



На правах рукописи

Царева Анастасия Денисовна

**ПОЛИМЕРНЫЙ БИОРАЗЛАГАЕМЫЙ МАТЕРИАЛ
НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА ДЛЯ СОЗДАНИЯ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

федеральная территория «Сириус»

2026

Работа выполнена в автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус»

Научный руководитель: Иванов Дмитрий Анатольевич
доктор химических наук

Защита состоится 12 ноября 2026 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета НТУ.1.4.4.15 в АНОО ВО «Университет Сириус» по адресу 354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр., д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АНОО ВО «Университет Сириус» <https://siriusuniversity.ru/sveden/science/obyavleniya-o-zashchitakh>

Автореферат разослан 9 октября 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета к.х.н. Агеев Г.Г.
НТУ.1.4.4.15



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Создание полимерных биоразлагаемых материалов для медицинских изделий является актуальной задачей современной физической химии полимеров, материаловедения и регенеративной медицины. Среди таких материалов особое место занимают волокнистые матриксы на основе полилактида, получаемые методом электроформования. Электроформование позволяет получать нетканые материалы из микро- и нановолокон с высокой удельной поверхностью, развитой пористой структурой и возможностью регулирования состава, диаметра, ориентации и поверхностных свойств волокон. Благодаря этим свойствам электроформованные матриксы перспективны для создания раневых и ожоговых покрытий, носителей лекарственных веществ и клеток, а также тканеинженерных конструкций.

Полилактид является одним из наиболее востребованных биоразлагаемых полимеров для медицинского применения вследствие его биосовместимости, способности к биорезорбции и возможности переработки различными методами. Вместе с тем полилактидные материалы характеризуются сравнительно невысокой гидрофильностью, а их свойства – морфология, механические характеристики, скорость деградации и биологическое поведение – существенно зависят от условий формирования материала. Для волокнистых полилактидных (ПЛА)-матриксов определяющую роль играет природа растворителей и состав формуемого раствора, наличие функциональных добавок, а также особенности электроформования и постобработки.

Вместе с тем существенно менее изучено взаимосвязанное влияние состава растворителей, остаточного растворителя и функциональных добавок на формирование структуры и последующие свойства электроформованных ПЛА-матриксков. В частности, остается недостаточно установленной связь между кинетикой формирования волокна, его поверхностной морфологией, присутствием поверхностно-активного вещества (ПАВ) и гиалуроната натрия (ГН), механическим поведением и устойчивостью материала к гидролитической и окислительной деструкции. Также недостаточно изучено влияние остаточного растворителя и физического состояния полимера на способность электроформованных матриксков к последующей ориентационной

деформации. Установление этих взаимосвязей представляет самостоятельный физико-химический интерес и необходимо для направленного регулирования свойств волокнистых материалов.

Особый интерес представляет разработка технологически доступных смесей (систем) растворителей для формирования пористых ПЛА-волокон. В настоящей работе важное место занимает разработанная система растворителей ДТ (ДХМ–ТГФ 8:2 об./об.), защищенная патентом Российской Федерации № 2858656, которая использована в качестве технологической основы для получения пористых ПЛА-матриков и их последующей модификации. Исследование возможности регулирования свойств таких матриков путем введения ПАВ и гиалуроната натрия представляет интерес как с фундаментальной точки зрения, так и для разработки материалов с регулируемыми механическими свойствами и устойчивостью к деградации.

Отдельной актуальной задачей является формирование матриков с ориентированными волокнами. Ориентированные волокна способны воспроизводить анизотропную организацию ряда тканей, в том числе нервной, мышечной, сухожильной и соединительной. При этом необходимы доступные методы получения направленных ПЛА-матриков, обеспечивающие высокую степень ориентации, воспроизводимость структуры и возможность варьирования механических свойств. Таким образом, актуальность работы определяется необходимостью создания и комплексного исследования биоразлагаемых волокнистых материалов на основе полилактида, перспективных в качестве основы для разработки медицинских изделий, свойства которых могут регулироваться посредством выбора системы растворителей, введения ПАВ и гиалуроната натрия, а также формирования матриков с ориентированными волокнами.

