

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО МОДИФИЦИРОВАНИЯ НА ПОВЕРХНОСТНЫЕ СВОЙСТВА СКАФФОЛДОВ ПОЛИЛАКТИДА ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А.А. БРЮЗГИНА¹, О.А. ЛАПУТЬ¹, Г.А. ВОРОНОВА^{1,2}

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет

E-mail: bryuzgina2016@mail.ru

Введение. Полимерные раневые покрытия на основе волокнистых скаффолдов, имитирующие внеклеточный матрикс, являются подходящими биоматериалами для разработки систем адресной доставки лекарственных средств (ЛС) и биологически активных соединений. Волокнистая структура скаффолдов обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛС, снижая воспаление и предотвращая инфекции [1]. Полилактид (ПЛ) – перспективный материал для таких изделий благодаря биосовместимости и биоразлагаемости, однако его гидрофобность ухудшает интеграцию с тканями. Для решения этой проблемы используется низкотемпературная плазменная обработка, создающая гидрофильные функциональные группы, что улучшает взаимодействие с клетками [2]. Также применяют комбинированные методы модифицирования поверхности, включающие плазменную обработку с дальнейшим прививанием биоактивных веществ. Для ускорения регенерации в скаффолды можно включить алкалоид зонгорин, стимулирующий дифференцировку клеток [3]. Целью работы было исследование физико-химических свойств новых волокнистых материалов на основе ПЛ, модифицированных азотной плазмой дугового разряда с дальнейшей иммобилизацией алкалоида зонгорина.

Методы исследования. Экспериментальные образцы на основе ПЛ ($M_w = 150$ тыс. г/моль) изготавливали методом электроспиннинга (НИ ТГУ, г. Томск), распыляя раствор ПЛ в дихлорметане на цилиндрический коллектор. Основные параметры процесса: формирующее напряжение – $20 \div 27$ кВ, скорость подачи раствора – $1,0 \div 8,0$ мл/ч, концентрация раствора – $3 \div 5$ %, расстояние между электродами – $130 \div 150$ мм. Полученные скаффолды модифицировали плазмой азота с использованием плазмогенератора «ПИНК» в течение 5 минут (ИСЭ СО РАН, г. Томск) [4]. Фракцию алкалоида зонгорина получали из травы аконита байкальского и живокости высокой (ИрИХ СО РАН, г. Иркутск). Адсорбцию зонгорина в состав плазменно-модифицированных скаффолдов ПЛ проводили путем погружения образцов в 15 мл раствора зонгорина с концентрацией 0,25 мг/кг. После пропитки образцы промывали дистиллированной водой и оставляли сушиться на 24 часа. Краевые углы смачивания (КУС) воды и глицерина измеряли методом лежащей капли с использованием прибора Kruss Easy Drop (DSA25) (НИ ТГУ, г. Томск) с последующим расчетом поверхностной энергии (ПЭ) с использованием модели Оуэнса-Вендта-Рабеля-Каелбле [5]. Оценку биodeградации скаффолдов ПЛ в условиях *in vitro* проводили путем погружения образцов ПЛ размера 10×10 мм в пробирки с 30 мл раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) с pH 6,86. Через каждые 24 ч деградировавшие образцы промывали дистиллированной водой, сушили в сушильном шкафу при температуре 37°C и взвешивали.

Обсуждение результатов. Экспериментальные значения КУС для образцов ПЛ представлены на рисунке 1 а. В исходной форме ПЛ обладает гидрофобной поверхностью и низким значением общей ПЭ (5,1 мН/м), ограничивая их применимость для прививания биологически активных соединений. После модификации поверхности скаффолдов ПЛ плазмой N_2 значения КУС снизились с $121,2^\circ$ и $122,7^\circ$ до $110,7^\circ$ и $113,6^\circ$ при контакте с водой и глицерином, соответственно из-за образования гидрофильных функциональных групп, следовательно, полученные плазменно-модифицированные скаффолды являются подходящими для химической иммобилизации алкалоида зонгорина на их поверхность. После иммобилизации зонгорина на поверхность смачиваемость улучшилась: значения КУС

уменьшились до $101,4^\circ$ и $105,4^\circ$ при контакте с водой и глицерином, а модифицированная поверхность ПЛ имела максимальное значение свободной ПЭ (114,1 мН/м) с преобладанием полярной компоненты (рисунок 1, б).

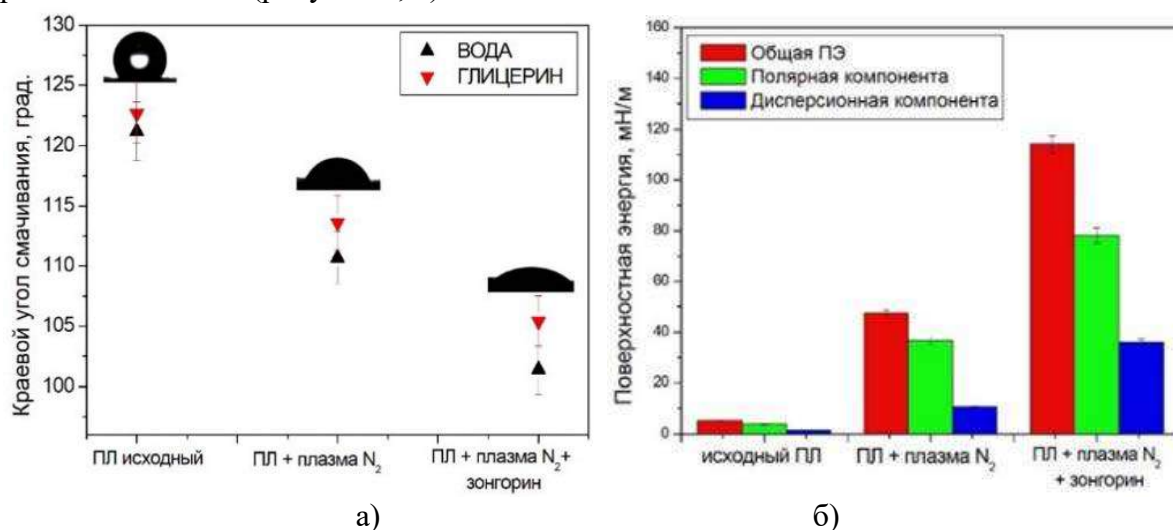


Рисунок 1. Характеристики смачиваемости модифицированных образцов ПЛ:
а) КУС; б) ПЭ после комбинированного модифицирования

