

На правах рукописи



Горенинский Семен Игоревич
НОВЫЕ МЕТОДЫ ПОВЕРХНОСТНОГО И ОБЪЕМНОГО
МОДИФИЦИРОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ
БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИЭФИРОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
ПРИМЕНЕНИЙ

05.11.17 Приборы, системы и изделия
медицинского назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
технических наук

Томск — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ФГАОУ ВО НИ ТПУ).

Научный руководитель Филимонов Виктор Дмитриевич, д.х.н., профессор.

Официальные оппоненты:

Курзина Ирина Александровна, д.ф.-м.н, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», профессор кафедры физической и коллоидной химии.

Успенская Майя Валерьевна, д.х.н., профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», профессор факультета прикладной оптики, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится 30 марта 2021 года, в 15:00 на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.14, ФГАОУ ВО НИ ТПУ, г. Томск, пр. Ленина, 43а, аудитория 301.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» и на сайте: dis.tpu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ДС.ТПУ.14,

кандидат технических наук



Филиппова Екатерина Олеговна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Регенеративная и персонализированная медицина является трендом последние десятилетия. Данные направления медицинской науки предполагают восстановление поврежденных, или утраченных тканей человека, а также индивидуальное (а, значит, более эффективное) использование терапевтических препаратов и материалов. Использование современных методов и подходов регенеративной и персонализированной медицины позволяет не только увеличить эффективность лечения, но и преодолеть возможные физиологические и социальные проблемы, с которыми сталкивается пациент.

В большинстве случаев, регенеративная медицина предполагает использование имплантируемых изделий, разработка новых материалов для которых активно ведется. В частности, широкое распространение получили волокнистые скаффолды, изготовленные из биоразлагаемых полимеров и композиционных материалов на их основе. Подобные структуры позволяют создать условия, необходимые для роста и распространения клеток восстанавливаемой ткани. Биоразлагаемые полимеры (такие, как поли(молочная кислота) и поли(ϵ -капролактон)) обладают высокой биосовместимостью, а также способны замещаться в организме человека собственными здоровыми тканями, что устраняет необходимость повторных операций по удалению имплантируемого изделия. Метод электроспиннинга (электроформования) является одним из наиболее распространенных подходов для получения волокнистых полимерных скаффолдов. Основным его преимуществом является возможность изменения свойств получаемых материалов посредством варьирования параметров формования (подаваемого напряжения, скорости подачи прядильного раствора, типа коллектора). Скаффолды, полученные методом электроформования, обладают высокой пористостью, что делает их отличным материалом, симулирующим внеклеточный матрикс (ВКМ).

Несмотря на перспективность и широкие возможности применения скаффолдов на основе биоразлагаемых полимеров, часто данные материалы не

обладают свойствами, необходимыми для конкретного применения (механическими характеристиками, гидрофильностью, биологической активностью, и так далее). С целью придания биоразлагаемым полимерам необходимых свойств используют ряд физических и химических методов модифицирования. Однако при этом остаются важные проблемы, не имеющие на данный момент общих решений.

В частности, многие органические и неорганические соединения (например, иод) несовместимы с биоразлагаемыми полимерами, что приводит к ухудшению механических свойств композитных материалов, наполненных такими модификаторами. В таких случаях, решением проблемы могут выступить методы, позволяющие закрепить молекулы модификатора только в поверхностных слоях полимера, не затрагивая основной объем изделия и не ухудшая его механических характеристик. Еще одним часто встречающимся затруднением в разработке и получении наполненных полимерных композитов является отсутствие общего растворителя полимера и модификатора. Например, аминокислоты обычно нерастворимы в растворителях, способных растворять поли(молочную кислоту) или поли(ϵ -капролактон). По этой причине, композиты указанных биоразлагаемых полимеров и аминокислот встречаются редко и их свойства малоизучены. Отсюда актуальной проблемой является поиск общих растворителей полимеров и модификаторов.

В связи с обозначенными вопросами в области разработки и получения биоразлагаемых композитных материалов, данное исследование направлено на разработку новых методов как поверхностного, так и объемного модифицирования поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона) для получения новых композитных биоразлагаемых материалов.

Актуальность выбранного направления подтверждается выполнением исследований, представленных в настоящей работе, при финансовой поддержке Федеральной Целевой Программы «Разработка композитных имплантатов для реконструктивно-восстановительной хирургии черепно-лицевой области у больных травматологического и онкологического профиля», тема № 0.1388.2014 и

проектов РФФИ № 16-33-00528 мол_а «Разработка фундаментальных подходов к созданию биоразлагаемых материалов, способных влиять на клетки иммунитета человека» и № 19-43-703020 р_мол_а «Композитные биоразлагаемые материалы для контролируемой доставки цитостатических препаратов на основе поли(ε-капролактона) и поливинилпирролидона». Научная работа соискателя поддержана стипендией Правительства РФ в 2019 и 2020 годах.

Цель исследования состоит в разработке новых и альтернативных методов поверхностного и объемного модифицирования материалов на основе биоразлагаемых полиэфиров.

Для достижения поставленной цели, необходимо решить следующие задачи:

- Разработка способа поверхностного модифицирования изделий из поли(молочной кислоты) и поли(ε-капролактона), включающего обработку поверхности полимера смесью «хороший/плохой растворитель», сорбцию модифицирующего агента в поверхностном слое изделия и стадию сушки. Иммунизация на поверхности изделий из поли(молочной кислоты) и поли(ε-капролактона) иода и желатина с использованием предложенного способа. Исследование физико-химических, механических и биологических свойств полученных материалов.
- Поиск общего растворителя для поли(ε-капролактона) и L-аргинина. Разработка и получение материалов на основе данных компонентов. Исследование физико-химических, механических и биологических свойств полученных материалов.
- Поиск общего растворителя для поли(ε-капролактона) и поливинилпирролидона. Разработка и получение материалов на основе данных компонентов. Исследование физико-химических, механических и биологических свойств полученных материалов.
- Определение возможных областей применения полученных материалов в медицине.

