dendrimers with microbiological properties, the mechanisms of their action and their application in the development of antimicrobial textile materials.

Keywords: antimicrobial textile, dendrimer, metallodendrimer, nanoparticles

УВОД

Текстилните материали и особено тези, които задържат влага са добра среда за развитието на микроорганизми, които могат да причинят различни заболявания, неприятни миризми, промяна в цвета и разрушаване на влакната. Затова антимикробните материали се използват при производството на изделия за спорт, облекло, бельо, обувки, мебели, тапицерии, превръзки за рани, болничен текстил, спално бельо, кърпи, филтри и др. медицински изделия.

Придаване на антимикробни свойства на текстилните материали чрез различни обработки се изследва отдавна, но е актуално и днес поради наблюдаващата се резистентност на микроорганизмите към използваните в медицинската практика антибиотици. Търсенето на нови по-ефективни съединения, с подобрени антимикробни свойства, продължава като усилията на учените са насочени към изследването на различни по природа и структура съединения, с цел откриване и разработване на нови вещества с подобрена антимикробна активност. Тези съединения се разделят на няколко групи: ниско и високомолекулни съединения (линейни, разклонени, звездовидни); кватернерни амониеви соли; сребърни йони; метални комплекси; наночастици; природни продукти и др. [1]. Механизмът на антимикробно действие на всяка от тези групи може да бъде различен, което предполага различна ефективност и селективност. Освен това един продукт трябва да е подходящ за обработка на текстилни материали, полученият ефект да е траен, а той, както и самата обработка да са безопасни за човека и околната среда [2]. Антимикробните вещества взаимодействат с микробните клетки по различни начини: чрез разрушаване на клетъчната стена и клетъчната мембрана, чрез окисление на протеините, увреждане на ДНК, чрез влияние върху ензимните функции, производството на енергия, размножаването, чрез нарушаване на електронния транспорт и др. Затова в зависимост от концентрацията и вида на бактериите (грам-отрицателни или грам-положителни) антибиотиците и синтетичните препарати могат да проявят бактерициден или бактериостатичен ефект. При бактериостатичност се инхибират метаболитните процеси и се спира размножаването, докато при бактерицидност се разрушават жизнено-

важни клетъчни структури на микроорганизмите, което води до клетъчна смърт на патогените.

Пътищата за преодоляване на бактериалната резистентност са: ограничаване на действието на антимикробните вещества само при необходимост, намаляване на ефективната им концентрация и прилагане на синергично антимикробно действие.

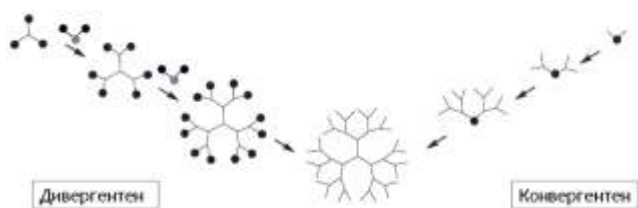
През последните десетилетия полимерната химия създаде разнообразни нелинейни разклонени структури с голям брой крайни функционални групи, които могат да бъдат целенасочено модифицирани по различни начини. Към тях се отнасят звездовидните макромолекули с наноразмери, наречени дендримери [3]. Характерно за тях е, че обединяват свойствата на ниско- и високомолекулните съединения. Затова в сравнение с малките молекули и линейни полимери с антимикробни свойства, дендримерите имат потенциал да пренасят голяма доза биологично активни вещества само с една молекула. Освен това дендримерните биоциди се отличават не само с повишена активност, но и с намалена токсичност [4]. Големият брой функционални групи в дендримерните молекули също осигурява свързването им с функционалните групи на текстилните влакна.

Целта на този анализ е да разгледа видовете дендримери с микробиологични свойства, механизмите на тяхното действие и приложението им върху текстилни материали, с оглед получаване на антимикробен текстил.

1. СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА НА ДЕНДРИМЕРИТЕ

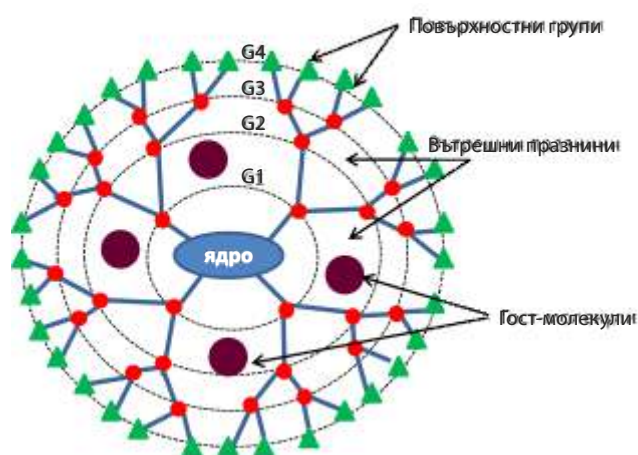
Дендримерите се синтезират контролирано чрез дивергентен и конвергентен метод (*Фигура 1*). При дивергентния метод синтезът протича от вътре навън, като се започва от молекула, играеща ролята на централно ядро, което взаимодейства с мономерни молекули и се образува първата "генерация" дендример. Новообразуваната се периферия на дендримерната молекула се активира за взаимодействие с нов набор от мономерни, като този процес се повтаря различен брой пъти и води до образуването на многослойна структура. Всеки следващ етап на растежа представлява нова "генерация" дендример с по-голям диаметър на

молекулата, два пъти по-голям брой функционални групи на повърхността и приблизително два пъти по-голямо молекулно тегло в сравнение с предходната генерация. При конвергентния метод образуването на дендримера започва от крайните групи, като нарастването е към сърцевината на молекулата. Когато отделните нарастващи единици, наречени дендрони, достигнат нужния размер, те се прикрепят към централното ядро [5].



Фигура 1 Методи за синтез на дендримери

В резултат на този контролиран синтез и при липса на дефекти в структурата се получават монодисперсни макромолекули. Всеки следващ слой се свързва с нова генерация и се означава с G0, G1, G2 и т.н., което води до нарастване броя на повърхностните функционални групи, глобуларна структура и образуване на празнини, в които могат да се капсулират малки молекули. Други характерни структурни елементи на дендримерите са ядро и разклонения (Фигура 2).

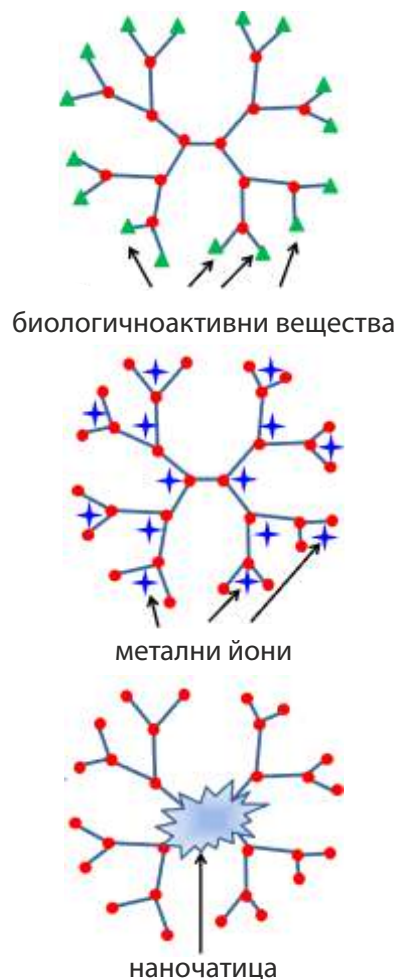


Фигура 2 Илюстрация на дендримерната структура

2. ВИДОВЕ ДЕНДРИМЕРИ С БАКТЕРИЦИДНИ СВОЙСТВА

Всеки от елементите, характеризиращи дендримерната структура (ядро, разклонения, въ-

решни празнини, повърхностни групи) може да бъде променен, което позволява целенасочен дизайн на молекулите и неограничен брой възможности за получаване на дендримери с разнообразни свойства и приложения. Въз основа на изследванията до този момент, дендримерите с бактерицидни свойства могат да бъдат класифицирани в три главни групи (Фигура 3):



Фигура 3 Видове дендримери с бактерицидни свойства

2.1. Дендримери с крайни функционални групи, придаващи антимикробни свойства

Антимикробното действие на малките молекули нараства след използването им за модифициране на периферните функционални групи на дендримерите. В резултат вероятността за поява на микробна резистентност намалява спрямо стандартните антибиотици и се постига по-добър контрол при формирането на биофилм. Модифицирането на дендримерите с катионни повърхностни функционални групи

води до взаимодействието им с отрицателно заредената биологична мембрана на патогенните микроорганизми, при което се наблюдава клетъчен лизис.