Исследования биodeградации показали, что растворение образцов ПЛ в течение 5 недель не привело к видимым изменениям физических свойств материалов и к изменению их массы (рисунок 2). Изменение массы образцов можно оценить неоднозначно: в течение первых двух недель образцы с одинаковой скоростью теряли в весе (на 0,2 %). Далее деградация, образца с иммобилизованным на поверхности зонгорином начала протекать быстрее и к концу пятой недели масса уменьшилась на 0,017 г, что составило 0,5 % от массы исходного образца. Из этого можно сделать вывод, что зонгорин в данном случае действует как химический модификатор, ускоряющий разложение образца.

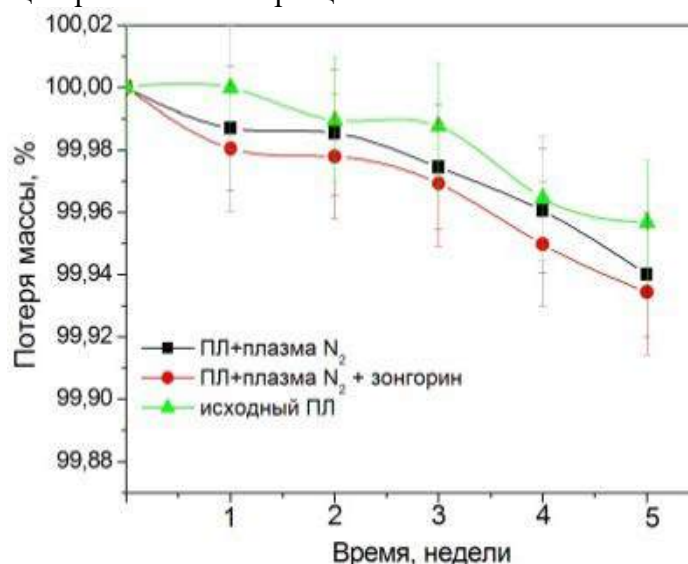


Рисунок 2. Биodeградация *in vitro* скаффолдов ПЛ

Кислотно-щелочное равновесие имеет важное значение для жизнедеятельности организма, сдвиг которого может провоцировать клеточную гибель. К концу наблюдения во всех случаях не отмечалось изменение цвета исходного раствора, значения pH оставались на уровне контроля (таблица 1).

Таблица 1 – Состояние растворов скаффолдов ПЛ в динамике 5-недельной деградации в условиях *in vitro*

Показатель	Группа	Сроки исследования, недели				
		1	2	3	4	5
рН растворов, ед.	Контроль среды (ФСБ)	6,86±0,14				
	ПЛ исходный	6,90±0,14	6,92±0,14	6,98±0,14	7,11±0,14	7,31±0,15
	ПЛ + плазма N ₂	6,88±0,14	6,95±0,14	7,15±0,14	7,04±0,14	7,23±0,14
	ПЛ + плазма N ₂ + зонгорин	6,85±0,14	6,83±0,14	6,97±0,14	7,02±0,14	7,00±0,14

Заключение. В ходе данной работы были получены плазменно-модифицированные биоматериалы на основе полилактида и зонгорина, а также исследованы их физико-химические свойства. Значения КУС для модифицированной поверхности образцов ПЛ снизились при контакте с водой и глицерином, а поверхность образца с иммобилизованным зонгоринном обладала максимальной ПЭ (114,1 мН/м). Установлено, что зонгорин ускоряет разложение образца *in vitro*: за пять недель масса образца снизилась на 0,017 г, что составило 0,5 % от исходной массы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FSWM-2020-0037).

Список литературы

1. Ishaq H., Dincer, I., Crawford C. A review on hydrogen production and utilization: Challenges and opportunities. // International Journal of Hydrogen Energy. – 2022. – V. 47. – №. 62. – P. 26238–26264.
2. Laput O.A., Vasenina I.V., Korzhova A.G., Bryuzgina A.A., Khomutova U.V., et al. Effect of Nitrogen Arc Discharge Plasma Treatment on Physicochemical Properties and Biocompatibility of PLA-Based Scaffolds // Polymers. – 2023. – V. 15. – P. 3381.
3. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Udut E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Agafonov V.I., Chaikovskiy A.V., Minakova M.Yu., Povet'eva T.N., Suslov N.I., Krapivin A.V., Nesterova Yu.V., Semenov A.A., Reikchart D.V., Dygai A.M. Mechanisms of Hemostimulating effect of Aconitum baicalense diterpene alkaloids // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2013. – V. 155. – № 3. – P. 350–353.
4. Devyatkov V.N.; Ivanov Yu. F. Equipment and processes of vacuum electron-ion plasma surface engineering. Vacuum. – 2017. – V. 143. – P. 464–472.
5. Bico J.; Thiele U.; Quere D. Wetting of textured surfaces // Colloids Surf. A. – 2002. – V. 206. – P. 41–46.