

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.Ломоносова

*На правах рукописи*

**АНТИПОВА КРИСТИНА ГЕОРГИЕВНА**

**ПОЛИМЕРНЫЕ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ  
МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОМЕДИЦИНЫ С РЕГУЛИРУЕМЫМИ  
МЕХАНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

1.4.7. – Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в лаборатории полимерных материалов Отдела нанобиоматериалов и структур Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»

**Научный руководитель:**

***Григорьев Тимофей Евгеньевич***  
кандидат физико-математических наук

**Официальные оппоненты:**

***Анохин Денис Валентинович***  
кандидат физико-математических наук,  
ведущий научный сотрудник группы  
адаптивных материалов, Федеральный  
исследовательский центр проблем  
химической физики и медицинской химии  
Российской академии наук

***Махаева Елена Евгеньевна***  
доктор физико-математических наук,  
доцент, профессор кафедры физики  
полимеров и кристаллов, физический  
факультет Московского государственного  
университета имени М.В.Ломоносова

***Попов Анатолий Анатольевич***  
доктор химических наук, профессор,  
заведующий лабораторией физико-химии  
композиций синтетических и природных  
полимеров, Институт биохимической  
физики им. Н.М. Эмануэля Российской  
академии наук

Защита диссертации состоится «20» июня 2024 г. в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.013.3 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: г. Москва, Ленинские горы, д.1 стр. 2, физический факультет, ауд. ЮФА.

E-mail: [malyshkinaia@my.msu.ru](mailto:malyshkinaia@my.msu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3030/>

Автореферат разослан «20» мая 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат физико-математических наук

И.А. Малышкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Тканевая инженерия является перспективным направлением исследований, занимающимся созданием имплантатов для регенерации поврежденных органов и тканей. Создание искусственного аналога внеклеточного матрикса (ВКМ) является актуальной задачей тканевой инженерии. Для ее решения используют различные природные и синтетические полимеры. Сложная многокомпонентная организация ВКМ обуславливает использование комбинации различных типов материалов. Помимо воспроизведения морфологии при разработке матрикса необходимо уделять особое внимание регулированию его механического поведения, поскольку оно оказывает существенное влияние на клеточные и регенеративные процессы. Несмотря на то, что природные и синтетические полимерные материалы, а также композиционные материалы на их основе широко используются в различных сферах человеческой деятельности, изучение и адекватное описание механического поведения таких материалов и систем является все еще не решенной научной проблемой.

ВКМ различных тканей существенно различается по своей структуре и составу, однако можно выделить сходные элементы, присущие нативному матриксу большинства тканей. Это гелеобразная среда, образованная гликозаминогликами, и армирующие волокна коллагена, эластина и фибронектина. В качестве модельной системы для разработки подходов к исследованию механического поведения гелевых материалов были выбраны гидрогели на основе полиакриламида, поскольку он является хорошо изученным и воспроизводимым полимером. Исследуемая система была усложнена добавлением пористых полилактидных частиц для оценки применимости разработанного подхода к изучению механического поведения композиционных материалов.

Волокнистые материалы на основе синтетических полимеров широко применяются в тканевой инженерии благодаря высокой пористости образуемого ими клеточного каркаса, и их соответствию отдельным элементам ВКМ. Регулирование механического поведения, создание биоподобной структуры и функционализация таких волокнистых материалов является актуальной задачей. Для ее решения могут быть использованы природные полимеры. Выбор коллагена и хитозана в качестве модифицирующих материалов прежде всего обусловлен их высокой биосовместимостью. Кроме того, коллаген входит в состав биологических тканей, а хитозан обладает структурным сходством с гликозаминогликанами.

**Степень разработанности темы исследований.** В литературе большое количество работ посвящено исследованию физико-химических и механических свойств полиакриламидных гидрогелей. Однако они по-прежнему представляют интерес для научного сообщества, что подтверждается большим числом публикаций за последние 5 лет. Кроме того, несмотря на разработанность методик определения и изучения механического поведения

гидрогелей, практически отсутствуют работы, проводящие сравнительный анализ результатов, получаемых в механических испытаниях различного типа.

В единичных работах исследуют взаимосвязь механических характеристик, полученных в двух различных типах испытаний при изучении влияния скорости испытаний или для верификации альтернативных методов определения модуля упругости, таких как микропипеточная аспирация. Единственная работа, в которой было проведено непосредственное сравнение значений модуля упругости гидрогелей, получаемых при различных видах нагружения – это статья Richbourg N. R. 2022 года. Однако в этой работе не проводили расчетно-экспериментальной верификации полученных значений с применением модельных подходов.

Несмотря на большое число работ, посвященных исследованию волокнистых материалов на основе полилактида, модифицированных природными полимерами, лишь некоторые из них рассматривают губчато-волокнистые композиты. Эти работы подтверждают эффективность такой биофункционализации синтетической волоконной матрицы для стимулирования клеточных процессов. В настоящее время нет опубликованных исследований, которые исследовали влияние природы и концентрации губчатого наполнителя из коллагена и хитозана на физико-химические и механические свойства композиционного волокнистого материала на основе полилактида.

**Цель и основные задачи работы.** Целью данной работы является разработка подходов и методов направленного варьирования механических свойств полимерных композиционных систем для тканевой инженерии и биотехнологии.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработка методики определения механических свойств гидрогелевых материалов в условиях различных видов нагружения;
2. Оценка применимости модельных подходов для описания деформационного поведения гидрогелевых материалов;
3. Расчетно-экспериментальная верификация разработанной методики определения механических свойств с применением численных методов;
4. Разработка методики наполнения полиакриламидного гидрогеля пористыми частицами на основе полилактида;
5. Оценка применимости и модификация разработанной методики определения механических свойств для композиционных гидрогелевых материалов;
6. Отработка методов биофункционализации и регулирования морфологии волокнистых материалов.

## **Научная новизна.**

1. Впервые экспериментально определены границы применимости различных методов механических испытаний гидрогелей (одноосное растяжение, сжатие, кручение и индентирование), в которых их измеряемые упругие характеристики хорошо согласованы. Установлены ограничения теоретических моделей гиперупругости Нео-Гука и Муни-Ривлина для описания механического поведения гидрогелей при индентировании.
2. Предложена методика получения новых композиционных материалов на основе полиакриламидных гидрогелей, наполненных пористыми частицами полилактида до 1 масс.%, что позволяет увеличить модуль упругости композитов в 2,5 раза.
3. Разработаны новые композиционные губчато-волоконистые материалы на основе полилактида с добавлением природных полимеров – хитозана и коллагена, перспективных для применения в биомедицине.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработана методика достоверного определения механических свойств гидрогелей, включающая универсальную оснастку для проведения механических испытаний на одноосное растяжение. Данная методика может быть распространена на любые мягкие материалы, в том числе биологические ткани.