Научная новизна. В работе впервые:

1. Предложен и осуществлен метод поверхностного модифицирования изделий, на основе поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона), основанный на предварительной обработке смесью «хороший/плохой растворитель» и позволяющий впервые иммобилизовать иод и желатин на поверхности пленок и скаффолдов.
2. 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (ГФИП) предложен в качестве общего растворителя поли(ϵ -капролактона) и L-аргинина, позволяющего впервые получить волокнистые скаффолды на основе поли(ϵ -капролактона) с добавлением L-аргинина.
3. Предложен новый метод получения скаффолдов на основе поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона с применением ГФИП в качестве общего растворителя.

Практическая значимость работы. Материалы, разработанные в рамках данной работы, имеют широкий диапазон применений в медицине:

- Скаффолды и пленки из поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона) с иодом, закрепленным на поверхности волокон, обладают бактериостатической и антибактериальной активностью, что делает их перспективными материалами для перевязки, хирургических нитей и фильтров.
- Скаффолды из поли(молочной кислоты) с иммобилизованным желатином, обеспечивают улучшенную биосовместимость. Полученные материалы могут быть использованы в регенеративной медицине хрящевой ткани и тканей кровеносных сосудов (на основании Акта об использовании результатов диссертационной работы в ФБГУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России от 09.10.2020, Акта внедрения в научную деятельность ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 16.10.2020).
- Скаффолды на основе поли(ϵ -капролактона), содержащие L-аргинин, являющийся естественным источником оксида азота (II), перспективны в

разработке сосудистых графтов (на основании Акта внедрения в научную деятельность ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 16.10.2020).

- Скаффолды на основе поли(ε-капролактона) и поливинилпирролидона могут быть использованы в качестве систем целевой доставки широкого ряда биологически активных веществ с контролируемым выходом.

Научные положения, выносимые на защиту:

- Метод «хороший/плохой растворитель», позволяющий закрепить модифицирующий агент в поверхностных слоях изделий из поли(молочной кислоты) и поли(ε-капролактона). С применением предложенного метода, впервые получены материалы, содержащие иод, обладающие антибактериальной и бактериостатической активностью. На примере желатина, показана возможность иммобилизации белковых молекул для увеличения биосовместимости.
- Метод получения композитных материалов на основе поли(ε-капролактона) и L-аргинина, предусматривающий использование ГФИП в качестве общего растворителя. Концентрация L-аргинина в композитном материале, обеспечивающая наилучшую биосовместимость, в диапазоне 0,5-1 масс. %
- Метод получения волокнистых скаффолдов на основе поли(ε-капролактона) и поливинилпирролидона с использованием ГФИП в качестве общего растворителя. Добавление поливинилпирролидона в прядильный раствор привело к улучшению смачиваемости полученных материалов и росту их прочности.

Достоверность результатов, представленных в работе, подтверждается их согласованностью, использованием комплекса современных методов исследования и статистической обработки, а также сопоставления полученных результатов с имеющимися литературными источниками.

Апробация работы. Основные результаты докладывались и обсуждались на следующих конференциях: «Высокие технологии в современной науке и технике»

(Россия, г. Томск, 2016, 2017), «Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии» (МСДТ2017) (Россия, г. Томск, 2017), 5th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials (Португалия, г. Лиссабон, 2017). Основные результаты диссертационной работы внедрены в научный и учебный процесс ведущих медицинских центров России (на основании Акта об использовании результатов диссертационной работы в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России от 09.10.2020, Акта внедрения в научную деятельность ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 16.10.2020, Акта внедрения в учебную деятельность ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России).

Публикации. Результаты работы представлены в 4 научных публикациях, входящих в базы данных Scopus и Web of Science, из которых 2 – в журналах Q1 и Q2, 1 патент Российской Федерации.

Личный вклад автора состоит в анализе и поиске литературных данных по теме, постановке целей и задач исследования, проведении и планировании экспериментов, анализе и статистической обработке полученных данных, подготовке публикаций по теме работы.

Структура и объём научно-квалификационной работы.

Диссертация состоит из введения и четырех глав, заключения и основных выводов, изложенных на 102 страницах машинописного текста, включая 31 рисунок, 15 таблиц и список использованной литературы, включающий 106 наименований, и 5 приложений.

Во введении обоснована актуальность темы исследования и показана степень ее проработанности, определена цель работы и задачи, направленные на ее достижение, сформулирована новизна исследования и продемонстрирована его практическая значимость. Перечислены методы исследования, использованные в рамках работы, сформулированы выносимые на защиту положения, приведены сведения об апробации работы и публикациях автора.

В первой главе (литературный обзор) описаны методы получения и основные области применения изделий из биоразлагаемых полимеров в медицине,

приведены основные характеристики поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона), а также описаны методы формирования скаффолдов на основе биоразлагаемых полимеров.

Во второй главе (экспериментальная часть) представлены характеристики исходных материалов, описаны методы получения скаффолдов и их исследования. В исследовании использовались следующие полимеры: поли(ϵ -капролактон) (PCL, Mn 80000, Sigma), поли(молочная кислота) (PL 18, PL 38, PL 65, Corbion), желатин (Type B, Sigma), поливинилпирролидон (K-12, Sigma);

Формование волокнистых скаффолдов проводили на установке NANON-01 (Месс, Япония).