Степень разработанности

Электроформованные материалы на основе ПЛА являются объектом интенсивных исследований в связи с перспективами их применения в регенеративной медицине, тканевой инженерии и при создании биорезорбируемых медицинских изделий. К настоящему времени установлены основные закономерности влияния технологических параметров электроформования и состава прядильных растворов на морфологию волокон, пористость и механические характеристики формируемых матриков.

Значительное внимание уделяется также модификации ПЛА функциональными, гидрофильными и биологически активными компонентами с целью регулирования поверхностных свойств и повышения биосовместимости материалов.

Вместе с тем ряд аспектов формирования структуры и свойств электроформованных ПЛА-матриков остается недостаточно изученным. В частности, отсутствует систематическое представление о взаимосвязи природы и остаточного содержания растворителя с физическим состоянием полимера, его структурной организацией, механическими свойствами и способностью к ориентационным перестройкам при деформации. Недостаточно исследовано также совместное влияние состава прядильной системы, функциональных добавок и постформовочной обработки на морфологию, деградационное поведение и эксплуатационные характеристики материала. В связи с этим актуальной является задача установления закономерностей, связывающих состав, условия получения, структуру и свойства биорезорбируемых ПЛА-матриков.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы являлась разработка биоразлагаемых волокнистых материалов на основе полилактида методом электроформования и установление взаимосвязей между составом формуемой системы, условиями получения, структурой волокнистых матриков, их механическими и деградационными характеристиками и биологическим ответом. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Исследовать влияние природы и состава системы растворителей на морфологию, диаметр, поверхностную пористость и структурную организацию электроформованных матриков на основе полилактида.
2. Установить влияние поверхностно-активного вещества и гиалуроната натрия на морфологию волокон, механические свойства и устойчивость ПЛА-матриков к гидролитической и окислительной деградации.
3. Разработать и сопоставить способы получения ориентированных ПЛА-матриков с использованием магнитного поля, коллекторов из параллельных лезвий и постформовочной вытяжки в этаноле; установить влияние состояния исходного материала и остаточного растворителя на эффективность ориентационной деформации.

4. Оценить биологический ответ на выбранные ПЛА-матрикс в исследованиях на клеточных культурах и на модели хорионаллантоисной мембраны куриного эмбриона и определить перспективные направления их дальнейшего биомедицинского применения.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в установлении физико-химических закономерностей формирования структуры и свойств электроформованных матриксов на основе полилактида в зависимости от системы растворителей, состава формуемого раствора и условий последующей обработки.

1. Установлен растворитель-зависимый характер влияния поверхностно-активного вещества на формирование ПЛА-волокон. Показано, что в системе на основе гексафторизопропанола (ГФИП) введение ПАВ приводит к выраженному уменьшению диаметра волокон, тогда как в системе ДТ характер формирующейся морфологии определяется совместным действием ПАВ и гиалуроната натрия.

2. Установлена взаимосвязь между составом формуемой системы, морфологией волокон, механическими свойствами и устойчивостью ПЛА-матриксов к деградации в модельных гидролитической и окислительной средах. Показано, что введение ПАВ в систему ПЛА-ДТ без гиалуроната натрия сопровождается ускоренной потерей массы и существенным снижением механических характеристик материала.

3. Выявлен выраженный совместный эффект гиалуроната натрия и ПАВ на механические свойства пористых ПЛА-матриксов. Показано, что при содержании гиалуроната натрия 10 об.% присутствие ПАВ приводит к повышению прочности и жесткости по сравнению с матриксом того же состава без ПАВ, тогда как увеличение содержания гиалуроната натрия до 20 об.% сопровождается снижением механических характеристик.

4. Установлено влияние остаточного растворителя и физического состояния электроформованного ПЛА-матрикса на его способность к постформовочной ориентационной деформации. Показано, что наличие остаточного растворителя в свежеполученном материале коррелирует с более однородной деформацией волокон при вытяжке в этаноле и меньшей выраженностью структурных дефектов.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы состоит в развитии представлений о взаимосвязи условий формирования, структуры и свойств электроформованных материалов на основе полилактида. Установлено, что морфология и последующее поведение ПЛА-матрицков определяются совокупным влиянием состава растворителей, функциональных добавок и состояния полимера после электроформования. Полученные результаты показывают взаимосвязь между формированием пористой структуры волокон, механическими свойствами и устойчивостью материала к деградации, а также выявляют роль остаточного растворителя в постформовочной ориентационной деформации ПЛА-волокон.

