

*Б.У. Рахимова¹, К.К. Кудайбергенов¹, С.Х. Акназаров¹, З.А. Мансуров¹,
И.С. Савицкая¹, О.Ю. Головченко¹, Г.Т. Смагулова¹*

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби,
г. Алматы, Казахстан

НАНОЦЕЛЛЮЛОЗА: ХАРАКТЕРИСТИКА, МОДИФИКАЦИЯ И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ

Аннотация. Наноцеллюлоза привлекла большое внимание ученых благодаря своим замечательным физико-химическим и биологическим свойствам, которые обусловили широкие возможности ее применения в биомедицине. Приводится обзор свойств и направления применения четырех различных типов наноцеллюлозы: нанокристаллы целлюлозы (КНЦ), нанофибриллы целлюлозы (НФЦ), нанокристаллоидные волокнистые целлюлозы и бактериальная целлюлоза (БЦ). На основе анализа последних научных достижений обсуждаются перспективы развития биомедицинских материалов на основе наноцеллюлозы. Особое внимание уделено отдельным исследованиям по созданию макроскопических биоматериалов из наноцеллюлозы (например, кровеносных сосудов и заменителей мягких тканей; материалов для восстановления кожи и костной ткани и антимикробных материалов). Рассмотрены отличительные особенности различных наноцеллюлоз и целлюлозы, спорные аспекты применения наноцеллюлозы в биомедицине.

Ключевые слова: целлюлоза, нанокристаллы целлюлозы, нанофибриллы целлюлозы, бактериальная наноцеллюлоза, нанокристаллоидная волокнистая целлюлоза, биомедицинское применение.

• • •

Түйіндеме. Наноцеллюлоза өзінің тамаша био-физикалық қасиеттері мен биомедицинада қолдану мүмкіндіктерінің арқасында ғалымдардың назарына ілікті. Мақалада наноцеллюлозаның төрт түрі қолданылып, қасиеттеріне шолу жасалған: нанокристалды целлюлоза (НКО), нанофибрилді целлюлоза (НФЦ), нанокристаллоидты талшықты целлюлоза және бактериялық целлюлоза (БЦ). Соңғы ғылыми жетістіктерді талдау барысында наноцеллюлоза негізінде биомедициналық материалдарды дамыту жинақталады және талқыланады. Макроскопиялық биоматериалдар деңгейінде биомедицина саласындағы наноцеллюлозаның жеке зерттеулеріне ерекше назар аударылды (мысалы, қан тамырлары мен жұмсақ ұлпаларды алмастырғыштар; тері мен сүйек тіндерін қалпына келтіруге арналған материалдар және микробқа қарсы материалдар). Түрлі наноцеллюлоза мен целлюлозаның айрықша ерекшеліктері, биомедицинада наноцеллюлозаны қолдану мәселелері қарастырылды.

Түйінді сөздер: целлюлоза, целлюлоза нанокристалдары, нанофибрилді целлюлоза, бактериялық наноцеллюлоза, нанокристаллоидты талшықты целлюлоза, биомедициналық қолдану.

•••

Abstract. Nanocellulose attracted a great attention of scientists due to its remarkable biophysical properties and applications in Biomedicine. The article provides an overview of the properties and application of four different types of nanocellulose: cellulose nanocrystals (NCC), cellulose nanofibrils (NFC), nanocrystalloid fibrous cellulose and bacterial cellulose (BC). The development of biomedical materials based on nanocellulose is summarized and discussed based on the analysis of the latest scientific achievements. Special attention is paid to individual studies of nanocellulose in the field of Biomedicine at the level of macroscopic biomaterials (for example, blood vessels and soft tissue substitutes; materials for skin and bone restoration and antimicrobial materials). The distinctive features of different nanocellulose and cellulose, the use of nanocellulose in Biomedicine.

Keywords: cellulose, cellulose nanocrystals, cellulose nanofibrils, bacterial nanocellulose, nanocrystalloid fibrous cellulose, biomedical application.

Введение. Целлюлоза является одним из наиболее распространенных биополимеров на земле, встречается у высших растений, некоторых видов бактерий, водорослей, грибов и оболочников [1]. Такие свойства, как гидрофильность, механическая прочность, возможности химической модификации и биосовместимость, сделали целлюлозу интересным полимером для применений в биомедицине [2]. Особое внимание заслуживает наноструктурированная целлюлоза. Этот материал состоит из целлюлозных фибрилл или кристаллитов, имеющих по меньшей мере одно измерение по наноразмерной шкале. Он сочетает в себе свойства целлюлозы с особыми свойствами наноструктурированных материалов, такими как высокая удельная поверхность и отличительные структурные характеристики. В зависимости от метода обработки, используемого для получения наноматериала, свойства наноцеллюлозы, такие как размер волокна и поверхностный заряд могут сильно различаться [3].

В последнее десятилетие в исследованиях наноцеллюлозы произошли огромные успехи, однако, использование наноцеллюлозы в биомедицинской области еще требуют дальнейшего развития, особенно в области взаимодействия с биологическими системами. Это, в свою очередь, будет способствовать разработке новых наноцеллюлозных материалов для применения в биомедицинской области [4].

Различия между целлюлозой и наноцеллюлозой. Природными источниками при получении целлюлозы являются волокна некоторых растений. Это сложные биоконпозиты, которые встречаются в природе. Элементарное растительное волокно представляет со-

бой отдельную ячейку, обычно длиной от 1 до 50 мкм и диаметром приблизительно 10–50 мкм. Одиночное волокно похоже на микроскопическую полую трубку, в которой стенка из клеток окружает центральный просвет. Клеточная стенка волокна состоит из внешней первичной Р–стенки и внутренней вторичной S–стенки. Тонкая Р–стенка (толщиной ~ 100–200 нм) содержит рыхлую сеть из микрофибрилл. S–стенка имеет толщину 3–6 мкм и состоит из трех слоев: S1, S2 и S3 [5–6]. Слои S1 и S3 имеют наноразмеры, а слой S2 имеет толщину примерно 2–5 мкм. Доминирующий слой S2 состоит из ряда спирально намотанных целлюлозных микрофибрилл (ЦМФ), которые ориентированы под острым углом к оси волокна (рисунок 1).