Предложенные в работе гидрогелевые материалы могут быть использованы в качестве фантомов мягких биологических тканей для разработки протоколов диагностики заболеваний, обучения медицинского персонала и калибровки медицинского оборудования. Композиционные гидрогели, полученные в рамках работы, найдут применение в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

Губчато-волоконистые композиты на основе полилактида, модифицированные природными полимерами – коллагеном и хитозаном, разработанные и исследованные в рамках работы, могут быть использованы в тканевой инженерии для регенерации тканей. Полученные по аналогичной технологии композиционные материалы на основе перхлорвинила и хитозана показали эффективность при сорбции водорослей.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Структурные исследования в работе проводили с применением методов: сканирующей электронной микроскопии, в том числе в режиме сканирования окружающей среды, и сканирующей акустической микроскопии. Физико-химические свойства материалов исследовали методом ИК-спектроскопии, определения краевого угла смачивания. Механическое поведение материалов исследовали при растяжении, сжатии, кручении, индентировании и в циклических испытаниях, а также в численном эксперименте с привлечением метода конечных элементов.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов определяется надежностью применявшихся методов исследования, повторяемостью измеряемых параметров в многочисленных экспериментах. Полученные в данной работе результаты подтверждают эффективность разрабатываемого подхода к исследованию механических свойств.

**Личный вклад автора.** Автор принимала непосредственное участие в постановке, проведении и обработке результатов, полученных в экспериментах с использованием методов механических исследований, просвечивающей и электронной микроскопии, а также инфракрасной спектроскопии для описания физико-химических и механических свойств различных материалов на основе природных и синтетических полимеров. Автором получены и исследованы гидрогели на основе полиакриламида с наполнением из пористых полилактидных частиц, а также композиты на основе волокнистых нетканых материалов из полилактида, наполненные природными полимерами – хитозаном и коллагеном; разработаны подходы к исследованию механического поведения гидрогелей в эксперименте и с использованием моделей высокоэластичности.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Разработанная комплексная методика определения параметров упругости гидрогелей включает в себя одноосное растяжение с применением дополнительной фиксирующей оснастки, сжатие, кручение, индентирование и бесконтактный метод определения коэффициента Пуассона.
2. Низкая доля вводимого пористого наполнителя на основе полилактида приводит к значительному росту модуля упругости композиционных полиакриламидных гидрогелей.
3. Предложенный подход получения композиционного губчато-волокнистого материала на основе нетканого материала и губчатого наполнителя обеспечивает формирование биомиметичной структуры. Использование природных полимеров в качестве губчатого наполнителя способствует биофункционализации композиционного материала и увеличивает его биосовместимость.
4. Механическое поведение губчато-волокнистого материала определяется увеличением количества узлов сетки зацеплений между волокнами при низкой доле наполнителя, что приводит к резкому росту модуля упругости. Дальнейшее наполнение приводит к образованию перколяционной сетки наполнителя в композите, что значительно увеличивает его прочность.

**Апробация результатов.** Результаты исследования были представлены на 12 конференциях: IX Бакеевская Всероссийская с международным участием конференция

«Макромолекулярные нанообъекты и полимерные нанокомпозиты», Тула, 2023, «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», п. Эльбрус, 2023, V Национальный Конгресс по Регенеративной Медицине, Москва, 2022, «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», п. Эльбрус, 2022, POLCOM Conference 2021, Bucharest, 2021, XXI Зимняя молодежная школа по биофизике и молекулярной биологии, Санкт-Петербург, 2020, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020», Москва, 2020, Восьмая Всероссийская Каргинская Конференция «Полимеры — 2020», Москва, 2020, XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург, 2019, 63-я Всероссийская научная конференция МФТИ, Москва, 2019, IV Национальный Конгресс по Регенеративной Медицине, Москва, 2019, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019», Москва, 2019.

Содержание работы отражено в 6 публикациях, рецензируемых в научных журналах (Web of Science, Scopus и РИНЦ) а также в 15 материалах и тезисах конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов, списка публикаций автора по теме диссертации и изложена на 157 страницах машинописного текста. Работа включает 31 рисунок, 16 таблиц. Список литературы имеет 234 наименования.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Во **введении** раскрыты актуальность темы, научная новизна, определены цели и задачи работы, приведены положения, выносимые на защиту, степень достоверности, полнота опубликования в печати и апробация результатов.

В **литературном обзоре** представлена информация по скаффолдам на основе природных и синтетических полимеров с различной морфологией. Проанализированы работы по исследованию механического поведения полимерных материалов и биологических тканей, в том числе с применением модельных подходов. Обзор литературных источников показал, что большая часть работ ограничивается использованием единственного вида испытаний, что значительно затрудняет сопоставление результатов исследований различных групп и сравнение их со значениями, известными для биологических тканей, а также может приводить к получению недостоверных результатов.

В **экспериментальной части** приведено описание реактивов, методик синтеза гидрогелей и получения композиционных материалов. В работе используются следующие методы исследования: механические испытания материалов при одноосном растяжении, сжатии, кручении и индентировании, бесконтактный метод определения коэффициента Пуассона, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), сканирующая акустическая

микроскопия (САМ), инфракрасная (ИК) спектроскопия, определение краевого угла смачивания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В разделе 3.1 рассмотрены механические свойства гидрогелей на основе полиакриламида в условиях разных видов нагружения. Выбор материала был обусловлен его химической стабильностью и большим объемом накопленных знаний о его физико-химических и механических свойствах, что облегчило разработку методики достоверного определения механических характеристик гидрогелей в различных типах испытаний.

Для проведения экспериментов при одноосном растяжении изготовили дополнительную оснастку с применением 3D-печати для фиксации образцов и предотвращения их деформирования в зажимах испытательной машины, что обеспечивает получение достоверных и воспроизводимых результатов испытаний. Проведенное сравнение значений параметров упругости, полученных в условиях водной среды и на воздухе, а также при разных скоростях деформирования, показало отсутствие влияния этих условий на результаты экспериментов. С применением бесконтактного метода получены значения коэффициента Пуассона (Таблица 1). Все они близки к 0,5, что говорит о несжимаемости и гиперупругом поведении гидрогелей на основе полиакриламида.