2.2. Металодендримери

В редица случаи е установено, че биологичната активност на много съединения се усилва при координирането им с метални йони [6]. Металните комплекси на дендримерите или т. нар. металодендримери могат да имат различна химична структура. Металните йони могат да се намират в периферията на дендримера или да образуват връзки с функционалните групи от разклоненията или ядрото. Изследваните до момента металодендримери с различни йони [Ag (I), Pt(II), Pd(II), Cu(II) или Zn(II)] показват голям потенциал като нови високоефективни вещества с антимикробна активност [7].

2.3. Дендримери, капсулиращи наночастици

Дендримерите успешно могат да бъдат използвани при синтезиране на метални наночастици, при което се контролира размера, формата и стабилността им [8]. Металните йони реагират с функционалните групи на дендримера от вътрешността, които след това се редуцират, при което се получават монодисперсни частици, с размери по-малки от 3 nm. Установено е, че размерът на наночастиците, получени след координиране на металните йони с дендримери зависи от съотношението метален йон - дендример и от генерацията на дендримера [9]. Нарастването на съотношението повърхност-обем на наночастиците може да повиши химичната им реактивоспособност като биологичен агент.

3. ПОЛУЧАВАНЕ НА ТЕКСТИЛНИ МАТЕРИАЛИ С АНТИМИКРОБНИ СВОЙСТВА

Големият брой функционални групи в дендримерните молекули осигурява свързването им с функционалните групи на влакната. Могат да бъдат използвани различни технологии, с които да се осигури висока антимикробна активност на тъканите.

3.1. Директно повърхностно нанасяне

Активното вещество, под формата на вискозна течност, се нанася върху повърхността на плата и следва сушене при подходящи условия [10].

3.2. По методите на извличане

Бактерицидът се разтваря в подходящ разтворител. Текстилният материал се потапя в разтвора и се обработва при подходяща температура, за определен период от време, след което се изважда от банята и се суши.

3.3 Чрез напояване-сушене-термофиксиране

Нанасянето на работните разтвори върху текстилните материали се извършва чрез напояване на фулар, чрез дюзи/спрей системи/или чрез нанасяне на пяна. Със сушенето се отстранява разтворителя по начин, който възпрепятства мигрирането на средствата заедно с влагата към повърхността на влакната. Параметрите на термофиксирането, температура и продължителност определят качествата на постигнатото покритие.

4. МЕХАНИЗЪМ НА АНТИМИКРОБНАТА АКТИВНОСТ

4.1. В зависимост от взаимодействието на антимикробното вещество с текстилния материал

Изборът на антимикробно вещество зависи от целта и условията на употреба. В зависимост от начина на свързването му с текстилния материал се определя и антимикробното му действие.

1. Антимикробното вещество може да образува химични връзки (ковалентни, йонни или координационни) с функционалните групи на текстилния материал, което затруднява отделянето му от повърхността. Въздействието върху микроорганизмите се осъществява при контакта им с обработения текстилен материал;

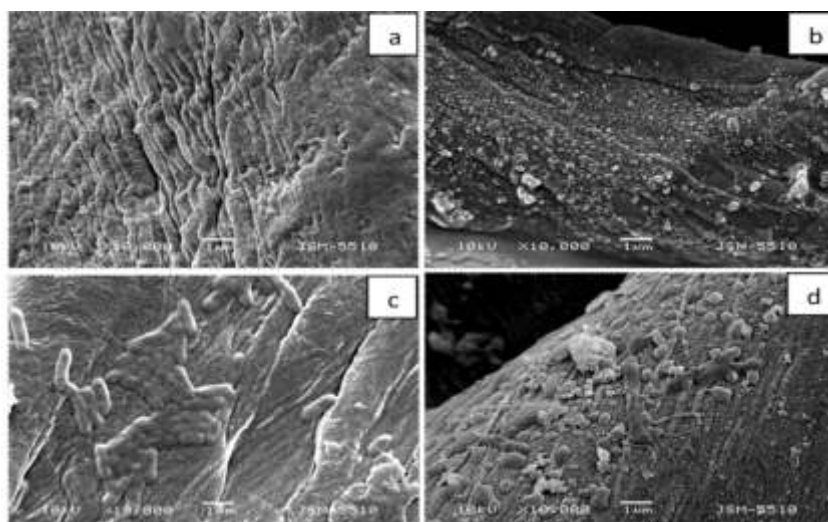
2. Антимикробното вещество се свързва със слаби физични връзки (Ван-дер-Ваалсови или водородни) с влакната и отделяйки се от повърхността чрез дифузия се разпространява в околната среда, при което взаимодейства и унищожава микроорганизмите.