Полученные материалы исследовали методами сканирующей электронной микроскопии (JCM-6000Plus, Jeol, Япония), рентгеновской дифрактометрии (ДРОН-3Н, Россия), ИК-спектроскопии (Cary 630, Agilent, США), дифференциальной калориметрии (DSC 204F1 Phoenix, NETZSCH, Germany), оптической гониометрии (EasyDrop, Kruss, Германия) и УФ-спектрофотометрии (Specord 250 plus, Analytik Jena AG, Германия).

Антибактериальные свойства материалов, модифицированных иодом, были исследованы на бактериях E. Coli штамма B-6954.

Клеточную адгезию на поверхности полученных материалов исследовали на мультипотентных мезенхимальных стволовых клетках и клетках линии HeLa.

В третьей главе описано получение материалов, содержащих иод и желатин на поверхности волокон, с использованием предварительной обработки смесью хорошего и плохого растворителей (Рисунок 1). Предложенный метод можно разделить на несколько стадий. Первая стадия заключается в обработке поверхности полимерного изделия смесью органических растворителей. Данный этап приводит к формированию на поверхности изделия набухшего, частично растворенного слоя полимера, способного захватывать биологически активные соединения из внешней среды. Второй этап модифицирования процесса предусматривает помещение обработанного изделия в среду, содержащую модифицирующий агент. На примере иода, показана возможность сорбции

модифицирующего агента в поверхностных слоях полимера как из газовой фазы (паров), так и из жидкой среды (растворов). При удалении растворителей из поверхностных слоев полимерного изделия, модифицирующий агент остается в них закреплен.

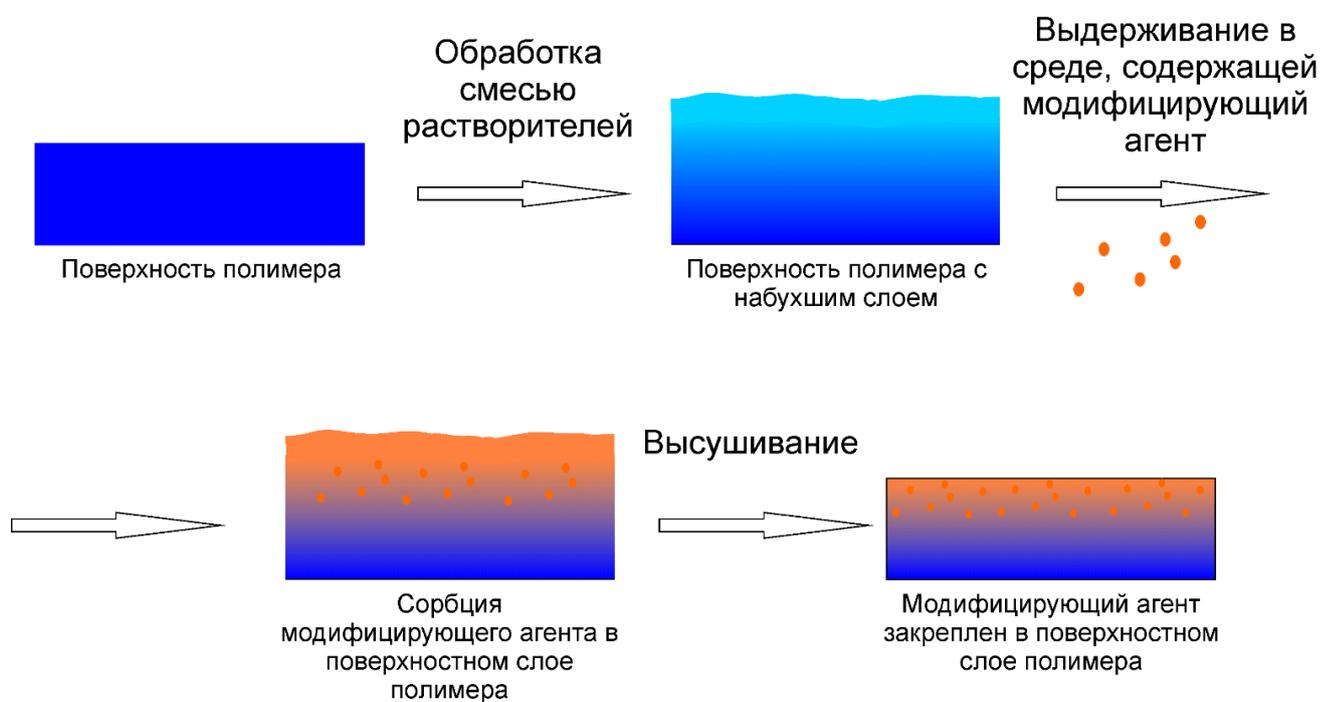


Рисунок 1 - Принцип метода «хороший/плохой растворитель»

Изучено влияние модифицирования на морфологию и механические свойства материалов, а также изучены их биологические свойства: антибактериальные свойства материалов, содержащих иод, и биосовместимость материалов, содержащих желатин на поверхности волокон.

Для модифицирования пленок из высокомолекулярной поли(молочной кислоты), проведено сравнение смесей «хороший/плохой растворитель» двух составов: толуол/этанол (3/7, об.) и трихлорметан/этилацетат (1/9, об.) с точки зрения количества нанесенного модифицирующего агента (иода) из паров и растворов (Рисунки 2, 3).