Проведено сравнение значений модуля упругости (Юнга), полученных в различных видах механических испытаний: при растяжении, сжатии и кручении. По кривым растяжения и сжатия определены значения модуля Юнга. По линейному участку кривой кручения рассчитан модуль сдвига, который затем соотнесен с модулем Юнга по формуле:

$$G = \frac{E}{2(1 + \nu)} \quad (1)$$

где  $G$  – модуль сдвига,  $E$  – модуль Юнга,  $\nu$  – коэффициент Пуассона.

Таблица 1 – Параметры упругости гидрогелей в различных видах испытаний

Сшивка, % (зв. между узлами)	Растяжение		Сжатие	Кручение	
	$\nu$	$E$ , кПа	$E$ , кПа	$G$ , кПа	$E$ , кПа
1,0 (200)	0,485	19±2	30±1	8±1	24±3
1,5 (150)	0,496	31±3	42±1	10±1	30±3
2,0 (100)	0,477	56±7	69±4	15±1	44±3
4,0 (50)	0,483	75±5	86±17	27±1	80±3
9,0 (20)	0,482	157±5	162±2	54±3	162±9

Наблюдается хорошая корреляция между значениями  $E$ , полученными в испытаниях на растяжение и кручение. Различие в значениях модулей упругости при растяжении и сжатии указывает на существование асимметрии механических свойств, увеличивающейся при

понижении степени сшивки материала. Это можно объяснить ростом числа молекул воды между цепями сетки в набухшем состоянии у слабо сшитых гидрогелей, которые вызывают вязкопластическое течение сшивок между цепями.

Испытания на индентирование использовали для верификации рассчитанных параметров упругости. На рисунке 1 представлены графики зависимости силы реакции от относительной глубины вдавливания инденторов диаметрами 5 и 10 мм. Показана высокая корреляция между кривыми, полученными аналитически, а также в натурном и численном экспериментах с применением метода конечных элементов (МКЭ), с использованием параметров упругости, определенных в экспериментах на кручение. Величина ошибки, рассчитанной с использованием метода наименьших квадратов, составила менее 10%.

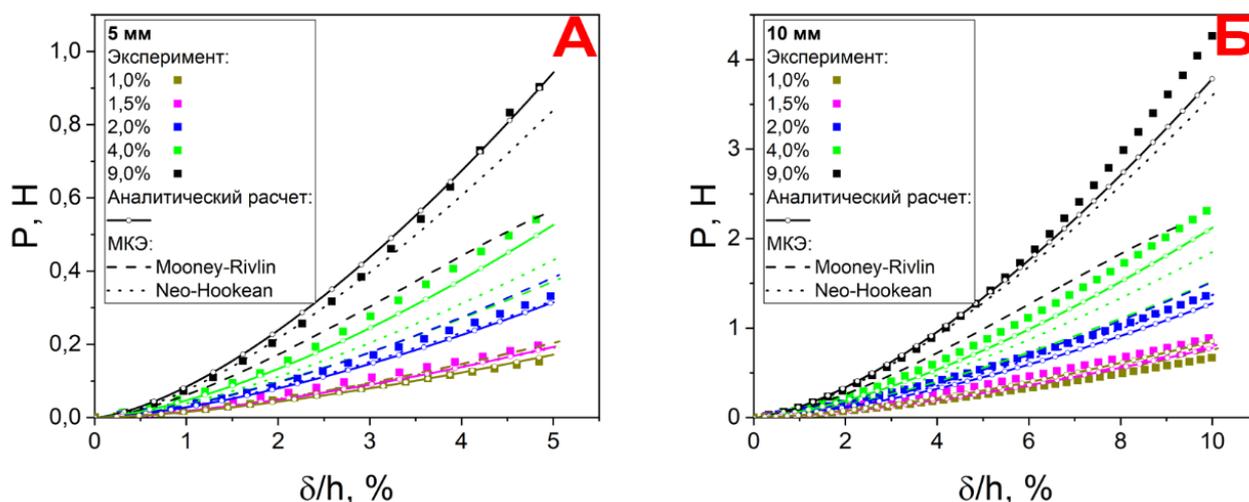


Рисунок 1 – Деформационные кривые индентирования гидрогелей инденторами 5 мм (а) и 10 мм (б)

Значения модуля сдвига, полученные в экспериментах на кручение, дополнительно верифицировали, аппроксимируя кривые растяжения моделями гиперупругого поведения материалов Нео-Гука и Муни-Ривлина. В этом случае также наблюдается хорошая корреляция между значениями модулей сдвига, полученными в разных экспериментах (Таблица 2).

Таблица 2 – Результаты аппроксимации кривых растяжения моделями гиперупругости

Сшивки, % (зв. между узлами)	Кручение	Нео-Гук	Муни-Ривлин
	$G$ , кПа	$G$ , кПа	$G$ , кПа
1,0 (200)	8±1	7,3±0,6	7,5±0,3
1,5 (150)	10±1	10,9±0,5	11,2±0,5
2,0 (100)	15±1	17,2±0,5	20,2±1,3
4,0 (50)	27±1	25,4±1,3	24,0±1,0
9,0 (20)	54±3	57,5±0,9	51,3±0,3

Таким образом, проведенные исследования подтвердили, что использование дополнительной фиксирующей оснастки, предотвращающей деформирование образцов в зажимах испытательной машины, приводит к получению достоверных результатов. Показана взаимосвязь между различными видами испытаний, на основе которой предложена методика определения параметров упругости гидрогелей с привлечением испытаний на одноосное растяжение и сжатие, кручение и бесконтактного метода определения коэффициента Пуассона. Полученные значения параметров упругости верифицированы в экспериментах на индентирование.

Проведенные эксперименты показывают, что параметры упругости гидрогелей на основе полиакриламида сопоставимы параметрами упругости нативных мягких тканей, что позволяет использовать такие материалы в качестве тканеимитирующих фантомов.

Раздел 3.2 посвящен разработке и исследованию механических характеристик гидрогелей на основе полиакриламида, наполненных пористыми частицами полилактида. Введение наполнителя в гидрогель может приводить к увеличению его прочностных характеристик, а также увеличению биосовместимости и возможности дополнительной регуляции высвобождения лекарства при использовании композита в качестве носителя для доставки лекарств.