3. Модифицирането на текстилните материали с фоточувствителни вещества предизвиква различен начин на антимикробно действие - фотодинамична терапия. Използваните вещества могат да бъдат органични (фоточувствителни багрила) или неорганични (метални оксиди с нано размери). Под действие на светлината се извършва окислително-редукционна реакция със съединенията в средата, при което

се образуват реактивни кислородни видове, които имат силно антимикробно действие.

В първия случай получените материали са устойчиви на пране или друга мокра обработка, но с течение на времето активните антимикробни центрове се блокират при взаимодействие с микроорганизмите. Във втория случай се наблюдава намаляване на антимикробното действие поради отделяне на антимикробното вещество от повърхността при условията на употреба и пране. При третия случай веществата, отговорни за антимикробните свойства са здраво свързани към текстилния материал, а действието им се дължи на отделените в пространството активни вещества. Това предполага много по-добра устойчивост и активност [13].

4.2. В зависимост от вида на микроорганизмите (грам-положителни или грам-отрицателни бактерии, гъбични щамове) и начина на взаимодействие с тях



Фигура 4 Памучен плат: а) необработен; б) обработен с дендример; Растеж на бактериите върху памучния плат: с) необработен; д) обработен с дендример

5. АНТИМИКРОБНИ СВОЙСТВА НА ТЕКСТИЛНИ МОСТРИ, ОБРАБОТЕНИ С ДЕНДРИМЕРИ, МЕТАЛОДЕНДРИМЕРИ И ДЕНДРИМЕРИ, КАПСУЛИРАЩИ НАНОЧАСТИЦИ

През последните години нашите изследвания са насочени към синтез на различни флуоресцентни дендримери, техните метални комплекси, както и към дендримери, капсулиращи наночастици, определяне на антимикробната им активност в разтвор и след отлагането им върху текстилен материал. Установено е влия-

ние на вида на дендримера, влиянието на генерацията му, вида на металните йони в металните комплекси и са започнати изследвания, свързани с получаване на дендримери, капсулиращи наночастици, с увеличена антимикробна активност под действие на светлината.

Дендримерите от по-ниските генерации са с по-добра разтворимост и по-голяма гъвкавост на молекулата, което позволява адсорбирането им върху повърхността на влакната чрез многобройни връзки, а това определя условията на

нието на вида на дендримера, влиянието на генерацията му, вида на металните йони в металните комплекси и са започнати изследвания, свързани с получаване на дендримери, капсулиращи наночастици, с увеличена антимикробна активност под действие на светлината.

Дендримерите от по-ниските генерации са с по-добра разтворимост и по-голяма гъвкавост на молекулата, което позволява адсорбирането им върху повърхността на влакната чрез многобройни връзки, а това определя условията на

получаване и употреба на текстилните материали. Изследванията показват, че модифицирането с четири 1,8-нафталимидни флуорофори на поли (амидоамин) дендримери (ПАМАМ) от нулева генерация и отлагането на дендримерите върху памучен плат води до намаляване растежа на гъбичния щам *C. lipolytica* - с 20%; на грам-положителните бактерии *B. cereus* - с 22% и на грам-отрицателните бактерии *P. Aeruginosa* - с 33%. Медният комплекс има по-слаба антимикробна активност спрямо дендримерния лиганд, докато цинковият комплекс напълно инхибира растежа на *C. lipolytica*, 60% - на *B. cereus* и 48% - на *P. Aeruginosa*. С помощта на сканиращ електронен микроскоп е установено, че цинковите комплекси имат пръчковидна форма, докато медните комплекси - сферична и би могло да се предположи, че самата морфология на металодендримерите също влияе върху антимикробните им свойства [15].

