

УДК 541.64:537.3

ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩИЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА И ПОЛИПИРРОЛА ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

© 2023 г. Н. А. Завражных^а, И. Ю. Сапурина^{б,*}, М. А. Шишов^{б,а},
Е. М. Иванькова^{б,а}, В. П. Орлов^с, В. Е. Юдин^{б,а}

^аСанкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251 Санкт-Петербург, Политехническая ул., 29, Россия

^бИнститут высокомолекулярных соединений Российской академии наук
199004 Санкт-Петербург, Большой пр, 31, Россия

^сВоенно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Россия

*e-mail: sapurina@mail.ru

Поступила в редакцию 29.03.2023 г.

После доработки 05.05.2023 г.

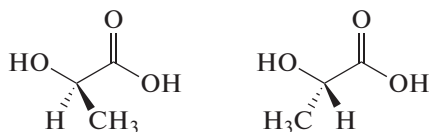
Принята к публикации 15.05.2023 г.

Электропроводящие матрицы для тканевой инженерии разной формы получены на основе двух биосовместимых полимеров: полилактида и полипиррола. Основой композиционных матриц являются пористые, проницаемые пленки или трубки из полилактида, полученные методом электроформования. На развитую поверхность матриц, состоящих из хаотически переплетенных волокон микронной толщины, нанесен слой электропроводящего полипиррола. Исследована структура тканевых инженерных матриц, их механические, окислительно-восстановительные и электропроводящие свойства. Установлено, что тканевые матрицы стабильны в процессах электростимуляции при долговременной подаче циклических потенциалов.

DOI: 10.31857/S2308112023700529, EDN: MKYSNZ

ВВЕДЕНИЕ

Полилактид (PLA) — алифатический полиэфир, полимерные цепи которого могут существовать в трех стереохимических формах в зависимости от структуры, образующих полимер мономерных звеньев



Это поли(L-лактид) (PLA), поли(D-лактид) (PDLA) или рацемический продукт, состоящий из смеси звеньев L и D — поли(DL-лактид) (PDLA) [1, 2]. Полилактид относится к классу алифатических полиэфиров, структура повторяющихся мономерных звеньев PLA будет представлена ниже. Сырьем для получения молочной кислоты как прекурсора синтеза PLA служит в основном возобновляемая биомасса. Ее получают путем бактериальной ферментации кукурузы, картофеля, свеклы, сахарного тростника и отходов сельскохозяйственной продукции [3]. Возможен также химический синтез молочной кислоты, но он ис-

пользуется реже. Выбор микроорганизма для ферментации позволяет получить мономеры (D-LA) и (L-LA), тогда как в ходе химического синтеза получают только рацемическую смесь изомеров молочной кислоты [2, 4].

Синтез PLA может идти путем поликонденсации молочной кислоты за счет наличия в мономере как гидроксильной, так и карбоксильной групп. Однако продукты поликонденсации отличаются низкой ММ $(3-7) \times 10^3$, и не всегда обладают требуемыми свойствами. Использование высоко очищенного LA и катализа позволяет повысить выход продукта и его ММ до десятка тысяч, тем не менее, стереорегулярных полимеров и высокомолекулярных полимеров с удовлетворительными механическими свойствами поликонденсацией получить не удастся. Наиболее распространенным методом синтеза высокомолекулярного PLA является полимеризация циклического димера молочной кислоты с раскрытием его цикла. Таким путем можно получить PLA с молекулярной массой не только десятки, но и сотни тысяч, а также стереорегулярные полимеры [2, 5].

Свойства PLA критическим образом зависят от способа получения полимера [6]. Структура полимера и его ММ определяют степень кристалличности PLA, его растворимость, термостойкость, механические свойства и т.д. Так, P_LLA представляет собой кристаллический, а в ряде случаев стереорегулярный полимер, а P_{DL}LA является аморфным. В связи с этим P_LLA имеет более компактную и плотную структуру, лучшие механические свойства и меньшую растворимость, чем P_{DL}LA с одинаковой молекулярной массой. С увеличением ММ механические свойства материала также улучшаются, растет температура плавления, а растворимость падает [5, 7].

Наиболее важные свойства PLA — биосовместимость и способность полимера к полной биodeградации без выделения токсичных продуктов. Дeградация происходит путем гидролиза сложноэфирных связей и приводит к снижению ММ вплоть до превращения продуктов в воду и углекислый газ. Скорость гидролиза зависит и от характеристик PLA, и от внешних условий: температуры, pH, ионной силы раствора и т.д., биodeградация ускоряется также под действием микроорганизмов и энзима [2].

По причине биodeградируемости PLA и его сополимеры, как и другие представители класса полилактидов, позиционируются как “зеленые” заменители синтетических полимеров, получаемых из нефтехимического сырья. Поскольку механические свойства высокомолекулярного PLA сопоставимы с такими широко применяемыми пластиками, как ПС и ПЭТФ, ожидается их широкое использование в качестве упаковочных материалов и разлагаемого текстиля [8]. Другим не менее важным направлением применения PLA является биомедицина [9]. Здесь PLA применяется для выделения из фармацевтического сырья таких препаратов, как инсулин и гормоны роста, а также для целевой доставки лекарств непосредственно в кровеносную систему. Материалы на основе PLA успешно используются в ортопедии в качестве штифтов, винтов, нитей, скрепляющих связки и костную ткань. После установки искусственный винт постепенно деградирует, замещается собственной тканью реципиента, и повторной операции по его изъятию не требуется. Коммерчески доступные ортопедические материалы на основе PLA выпускаются фирмами “BioScerw”, “PHUSILINE”, “SYSORB”, “BIOFIX” и “PL-FIX”.