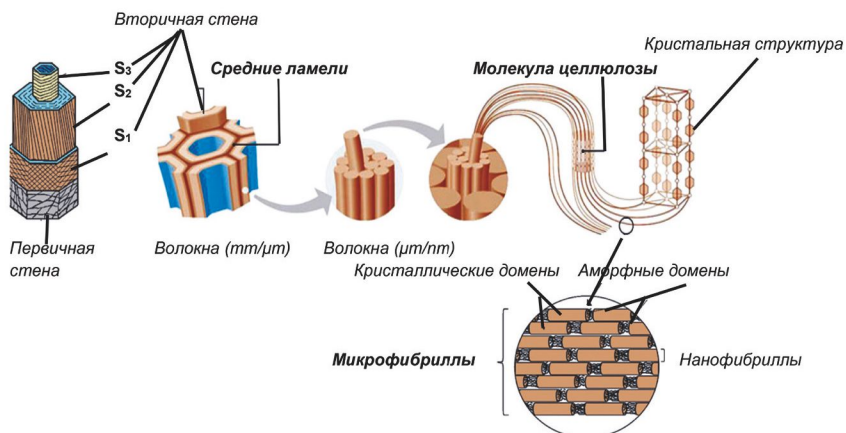


Рисунок 1 - Структура целлюлозы в клеточной стенке древесины [8].

ЦМФ – клеточная стенка, содержащая аморфную матрицу, состоящую из лигнина, гемицеллюлоз, белков, экстрактивных органических веществ и т.д. ЦМФ и гемицеллюлозы связаны друг с другом водородными связями. С другой стороны, гемицеллюлозы более прочно связаны между собой лигнином через одновалентные связи, то есть гемицеллюлозный компонент является стабилизатором между целлюлозой и лигнином. ЦМФ с диаметром в 10–30 нм, состоящий из 30–100 целлюлоз, может привести к увеличению длины молекул [5-8].

Структура и химический состав растительных волокон отличаются один от другого и зависят от вида, возраста, роста и климата.

Это приводит к значительному изменению характеристик волокон и ведёт к трудностям, связанным с установлением стандарта качества [9–11]. Изменчивость структуры и состава волокон растений вносят вклад в механические свойства и прочность целлюлозы.

Целлюлоза представляет собой полукристаллический поликарбонат, состоящий из ангидроглюкозных звеньев (АГЗ), связанных химическими β -1,4-гликозидными связями. Два повторяющихся АГЗ показаны на рисунке 2. Каждая такая единица содержит три гидроксильные функциональные группы: одну первичную и две вторичные группы. Благодаря экваториальному положению гидроксильных групп, АГЗ может образовывать водородные связи. Внутренние водородные связи препятствуют свободному вращению глюкопиранозных колец вокруг химических гликозидных связей, что способствует повышению прочности целлюлозных цепей [12]. Сильная система внутри- и межмолекулярных водородных связей кристаллитов делает их высокоупорядоченными, жесткими и сильными целлюлозными компонентами, недоступными для воды и химических реагентов. С другой стороны, очень слабые водородные связи в некристаллических аморфных доменах способствуют увеличению гидрофильности и доступности целлюлозных материалов.

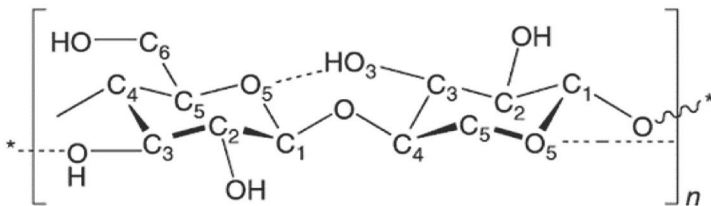


Рисунок 2 – Одно повторяющееся звено целлюлозной цепи, показывает направленность 1-4 связи и внутренней связи водорода [13].

Рентгеновские исследования подтверждают, что кристаллиты целлюлозы могут встречаться в четырех основных полиморфных формах: I, II, III и IV. Майер и Миш разработали первую модель моноклинной элементарной ячейки для кристаллической структуры нативной целлюлозы (C1). Позднее было обнаружено, что алломорф C1 может существовать в двух различных кристаллических формах: I α , содержащую триклинную элементарную ячейку с одной цепью, и I β ,

содержащую моноклинную элементарную ячейку с двумя цепями. Целлюлоза I α и I β сосуществуют в различных пропорциях, которые зависят от происхождения целлюлозы, например, I α является преобладающей формой у водорослей и бактерий, в то время как I β является основной формой у высших растений [13-17]. Целлюлоза II может быть получена из целлюлозы I путем регенерации; считается наиболее стабильной кристаллической формой [2, 16]. Целлюлоза III $_1$ и III $_2$ может быть получена из целлюлозы I и целлюлозы II путем обработки аммиаком [18]. Целлюлоза IV может быть получена путем модификации целлюлозы III [18]. Морфология и кристаллическая структура целлюлозных фибрилл варьируется в зависимости от источника целлюлозного материала и используемого процесса экстракции; например, древесно-целлюлозные волокна имеют относительно низкое кристаллическое содержание (43–65%), в то время как кристалличность целлюлозных фибрилл, экстрагированных из водоросли могут достигать 100% [16,19]. Возможные переходы между различными полиморфами целлюлозы представлены схематически на рисунке 3.

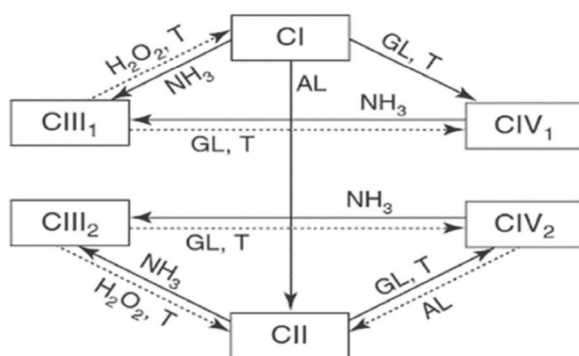


Рисунок 3 - Схема фазового перехода между различными кристаллическими алломорфами целлюлозы CI (нативная целлюлоза), CII (целлюлоза), CIII $_1$ и CIII $_2$ (целлюлоза III $_1$ и III $_2$) и CIV $_1$ и CIV $_2$ (целлюлоза IV $_1$ и IV $_2$) [20,21].

Наноцеллюлоза – это волокно, которое можно извлечь из целлюлозы. Особое внимание уделяется размеру наноцеллюлозного волокна, которой обычно менее 100 нм в диаметре и несколько микро-

метров в длину. Наноцеллюлоза – это биоразлагаемое нановолокно, низкой плотностью (около $1,6 \text{ г/см}^3$) и высокой прочностью [20-21]. В частности, она имеет достаточно высокую жесткость до 220 ГПа. Кроме того, наноцеллюлоза обладает высокой прочностью на растяжение (до 10 ГПа), что выше, чем у чугуна, а ее отношение прочности к массе в 8 раз выше, чем у нержавеющей стали. Кроме того, наноцеллюлоза прозрачной и реакционноспособных поверхностных гидроксильных групп, функционализируется с различными поверхностными свойствами [16,22-24].