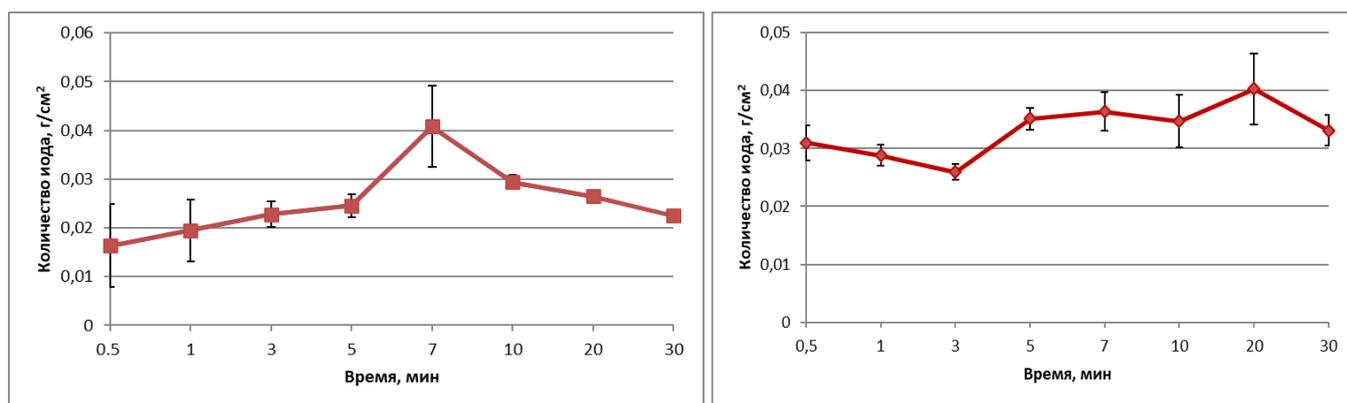


Рисунок 2 - Количество иода, нанесенное на поверхность пленок из поли(молочной кислоты) из паров с использованием смесей: (а) толуол/этанол (3/7, об.) и (б) трихлорметан/этилацетат (1/9, об.)

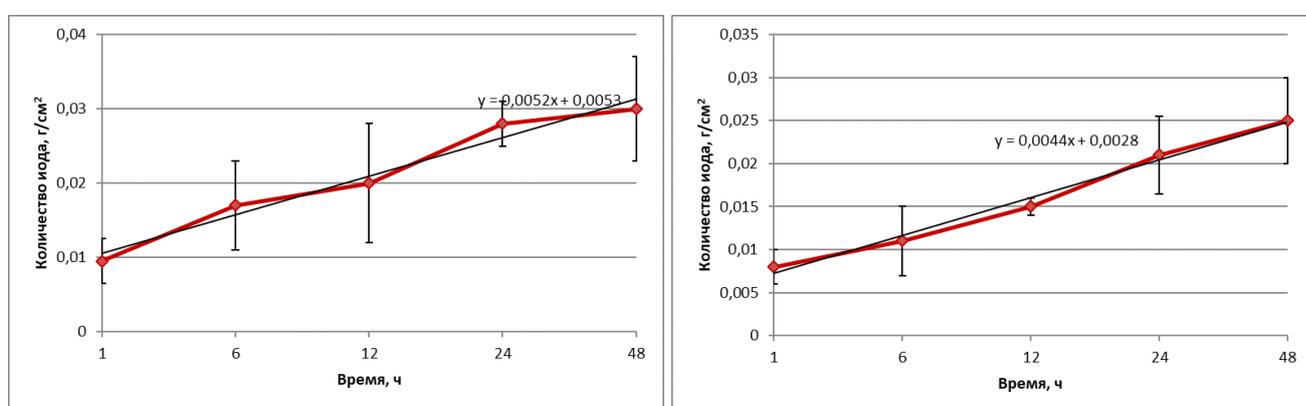


Рисунок 3 - Количество иода, нанесенное на поверхность пленок из поли(молочной кислоты) из насыщенного водно-спиртового раствора (1/1, об.) с использованием смесей: (а) толуол/этанол (3/7, об.) и (б) трихлорметан/этилацетат (1/9, об.)

На основании скорости нанесения, для модифицирования пленок из поли(молочной кислоты) иодом выбрана система растворителей толуол/этанол (3/7, об.).

Подобрано соотношение толуола и этанола для поверхностного модифицирования скаффолдов из поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона), которое составило 1/9 по объему.

Благодаря предложенному методу модифицирования материалов на основе поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона), предусматривающего предварительную обработку смесью хорошего и плохого растворителей с

последующим выдерживанием обработанных изделий в насыщенных парах иода, впервые получены материалы на основе перечисленных полимеров, содержащие иод на поверхности волокон (Рисунок 4).