PLA незаменим для развития тканевой инженерии — направления, занимающегося регенерацией собственных клеточных тканей организма, позволяющего обойти проблемы несовместимости [10]. PLA выполняет функцию матрицы с соответствующими механическими и поверхностными характеристиками, куда *in vitro* высажива-

ют клетки реципиента и формируют “зародыш” органа/ткани, который после созревания имплантируют в организм. Здесь происходит процесс регенерации тканей: формируются кровеносные сосуды, питающие имплант, он растет, образуя единое целое с организмом, а матрица PLA в конечном итоге деградирует [11]. К матрицам для тканевой инженерии предъявляются жесткие требования по биосовместимости, тромбогенности, иммуногенности и контролируемой скорости биodeградации. Носитель клеточного материала должен обладать большой удельной поверхностью и пористостью. В то же время матрице необходимо иметь достаточную механическую и химическую стабильность [7, 12, 13].

Для ускорения созревания “зародыша” в матрицу могут вводиться так называемые факторы роста, а также проводиться процедуры стимуляции роста клеток. Многие виды клеточных тканей электроактивны — это не только нейроны и клетки сердечной мышцы, но и кожа, мышцы, костная ткань. Установлено, что воздействие на клетки слабых электрических полей оказывает влияние на фундаментальные аспекты их жизнедеятельности: ускоряются процессы сорбции клеток на матрицу, улучшается их пролиферация и рост [14]. Под воздействием электростимуляции меняются также дифференцированные приоритеты клеток [15]. Однако для осуществления электростимуляции необходимо, чтобы тканевая матрица имела достаточный уровень электропроводности, которым PLA как диэлектрик не обладает.

В настоящее время важную роль при создании электропроводящих инженерных матриц играют электропроводящие полимеры: полианилин, полипиррол, политиофен (его производное PEDOT) [16]. Многочисленные эксперименты на различных клеточных линиях показали биосовместимость полимеров и возможность использовать их как *in vitro*, так и *in vivo*. Полимеры имеют достаточно высокую проводимость в физиологических условиях, причем сочетают, как электронный, так и ионный тип проводимости, что чрезвычайно важно для преобразования электронных токов внешнего источника в ионные токи живых тканей [17, 18]. Электропроводящие полимеры редокс-активны, что позволяет сглаживать скачки напряжения на матрице и предотвращает губительное для клеток “высоковольтное” (более 1.23 В) воздействие, приводящее к образованию токсичных свободных радикалов. Наконец, появляются сообщения о биodeградируемости композитов полисахаридов, включающих электропроводящие полимеры, что делает возможным использование таких материалов для *in vivo* тканевой инженерии [16, 19].

Композиционные материалы поликапролактама и PLA с электропроводящими полимерами получают в виде порошков, сплошных пленок, а также в виде электроформованных матриц. Методы совмещения полимеров различны. Применяют растворные методы смешения, графт-сополимеризации, а также химический и электрохимический гетерофазный синтез. Полученные в настоящий момент материалы PLA с полипирролом (PPy) значительно различаются по составу, структуре и форме, методы получения композитов также разные, поэтому их трудно сравнивать [16, 18, 20].

Настоящая работа посвящена получению электропроводящих тканеинженерных матриц на основе PLA и электропроводящего полимера полипиррола. Методом электроформования изготовлены разные по форме пленочные и трубчатые матрицы, сформированные из волокон PLA. Далее на поверхность волокон методом гетерофазного синтеза нанесен нанослой электропроводящего PPy. Изучены состав и структура материалов, их механические, окислительно-восстановительные и электропроводящие свойства. Показана стабильность полученных тканевых матриц в процессах электростимуляции при долговременной подаче циклических потенциалов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Материалы

Для получения пористых матриц применяли полилактид L-формы марки Purasorb PL10 (“Corbion Purac”, Нидерланды) с $M = 90 \times 10^3$. PLA использовали в виде 16 мас.% раствора в дихлорметане. Дихлорметан имел квалификацию х.ч. и был произведен Обществом с ограниченной ответственностью “Компонент-Реактив” (Россия).

Электроформованные матрицы PLA

Пористые матрицы на основе микро- и нановолокон получали методом электроформования на лабораторной установке “Nanon-01A” (MECC Co., Япония). Раствор полимера подавали через электрод-фильеру диаметром 1.2×10^{-3} м со скоростью 0.5–1.0 мл/ч в электрическое поле высокого напряжения (25–28 кВ). Расстояние между электрод-фильерой и приемным электродом составляло 150 мм. Трубчатые образцы получали осаждением волокон на вращающийся приемный электрод в виде цилиндрического металлического стержня диаметром 1.2 мм. Частота вращения стержня составляла 2500 об/мин. Пленочные образцы изготавливали путем осаждения волокон на плоский коллектор. После электроформования образцы подвергали термической

обработке при температуре 85°C в изотермическом режиме, время выдержки 1 ч.

Модификация матриц PPy

Гетерофазный синтез PPy на поверхности матриц PLA осуществляли методом окислительной полимеризации пиррола. В качестве окислителя использовали соль трехвалентного железа ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.1М). Реакцию проводили в подкисленной (HCl 1М) водной среде при комнатной температуре, погружая матрицы PLA в реакционный состав и выдерживая их до окончания осаждения PPy на поверхность материалов. По окончании синтеза материалы тщательно промывали водой и этанолом, затем высушивали при комнатной температуре до постоянного веса.

Исследование материалов

Структуру полученных матриц изучали методом СЭМ в режиме регистрации вторичных электронов (Supra 55VP, “CarlZeiss”, Германия) с предварительным нанесением платинового проводящего слоя на непроводящие образцы PLA.

Механические свойства

Деформационно-прочностные характеристики материалов исследовали с помощью универсальной испытательной машины “Instron 5943” (“Instron”, Великобритания). Образцы длиной 20 мм растягивали до их разрушения с помощью плоских пневматических и канговых зажимов со скоростью 10 мм/мин. Регистрировали зависимость механического напряжения от деформации при растяжении, вычисляли модуль упругости, предел прочности на растяжении и удлинение при разрыве.