Эффективность распределения и качество интеграции пористых частиц в гидрогелевую матрицу были подтверждены двумя независимыми методами: САМ и СЭМ. По изображениям С-сканов САМ композита установлено соответствие между количеством добавляемых частиц (г/г, масс.%) и их объемной долей в композите. Так, максимальная исследуемая степень наполнения 1 масс.% соответствует приблизительно 33 об.%, из которых менее 1 об.% частиц

оказываются заполнены воздухом, что может быть определено по яркости отображения частицы на скане (Рисунок 2а,б).

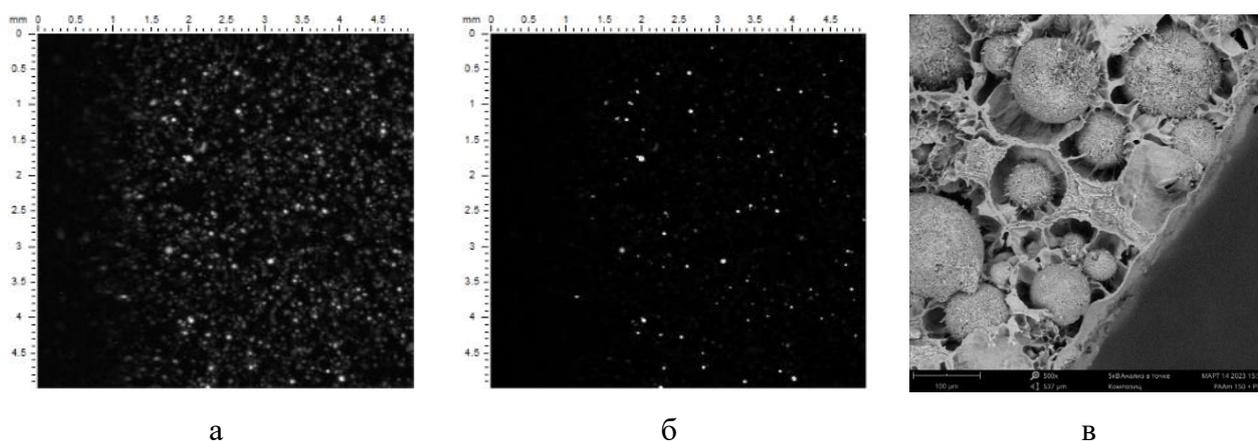


Рисунок 2 – С-сканы гидрогелевого композита с частицами, наполненными гидрогелем и воздухом (а), только воздухом (б); СЭМ-изображение лиофилизированного композита (в)

СЭМ показала, что распределение полилактидных частиц по размерам лежит в диапазоне от 15 до 275 мкм с пиком в области 60–70 мкм. На рисунке 2 в представлено СЭМ-изображение лиофилизированного композита, на котором видно, что полилактидные частицы интегрированы в гидрогелевую матрицу.

Показана возможность направленного регулирования механических свойств композитов путем варьирования степени сшивки гидрогелевой матрицы и количества наполнителя (Таблица 3).

Таблица 3 – Параметры упругости и прочностные характеристики гидрогелевых композитов

Сшивка, % (зв. между узлами)	1,0% (200)		1,5% (150)		2,0% (100)	
	$E$ , кПа	$\sigma_b$ , кПа	$E$ , кПа	$\sigma_b$ , кПа	$E$ , кПа	$\sigma_b$ , кПа
Растяжение						
0,0%	19±2	9±1	31±3	13±1	56±7	22±3
0,5%	41±5	9±1	61 ±10	18±2	79±4	23±6
1,0%	52±9	9±1	79 ±5	24±2	114 ±21	22±3
Сжатие						
0,0%	30±1	22±6	42±2	37±8	69±4	37±13
0,5%	37±2	88±21	47±10	91±27	96±1	141±3
1,0%	55±4	106±22	72±11	127±25	124±1	135±39

Для композитов наблюдается аналогичная гидрогелям без наполнения асимметрия механических свойств при растяжении и сжатии. В отношении модуля Юнга при добавлении пористых частиц асимметрия сглаживается, но усиливается для значений прочности.

Таким образом, предложена методика получения композитов на основе полиакриламидного гидрогеля с наполнением из пористых частиц полилактида. Варьируя количество наполнителя и концентрацию сшивателя в гидрогелевой матрице, можно изменять механическое поведение композита в широком диапазоне значений. Такое направленное регулирование механических свойств позволит использовать композиты для контролируемой пролиферации и дифференцировки стволовых клеток.

В разделе 3.3 исследованы проводящие криогели на основе смеси поливинилового спирта (ПВС) и йота-каррагинана с проводящей добавкой стабилизированного комплекса поли(3,4-этилендиокситиофена) и полистирол сульфоната, полученные методом циклического замораживания-оттаивания.

Морфологию полученных композитов исследовали методом СЭМ в режиме естественной среды. Поверхность криогеля характеризуется равномерным рельефом с включения агрегатов, образованных в ходе криогелирования. Наблюдаемые складчатые структуры представляют собой двойные спирали йота-каррагинана, стабилизированные ионами  $K^+$ . Поскольку предполагаемое применение разработанных композитов – электроды для биотопливных элементов, устанавливаемые в венозные стенты, механические свойства гидрогелей сопоставляли со значениями для бычьей вены (Рисунок 3а).