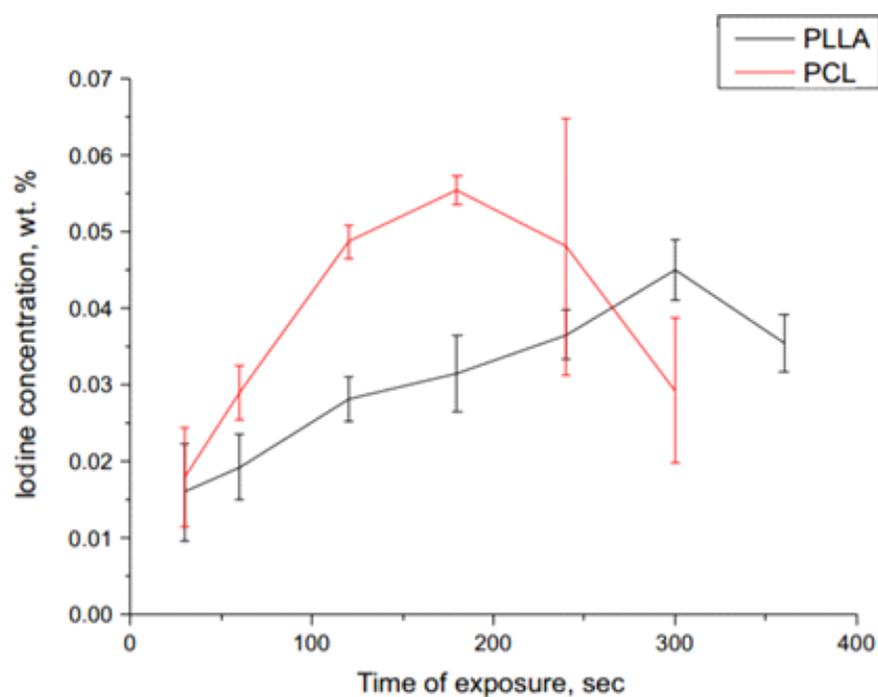


Рисунок 4 - Концентрация иода в скаффолдах из поли(молочной кислоты) (черный график) и поли(ϵ -капролактона) (красный график), иммобилизованного с применением предложенного метода

Показано, что нанесение иода предложенным методом не оказывает влияния на механические характеристики полимеров и морфологию изделия.

Нанесение иода позволило придать модифицированным материалам антибактериальную и бактериостатическую активность в отношении *E. coli*.

Также, метод модифицирования скаффолдов на основе поли(молочной кислоты) с предварительной обработкой смесью хорошего и плохого растворителей (толуола и этанола, 1/9 по объему), впервые использован для нековалентной иммобилизации желатина на поверхности волокон из поли(молочной кислоты).

Предложенный метод позволил сформировать на поверхности волокон равномерный слой, содержащий желатин, толщиной приблизительно 400 нм. Формирование желатинсодержащего покрытия привело к снижению пористости модифицированных материалов с $92 \pm 8 \%$ до $84 \pm 1 \%$ (Таблица 1).

Таблица 1 - Физико-химические характеристики материалов, модифицированных и немодифицированных желатином.

Время выдерживания в растворе желатина, мин	Средний диаметр волокон, мкм (n = 200)	Пористость, % (n = 5)	Максимальное удлинение, % (n = 5)	Прочность на разрыв, МПа (n = 5)
0	4,0 ± 0,2	92 ± 8	340 ± 10	0,8 ± 0,1
5	4,3 ± 0,5*	84 ± 1*	240 ± 40*	1,3 ± 0,4*
10	4,4 ± 0,3*	83 ± 2*	180 ± 22*	1,3 ± 0,2*
30	4,3 ± 0,3*	83 ± 1*	187 ± 36*	1,4 ± 0,3*
60	4,5 ± 0,4*	83 ± 1*	195 ± 46*	1,4 ± 0,3*

Оптимизация предложенного метода позволила сделать вывод о том, что максимальная концентрация желатина (0.07 ± 0.01 мг/см³ скаффолда) достигается уже за пять минут выдерживания образца, обработанного смесью растворителей, в растворе желатина.

Помимо улучшения гидрофильности модифицированных материалов (угол контакта с водой немодифицированного скаффолда 120°, модифицированного - 0°), нанесение желатина привело к упрочнению материала. В частности - максимальная нагрузка увеличилась на 60 %, тогда как максимальное удлинение - уменьшилось на 50 %.

Благодаря нанесению желатина на волокна скаффолдов предложенным методом, удалось улучшить биосовместимость скаффолдов, что доказано улучшенной адгезией мезенхимальных стволовых клеток (Таблица 2).

Таблица 2 - Количество адгезированных клеток и средняя площадь одной клетки на материалах, модифицированных и немодифицированных желатином.

Время иммобилизации желатина, мин	Количество адгезированных клеток на мм ² (n = 3)	Средняя площадь одной клетки, мкм ² (n = 3)
0	160 ± 7	228 ± 81
5	315 ± 23*	417 ± 163*
10	335 ± 23*	411 ± 162*
30	331 ± 24*	432 ± 184*
60	300 ± 10*	418 ± 170*

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольным образцом (тест Крускала-Уоллеса)

В четвертой главе описано получение композитных материалов на основе поли(ε-капролактона) и L-аргинина и поли(ε-капролактона) и поливинилпирролидона. Продемонстрирована зависимость свойств полученных композитных скаффолдов (морфологии, механических свойств, краевого угла смачивания водой, степени кристалличности и биосовместимости в отношении мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток и клеток HeLa) от соотношения компонентов композитного материала.

Благодаря подбору общего растворителя, методом электроспиннинга впервые получены волокнистые скаффолды на основе поли(ε-капролактона) и L-аргинина.

Показано, что концентрация L-аргинина в прядильном растворе в значительной степени влияет на морфологию полученных материалов. По результатам экспериментов по формованию скаффолдов в одном режиме, обнаружено, что рост концентрации L-аргинина в сухом веществе с 0 до 7 % масс. ведёт к снижению среднего диаметра волокон на 25% и изменению распределения диаметра волокон с бимодального к одномодальному (Рисунок 5).