Използването на ПАМАМ дендример от първа генерация позволява да се увеличи броят на заместителите на периферните функционални групи до осем. Получен е ПАМАМ дендример, модифициран с 1,8-нафталимидни флуорофори с 4-(N,N-диметиламиноетилокси) заместители, а неговият меден комплекс съдържа 17 медни йони. С тях е обработен памучен плат и е установено, че с комплекса се постига намаляване с около 55-60% растежа на *B. cereus* и на *B. Subtilis*, докато мострите третирани с дендримерния лиганд са по-слабо активни и редуцират растежа, съответно с 14 и 20%. Действието на същите мостри е еднакво и най-слабо спрямо *P. Aeruginosa*, докато спрямо грам-отрицателните *A. johnsonii* се наблюдава пълно инхибиране на растежа им [16].

Използването на Полипропилен имин (ППИ) дендример, модифициран с осем 4-бromo-1,8-нафталимиди, както и с неговите комплекси с Cu(II) и Zn(II) също може да се използва за багрене и антимикробна обработка на памучни материали. Установено е, че мострите третирани с металните комплекси инхибират напълно растежа на грам-положителните бактерии *B. Subtilis* и показват подобно действие спрямо растежа на *P. aeruginosa* and *E. Coli*, съответно с 48% и 27%. При плата обогатен с дендримерния лиганд се наблюдава много по-слаба активност спрямо всички изследвани

микроорганизми [17].

От получените резултати могат да се обобщят факторите, които влияят върху антимикробните свойства на текстилните материали. За постигане на добра антимикробна активност е съществена повърхностната морфология на влакната, разпределението и агрегирането на антимикробната субстанция върху тази повърхност, както и промяната в хидрофилните/хидрофобните свойства на материала [18-21]. Затова равномерното разпределение на дендримерите върху повърхността на памучни влакна води до инхибиране образуването на биофилм. Освен това дендримерите взаимодействат с микробиалните клетки и влияят върху адхезията им, която е първи етап от формирането на биофилм, а също предотвратяват образуването на външноклетъчна матрица [22-24].

Интерес при бъдещи изследвания представлява редукцията на металните йони в дендритния комплекс, с цел да се получат капсулирани наночастици. Установено е, че биологичната активност на наночастиците от Ag, Cu, Zn, Ni и Co и техните оксиди се влияе от различни фактори като размер, форма, разпределение и взаимодействие с материала, наличие на дефекти в структурата, а това зависи от начина, по който те се синтезират и прилагат. В този случай дендримерите могат да служат като матрица за получаване на метални наночастици.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

In vitro е изследвана антимикробната активност на дендримерни лиганди и на металодендримерите им с медни и цинкови йони срещу грам-положителни и грам-отрицателни бактерии и гъбични щамове. Установено е, че новите съединения имат добър хемотерапевтичен потенциал за употреба като антибактериални и антигъбични агенти. Отлагането на металодендримерите върху текстилния материал предотвратява образуването на биофилм, което е показател за много добра антимикробна активност.

Разработването на технологии за прилагане на дендримерите при получаване на текстилни материали с антимикробни свойства е ново актуално направление с голям многомилиарден пазар. С тях се постига по-висока антимикроб-

на активност при ниски концентрации. Предизвикателство остава комбинирането на подходящата биоцидна активност със стабилност при условията на употреба и поддръжка, при запазване свойства на тъканите.