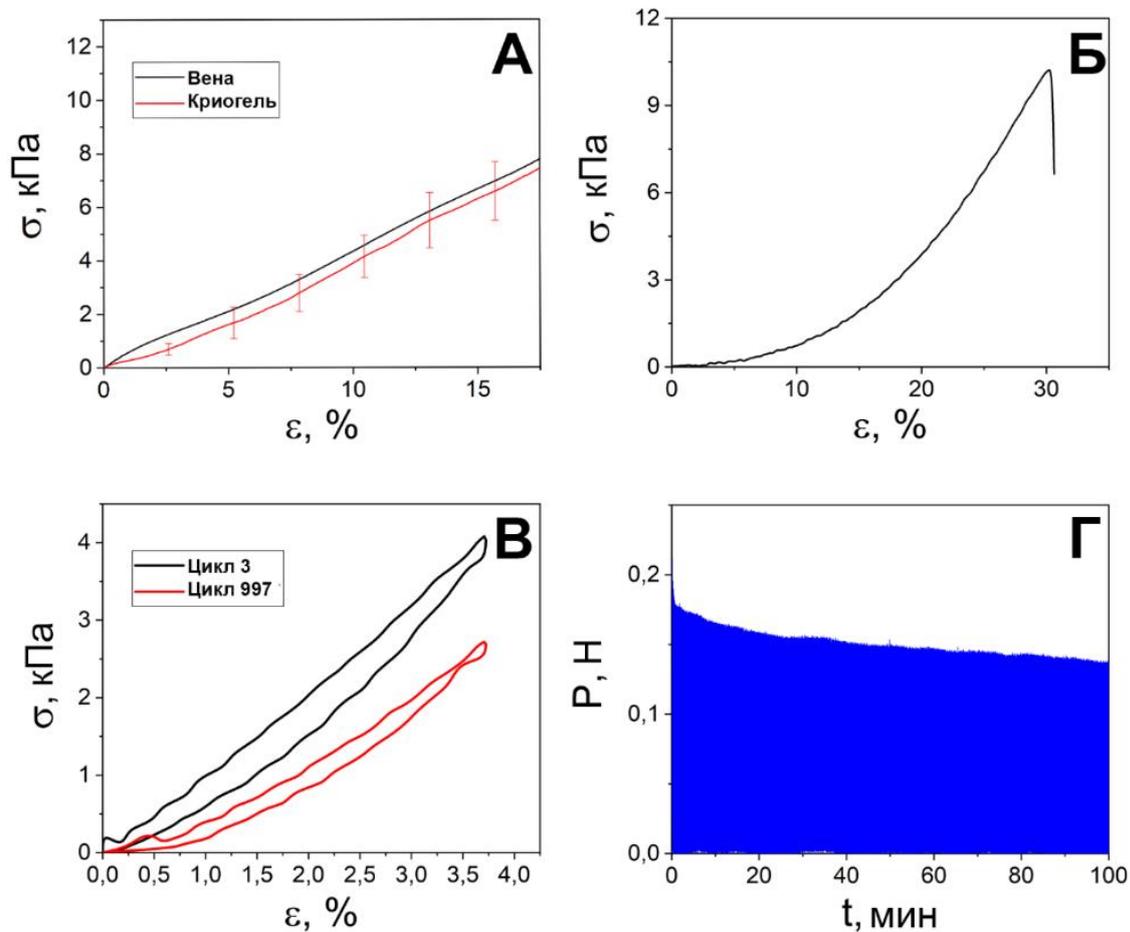


Рисунок 3 – Механическое поведения криогеля в различных типах испытаний: одноосном растяжении (а); при проколе (б); в циклических испытания (в),(г)

Показана хорошая корреляция в диапазоне деформаций до 20%, что позволит избежать травмирования венозных стенок. По результатам испытаний были рассчитаны механические свойства исследуемого материала: модуль упругости –  $42,2 \pm 3,0$  кПа, прочность –  $8,9 \pm 0,9$  кПа, деформация разрушения –  $20,8 \pm 2,5$  %. Оценка прочности криогеля при биаксиальном нагружении (испытания на прокол) составила 10,2 кПа при деформации разрушения 30 % (Рисунок 3б). Криогель показал механическую стабильность в циклических нагрузках, имитирующих физиологический диапазон нагружения (Рисунок 3в,г). Из аппроксимации деформационных кривых растяжения с использованием моделей гиперупругости Гента и Огдена рассчитаны модули сдвига, которые соотносятся с полученными ранее значениями модуля Юнга по формуле (1). Несмотря на физическую природу шивок в композите, образованных кристаллическими областями ПВС и двойными спиралями каррагинана, выбранные модели удовлетворительно аппроксимируют полученные кривые.

Таблица 4 – Значения модуля сдвига, полученные из аппроксимации кривых растяжения моделями гиперупругости

Образец	Гент, $G$ , кПа	Огден, $G$ , кПа
Криогель	14,5±2,1	13,3±2,2
Вена	16,2±2,9	14,6±2,0

Проведенные испытания говорят о соответствии механического поведения разработанного композита поведению мягких тканей, что позволяет использовать криогель в непосредственном контакте с ними. Также, композит обладает хорошей механической стабильностью в условиях, приближенных к реальному организму.

Раздел 3.4 посвящен детальному изучению физико-химических и механических свойств губчато-волоконистых композитов. Такие двухкомпонентные материалы находят широкое применение в различных областях биотехнологии и тканевой инженерии, поскольку сочетают в себе высокую прочность и удобство манипуляции с высокой удельной площадью поверхности и пористостью, а также простоту регулирования физико-химических и механических свойств. В данной работе было получено два типа губчато-волоконистых композитов.

В первом случае неразлагаемый нетканый материал на основе перхлорвинила (ПХВ) модифицировали хитозаном для увеличения биосовместимости композита и использования его в качестве сорбента.

Показано, что концентрация пропитывающего раствора хитозана пропорциональна массовой доле полимера в композите и изменяется от 0 до 45 % при варьировании концентрации раствора от 0,1 до 1,0 масс.%. При высоком содержании хитозанового наполнителя формируются непрерывные пленочные структуры с интегрированными волокнами перхлорвинила (Рисунок 4). Плотность упаковки нетканого материала существенно не влияет на организацию наполнителя. Однако, размер пор для материала с меньшей плотностью упаковки уменьшается в 2 раза, тогда как для материала с высокой плотностью упаковки лишь на 30 %.