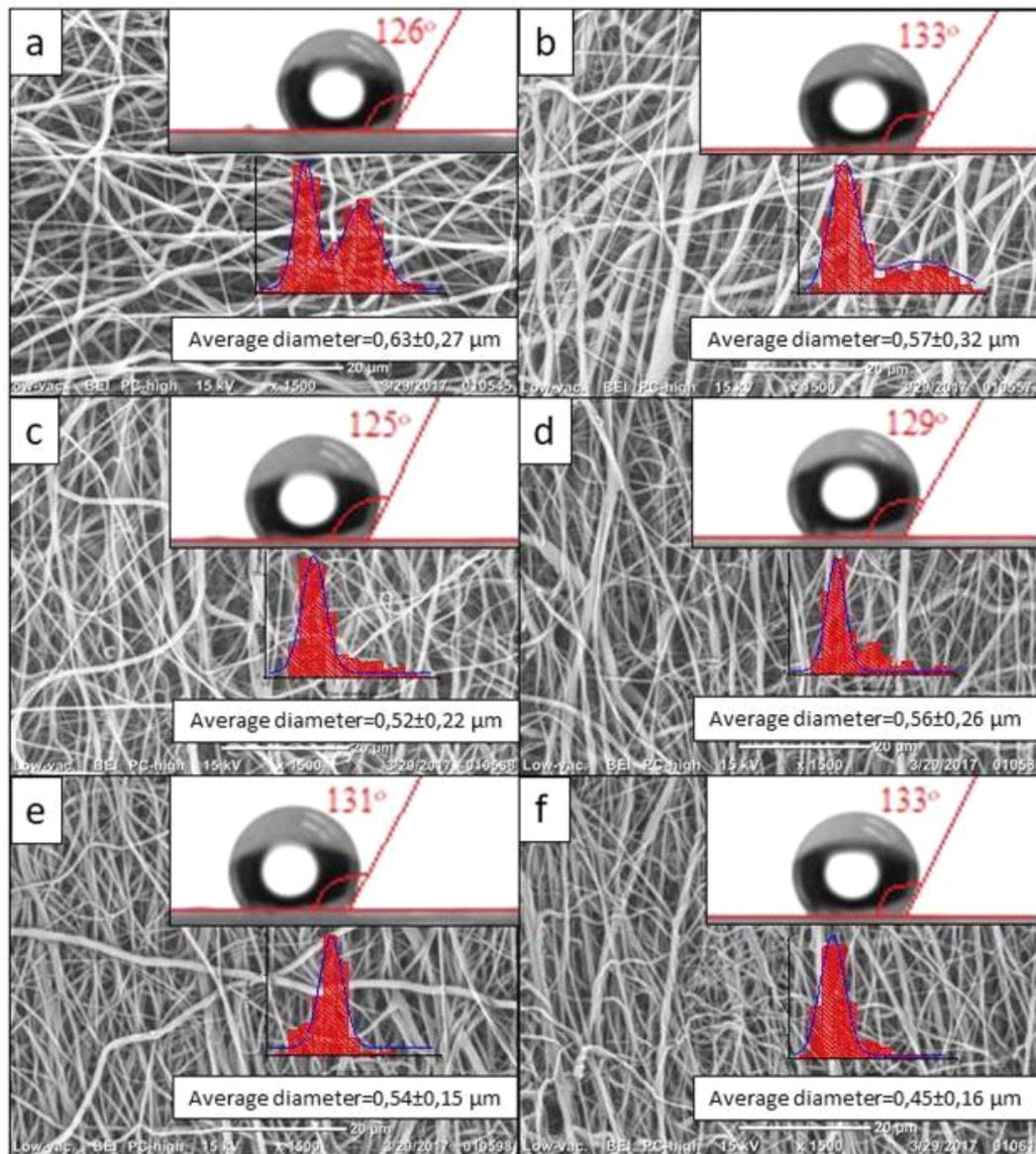


Рисунок 5 - СЭМ-изображения, гистограммы распределения диаметров волокон и краевой угол смачивания водой скаффолдов с различным содержанием L-аргинина: a-f, 0, 0,1, 0,5, 1, 3 и 7 % масс.

Концентрация L-аргинина оказывает нелинейный эффект на механические свойства L-аргинина. Так, максимальная нагрузка и модуль Юнга увеличивались с ростом концентрации L-аргинина, а максимальное растяжение - снижалось для материалов с содержанием L-аргинина от 0 до 0,5 % масс. и увеличивалось при концентрациях от 0,5% до 7% масс.

Несмотря на крайне гидрофильную природу L-аргинина, его концентрация не оказала статистически значимого влияния на краевой угол смачивания. При этом, концентрация L-аргинина оказывала непосредственное влияние на

биосовместимость полученных материалов. Так, наилучшей биосовместимостью по таким параметрам, как среднее количество адгезированных клеток и доля жизнеспособных клеток обладали скаффолды с концентрацией L-аргинина от 0,5 до 1 % масс (Таблица 3).

Таблица 3 - Количество адгезированных мезенхимальных стволовых клеток и их жизнеспособность на материалах с различным содержанием L-аргинина

Содержание L-аргинина	Количество адгезированных клеток на мм ² образца	Жизнеспособные клетки, %	Апоптоз, %	Поздний апоптоз и некроз, %
0%	52 ± 16	66,8 ± 4,4	18,8 ± 5,3	12,3 ± 0,5
0,1%	69 ± 27	67,2 ± 3,5	18,1 ± 0,1	12,5 ± 3,3
0,5%	107 ± 32	71,6 ± 2,3	12,6 ± 2,2	14,9 ± 0,2
1%	74 ± 25	76,4 ± 0,8	11,6 ± 0,4	11,0 ± 1,3
3%	67 ± 24	66,5 ± 8,6	16,9 ± 5,5	15,3 ± 2,8
7%	113 ± 30	50,0 ± 7,7	27,6 ± 4,5	23,0 ± 0,1

Для получения волокнистых скаффолдов на основе поли(ε-капролактона) и поливинилпирролидона в качестве общего растворителя впервые использован гексафторизопропанол. Данные материалы впервые получены при одном режиме электроформования, что позволило исследовать влияние соотношения полимеров в прядильном растворе на их морфологические, механические и биологические свойства, а также стабильность в водной среде.