Оценка электропроводности

Поверхностное сопротивление электроформованных материалов до и после модификации их PPy измеряли в соответствии с методикой ААТСС 76-2005 (ГОСТ 10589-87). Измерительное прижимное устройство для пленочных матриц состояло из двух платиновых электродов длиной 10 мм закрепленных в тefлоновом держателе параллельно друг другу на расстоянии 10 мм. Устройство накладывали на пленочный образец и прижимали массой 1 кг. Измерения каждого образца с обеих сторон проводили 5 раз, после чего вычисляли среднеарифметическое значение полученных величин. Поверхностное сопротивление рассчитывали по формуле $R = R_s \times \frac{1}{w}$, где R – сопротивление, Ом/квадрат R_s – сопротивление;

l — длина электродов, w — расстояние между электродами

Сопротивление трубчатых образцов измеряли с помощью наложения плоских платиновых электродов на торцы трубок и рассчитывали по формуле: $R = \frac{S}{l}$ (S — площадь контакта трубки с электродом, l — расстояние между электродами).

Измерения проводили с использованием вольтметра-амперметра “Keithley 2010” и источника тока “Keithley 237” при комнатной температуре и влажности.

Электрохимические свойства

Электрохимические характеристики образцов исследовали в двухэлектродной ячейке, снабженной платиновыми электродами длиной 35 мм, расположенными на расстоянии 9 мм. Измерения выполняли с использованием Potentiostat/Galvanostat ELINS P-30J.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стратегия получения электропроводящих тканевых матриц

Биосовместимые электропроводящие матрицы, применяемые для клеточной инженерии, должны отвечать целому комплексу требований. Во-первых, как носитель клеточного материала матрица должна обладать большой удельной площадью поверхности пригодной для посадки клеточного материала и обеспечения высокой локальной концентрации клеток с целью улучшения межклеточного взаимодействия. Одновременно матрица должна быть пористой, позволяя миграцию клеток, доставку к клеткам питательного бульона и отвода продуктов жизнедеятельности. По размерам структурные элементы матрицы (каркас и поры) должны быть сопоставимы с размерами клеток, т.е. соответствовать микронным размерам [21]. В то же время матрице необходимо иметь достаточную механическую и химическую стабильность для проведения этапов стерилизации и имплантации. Перечисленным требованиям наилучшим образом соответствуют нетканые матрицы, полученные методом электроформования, состоящие из хаотически переплетенных волокон диаметром порядка микрона [22, 23]. В связи с этим в данной работе, для получения и пленочных, и трубчатых матриц PLA был использован метод электроформования.

Кроме того, биodeградация тканевой матрицы должна осуществляться с определенной скоростью за время, сопоставимое со скоростью регенерации

собственных тканей организма, которые в зависимости от вида ткани составляют дни, недели или месяцы. Скорость биodeградации PLA в биологической среде определяется в основном двумя параметрами: молекулярной массой PLA и степенью кристалличности полимера. Чем выше указанные характеристики, тем медленнее деградирует полимер. По этой причине для изготовления электроформованных матриц был использован PLA с достаточно высокой ММ — порядка 90×10^3 . Помимо выбора молекулярной массы PLA скорость биodeградации можно в широком диапазоне варьировать путем изменения степени кристалличности уже готовых изделий. В работе [24] показано, что термообработка электроформованных матриц PLA в диапазоне температур 40–160°C позволяет увеличить степень кристалличности, и тем самым замедлить скорость их биodeградации. В настоящей работе были использованы оба метода адаптации матриц к различиям в скоростях биodeградации. Следует также отметить, что синхронно с повышением ММ и кристалличности улучшаются и механические свойства изделий [24], что облегчает работу медиков.

Придание матрицам PLA электропроводящих свойств проводилось путем модификации готовых пленочных и трубчатых образцов PLA электропроводящей формой РРу.

При этом решались следующие задачи: прочного совмещения РРу с поверхностью элементов матрицы с целью получения стабильных не расслаиваемых материалов; сохранения пористой структуры матрицы для обеспечения жизнедеятельности клеток; образования перколяционной структуры РРу в матрице для обеспечения электропроводности в макроскопическом образце при минимальном содержании электропроводящей компоненты.

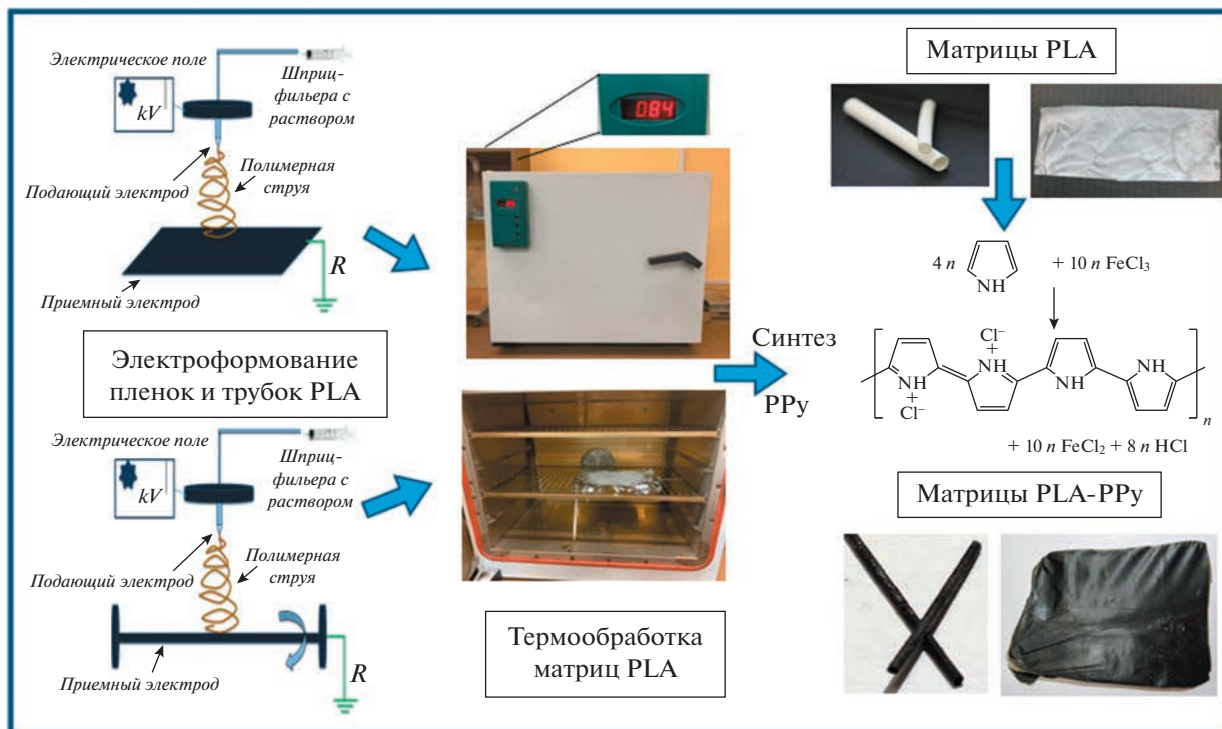
Дополнительным жестким требованием было отсутствие токсичных реагентов и растворителей в ходе синтеза.

