

## ГИБРИДНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ И ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТ

*Н.В. Даниленко, К.С. Станкевич, С.И. Горенинский*

Научные руководители: д. х. н., профессор В.Д. Филимонов; к. ф.-м. н, доцент С.И. Твердохлебов  
Национальный исследовательский Томский политехнический университет  
E-mail: nvd1@tpu.ru

Свойства поверхности биоматериала играют ключевую роль при взаимодействии тела и имплантата [1]. Топография, химические свойства поверхности, наличие сайтов связывания, а также пористость являются одними из наиболее важных параметров, которые могут влиять на клеточный ответ [2–5]. Для того чтобы управлять клеточной адгезией, ростом и дифференцировкой было разработано множество методов модифицирования поверхности биоматериала [1, 6]. Большинство таких стратегий направлено на модифицирование поверхности биоразлагаемых полимерных материалов. В последние десятилетия эти биоматериалы были признаны самыми перспективными материалами для регенеративной медицины и тканевой инженерии [7–9].

Поли (молочная кислота) (ПМК) является биоразлагаемым полимером, который повсеместно используется для производства рассасывающихся швов, клипс, пластин, винтов и в качестве устройств доставки лекарств и покрытий для имплантатов, вследствие его биосовместимости и удобства при производстве медицинских материалов [10]. Однако ПМК имеет несколько недостатков, таких как гидрофобность, снижающая эффективность взаимодействия поверхности материала с клетками, небольшое количество реакционноспособных групп/сигнальных групп, обеспечивающих клеточное распознавание, на поверхности материала и затрудняющих химическую модификацию [11].

Методом, который позволяет обеспечить желаемые физико-химические и биологические свойства для биоматериалов на основе ПМК является присоединение биологически активных соединений на их поверхность с помощью вставки сшивающего агента между ПМК и целевым модифицирующим агентом. Сшивающий реагент должен обладать реакционноспособными группами, такими как: карбоксильные, гидроксильные или амино- группы, или их сочетание.

Поли (акриловая) кислота (ПАК) имеет одну карбоксильную группу на мономер, является биологически совместимым и гидрофильным полимером, таким образом, она имеет хороший потенциал для использования в качестве кросс-линкера [12]. ПАК является полианионом и ранее было установлено, что анионные поверхности демонстрируют меньшую цитотоксичность по сравнению с такими же катионными [3]. Мукоадгезивные свойства и способность к комплексообразованию также делает ПАК хорошим материалом для применения при заживлении ран и доставки целевого биологически активного соединения [13, 14].

Таким образом, актуальной задачей является разработка метода нанесения ПАК на ПМК.

Были получены гибридные биоматериалы на основе ПМК-ПАК методом нековалентного нанесения ПАК на поверхность биоматериала на основе ПМК без разрушающей обработки или использования присоединяющих реагентов с использованием метода «хороший/плохой» растворитель. Описанная методика позволяет получать материалы с различной поверхностной морфологией и улучшенной смачиваемостью (57, 62 и 66°). Полученные биоматериалы ПМК-ПАК могут быть дополнительно модифицированы флуоресцентными аминами 2-(5-аминобензо[d]оксазол-2-ил) фенолом и N-(2-(2-гидроксифенил)бензо[d]оксазол-5-ил) ацетамидом, что позволяет оценить емкость полученного слоя ПАК. Емкость созданного ПАК слоя изменяется от 1,5 до 0,1 мкмоль/см<sup>2</sup>. Использование флуоресцентных аминов для количественного определения активных функциональных групп на поверхности композитных материалов является более доступным альтернативным методом XPS. На примере нанесения на поверхность полученных материалов BSA показана возможность нанесения белка (порядка 0,18 нмоль/см<sup>2</sup>) на поверхность для модулирования необходимого иммунного ответа. Исследование биосовместимости композитных материалов на первичных человеческих макрофагах показало, что полученные композитные материалы не цитотоксичны и не обладают провоспалительными свойствами.

Таким образом, нами был разработан метод, позволяющий закрепить слой ПАК на ПМК без разрушающей обработки и использования дополнительных реагентов. Полученные материалы обладают улучшенными физико-химическими и биологическими свойствами и могут служить в качестве субстрата для закрепления биологически активных соединений различной природы.

### Список литературы

1. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J. et al. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles // *Materials Today*. – 2015. – Vol. 18. – P. 313–325.
2. Dalby M. J., Riehle M.O., Johnstone H. et al. In Vitro reaction of endothelial cells to polymer demixed nanotopography // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23(14). – P. 2945–2954.
3. Wang Y.-X., Robertson J.L., Spillman W.B. et al. Effects of the chemical structure and the surface properties of polymeric biomaterials on their biocompatibility // *Pharm. Res.* – 2004. – Vol. 21(8). – P. 1362–1373.
4. Hersel U., Dahmen C., Kessler H. Modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24(24). – P. 4385–4415.

5. Karageorgiou V., Kaplan D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26(27). – P. 5474–5491.
6. Saha K., Pollock J.F., Schaffer D.V. et al. Designing synthetic materials to control stem cell phenotype // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2007. – Vol. 11 (4). – P.381–387.
7. Middleton J.C., Tipton A.J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21(23). – P. 2335–2346.
8. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials // *Prog. Polym. Sci.* – 2007. – Vol. 32(8–9). – P. 762–798.
9. Temenoff J.S., Mikos A.G. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21(23). – P. 2405–2412.
10. Davachi S.M., Kaffashi B. Polylactic acid in medicine // *Polym. Plast. Technol. Eng.* – 2015. – Vol. 54(9). – P. 944–967.
11. Rasal R.M., Janorkar A.V., Hirt D.E. Poly(lactic acid) modifications // *Prog. Polym. Sci.* – 2010. – Vol. 35(3). – P.338–356.
12. Steffens G.C.M., Nothdurft L., Buse G. et al. High density binding of proteins and peptides to poly(d,l-lactide) grafted with polyacrylic acid // *Biomaterials*. – 2002. – Vol. 23(16). – P.3523–3531.
13. Muller C., Leithner K., Hauptstein S. et al. Preparation and characterization of mucus-penetrating papain/poly(acrylic acid) nanoparticles for oral drug delivery applications // *J. Nanoparticle Res.* – 2012. – Vol. 15(1). – P. 1–13.
14. Johnson R.M., Fraser C.L. Metalloinitiation routes to biocompatible poly(lactic acid) and poly(acrylic acid) stars with luminescent ruthenium tris(bipyridine) cores // *Biomacromolecules*. – 2004. – Vol. 5(2). – P.580–588.