Наноцеллюлозу можно разделить на четыре основных типа: нанокристаллическая нанофибриллированная, бактериальная и нанокристаллоидная волокнистая целлюлоза. Хотя все типы схожи по химическому составу, они различаются по морфологии, размеру частиц, кристалличности и некоторым свойствам из-за различий в источниках и методах извлечения [16,18].

Нанокристаллическая целлюлоза - известна как нанокристаллы целлюлозы или целлюлозные нановискеры и представляет собой наноцеллюлозу с высокой прочностью, которая обычно извлекается из целлюлозной фибриллы кислотным гидролизом [22,23]. Она имеет короткое стержнеобразной формы или усов форму с 2-20 нм в диаметре и 100-500 нм в длину. Кроме того, содержит 100% химического состава целлюлозы в основном в кристаллических областях (высокая кристалличность около 54–88%) [16,18]. На рисунке 4 приведена схема получения нанокристаллической целлюлозы, которая может быть извлечена из целлюлозных фибрилл кислотным гидролизом. Аморфные части гидролизуются и удаляются кислотой, в то время как кристаллические части все еще сохраняются [23,16].

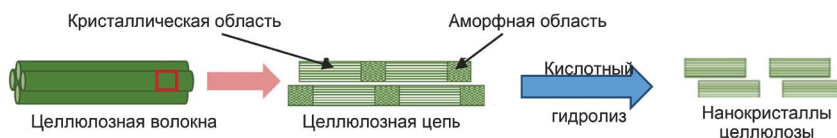


Рисунок 4 - Схема получения нанокристаллической целлюлозы, которая извлечена из целлюлозных цепей с использованием кислотный гидролиз аморфных областях

Нанофибриллированная целлюлоза - известна как целлюлозная микрофибрилла, микрофибриллированная целлюлоза, целлюлозное нановолокно, целлюлозная нанофибрилла, или нанофибриллярная целлюлоза, является длинной, гибкой и запутанной наноцеллюлозой, которая может быть извлечена из целлюлозных фибрилл механическими методами. Имеет длинные фибриллярные формы со 1–100 нм до 500–2000 нм в диаметре. [23,24]. Кроме того, она содержит 100% целлюлозы в химическом составе кристаллических и аморфных областях [25,26]. На рисунке 5 показана схема нанофибриллярной целлюлозы, которая извлечена из целлюлозных цепей путем отщепления волокон с действием на продольную ось, с использованием механического процесса [16]. В сравнении с нанокристаллической целлюлозой, нанофибриллированная целлюлоза имеет большую длину с высоким соотношением длины к диаметру, высокую удельную поверхность и высокий уровень гидроксильных групп, которые легко вступают в модификацию поверхности [18].

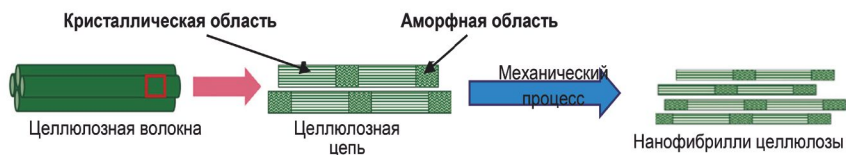


Рисунок 5 - Схема получения нанофибриллированной целлюлозы, которая может быть извлечена из целлюлозных цепей с использованием механического процесса расщепления волокна до нанометрового диаметра

Бактериальная наноцеллюлоза - это другой вид наноцеллюлозы, который отличается от нанокристаллической целлюлозы и нанофибриллированной целлюлозы. Нанокристаллические и нанофибриллированные целлюлозы могут извлекаться из лигноцеллюлозной биомассы (нисходящий процесс), но бактериальная наноцеллюлоза производится бактериями главным образом, с помощью *Gluconacetobacter xylinus* от нескольких дней до двух недель (восходящий процесс) [25–27]. Как таковая, бактериальная наноцеллюлоза всегда находится в чистом виде без других компонентов из лигноцеллюлозной биомассы, таких как лигнин, гемицеллюлоза, пектин и т.д. Бактериальная наноцеллюлоза имеет тот же химический состав, что и два вида других наноцеллюлоз. Морфология ее похожа на скру-

ченную ленту со средним диаметром 20–100 нм и длиной несколько микрометров с большой удельной поверхностью [25–27].

Нанокристаллоидная волокнистая целлюлоза (НКНЦ) - была разработана Ван де Венем и его коллегами. Она может быть извлечена из целлюлозной цепи методом химической обработки, но не кислотным гидролизом и не механическим методом. Стоит отметить, что НКНЦ состоит из цепи целлюлоз, которые могут быть расщеплены и выступают из обоих концов кристаллической области, как показано на рисунке 6 [28–29]. НКНЦ имеет высокую кристалличность в основном в виде стержня, аналогично нанокристаллической целлюлозе, но та содержит как кристаллическую так и аморфную части, подобно нанофибриллированной целлюлозе. НКНЦ состоит из различных видов производных в зависимости от его выступающих хвостов, на которые влияют различные химические реакции [28–30].

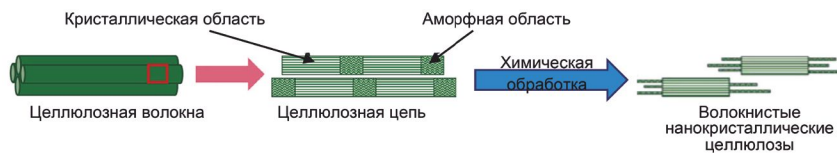


Рисунок 6 - Схема получения нанокристаллоидной волокнистой целлюлозы, которая может быть извлечена из целлюлозных цепей путем химической обработки. Аморфные части растворяются, в то время как расщепление некоторых аморфных цепей выступает на обоих концах в виде кристаллических областей.

Модификация поверхности наноцеллюлозы. Физико–химические свойства наноцеллюлозы могут быть изменены путем изменения характеристик удельной поверхности, которые, в свою очередь, могут быть использованы для разработки конкретных применений [31,16]. Модификация удельной поверхности нанофибрилл и нанокристаллов может быть достигнута либо путем прямой химической модификации, либо путем физического взаимодействия или адсорбцией молекул на фибриллярной или кристаллической поверхности [33].