Эти задачи были решены путем гетерофазного синтеза РРу на поверхности матрицы PLA с учетом того, что полипирролом были модифицированы структурные элементы матрицы микронных и субмикронных размеров.

Ниже приведена общая схема получения тканевых инженерных матриц PLA–РРу, которая отражает основные этапы работы: электроформование пленочных и трубчатых образцов из раствора L-формы PLA с использованием плоского и стержневого приемного электрода; термообработку полученных образцов с целью улучшения механических свойств и снижения скорости биodeградации; модификацию матриц PLA электропроводящей формой РРу и возможности ис-

пользования процедур электростимуляции для ускоренного роста клеток. При получении изделий разной формы единственным различием была форма приемного электрода: для пленочных матриц приемным электродом служила плоская

поверхность, покрытая листом алюминиевой фольги, а для изготовления трубчатых образцов применяли электрод в виде металлического стержня, диаметр которого определял внутреннюю полость трубки:



В ходе термообработки и в процессе модификации PPy ни пленочные, ни трубчатые матрицы не изменили ни форму, ни размеры. После нанесения PPy образцы приобрели глубокую черную окраску. Количество осадка PPy в промывных водах было минимально, а содержание PPy в соста-

ве композиционных матриц составляло 6–10% массы, что соответствовало 85–87% выхода PPy по загрузке реагентов.

На рис. 1 приведены фотографии пленочных и трубчатых матриц до и после модификации их PPy.

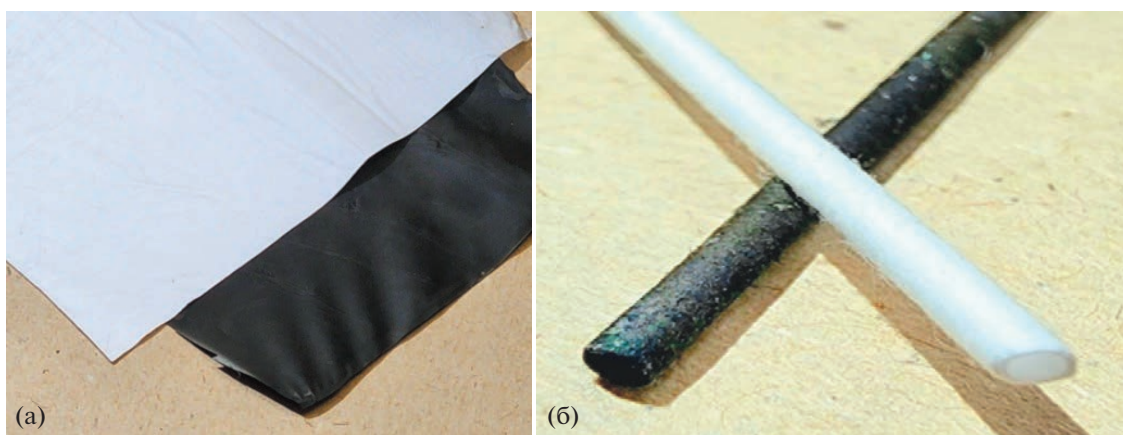


Рис. 1. Пленочные (а) и трубчатые (б) матрицы PLA до и после их модификации полипирролом. Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