Практическая значимость работы состоит в разработке технологических подходов к получению пористых и ориентированных ПЛА-матрицков с регулируемыми морфологическими, механическими и деградационными характеристиками. Бинарная система растворителей ДТ (ДХМ–ТГФ 8:2 об./об.) и способ получения материалов на ее основе защищены патентом Российской Федерации № 2858656. Изменение состава формуемого раствора и условий постформовочной обработки позволяет варьировать морфологию, механические свойства, устойчивость к деградации и степень ориентации волокон. Матрицксы ПЛА-ДТ продемонстрировали благоприятный биологический ответ в использованных клеточных моделях и на модели ХАМ и представляют интерес для дальнейших исследований в качестве основы тканеинженерных конструкций. Состав ПЛА-ДТ-ГН-10%-ПАВ выделяется сочетанием механических и деградационных характеристик и представляет интерес для последующей биологической верификации. Ориентированные ПЛА-матрицксы могут быть использованы при разработке материалов для анизотропно организованных тканей и изучения контактного ориентирования клеток.

Методология и методы исследования

Методологическую основу работы составил комплексный подход к исследованию зависимости свойств электроформованных ПЛА-матрицков от состава формуемых растворов, условий получения и последующей структурной модификации. Работа включает получение образцов из различных систем растворителей, исследование их морфологии, структурной организации,

термических, механических и деградиционных свойств, а также оценку биологического ответа в условиях *in vitro* и на модели хорионаллантоисной мембраны куриного эмбриона (модель ХАМ). Для получения волокнистых матриксов использовали метод электроформования растворов полилактида, смесевое и эмульсионное электроформование, а также методы формирования ориентированных волокон с применением магнитного поля, коллекторов из параллельных лезвий и постформовочной вытяжки в этаноле. Морфологию и диаметр волокон исследовали методами сканирующей электронной микроскопии и анализа изображений с применением программ Fiji, DiameterJ и OrientationJ. Внутреннюю структуру волокон исследовали методом сканирующей просвечивающей электронной микроскопии, а элементный состав — методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Надмолекулярную структурную организацию и ориентацию полимерных цепей исследовали методами мало- и широкоуглового рентгеновского рассеяния. Термические свойства определяли методом дифференциальной сканирующей калориметрии. Механические свойства матриксов определяли при одноосном растяжении. Устойчивость матриксов к деградации оценивали по изменению массы и морфологии после инкубации в PBS и растворе Фентона, использованные, соответственно, в качестве моделей гидролитической и ускоренной окислительной деградации. Биологический ответ оценивали в экспериментах на клеточных культурах и на модели хорионаллантоисной мембраны куриного эмбриона. Статистическую обработку и анализ экспериментальных данных проводили методами вариационной статистики и дисперсионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 10, OriginPro и Microsoft Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. Состав растворителей определяет морфологию электроформованных матриксов на основе полилактида: использование ГФИП приводит преимущественно к формированию гладких волокон меньшего диаметра, тогда как бинарная система ДХМ–ТГФ 8:2 об./об. обеспечивает образование более крупных волокон с развитой поверхностной пористостью.

2. Влияние поверхностно-активного вещества на формирование и свойства ПЛА-матриксов определяется составом растворителей и присутствием гиалуроната натрия. В системе ГФИП ПАВ

преимущественно уменьшает диаметр волокон, тогда как в системе ДТ совместное присутствие ПАВ и гиалуроната натрия существенно изменяет морфологические и механические характеристики матрикса.

3. Состав формуемой системы определяет взаимосвязанные механические характеристики и устойчивость ПЛА-матриц к деградации. Введение ПАВ в матрицы ПЛА-ДТ без гиалуроната натрия сопровождается ускоренной потерей массы в PBS и растворе Фентона и резким снижением механической прочности, тогда как совместное присутствие 10 об.% гиалуроната натрия и ПАВ обеспечивает существенное повышение прочности и жесткости материала.

4. Ориентационная способность электроформованных ПЛА-матриц определяется как способом формирования направленной структуры, так и физическим состоянием исходного материала. При постформовочной вытяжке в этаноле присутствие остаточного растворителя влияет на способность волокон к деформации и формированию ориентированной структуры без выраженных морфологических дефектов.