Наноцеллюлоза может быть химически модифицирована путем введения поверхностных зарядов или ковалентно связанных молекул. Поверхностные заряды обычно вводятся во время приготовления на-

ноцеллюлозы, как часть фазы предварительной обработки, где добавление отталкивающего заряда облегчает процесс фибрилляции. Химические модификации используют преимущества гидроксильных групп на поверхности целлюлозы. Например, этерификация гидроксильных групп с помощью эпоксипропилтриметиламмоний хлорида (ЭПТМАХ) приводит к образованию гидроксипропилтриметиламмониевых (ГПТМА) групп на фибриллах nanoцеллюлозы [34]. Монохлоруксусные натриевые соли превращают гидроксильные группы в карбоксиметильные группы путем ацилирования [35], в то время как опосредованное окисление обычно используется для селективного окисления гидроксильных групп целлюлозы до карбоксилатов [32,36]. Введение молекул или макромолекул через ковалентные связи при адсорбции или физическом воздействии обычно происходит позже в процессе производства с целью улучшения свойств nanoцеллюлозы или достижения новых свойств [18]. Например, адсорбция поверхностно-активных веществ на поверхности nanoцеллюлозы используется для улучшения ее диспергируемости в органических средах, а добавление гидрофобных молекул было изучено с целью улучшения совместимости НФЦ с неполярными полимерами [37]. Другие модификации были использованы для придания nanoцеллюлозе специфических функций для использования в биомедицинских применениях.

Посредством введения флуоресцентных молекул на поверхность, nanoцеллюлоза может быть преобразована в функциональную наночастицу с флуоресцентной меткой. Ожидается, что флуоресцентная модификация на nanoцеллюлозе позволяет использование ее в биомедицинских областях, таких как оптические биоизображение, биосенсор и фотодинамическая терапия. Но с другой стороны, она используется различными методами флуоресценции – nanoцеллюлоза с флуоресцентной меткой легче прослеживается и оценивается на токсичность и биологическую активность в материалах. Со времени первой флуоресцентной маркировки на НКЦ с молекулой флуоресценции 50–изотиоцианата (ФИТЦ) все больше и больше исследований сосредоточены на этой теме [39]. На сегодняшний день были предприняты попытки ковалентно прикрепить различные флуоресцентные молекулы на поверхности НКЦ, в том числе ФИТЦ, изотиоцианат [38], пиреновые красители [40], терпиридин и его производные и т.д. [41–46]. На рисунке 7 приведены структуры некоторых флуоресцентных молекул, которые были привиты на НКЦ.

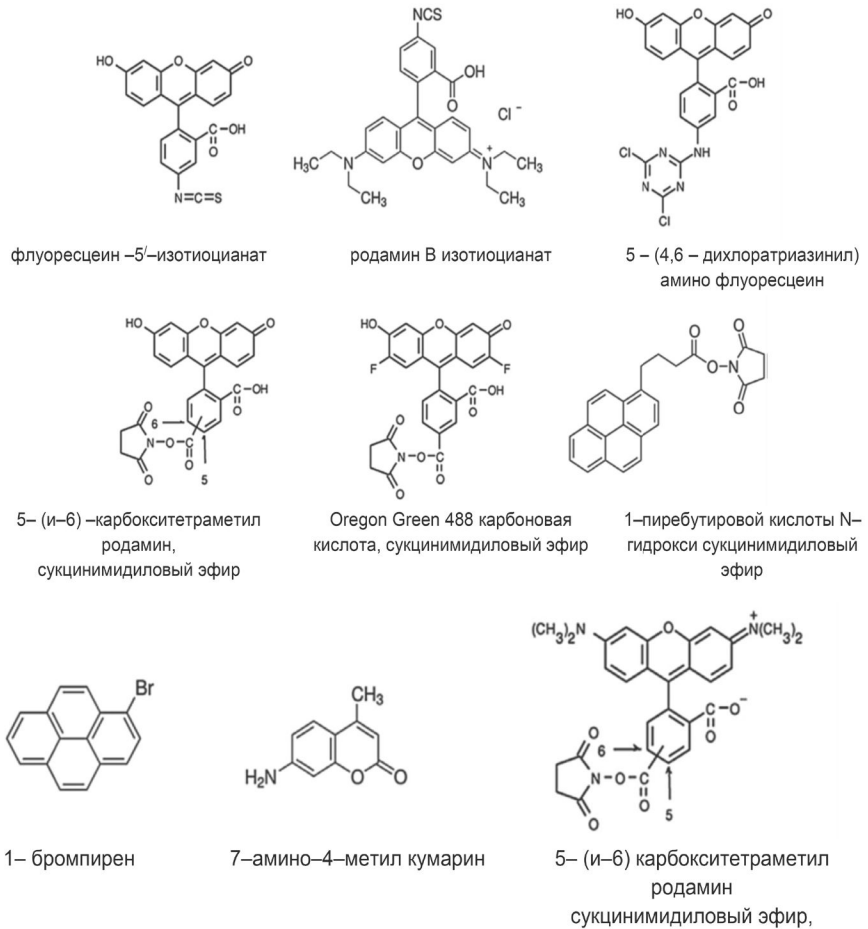


Рисунок 7 - Химическая структура некоторых флуоресцентных меченых молекул, привитых на НКЦ.

Наноцеллюлоза в биомедицине. Большинство исследований в области биомедицинского использования материалов на основе целлюлозы связаны с бактериальной наноцеллюлозой [47-50]. Это обусловлено тем, что по сравнению с целлюлозой из рас-

тительных источников бактериальная наноцеллюлоза обладает более высокой вододерживающей способностью, высокой кристалличностью, высокой прочностью, более высокой чистотой. Бактериальная наноцеллюлоза имеет уникальную нановолоконную морфологию, которая в некоторой степени имитирует свойства внеклеточного матрикса. Существует несколько возможных причин этого явления: производственные затраты относительно низкие по сравнению с другими биополимерами, целлюлоза широко доступна, источники устойчивы, а материал обладает высокими механическими свойствами, имеет большую удельную поверхность, представляет широкую возможность химических модификаций, является биосовместимым и не обладает токсичностью [4, 51].