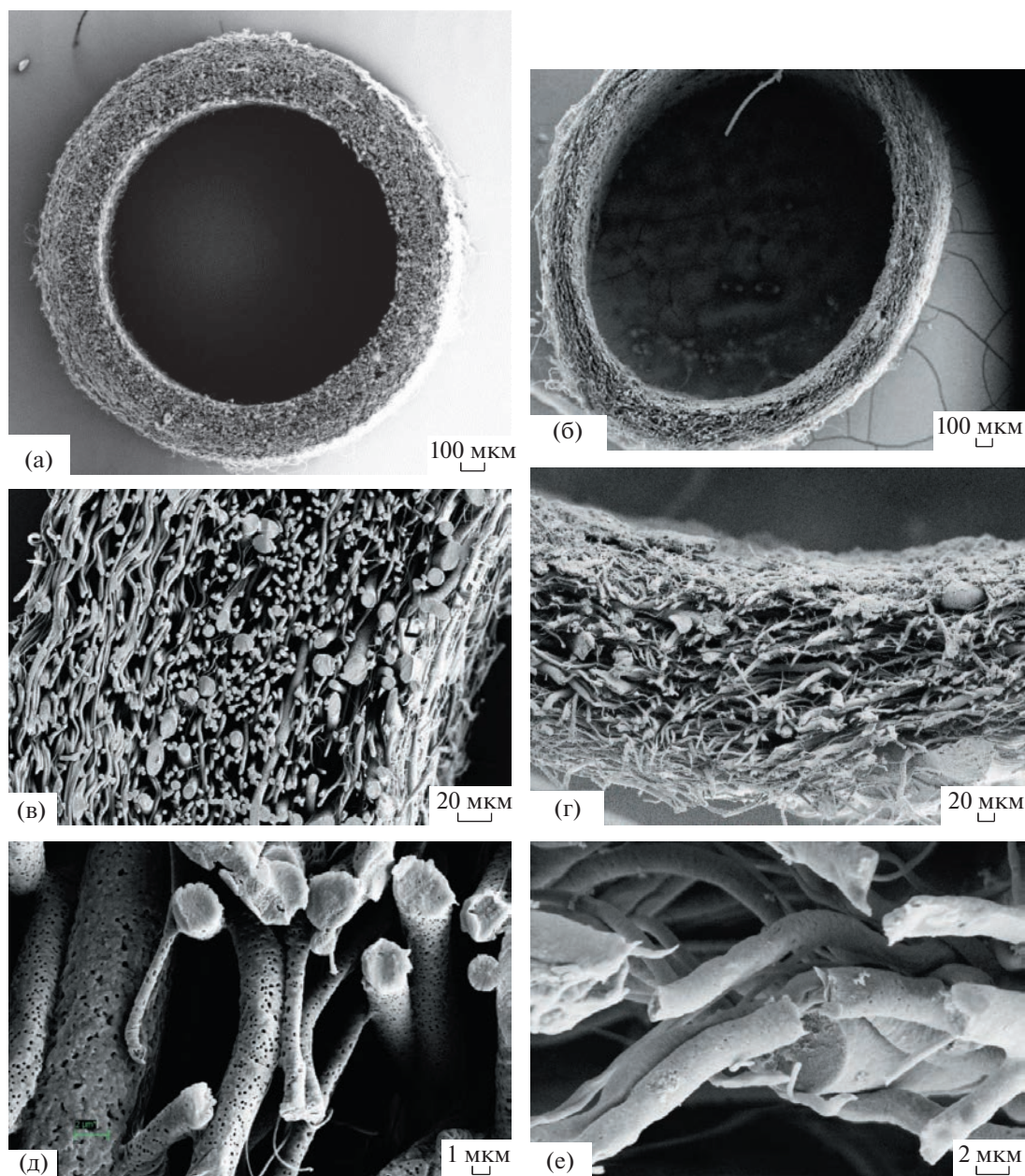


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия. Изображения трубчатых образцов до и после нанесения на них РРy при разном увеличении. Пояснения в тексте.

На рис. 2 и 3 представлены изображения матриц PLA и PLA–РРy, полученные методом СЭМ. Рисунок 2 демонстрирует торцевую часть трубчатых матриц и поверхность волокон, из которых они образованы. Стенки трубок PLA (рис. 2а, 2в) и PLA–РРy (рис. 2б, 2г) выглядят одинаково. Они представляют собой хаотическое переплетение волокон, которое создает пористую проницаемую структуру. Различие в структуре образцов обнаруживается только при большем увеличении (рис. 2д, 2е). Поверхность волокон исходных тру-

бок PLA имеет поры (сквозные отверстия субмикронных и нано размеров). Точечные поры субмикронных и наноразмеров возникли в процессе электроформования в результате интенсивного испарения растворителя. На стенках волокон PLA–РРy поры закрыты, их покрывает протяженный однородный слой РРy. По грубым оценкам толщина слоя порядка 100 нм, что типично для метода гетерофазного синтеза. В межволоконном пространстве нет отдельных частиц РРy, не связанных с поверхностью волокон, сле-

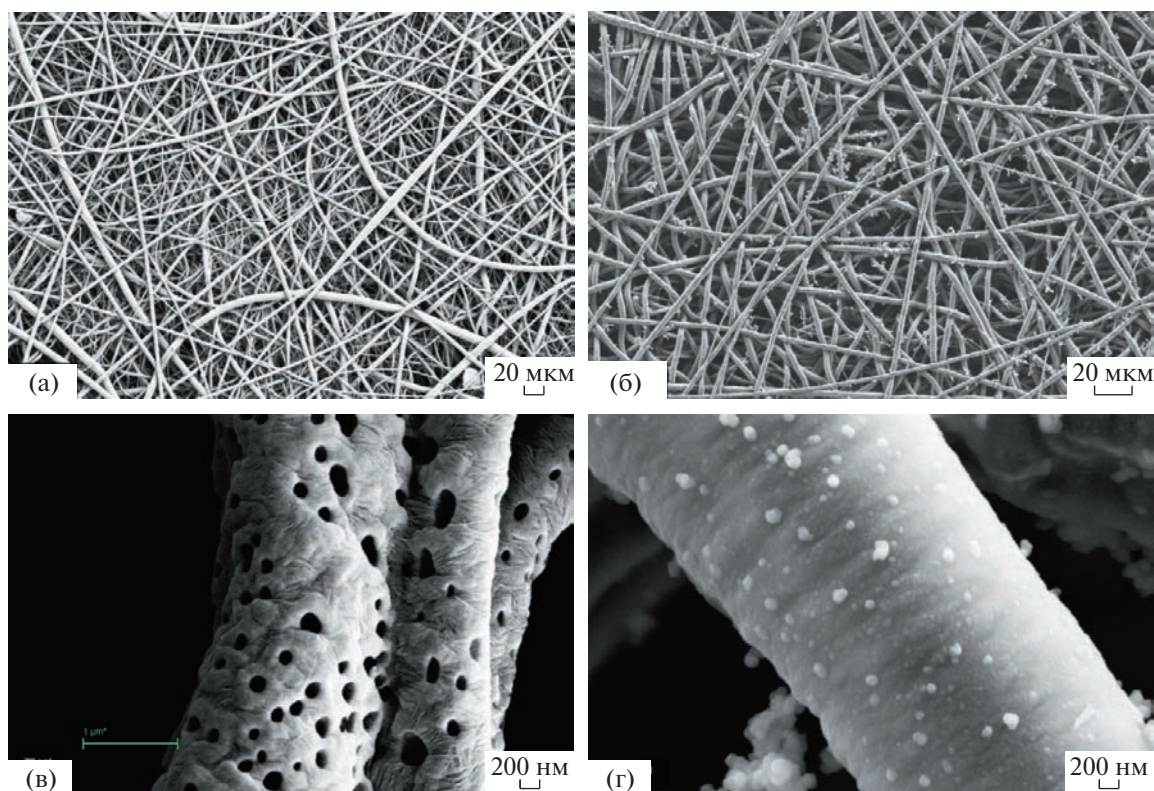


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия. Изображения пленочных образцов до (левый ряд) и после (правый ряд) нанесения на них РРу. Пояснения в тексте.