Специфичната дендримерна структура позволява целенасочен дизайн на молекулите и неограничен брой възможности за получаване на дендримери с антимикробна активност чрез различен механизъм. Това осигурява разнообразие в терапевтичните подходи, които могат и да се комбинират, за да се увеличи ефективността и предотврати появата на лекарствена резистентност.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторите благодарят за финансовата подкрепа на Фонд научни изследвания (Договор: Н09/3-2016).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] D. S. Morais, R. M. Guedes, M. A. Lopes, Antimicrobial Approaches for Textiles: From Research to Market, *Materials* 2016, 9, 498; 1-21.
- [2] A. Varesano, C. Vineis, A. Aluigi and F. Rombaldoni, Antimicrobial polymers for textile products. In *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*; Mendez-Vilas, M.; Ed.; Formatex Research Center: Badajoz, 2011, 99-110.
- [3] P. Kesharwani, K. Jain, N. K. Jain, Dendrimer as nanocarrier for drug delivery, *Progress in Polymer Science* 2014, 39 268-307.
- [4] A. Castonguay, E. Ladd, T. G. M. van de Ven, A. Kakkar, Dendrimers as bactericides, *New J. Chem.*, 2012, 36, 199-204.
- [5] E. Abbasi, S.F. Aval, A. Akbarzadeh, et al, Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Res Lett*, 2014, 9, 247.
- [6] S. Zechel, M. D. Hager, S. Schubert, I. Manners, U. S. Schubert, From Dendrimers to Macrocycles: 80 Years George R. Newkome-Milestones of a Gentleman Scientist, *Macromol. Chem. Phys.* 2018, 219, 1800269.
- [7] P. Govender, B. Therrien, G. S. Smith, Bio-Metallo dendrimers - Emerging Strategies in Metal-Based Drug Design, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012, 2012(17) 2853-2862.
- [8] R. W. J. Scott, H. Ye, R. R. Henriquez, R. M. Crooks, Synthesis, Characterization, and Stability of Dendrimer-Encapsulated Palladium Nanoparticles, *Chem. Mater.* 2003, 15, 3873-3878
- [9] S. Ghosh, S. Yadav, N. Vasanthan, G. Sekosan, A Study of Antimicrobial Property of Textile Fabric Treated with Modified Dendrimers, *Journal of Applied Polymer Science*, 2010, 115, 716-722
- [10] K. E. Perepelkin, Principles and methods of modification of fibers and fiber material, *Princ. Fib. Chem.*, 2005, 37, 123-140.
- [13] M. Naveed, Performance on Antibacterial Finishes for Textile Applications, *Trends Textile Eng Fashion Technol*, 2(5) 2018, 1-10
- [14] C. Z. Chen, S. L. Cooper, Interactions between dendrimer biocides and bacterial membranes, *Biomaterials* 23 (2002) 3359-3368.
- [15] I. Grabchev, E. Vasileva-Tonkova, D. Staneva, P. Bosch, R. Kukeva, R. Stoyanova, Impact of Cu(ii) and Zn(ii) ions on the functional properties of new PAMAM metallo dendrimers, *New Journal of Chemistry*, 2018, 42 (10), 7853-7862.
- [16] I. Grabchev, E. Vasileva-Tonkova, D. Staneva, P. Bosch, R. Kukeva, R. Stoyanova, Synthesis, spectral characterization, and in vitro antimicrobial activity in liquid medium and applied on cotton fabric of a new PAMAM metallo dendrimer, *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 2018, 23 (1), pp. 45-57.
- [17] I. Grabchev, D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, R. Alexandrova, M. Cangiotti, A. Fattori, M. F. Ottaviani, Antimicrobial and anticancer activity of new poly (propyleneamine) metallo dendrimers, *Journal of Polymer Research*, 2017, 24 (11), art. no. 210.
- [18] I. Rahnev, Virtual migration in the spinning fibrous sheaf, 16th World Textile Conference AUTEX 2016, Proceedings, 677(082) (0.034.2), Ljubljana, Slovenia, 2016.
- [19] I. Rahnev, Comparative Analysis of Single, Twisted and Sirospun Cotton Type Yarns, 12th World Textile Conference AUTEX, 2012, ISBN 978-2-7466-2858-8.
- [20] I. Rahnev, Probabilistic localization of the yield point into the rheogram of the textile thread, ISBN 978-606-685-276-0, 15th AUTEX World Textile Conference 2015, Bucharest, Romania, 2015.

- [21] I. Rahnev, Virtual Energy Evaluation of the Fibres Stress-Strain State, 14th AUTEX World Textile Conference, May 26th to 28th 2014, Bursa, Turkey, ISBN 978-605-63112-4-6, п. 62, о-84, Uludağ University, Bursa, Turkey, 2014.
- [22] D. Staneva, I. Grabchev, P. Bosch, E. Vasileva-Tonkova, R. Kukeva, R. Stoyanova, Synthesis, characterisation and antimicrobial activity of polypropylenamine metallodendrimers modified with 1,8-naphthalimides, Journal of Molecular Structure, 2018, 1164, 363-369.
- [23] D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, P. Bosch, P. Grozdanov, I. Grabchev, Synthesis and Characterization of a New PAMAM Metallodendrimer for Antimicrobial Modification of Cotton Fabric (2018) Macromolecular Research, 26 (4), pp. 332-340.
- [24] D. Staneva, E. Vasileva-Tonkova, I. Grabchev, pH sensor potential and antimicrobial activity of a new PPA dendrimer modified with benzanthrone fluorophores in solution and on viscose fabric, Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 2019, 375, 24-29.