Костная ткань. Идеальный матрикс для тканевой инженерии костной ткани должен иметь внутриразвитую пористую структуру, хорошие механические свойства и биосовместимость. Кроме того, для достижения лучшей регенерации костной ткани использование биоматрикса создает устойчивую микросреду для поддержания клеток в процессе их роста и образования ткани. Так, в исследованиях *in vitro* показана биосовместимость нанокомпозита гидроксиапатит–бактериальная наноцеллюлоза с различными клетками (клетки костного мозга, клетки почек человека, и др.) [52, 53]. Биоматериал способствует пролиферации и дифференциации клеток. Это указывает на возможность применения данного материала как в тканевой инженерии костной ткани, так и для ее регенерации. В исследовании *in vivo* показано, что мембраны нанокомпозитов гидроксиапатит–бактериальной наноцеллюлозы эффективны в регенерации дефекта бедренной кости крыс [54]. С целью улучшения свойств материалов на основе целлюлозы для использования в инженерии костной ткани были получены новые биокомпозиты наногидроксиапатит–хитозан–КМЦ [55,56] с разным содержанием КМЦ (40,30,15%). Показано, что композитный материал с содержанием КМЦ 30% – перспективный матрикс с трехмерной пористой структурой и высокой прочностью для применения в тканевой инженерии костной ткани. Это подтверждено предварительными испытаниями *in vitro* (мезенхимальные стволовые клетки и клетки остеосаркомы человека) и *in vivo* на крысах. Для использования в качестве каркаса в инженерии костной ткани также рассматривают сульфатированные сетки волоконной целлюлозы [57], обладающие хорошей механической прочностью и удерживающей способностью для дифференциации стволовых клеток костного

мозга крыс. Для улучшения инфильтрации клеток в объем матрикса из бактериальной целлюлозы применяют разные способы повышения ее пористости. Например, использование в качестве порогенов микросфер парафина или крахмала [58,59]. Полученная таким образом микропористая бактериальная наноцеллюлоза представляет потенциальный матрикс для регенерации костной ткани. Применение наноцеллюлозы в клинической практике в качестве материала для замещения костной ткани ограничено вследствие недостаточной остеоинтеграции. Модификация наноцеллюлозы, например, карбонатом стронция SrCO_3 , позволила получить материал, способствующий образованию новой костной ткани [60].

Хрящевая ткань. Высокая прочность во влажном состоянии, пластичность, биосовместимость бактериальной наноцеллюлозы позволяют рассматривать ее в качестве перспективного материала в тканевой инженерии хрящевой ткани. Создание матриксов в инженерии хрящевой ткани важно для поддержания пролиферации клеток и обеспечения их дифференцирующей функции с целью определения формы новой растущей ткани. Была также показана перспективность бактериальной наноцеллюлозы как матрикса в инженерии хрящевой ткани [61,62] и в качестве материала для имплантата мениска [62]. Активацией нетканых волокон наноцеллюлозы в растворе $\text{Ca}(\text{OH})_2$ с последующим нанесением слоя фосфата кальция получен новый материал, который может быть использован в качестве функционального матрикса в тканевой инженерии хрящевой ткани [63].

Кровеносные сосуды. Разработка материалов, подходящих для замещения мягких тканей – актуальная проблема медицинского материаловедения. Материалы должны обладать сходными механическими свойствами с живой тканью, быть биосовместимыми, препятствовать образованию тромбов, иметь низкую степень кальцификации. Поэтому создание функциональных сосудистых имплантатов маленького диаметра (внутренний диаметр менее 6 мм) чрезвычайно важная проблема инженерии кровеносных сосудов. Требования к искусственным сосудам: функциональный матрикс, обеспечивающий требуемую форму и поддержку для роста клеток, пролиферация сосудистых клеток.

Уникальные свойства бактериальной наноцеллюлозы, такие как высокая пористость, прочность и биосовместимость *in vivo*, способность образовывать разные формы в процессе синтеза делают ее привлекательным и перспективным материалом в области тка-

невой инженерии кровеносных сосудов. Так, было описано получение бактериальной наноцеллюлозы в виде длинных полых труб с внутренним диаметром 1–6 мм [64,65] и применение бактериальной наноцеллюлозы трубчатой формы в качестве протеза сосуда инфра-ренальной аорты на свинках [66]. В работе [67] показано, что биоматериал, полученный из бактериальной наноцеллюлозы, может быть использован в экспериментальной микрохирургии. Высокая механическая прочность материала во влажном состоянии, высокий показатель водоудержания, низкая шероховатость внутренней поверхности максимально подходят для применения в микрохирургии кровеносных сосудов. В экспериментах на крысах был использован этот материал для замены части (4–6 мм) аорты сердца и была выявлена полная совместимость имплантата с живой тканью, что указывает на возможность применения бактериальной наноцеллюлозы для замены кровеносных сосудов. Бактериальную наноцеллюлозу использовали в тканевой инженерии в качестве потенциального каркаса для кровеносных сосудов [68]. Получены сегменты бактериальной наноцеллюлозы полый формы (длина 10 мм, внутренний диаметр 3.0–3.7 мм, толщина стенок 0.6–1.0 мм) для имплантатов при замене сердечных артерий у свиней. Установлено, что бактериальная наноцеллюлоза ускоряет *in situ* регенерацию сосудистой ткани. Также бактериальная наноцеллюлоза может быть использована для модификации поверхности синтетических материалов (например, полиэфиров медицинского класса – ПЭТФ, полициклогесан–диметилентерефталата), используемых при изготовлении сосудистых протезов [69].

Доставка лекарств. Целлюлоза имеет долгую историю использования в качестве вспомогательного вещества для контроля скорости высвобождения лекарств и последующей концентрации лекарств. Системы доставки лекарств на основе наноцеллюлозы, исследованные в последние годы, показали многообещающие результаты [52]. Носители лекарств на основе частиц, гидрогелей и мембран наноцеллюлозы были оценены с помощью широкого спектра лекарств и стратегий загрузки [70,71,73]. Тем не менее, потенциальное взаимодействие между наркотиками и наноцеллюлозой, влияние на стабильность лекарственного средства и влияние на высвобождение лекарственного средства все еще нуждаются в исследовании [72].

Целлюлозные материалы широко используются для иммобилизации биоактивных соединений, а также для создания систем доставки лекарственных препаратов. Целлюлозная матрица может быть

представлена эфирами наноцеллюлозы, сополимерами и смесями полимеров на основе наноцеллюлозы и ее производных в разных видах и формах, так как имеются сведения о применении волоконных матов АЦ, полученных методом электроспиннинга, [74-76] и мембран из бактериальной наноцеллюлозы [77] для трансдермальной доставки лекарственных средств и биологически активных веществ [78,79]. В качестве систем доставки лекарственных средств возможно использование целлюлозосодержащих сополимеров и взаимопроникающих полимерных сеток (ВПС) и полу ВПС на основе эфиров целлюлозы. Например, сополимер целлюлозы и поли(L_лактида) [80]; ВПС на основе КМЦ и полиакриловой кислоты [81], гидроксиэтилцеллюлозы и хитозана [82], МЦ, гидрокси пропилметилцеллюлозы и ПВС [83,84], На КМЦ и желатина [85], полу_ВПС на основе КМЦ и полиакриловой кислоты [86], гидроксиэтилцеллюлозы и ПВС [87].