довательно, проницаемая структура трубчатой тканеинженерной матрицы не нарушена.

Аналогичная картина наблюдается и при модификации полипирролом пленок PLA (рис. 3). Пленка PLA, состоящая из хаотически переплетенных волокон, после модификации сохраняет исходную структуру и свободное межволоконное пространство. Поверхность индивидуальных волокон PLA содержит множество сквозных пор. После нанесения РРу поверхностные поры закрыты. Видно, что слой РРу является сплошным, однородным и плотно прилегает к поверхности волокон PLA.

Используемый в работе метод гетерофазного синтеза представляет собой рост полимерных цепей электропроводящего полимера непосредственно на поверхности PLA. На поверхности формируются так называемые нуклеаты, которые инициируют рост цепей РРу. По данной причине образованный слой имеет высокую адгезию к поверхности носителя. В принципе, слой может иметь разную структуру, от рыхлого РРу, состоящего из нанофибрил, до плотного однородного, что имеет место в данном случае. При большом увеличении на поверхности слоя РРу видны отдельные шаровидные частицы диаметром поряд-

ка 100 нм. Это агрегаты РРу, образовавшиеся в объеме раствора, а затем седиментация на поверхность. Такие частицы слабо связаны с поверхностью и легко вымываются из тканевой матрицы [21].

Данные СЭМ показывают, что в случае модификации электроформованных изделий PLA полипирролом удалось осуществить гетерофазный синтез РРу и минимизировать вклад полимеризации пиррола в объеме реакционной фазы.

Механические свойства

Одними из важных показателей пористых волоконных материалов являются деформационно-прочностные свойства. Для успешного использования в качестве носителей клеточных культур или кондуитов в течение длительного времени матрицы должны сохранять свои свойства как в сухом состоянии, так и во влажной среде. Чистый РРу обладает низкими механическими характеристиками и при введении в композитный материал может ухудшать его свойства. Тем не менее, метод модификации поверхности РРу позволят избежать разрушения химических связей между молекулами исходной полимерной матрицы. Для оценки механических свойств исследованы зави-

Таблица 1. Значения модуля Юнга, прочности и деформации при растяжении при исследовании материалов на разрыв

Образец	Модуль Юнга, МПа	Предел прочности, МПа	Деформация при разрушении, %
PLA-трубка	72 ± 12	2.86 ± 0.15	20 ± 10
PLA-трубка–РРу	105 ± 0.46	1.96 ± 0.20	3.3 ± 0.2
PLA-пленка	73 ± 20	0.40 ± 0.17	8.8 ± 2.2
PLA-пленка–РРу	69 ± 10	1.18 ± 0.22	2.73 ± 0.35

симости прочности материалов при их деформации (растяжении) (табл. 1).

При растяжении трубчатых образцов происходит переориентация волокон вдоль оси. На основании полученных результатов наблюдается уменьшение деформации при растяжении (~17%) и увеличении модуля Юнга (упругости) у трубчатых образцов, покрытых РРу. Это связано с однородным покрытием микроволокон частицами РРу и увеличением их прочности. Такой же эффект наблюдается при термообработке матриц на основе PLA при температуре выше 100°C [24]. При растяжении пленочных образцов также происходит уменьшение деформации при разрушении и модуля Юнга.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что наноразмерный слой РРу на поверхности волокон PLA увеличивает жесткость матрицы. Созданный слой из частиц РРу является слабдеформируемым и повышает упругие свой-

ства материала [25]. Стоит отметить, что высокая погрешность измерений — это следствие различной плотности укладки микроволокон и толщины матрицы на различных участках, что свойственно для образцов с хаотичным распределением волокон, полученных методом электроформования [26]. Таким образом, деформационно-механические свойства матриц на основе PLA–РРу являются удовлетворительными для получения материалов для биомедицинского применения.

Электропроводящие свойства материалов

С целью оценки возможности использования полученных материалов в качестве электропроводящих матриц, для электростимуляции клеточных культур [27] были исследованы электропроводящие и электрохимические характеристики пленок и трубок PLA–РРу. Эксперимент проводился как на сухих образцах, так и на образцах,

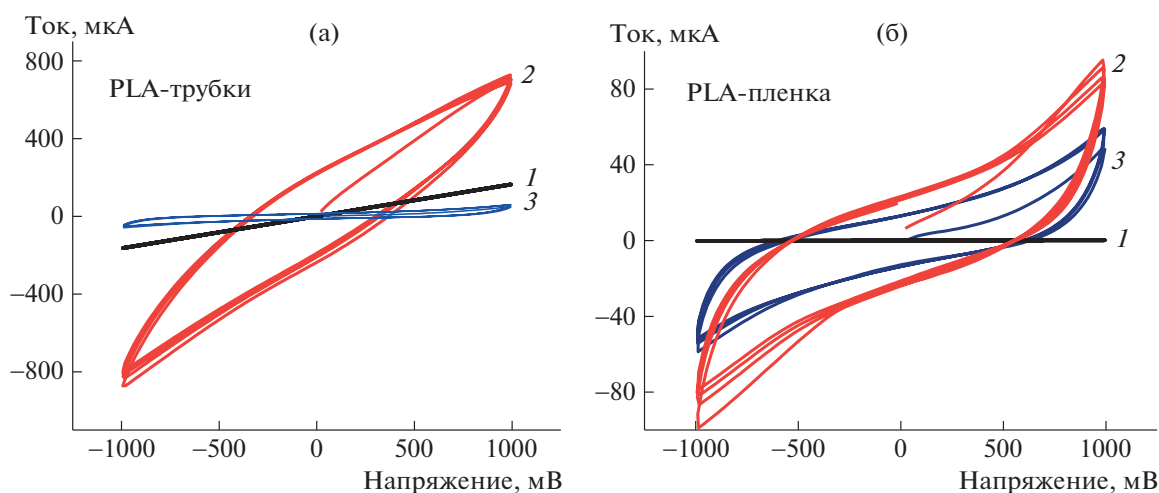


Рис. 4. Вольт-амперные характеристики трубок (а) и пленок (в) PLA–РРу: 1 — сухие образцы, 2 — образцы в физиологическом растворе, 3 — вольт-амперограмма пустой ячейки с физиологическим раствором (приведена для сравнения).