Показано, что рост концентрации поливинилпирролидона в прядильном растворе ведет к снижению среднего диаметра волокон и сужению распределения диаметров волокон полученных материалов, что связано со снижением вязкости прядильного раствора (Рисунок 6).

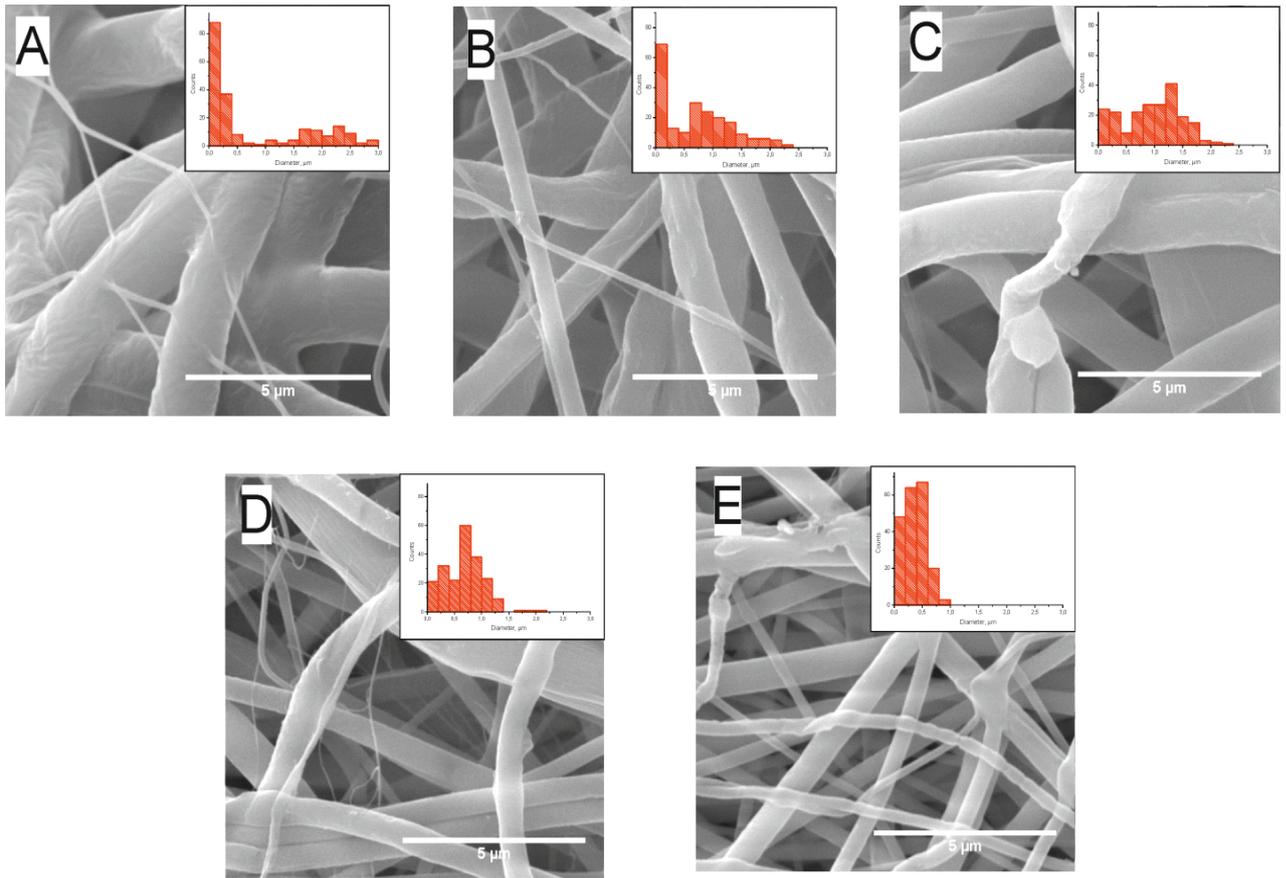


Рисунок 6 - СЭМ-изображения полученных материалов (увеличение $\times 20000$) и распределение диаметров волокон скаффолдов с различным соотношением поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона: а-е, 100/0, 95/5, 90/10, 75/25, 50/50, соответственно.

Также, уже при концентрации поливинилпирролидона 5 % масс. полученные материалы оказались супергидрофильными, краевой угол смачивания составил 0° (против $124,7 \pm 0,5$ у скаффолда из чистого поли(ϵ -капролактона)). В то же время, при выдерживании в водной среде в течение 1 суток, поливинилпирролидон частично вымывался, что привело к возвращению скаффолдам гидрофобности.

Рост концентрации поливинилпирролидона также вёл к упрочнению материалов. Так, модуль Юнга и максимальное удлинение материала из чистого поли(ϵ -капролактона) составили $17,4 \pm 0,4$ МПа и $1038,7 \pm 36,5$ %, соответственно, тогда как для композитного материала с соотношением полимеров 50/50 - $105,4 \pm 8,4$ МПа и $199,8 \pm 14,1$ % (Таблица 4).

Таблица 4. Механические свойства полученных скаффолдов с различным соотношением поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона.