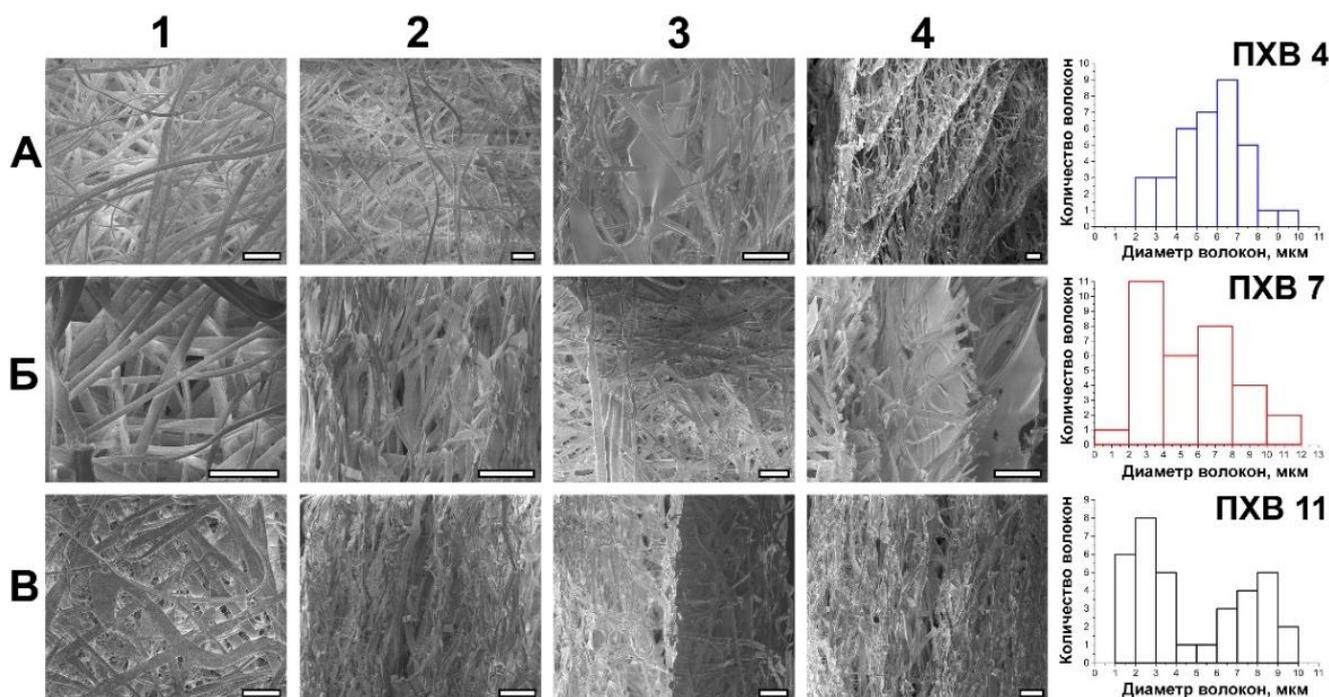


Рисунок 4– СЭМ-изображения композитных материалов с различной концентрацией пропитывающего раствора: 0,1%: ПХВ 4 (1-4 а); 0,5%: ПХВ 7 (1-4 б); 1,0%: ПХВ 11 (1-4 в); масштабная линейка – 50 мкм, на вставках – распределение волокон по размерам

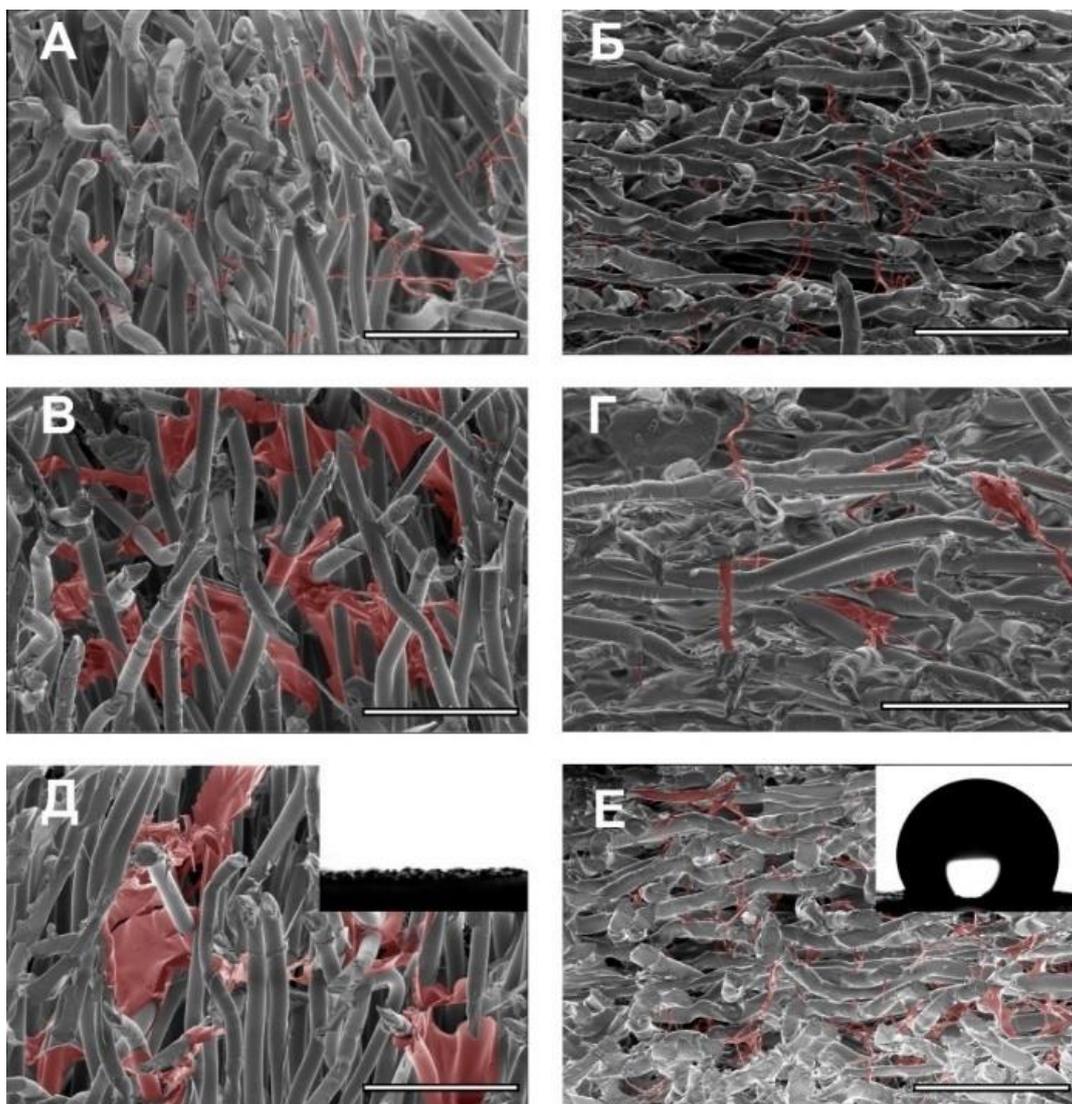
Исследования ИК-спектров показывают двухкомпонентную структуру композита. Хитозан присутствует в композите без изменения свойств и может быть использован в качестве флокулянта. Результаты механических испытаний композитов указывают на синергетический эффект, когда прочность двухкомпонентного материала выше прочности каждого из компонентов при сохранении плотности упаковки материала. Следует отметить, что механическое поведение исходных нетканых материалов различается. ПХВ 11 имеет большую прочность до 16 МПа за счет большей плотности упаковки. Введение губчатого компонента значительно повышает модуль Юнга и прочность композиционных материалов. Повышение механических характеристик при низком наполнении связано с возникновением хитозановых соединений между волокнами ПХВ, которые фиксируют все единичные волокна системы. Дальнейшее наполнение хитозаном приводит к образованию сплошной сетки, что увеличивает жесткость композиционного материала. Одновременно снижается деформация при разрыве и изменяется вид кривой напряжение–деформация. Губчатый компонент упруго сопротивляется приложенной нагрузке при начальной деформации. Волокнисто-губчатые комплексы начинают перемещаться относительно друг друга в области смешанной деформации. Уплотнение материала происходит в области пластической деформации, и волокна ориентируются вдоль приложенной нагрузки. Далее начинается лавинообразное разрушение перенапряженного материала.