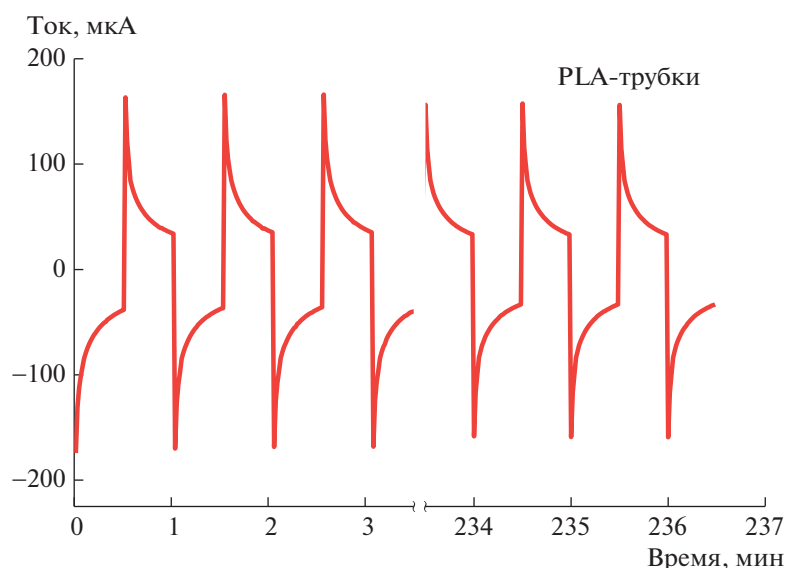


Рис. 5. Развертка токов во времени для образца PLA–PPy. Показаны величины токов в первые минуты измерений и через 4 ч непрерывного циклирования потенциалом ± 100 мВ П-образной формы.

погруженных в физиологический раствор, что имитировало условия электростимуляции клеток [17]. На образец подавался электрический потенциал пилообразной формы амплитудой ± 1000 мВ с периодом смены потенциала 30 с. При этом регистрировался электрический ток, протекающий по образцу.

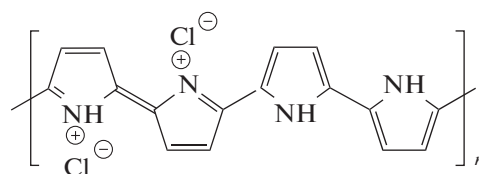
В сухом состоянии электрическое сопротивление PLA выше 200 мОм/квадрат что характерно для полимера-диэлектрика. Электросопротивление PPy в виде порошка, спрессованного в таблетку, в тех же условиях составляет 10 ± 4 Ом/квадрат [15], что на семь порядков ниже. Следовательно, в сухом материале PLA–PPy величина тока будет определяться только перколяционными путями, образованными PPy в матрице PLA.

На рис. 4а, 4в приведены вольт-амперные характеристики трубок и пленок PLA–PPy. Для сухих матриц наблюдается прямая пропорциональная зависимость тока от напряжения и полное наложение ветвей окисления и восстановления в диапазоне потенциалов ± 1000 мВ. Исходя из наклона вольт-амперных зависимостей, расчетное сопротивление пленок составляет 4.6 ± 0.3 мОм при толщине 100 мкм, а трубок 10 ± 1 кОм при толщине стенок 100 мкм.

При помещении образца в физиологический раствор линейная вольт-амперная зависимость преобразуется в циклическую вольт-амперограмму из-за наличия у образцов электрохимической емкости. Электрохимическая емкость PLA–PPy связана с тем, что матрицы включают в свою структуру ионы электролита, формируя на интерфейсе двойной электрический слой и дополни-

тельно с тем что PPy обладает собственными емкостными свойствами, обусловленными его окислительно-восстановительной активностью [17]. Емкость трубок выше емкости пленок из-за более высокого содержания в них PPy. При электростимуляции клеток емкостные характеристики матриц несут положительную функцию, сглаживая скачки потенциала на поверхности, заселенной клетками. Высокая локальная концентрация потенциала, может быть причиной генерации свободных радикалов, токсичных для клеток [17].

В физиологическом растворе сопротивление образцов меняется. Угол наклона анодных и катодных кривых для влажных образцов значительно выше, чем у сухих. Это свидетельствует о снижении сопротивления пленок до 6.2 ± 0.2 кОм и трубок до 1.3 ± 0.4 кОм. Рост электропроводности образцов объясняется наличием у PPy двух типов проводимости: электронного и ионного одновременно. И электронный, и ионный ток создают одни и те же структуры, это — катион-радикальные центры PPy, положительный заряд которых компенсирован зарядом аниона. Структура сопряжения с расположенными на цепи катион-радикальными центрами (носители электронного тока) и анионами (ионными носителями) приведена ниже.



Вследствие гидратации улучшается делокализация катион-радикальных центров РРу, повышается подвижность как электронных, так и ионных носителей заряда, что ведет к общему росту электропроводности.

На примере трубок PLA–РРу исследовали стабильность электрохимических свойств материалов, необходимую для проведения электростимуляции клеток. Величина налагаемого потенциала и частота смены потенциала (частота циклирования) выбраны с учетом физиологических параметров клеточных тканей [15]. На матрицу в физиологическом растворе накладывали напряжение П-образной формы в диапазоне потенциалов ± 100 мВ со сменой полярности каждые 30 с, т.е. с частотой 0.3 Гц.