Соотношение поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона	Модуль Юнга, МПа	Максимальное удлинение, %
100/0	17,4 \pm 0,4	1038,7 \pm 36,5
95/5	20,4 \pm 2,2	684,8 \pm 233,3
90/10	34,2 \pm 0,6	482,8 \pm 3,0
75/25	59,7 \pm 7,7	369,5 \pm 24,8
50/50	105,4 \pm 8,4	199,8 \pm 14,1

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Подобран состав смеси «хороший/плохой растворитель» для модифицирования изделий на основе биоразлагаемых полимеров поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона). С использованием подобранной смеси, успешно получены материалы, содержащие на поверхности иод и желатин. Оптимизированы режимы получения данных материалов.
2. Нанесение иода на поверхность изделий из поли(молочной кислоты) и поли(ϵ -капролактона) позволяет придать материалам антибактериальные и бактериостатические свойства в отношении *E. Coli*. При этом, морфология и прочностные свойства скаффолдов статистически значимо не изменяются.
3. Нанесение желатина на поверхность волокон скаффолда из поли(молочной кислоты) позволило увеличить гидрофильность, биосовместимость и прочность материала. Улучшение биосовместимости материала проявляется в росте количества адгезированных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток на поверхности материала и увеличении их средней площади.
4. Использование ГФИП в качестве общего растворителя позволило получить

материалы на основе поли(ϵ -капролактона), содержащие L-аргинин. С увеличением концентрации L-аргинина средний диаметр волокон полученных материалов снижался, а распределение диаметра менялось с бимодального на одномодальное. Содержание L-аргинина оказывает нелинейное влияние на прочностные свойства полученных материалов. В результате *in vitro* экспериментов с мультипотентными мезенхимальными стволовыми клетками, обнаружено, что наилучшей биосовместимостью обладают материалы с содержанием L-аргинина от 0,5 до 1 масс. %.

5. С использованием ГФИП в качестве общего растворителя, получены композитные скаффолды на основе поли(ϵ -капролактона) и поливинилпирролидона. Рост концентрации поливинилпирролидона в прядильном растворе привел к уменьшению среднего диаметра волокон и изменению распределения диаметра волокон с бимодального к одномодальному. Уже при содержании поливинилпирролидона 5 масс. % материалы становились супергидрофильными и капля воды впитывалась в образец. С ростом концентрации поливинилпирролидона, наблюдалась тенденция к упрочнению материалов. *In vitro* исследования с клетками HeLa не показали статистически значимых отличий в количестве адгезированных клеток на поверхности материалов с различным содержанием поливинилпирролидона, однако, с ростом концентрации водорастворимого полимера наблюдалась тенденция к росту адгезированных клеток.

Автор выражает глубокую благодарность за помощь в исследованиях коллективу лаборатории Плазменных гибридных систем Томского политехнического университета: руководителю лаборатории С.И. Твердохлебову, научному сотруднику Е.Н. Больбасову, инженерам-исследователям К.С. Станкевич и Н.В. Даниленко и другим.

Основные публикации по теме диссертации

- 1) Goreninsky S. I., Stankevich K. S., Bolbasov E. N., Danilenko N. V., Filimonov V. D., Tverdokhlebov S. I. Surface Modification of PLLA Electrospun Nanofiber Materials for Biomedical Applications // *BioNanoScience*. - 2018 - Vol. 8 - №. 1. - p. 67-71;
- 2) Goreninsky S. I., Stankevich K. S., Nemoynkina A. L., Bolbasov E. N., Tverdokhlebov S. I., Filimonov V. D. A first method for preparation of biodegradable fibrous scaffolds containing iodine on the fibre surfaces // *Bulletin of Materials Science*. - 2018 - Vol. 41 - №. 100;
- 3) Goreninsky S. I., Bolbasov E. N., Sudarev E. A., Stankevich K. S., Anissimov Y. G., Golovkin A. S., Mishanin A. I., Viknianshchuk A. N., Filimonov V. D., Tverdokhlebov S. I. Fabrication and properties of L-arginine-doped PCL electrospun composite scaffolds // *Materials Letters*. - 2018 - Vol. 214. - p. 64-67;
- 4) Goreninsky S. I., Gulyaev R. O., Stankevich K. S., Danilenko N. V., Bolbasov E. N., Golovkin A. S., Mishanin A. I., Filimonov V. D., Tverdokhlebov S. I. “Solvent/non-solvent” treatment as a method for non-covalent immobilization of gelatin on the surface of poly(l-lactic acid)electrospun scaffolds // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. - 2019 - Vol. 177. - p. 137-140;
- 5) Горенинский С.И., Станкевич К.С., Даниленко Н.В., Филимонов В.Д., Твердохлебов С.И. Патент РФ № 2616670 “Способ нанесения йода и его соединений на поверхность изделий из полимолочной кислоты”;
- 6) Filimonov V. D. , Stankevich K. S. , Goreninsky S. I. , Danilenko N. V. , Tverdokhlebov S. I. Novel Multilayer Functional Hybrid Biomaterials on the Base of Polylactic Acid // 3rd International Conference on Chemical Technology: Book of Abstracts, Mikulov, April 13-15, 2015. - Prague: CSIC, 2015 - p. 49
- 7) Горенинский С. И. , Станкевич К. С. , Даниленко Н. В. Получение и свойства новых композитов полимолочной кислоты с закрепленным на поверхности иодом // *Высокие технологии в современной науке и технике: сборник трудов V*

Международной научно- технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов, Томск, 5-7 Декабря 2016. - Томск: STT, 2016 - С. 268;

8) Горенинский С. И. , Станкевич К. С. , Филимонов В. Д. , Твердохлебов С. И. Биоразлагаемые иодосодержащие материалы на основе полимолочной кислоты // Материалы и технологии XXI века: сборник тезисов всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Казань, 11-12 Декабря 2014. - Казань: КФУ, 2014 - С. 27.