Ранозаживляющие повязки. Применение наноцеллюлозы, особенно БЦ, при лечении ран является популярной областью исследований. Мембраны БЦ обладают многими свойствами, необходимыми для идеальной повязки для ухода за раной (например, высокая влагоудерживающая способность, высокая эластичность и высокая механическая прочность) [88,89]. Было выпущено несколько коммерческих продуктов для обработки ран на основе БЦ, таких как XCell®, Bioprocess® и Biofill® [4]. Было предложено использование НФЦ для лечения ран [90,91]; однако исследования все еще находятся на фундаментальной стадии.

Антимикробные материалы. Интерес к использованию наноцеллюлозы для лечения или профилактики бактериальных инфекций основан на том факте, что она может обеспечить пористую сеть, полезную для потенциального переноса антибиотиков, и может также действовать в качестве физического барьера [51]. Поскольку сама наноцеллюлоза не обладает антимикробными свойствами, необходимо вводить антимикробные агенты (например, наночастицы серебра, лизоцим). Другой подход состоит в том, чтобы химически модифицировать наноцеллюлозный материал для получения желаемого антимикробного эффекта. Некоторые примеры исследованных материалов на основе наноцеллюлозы с антимикробной активностью включают: нановолоконные ткани на основе ацетата целлюлозы, содержащие антимикробный агент N-галамин [92], аминоалкил-привитые пленки БЦ [88], наногибридные материалы с НКЦ, содержащие дендритное наноструктурированное серебро [93] и амино-модифи-

цированный НФЦ [94]. Изучение биосовместимости наноцеллюлозы становится обязательным, если необходимо изучить использование наноцеллюлозы в медицинских целях, таких как описанные выше.

Заключение. Наноцеллюлоза является биоразлагаемой, легко доступной и относительно дешевой. Потребность и спрос на биоразлагаемые и устойчивые природные ресурсы привели к исследованию методов производства и использования наноцеллюлозы. Наноцеллюлоза различной формы была произведена с использованием различных прекурсоров и различных методов (химических и механических). Эти наноцеллюлозы с улучшенными свойствами имеют широкое применение в области биомедицины. Наноцеллюлозы также использовались в качестве полимерных нанокомпозитов. Большие надежды исследователей связаны с наноцеллюлозой, которая благодаря своим уникальным свойствам является перспективной для создания бионанокомпозиционных материалов. Химическая модификация наноцеллюлозы может существенно расширить области ее использования, например, в качестве наносистем для диагностики и терапии особо опасных заболеваний.

Список литературы

- 1 *Siro I, Plackett D.* Microfibrillated cellulose and new nanocomposite materials: a review. *Cellulose* 2010;17:459–94.
- 2 *Klemm D, Heublein B, Fink HP, Bohn A.* Cellulose: Fascinating biopolymer and Sustainable raw material. *Angew Chem Int Edit* 2005;44:3358–93
- 3 *Habibi Y, Lucia LA, Rojas OJ.* Cellulose Nanocrystals: Chemistry, Self-Assembly, and Applications. *Chem Rev* 2010;110:3479–500.
- 4 *Jorfi M, Foster EJ.* Recent advances in nanocellulose for biomedical applications. *J Appl Polym Sci* 2015;132.
- 5 *Ioelovich, M.* (2008) Cellulose as a nanostructured polymer: a short review. *Bioresources*, 3 (4), 1403–1418.
- 6 *Ioelovich, M.* (2013) *Plant Biomass as a Renewable Source of Biofuels and Biochemicals*, Saarbrücken Lap Lambert Academic Publishing.
- 7 *Ioelovich, M.* (2013) Nanoparticles of amorphous cellulose and their properties. *Am. J. Nanosci. Nanotechnol.*, 1 (1), 41–45.
- 8 *Preston, R.D.* (1974) *The Physical Biology of Plant Cell Walls*, Chapman & Hall, London.
- 9 *Mariano, M., El Kissi, N., and Dufresne, A.* (2014) Cellulose nanocrystals and related nanocomposites: review of some properties and challenges. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, 52, 791–806.

10 de Menezes, A.J., Siqueira, G., Curvelo, A.A.S., and Dufresne, A. (2009) Extrusion and characterization of functionalized cellulose whiskers reinforced polyethylene nanocomposites. *Polymer*, 50 (19), 4552–4563.

11 Kalia, S., Dufresne, A., Cherian, B.M., Kaith, B.S., Avirous, L., Njuguna, J., and Nassiopoulou, E. (2011) Cellulose-based bio- and nanocomposites: a review. *Int. J. Polym. Sci.*, 2011, 1–35.

12 Dufresne, A. (2012) Nano-cellulose: from Nature to High Performance Tailored Materials, Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston, MA.

13 Moon, R.J., Martini, A., Nairn, J., Simonsen, J., and Youngblood, J. (2011) Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites. *Chem. Soc. Rev.*, 40 (7), 3941–3994.

14 Mtibe, A., Linda, Z., Liganisoa, L.Z., Mathew, A.P., Oksman, K., John, M.J., and Anandjiwala, R.D. (2015) A comparative study on properties of micro and nanopapers produced from cellulose and cellulose nanofibers. *Carbohydr. Polym.*, 118, 1–8.

15 Zimmermann, T., Pohlerand, E., and Geiger, T. (2004) Cellulose fibrils for polymer reinforcement. *Adv. Eng. Mater.*, 9 (6), 754–761.

16 Moon RJ, Martini A, Nairn J, Simonsen J, Youngblood J. Cellulose nanomaterials review: structure, properties and nanocomposites. *Chem Soc Rev* 2011;40:3941–94.

17 Atalla RH, Vanderhart DL. Native cellulose: a composite of two distinct crystalline forms. *Science* 1984;223:283–5.

18 Lavoine N, Desloges I, Dufresne A, Bras J. Microfibrillated cellulose – Its barrier properties and applications in cellulosic materials: A review. *Carbohydr Polym* 2012;90:735–64.

19 Ninan N, Muthiah M, Park IK, Elaine A, Thomas S, Grohens Y. Pectin/carboxymethyl cellulose/microfibrillated cellulose composite scaffolds for tissue engineering. *Carbohydr Polym* 2013;98:877–85.

20 Zugenmaier, P. (2001) Conformation and packing of various crystalline cellulose fibers. *Prog. Polym. Sci.*, 26 (9), 1341–1417.

21 Zugenmaier, P. (2008) *Crystalline Cellulose and Cellulose Derivatives: Characterization and Structures*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg.

22 A. Dufresne, Nanocellulose: a new ageless bionanomaterial, *Mater. Today* 16(2013) 220–227.

23 A. Dufresne, Nanocellulose: potential reinforcement in composites, *Nat. Polym.*, Vol. 2: Nanocompos. 2 (2012) 1–32.

24 H.P.S. Abdul Khalil, A.H. Bhat, A.F. Ireana Yusra, Green composites from sustainable cellulose nanofibrils: a review, *Carbohydr. Polym.* 87 (2012) 963–979.