Таблица 5 – Параметры упругости губчато-волоконистых композитов

Образец / плотность упаковки	Концентрация раствора, %	Модуль Юнга: сухой / набухший, МПа	Предел прочности: сухой / набухший, МПа
ПХВ 4 4%	0	24/17	8,6/5,9
	0,1	100/34	9,6/7,1
	0,5	117/65	10,8/8,9
	1,0	236/82	15,0/9,7
ПХВ 7 7%	0	30/20	8,8/5,8
	0,1	149/37	9,6/6,0
	0,5	235/200	22,9/17,5
	1,0	305/200	25,1/17,7
ПХВ11 11%	0	390/310	16,2/16,5
	0,1	450/278	18,0/13,8
	0,5	568/345	19,9/16,5
	1,0	590/341	19,6/17,0

Набухшие образцы демонстрируют сниженные механические свойства. Механические испытания в набухом состоянии показали, что введение губчатого компонента улучшает механические характеристики в случае большей пористости нетканой основы (Таблица 5). Предложенные композиционные материалы могут быть использованы в качестве сорбентов для очистки водоемов.

Во втором случае биоразлагаемые нетканые материалы на основе полилактида модифицировали растворами коллагена и хитозана. При этом аналогично результатам для ПХВ при увеличении концентрации пропитывающего раствора менялся характер полимерных включений (Рисунок 5). Однако, коллагеновый наполнитель даже при высокой концентрации раствора оставался в виде волокнообразных связей.



*Рисунок 5 – СЭМ-изображения, иллюстрирующие морфологию композитов с хитозаном 0,1 масс.% (а), 0,5 масс.% (в), 1,0 масс.% (д) и коллагеном 0,1 масс.% (б), 0,5 масс.% (г), 1,0 масс.% (е); масштабная линейка 50 мкм; на вставках приведены фотографии капель воды на поверхности композита*

Исследования краевого угла смачивания для исходного волокнистого материала и композитов показало увеличение гидрофильности поверхности от начального значения  $136^\circ$  до  $0^\circ$  в случае формирования непрерывной пленки из коллагена или хитозана на поверхности нетканого материала. Аналогично результатам для композитов на основе ПХВ ИК-спектры показывают двухкомпонентную структуру материала.

Механические свойства композитов значительно превышают соответствующие характеристики хитозановых и коллагеновых губчатых материалов, что связано с армирующим эффектом добавления волокон полилактида. С другой стороны, губчатые соединения в композите ограничивают перестройку волокон, что приводит к увеличению модуля Юнга и прочности по сравнению с исходным нетканым материалом (Таблица 6).

Таблица 6 – Механические свойства композитов на основе полилактида

Наполнитель	Концентрация раствора, масс.%	Степень наполнения, %	Модуль Юнга, МПа	Предел прочности, МПа
Хитозан (губка)	1,0		65±8	3,9±0,8
Коллаген (губка)	1,0		123±22	6,1±1,3
нет	0,0		217±11	4,5±0,3
Хитозан	0,1	0	279±37	5,4±1,0
	0,5	2	513±57	19,1±0,7
	1,0	5	613±11	23,9±0,8
Коллаген	0,1	3	348±22	12,3±2,4
	0,5	9	386±14	14,6±0,8
	1,0	16	393±28	19,7±1,5

Как и для описанных ранее материалов на основе ПХВ, механические свойства композитов оказываются значительно выше, чем у мономатериалов. Однако изменение прочности и модуля Юнга с увеличением степени наполнения неодинаково для разных полимеров. Для хитозан содержащих материалов наблюдается более чем двукратное увеличение модуля и почти четырехкратное увеличение прочности даже при 5 %-ной степени наполнения. Тем не менее, дальнейшее наполнение (до 23 %) не приводит к более существенному росту, что указывает на предел механических характеристик для данной комбинации полимеров и структур. Для композитов, содержащих коллаген, прочность и модуль Юнга неуклонно возрастают с увеличением содержания наполнителя. Разница в механических характеристиках композитов с содержанием наполнителя 9 % и 16 % незначительна из-за упомянутого выше барьера наполнения. Коллагеновая пленка на поверхности композита вносит лишь небольшой вклад в механические свойства материала, тогда как основной вклад вносит коллаген в матрице. Количество коллагеновых соединений внутри композита было одинаковым для обоих образцов, что можно оценить по изображениям СЭМ. Количественно механические свойства этих образцов уступают хитозановым, что можно объяснить морфологией формируемой связки между полилактидными волокнами. Как уже было сказано, хитозан формировал пленкообразные соединения между волокнами, а коллаген – волокнообразные. Кроме того, площадь контакта пленки с волокном больше по сравнению с площадью контакта волокна, что способствовало улучшению механических характеристик.

Таким образом, в этой части работы предложены двухкомпонентные губчато-волоконистые на основе комбинации биосовместимых синтетического и природных полимеров, которые могут быть в дальнейшем использованы в тканевой инженерии.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Данная работа посвящена разработке подходов и методов направленного варьирования механических свойств полимерных композиционных систем для тканевой инженерии. Она включает в себя исследования материалов с различной морфологией и механическими характеристиками.