На рис. 5 показана временная развертка циклов перезарядки PLA–РРу. Видно, что в ходе непрерывного циклирования на протяжении 4 ч, токи, протекающие через образец, остаются неизменными, что указывает на стабильность матрицы PLA–РРу и ее пригодности для проведения продолжительной электростимуляции клеточных культур. Токи, протекающие по матрице, имеют сложную форму и отражают вклады электронных и ионных токов. При смене потенциала безынерционные электронные токи дают резкий скачок, в то время как перестройка ионных носителей медленная, поэтому вслед за подъемом наблюдается релаксационное снижение тока.

Материалы PLA–РРу исследовали на протяжении двух лет. За это время не выявлено признаков их старения при условии хранения в сухом состоянии. Электрические свойства образцов также воспроизводились в пределах погрешности измерений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тканевая инженерия предъявляет жесткие требования к носителям клеточных культур. Помимо биосовместимости материалы должны обладать определенной структурой, механическими свойствами, а форма изделий должна соответствовать их назначению. Так, трубчатые материалы предназначены для регенерации нервных тканей при обрыве нейронных путей в позвоночнике и конечностях. В настоящей работе описаны получение и свойства тканевых инженерных матриц PLA–РРу на основе двух биосовместимых полимеров, один из которых (PLA) обеспечивает механические свойства и биodeградацию материала, а второй (РРу) позволяет стимулировать ускоренный рост клеток электрическим током. Установлено, что материалы PLA–РРу обладают необхо-

димой структурой, механическими свойствами и электропроводностью для проведения процедур электростимуляции клеток. Доказана долговременная механическая стабильность изделий при хранении, а также стабильность электрических свойств в ходе продолжительной электростимуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gupta A.P., Kumar V. // Eur. Polym. J. 2007. V. 43. P. 4053.
2. Nampoothiri K.M., Nair N.R., John R.P. // Bioresource Technol. 2010. V. 101. P. 8493.
3. Standau T., Zhao C., Castellón S.M., Bonten C., Altstädt V. // Polymers. 2019. V. 11. P. 306.
4. Banerjee R., Ray S.S. // Polym. Eng. Sci. 2021. V. 61. P. 617.
5. Slomkowski S., Penczek S., Duda A. // Polym. Adv. Technol. 2014. V. 25. P. 436.
6. Anderson K.S., Schreck K.M., Hillmyer M.A. // Polym. Revs 2008. V. 48. № 1. P. 85.
7. Corneillie S., Smet M. // Polym. Chem. 2015. V. 6. P. 850.
8. Musioł M., Sikorska W., Adamus G., Janeczko H., Kowalczyk M., Rydz J. // Eur Food Res Technol. 2015.
9. Sawalha H., Schroen K., Boom R. // Chem. Eng. J. 2011. V. 169. P. 1.
10. Tümer E.H., Erbil H.Y. // Coatings. 2021. V. 11. P. 390.
11. Demina T.S., Akopova T.A., Zelenetsky A.N. // Polymer Science C. 2021. V. 63. № 2. P. 219.
12. Kamalov A., Shishov M., Smirnova N., Kodolova-Chukhontseva V., Dobrovol'skaya I., Kolbe K., Didenko A., Ivan'kova E., Yudin V., Morganti P. // J. Funct. Biomater. 2022. V. 13. P. 89.
13. Kodolova-Chukhontseva V.V., Shishov M.A., Kolbe K.A., Smirnova N.V., Dobrovol'skaya I.P., Dresvyannina E.N., Bystrov S.G., Terebova N.S., Kamalov A.M., Bursian A.E., Ivan'kova E.M., Yudin V.E. // Polymers. 2022. V. 14. P. 3287.
14. Vandghanooni S., Eskandani M. // Int. J. Biol. Macromol. 2019. V. 141. P. 636.
15. Колбе К.А., Шишов М.А., Сапурина И.Ю., Смирнова Н.В., Кодолова-Чухонцева В.В., Дресвянина Е.Н., Камалов А.М., Юдин В.Е. // Журн. техн. физики. 2021. Т. 91. № 12. С. 2061.
16. Llorens E., Armelin E., del Mar Pérez-Madrigal M., Javier del Valle L., Alemán C., Puiggalí J. // Polymers. 2013. V. 5. P. 1115.
17. Shishov M.A., Sapurina I.Yu., Smirnova N.V., Yudin V.E. // Biointerface Res. Appl. Chem. 2023. V. 13. № 1. P. 96.
18. Zhou X., Yang A., Huang Z., Yin G., Pu X., Jin J. // Colloids Surf. B. 2017. V. 149. № 1. P. 217.
19. da Silva A.C., Córdoba de Torresi S.I. // Front. Mater. 2019. V. 6. P. 98.

20. *Sapurina I.Yu., Matrenichev V.V., Vlasova E.N., Shishov M.A., Ivan'kova E.M., Dobrovol'skaya I.P., Yudin V.E.* // Polymer Science B. 2020. V. 62. № 2. P. 116.
21. *Toncheva A., Spasova M., Paneva D., Manolova N., Rashkov I.* // Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater. 2014. V. 63. P. 657.
22. *Can-Herrera L.A., Oliva A.I., Dzul-Cervantes M.A., Pacheco-Salazar A., Cervantes-Uc O.F.* // Polymers. 2021. V. 13. P. 662.
23. *Dobrovol'skaya I.P., Zavrazhnykh N.A., Popryadukhin P.V., Kasatkin I.A., Popova E.N., Ivan'kova E.M., Saprykina N.N., Yudin V.E.* // Polymer Science A. 2020. V. 62. № 4. P. 354.
24. *Sapurina I., Stejskal J., Spirkova M., Kotek J.* // Synth. Met. 2005. V. 151. № 2. P. 93.
25. *Hernández-Gascón B., Peña E., Melero H., Pascual G., Doblaré M., Ginebra M. P., Bellón J. M., Calvo B.* // Acta Biomater. 2011. V. 7. № 11. P. 3905.
26. *Nekounam H., Gholizadeh S., Allahyari Z., Samadian H., Nazeri N., Shokrgozare M.A., Faridi-Majidi R.* // Mater. Res. Bull. 2021. V. 134. P. 111083.