25 T. Abitbol, A. Rivkin, Y. Cao, Y. Nevo, E. Abraham, T. Ben-Shalom, S. Lapidot, O. Shoseyov, Nanocellulose, a tiny fiber with huge applications, *Curr. Opin. Biotechnol.* 39 (2016) 76–88.

26 O. Nechyporchuk, M. Belgacem, J. Bras, Production of cellulose nanofibrils: a review of recent advances, *Ind. Crops Prod.* 93 (2016) 2–25.

27 A. Jozala, L. Lencastre–Novaes, A. Lopes, V. Santos–Ebinuma, P. Mazzola, A. Pessoa–Jr, D. Grotto, M. Gerenutti, M. Chaud, Bacterial nanocellulose production and application: a 10–year overview, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 100 (2016) 2063–2072.

28 T. van de Ven, A. Sheikhi, Hairy cellulose nanocrystalloids: a novel class of nanocellulose, *Nanoscale* 8 (2016) 15101–15114.

29 H. Yang, T. van de Ven, Preparation of hairy cationic nanocrystalline cellulose, *Cellulose* 23 (2016) 1791–1801.

30 A. Tejado, M. Alam, M. Antal, H. Yang, T. van de Ven, Energy requirements for the disintegration of cellulose fibers into cellulose nanofibers, *Cellulose* 19 (2012) 831–842.

31 Klemm D, Schumann D, Kramer F, Hessler N, Hornung M, Schmauder HP, et al. Nanocelluloses as innovative polymers in research and application. *Adv Polym Sci* 2006;205:49–96.

32 Isogai A, Saito T, Fukuzumi H. TEMPO–oxidized cellulose nanofibers. *Nanoscale* 2011;3:71–85.

33 Missoum K, Belgacem MN, Bras J. Nanofibrillated Cellulose Surface Modification: A Review. *Materials* 2013;6:1745–66.

34 Hasani M, Cranston ED, Westman G, Gray DG. Cationic surface functionalization of cellulose nanocrystals. *Soft Matter* 2008;4:2238–44.

35 Eyholzer C, Tingaut P, Zimmermann T, Oksman K. Dispersion and Reinforcing Potential of Carboxymethylated Nanofibrillated Cellulose Powders Modified with 1–Hexanol in Extruded Poly(Lactic Acid) (PLA) Composites. *J Polym Environ* 2012;20:1052–62.

36 Saito T, Kimura S, Nishiyama Y, Isogai A. Cellulose nanofibers prepared by TEMPO–mediated oxidation of native cellulose. *Biomacromolecules* 2007;8:2485–91.

37 Siqueira G, Bras J, Dufresne A. Cellulose Whiskers versus Microfibrils: Influence of the Nature of the Nanoparticle and its Surface Functionalization on the Thermal and Mechanical Properties of Nanocomposites. *Biomacromolecules* 2009;10:425–32.

38 Mahmoud KA, Mena JA, Male KB, Hrapovic S, Kamen A, Luong JHT. Effect of surface charge on the cellular uptake and cytotoxicity of fluorescently labeled cellulose nanocrystals. *ACS Appl Mater Interfaces* 2010;2:2924–32.

39 Dong S, Roman M. Fluorescently labeled cellulose nanocrystals for bioimaging applications. *J Am Chem Soc* 2007;129:13810–1.

40 Zhang L, Li Q, Zhou J, Zhang L. Synthesis and photophysical behavior of pyrene–bearing cellulose nanocrystals for Fe³⁺ sensing. *Macromol Chem Phys* 2012;213:1612–7.

41 Hassan ML, Moorefield CM, Elbatal HS, Newkomeb GR, Modarelli DA, Romano NC. Fluorescent cellulose nanocrystals via supramolecular assembly of terpyridine-modified cellulose nanocrystals and terpyridine-modified perylene. *Mater Sci Eng B* 2012;177:350–8.

42 Yang Q, Pan X. A facile approach for fabricating fluorescent cellulose. *J Appl Polym Sci* 2010;117:3639–44.

43 Nielsen LJ, Eyley S, Thielemans W, Aylott JW. Dual fluorescent labelling of cellulose nanocrystals for pH sensing. *Chem Commun* 2010;46:8929–31.

44 Drogat N, Granet R, Morvan CL, Begaud-Grimaud G, Krausz P, Sol V. Chlorin-PEI-labeled cellulose nanocrystals: synthesis, characterization and potential application in PDT. *Bioorg Med Chem Lett* 2012;22:3648–52.

45 Abitbol T, Palermo A, Moran-Mirabal JM, Cranston ED. Fluorescent labeling and characterization of cellulose nanocrystals with varying charge contents. *Biomacromolecules* 2013;14:3278–84.

46 Huang J-L, Li C-J, Gray DG. Cellulose nanocrystals incorporating fluorescent methylcoumarin groups. *ACS Sustain Chem Eng* 2013;1:1160–4.

47 Czaja W.K., Young D.J., Kawecki M., Brown R.M. // *Biomacromolecules*. 2007. V. 8. № 1. P. 1.

48 Petersen N., Gatenholm P. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. V. 91. № 5. P. 1277.

49 Czaja W., Krystynowicz A., Kawecki M., Wysota K., Sakiel S., Wroblewski P., Glik J., Nowak M., Bielecki S. // *Cellulose: Molecular and Structural Biology* / Ed. by R.M. Brown, I.M. Saxena. Berlin: Springer, 2007. Ch. 17.

50 Czaja W., Krystynowicz A., Bielecki S. // *Biomaterials*. 2006. V. 27. № 2. P. 145.

51 Lin N, Dufresne A. Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. *Eur Polym J* 2014;59:302–25.

52 Fang B., Wan Y.Z., Tang T.T., Gao C., Dai K.R. // *Tissue Eng. A*. 2009. V. 15. № 5. P. 1091.

53 Zimmermann K.A., LeBlanc J.M., Sheets K.T., Fox R.W., Gatenholm P. // *Mater. Sci. Eng. C*. 2011. V. 31. № 1. P. 43.

54 Saska S., Barud H.S., Gaspar A.M.M., Marchetto R., Ribeiro S.J.L., Messaddeq Y. // *Int. J. Biomater.* 2011. V. 2011. Article ID 175362.

55 Jiang L., Li Y., Wang X., Zhang L., Wen J., Gong M. // *Carbohydr. Polym.* 2008. V. 74. № 3. P. 680.

56 Jiang L., Li Y., Chengdong X. // *J. Biomed. Sci.* 2009. V. 16. P.65.

57 Fillion T.M., Kutikov A., Song J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. № 17. P. 5067.

58 Zaborowska M., Bodin A., Backdahl H., Popp J., Goldstein A., Gatenholm P. // *Acta Biomater.* 2010. V. 6. № 7. P. 2540.