В части работ с гидрогелевыми материалами была предложена методика систематического исследования механического поведения гидрогелевых материалов, включающая в себя механические испытания различных видов: одноосное растяжение, сжатие, кручение и индентирование. Верификацию полученных результатов проводили с привлечением численного эксперимента на индентирование с использованием метода конечных элементов и аналитической оценки. Дополнительно была проведена аппроксимация деформационных кривых, полученных в натурном эксперименте на растяжение, моделями гиперупругого поведения. В качестве модельного материала использовали гидрогели на основе полиакриламида. Проведенный анализ результатов механических испытаний подтвердил достоверность результатов предложенной методики. Показана применимость разработанного подхода к исследованию механического поведения систем на основе гидрогеля с полимерными наполнителями в виде пористых частиц.

Были синтезированы криогели на основе поливинилового спирта и йота-каррагинана с добавкой проводящего полимера ПЭДОТ:ПСС. Согласно результатам механических испытаний, разработанный криогель обладает достаточными для эксплуатации механическими характеристиками, в том числе циклической стабильностью.

В части работы, посвященной исследованию механических свойств губчато-волоконистых материалов, была предложена методика получения таких композитов, изучена их морфология и физико-химические свойства. Добавление губчатой компоненты на основе природных полимеров в состав волокнистой матрицы приводит к гидрофилизации поверхности и формированию в композите архитектуры, подобной архитектуре нативного внеклеточного матрикса. Результаты исследования механических свойств губчато-волоконистых материалов на основе полилактида и перхлорвинила демонстрируют увеличение упруго-прочностных характеристик и возможность направленного регулирования механических свойств композита путем варьирования количества наполнителя. Предложенные губчато-волоконистые композиты на основе полилактида могут быть использованы в тканевой инженерии в качестве искусственных клеточных каркасов.

## ВЫВОДЫ

1. Предложена методика определения параметров упругости гидрогелей на основе полиакриламида с привлечением испытаний на одноосное растяжение, сжатие, кручение и бесконтактного метода определения коэффициента Пуассона. Полученные значения параметров упругости верифицированы в экспериментах на индентирование. Значения модуля сдвига, полученные в ходе аппроксимации деформационных кривых растяжения моделями гиперупругого поведения, совпадают с экспериментальными значениями. Для полиакриламидных гидрогелей с концентрацией сшивок в диапазоне от 1,0% до 9,0% показано хорошее соответствие результатов разных методов механических испытаний.
2. Показано, что механическое поведение полиакриламидных гидрогелей и криогелей на основе поливинилового спирта с каррагинаном сопоставимо с поведением нативных мягких тканей: модули сдвига, определенные по результатам аппроксимации моделями гиперупругости, лежат в диапазоне от 7 до 55 кПа, что соответствует значениям модуля сдвига для миокарда, кожи, почки, печени, мышечных тканей и языка
3. Разработана методика наполнения полиакриламидных гидрогелей пористыми частицами на основе полилактида. Предложенный подход позволил получить трехкратный рост модуля упругости гидрогелей при введении не более 1 масс.% наполнителя за счет его пористой структуры.
4. Разработана методика модификации нетканого волокнистого материала природными полимерами для получения биоподобной структуры внеклеточного матрикса с сохранением высокой пористости.
5. Подтверждено, что внедрение в волокнистую матрицу коллагена и хитозана приводит к гидрофилизации поверхности и формированию среды, пригодной для заселения водорослевыми клеточными культурами. Снижение пористости композиционного материала на 1% за счет добавления природного губчатого наполнителя приводит к 5-кратному росту упруго-прочностных свойств материала.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science, Scopus, RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности:**

[A1] Антипова К.Г. In-situ механические испытания полимерных материалов с помощью растрового микроскопа / Ястремский Е. В., Пацаев Т. Д., Крашенинников С. В., Крупнин А. Е., Антипова К. Г., Луканина К. И., Григорьев Т. Е., Шариков Р. В., Шарикова Н. А., Волков Д. А., Камышинский Р. А., Васильев А. Л. // Российские нанотехнологии. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 268-275. IF= 0,74 (РИНЦ), 0,44 авт. л., вклад автора – 0,2.

[A2] Антипова К.Г. Установка для механических испытаний in-situ в растровом электронном микроскопе / Пацаев Т. Д., Ястремский Е. В., Крашенинников С. В., Крупнин А. Е., Антипова К. Г., Луканина К. Е., Григорьев Т. Е., Камышинский Р. А., Васильев А. Л. // Приборы и техника эксперимента. – 2023. – № 3. – С. 157-159. IF= 0,556 (РИНЦ), 0,13 авт. л., вклад автора – 0,1.

[A3] Antipova C.G. Biomechanical behaviour of PEDOT: PSS-based hydrogels as an electrode for stent integrated enzyme biofuel cells / Antipova C. G., Parunova Yu.M., Vishnevskaya M., Krasheninnikov S.V., Lukanina K.I., Grigoriev T.E., Chvalun S.N., Gotovtsev P.M. // Heliyon. – 2022. – Vol. 8, № 3. – P. e09218(1-7). JIF= 4 (WoS), 0,65 авт. л., вклад автора – 0,5.

[A4] Antipova C.G. How the Nonwoven Polymer Volume Microstructure Is Transformed under Tension in an Aqueous Environment / Khramtsova E., Morokov E., Antipova C., Krasheninnikov S., Lukanina K., Grigoriev T. // Polymers. – 2022. – Vol. 14, № 17. – P. 3526(1-13). JIF= 5 (WoS), 0,85 авт. л., вклад автора – 0,2.

[A5] Antipova C.G. Study of highly porous poly-l-lactide-based composites with chitosan and collagen / Antipova C. G., Lukanina K. I., Krasheninnikov S.V., Malakhov S.N., Kamyshinsky R.A., Grigoriev T.E., Chvalun S.N. // Polymers for Advanced Technologies. – 2021. – Vol. 32, №. 2. – P. 853-860. JIF= 3.4 (WoS), 0,59 авт. л., вклад автора – 0,7.

[A6] Antipova C.G. Chitosan-based fiber-sponge materials as a promising tool for microalgae harvesting from Lake Baikal / Grigoriev T. E., Lukanina K.I., Gotovtsev P.M., Gorin K.V., Melnikova A., Antipova C.G., Kamyshinsky R.A., Chvalun S.N. // Journal of Applied Polymer Science. – 2020. – Vol. 137, № 40. – P. 49209(1-9). JIF= 3 (WoS), 0,69 авт. л., вклад автора – 0,2.