- 59 Backdahl H., Esguerra M., Delbro D., Risberg B., Gatenholm P. // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2008. V. 2. № 6. P. 320.
- 60 Brandt H., Muller F.A., Greil P. // *Cellulose.* 2008. V. 15. № 2. P. 275.
- 61 Svensson A., Nicklasson E., Harrah T., Panilaitis B., Kaplan D.L., Brittberg M., Gatenholm P. // *Biomaterials.* 2005. V. 26. № 4. P. 419.
- 62 Frank A. Muller F.A., Muller L., Hofmann I., Greil P., Wenzel M.M., Staudenmaier R. // *Biomaterials.* 2006. V. 27. № 21. P. 3955.
- 63 Bodin A., Concaro S., Brittberg M., Gatenholm P. // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007. V. 1. № 1. P. 406.
- 64 Eur. Pat. 0396344. 1990.
- 65 Klemm D., Udhardt U., Marsch S., Schumann D. Pat. 2003/0013163 USA. 2003.
- 66 Backdahl H., Risberg B., Gatenholm P. // *Mater. Sci. Eng. C.* 2011. V. 31. № 1. P. 14.
- 67 Klemm D., Schumann D., Udhardt U., Marsch S. // *Progr. Polym. Sci.* 2001. V. 26. № 9. P. 1561.
- 68 Wippermann J., Schumann D., Klemm D., Kosmehl H., Salehi-Gelani S., Wahlers T. // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2009. V. 37. № 5. P. 592.
- 69 Charpentier P.A., Maguire A., Wan W. // *Appl. Surf. Sci.* 2006. V. 252. № 18. P. 6360.
- 70 Cozzolino CA, Nilsson F, Iotti M, Sacchi B, Piga A, Farris S. Exploiting the nano-sized features of microfibrillated cellulose (MFC) for the development of controlled-release packaging. *Colloid Surface B* 2013;110:208–16.
- 71 Xiang C, Taylor AG, Hinstroza JP, Frey MW. Controlled release of nonionic compounds from poly (lactic acid)/cellulose nanocrystal nanocomposite fibers. *J Appl Polym Sci* 2013;127:79–86.
- 72 Kolakovic R, Peltonen L, Laukkanen A, Hellman M, Laaksonen P, Linder MB, et al. Evaluation of drug interactions with nanofibrillar cellulose. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85:1238–44.
- 73 Mihranyan A, Andersson SB, Ek R. Sorption of nicotine to cellulose powders. *Eur J Pharm Sci* 2004;22:279–86.
- 74 Suwanton O., Opanasopit P., Ruktanonchai U., Supaphol P. // *Polymer.* 2007. V. 48. № 26. P. 7546.
- 75 Taepaiboon P., Rungsardthong U., Supaphol P. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007. V. 67. № 2. P. 387.
- 76 Suwanton O., Opanasopit P., Ruktanonchai U., Supaphol P. // *Polymer.* 2007. V. 48. P. 7546.
- 77 Trovatti E., Silva N.H.C.S., Duarte I.F., Rosado C.F., Almeida I.F., Costa P., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Pascoal Neto C. // *Biomacromolecules.* 2011. V. 12. №11. P. 4162.
- 78 Gong K., Rehman I.U., Darr J.A. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008. V. 48. № 4. P. 1112.

79 Hussain M.A. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2008.V. 46. № 2. P. 747.

80 Dong H., Xu Q., Li Y., Mo S., Cai S., Liu L. // Colloids Surf. B. 2008. V. 66. № 1. P. 26.

81 Bajpai A.K., Mishra A. // Polym. Int. 2005. V. 54. №10. P. 1347.

82 Angadi S.C., Manjeshwar L.S., Aminabhavi T.M. // Int. J. Biol. Macromol. 2010. V. 47. № 2. P. 171.

83 Sullad A.G., Manjeshwar L.S., Aminabhavi T.M. // J. Appl. Polym. Sci. 2010. V. 116. № 2. P. 1226.

84 Yerri Swamy B., Venkata Prasad C., Reedy C.L.N., Mallikarjuna B., Chowdoji Rao K., Subha M.C.S. //Cellulose. 2011. V. 18. № 2. P. 349.

85 Rokhade A.P., Agnihotri S.A., Patil S.A., Mallikarjuna N.N., Kulkarni P.V., Aminabhavi T.M. //Carbohydr. Polym. 2006. V. 65. № 3. P. 243.

86 Bajpai A.K., Mishra A. // J. Mater. Sci. Mater. Med.2008. V. 19. № 5. P. 2121.

87 Sullad A.G., Manjeshwar L.S., Aminabhavi T.M. //J. Appl. Polym. Sci. 2010. V. 117. № 3. P. 1361.

88 Fernandes SCM, Sadocco P, Aonso-Varona A, Palomares T, Eceiza A, Silvestre AJD, et al. Bioinspired Antimicrobial and Biocompatible Bacterial Cellulose Membranes Obtained by Surface Functionalization with Aminoalkyl Groups. *ACS Appl Mater Inter* 2013;5:3290–7.

89 Czaja WK, Young DJ, Kawecki M, Brown RM. The future prospects of microbial cellulose in biomedical applications. *Biomacromolecules* 2007;8:1–12.

90 Alexandrescu L, Syverud K, Gatti A, Chinga-Carrasco G. Cytotoxicity tests of cellulose nanofibril-based structures. *Cellulose* 2013;20:1765–75.

91 Kollar P, Závalová V, Hošek J, Havelka P, Sopuch T, Karpíšek M, et al. Cytotoxicity and effects on inflammatory response of modified types of cellulose in macrophage-like THP-1 cells. *Int Immunopharmacol* 2011;11:997–1001.

92 Sun XB, Zhang LF, Cao ZB, Deng Y, Liu L, Fong H, et al. Electrospun Composite Nanofiber Fabrics Containing Uniformly Dispersed Antimicrobial Agents As an Innovative Type of Polymeric Materials with Superior Antimicrobial Efficacy. *ACS Appl Mater Inter* 2010;2:952–6.

93 Xiong R, Lu CH, Zhang W, Zhou ZH, Zhang XX. Facile synthesis of tunable silver nanostructures for antibacterial application using cellulose nanocrystals. *Carbohydr Polym* 2013;95:214–9.

94 Roemhild K, Wiegand C, Hipler UC, Heinze T. Novel Bioactive Amino Functionalized Cellulose Nanofibers. *Macromol Rapid Comm* 2013;34:1767–71.