5. Морфология и ориентация волокон оказывают существенное влияние на биологический ответ ПЛА-матриц: пористые матрицы ПЛА-ДТ поддерживают клеточное заселение, а направленная организация волокон вызывает преимущественную ориентацию клеток вдоль оси матрикса; присутствие ПАВ в системе ПЛА-ДТ без дополнительной оптимизации состава сопровождается менее благоприятным клеточным и тканевым ответом.

Степень достоверности, апробация и личный вклад автора

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием комплекса взаимодополняющих методов исследования структуры и свойств материалов, проведением повторных измерений и статистической обработкой экспериментальных данных, а также согласованностью результатов, полученных независимыми методами. Основные выявленные закономерности воспроизводятся для серий образцов различного состава и согласуются с современными представлениями о процессах формирования, деформации и деградации электроформованных материалов на основе полилактида.

По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных

Web of Science и Scopus, получено 3 патента Российской Федерации и опубликовано 5 тезисов докладов. Результаты исследований были представлены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Первый форум генетических технологий «Сириус.ТехноГенетика», Университет «Сириус», Сочи - ноябрь 2025 г.

2. Международная научно-техническая конференция «Микроэлектронные имплантируемые нейроинтерфейсы 2025» (МИН-2025) - октябрь 2025 г.

3. X Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых: «Химия: достижения и перспективы» (Лучший постерный доклад второй степени), Ростов-на-Дону - май 2025 г.

4. Международная молодежная научная конференция «Modern trends in the development of functional materials», Университет «Сириус», Сочи - ноябрь 2023 г.

5. IX Бакеевская Всероссийская школа-конференция молодых ученых с международным участием «МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ НАНООБЪЕКТЫ И ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИТЫ», Тула - октябрь 2023 г.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает введение, литературный обзор, главу «Материалы и методы», главу «Результаты и обсуждение», заключение, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Общий объем диссертации составляет 154 страницы; работа содержит 13 таблиц, 65 рисунков. Приложения содержат 7 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор

В литературном обзоре рассмотрены физические основы электроформования и основные факторы, определяющие образование полимерной струи и волокна. Процесс начинается с деформации капли раствора в электрическом поле и образования конуса Тейлора; после превышения электростатическими силами поверхностного натяжения формируется заряженная струя, которая вытягивается, испытывает изгибную нестабильность и затвердевает по мере испарения растворителя. Для стабильного образования волокон необходимы достаточная концентрация и переплетение полимерных цепей. На итоговый диаметр и однородность влияют

молекулярная масса и концентрация полимера, вязкость, проводимость и поверхностное натяжение раствора, напряжение, расстояние до коллектора, скорость подачи, геометрия сопла, температура и относительная влажность.

Материалы и экспериментальные подходы

В качестве основного полимера использовали поли(D,L-лактид) Ingeo™ 4032D. Растворы ПЛА готовили с концентрацией 100 мг/мл. Для сравнительной оценки использовали ГФИП, ДХМ и смешанные системы растворителей; ключевой экспериментальной системой являлась разработанная система ДТ на основе ДХМ и ТГФ в соотношении 8:2 об./об. Дополнительно изучались соотношения ГФИП/ДХМ 3:7 об./об., ГФИП/ДХМ 2:8 об./об., ГФИП/ДХМ 1:9 об./об.

Электроформование выполняли на установке NF-500 МЕСС. Для базовых серий применяли одинаковую концентрацию ПЛА и сопоставимые технологические параметры, что позволило связывать наблюдаемые различия прежде всего с составом раствора и вводимыми компонентами. В многокомпонентных образцах использовали кокогликозид как ПАВ и гиалуронат натрия. Были получены группы ПЛА-ГФИП, ПЛА-ГФИП-ПАВ, ПЛА-ДТ, ПЛА-ДТ-ПАВ, а также ДТ-матрикс с 10 и 20 об.% гиалуроната натрия с ПАВ и без него. Для ориентированных материалов использовали осаждение на параллельные заземленные элементы, постоянные магниты и последующее растяжение свежеполученных либо предварительно высушенных матриксов в 95%-ном этаноле до заданной кратности деформации.

Структурная характеристика была проведена на нескольких масштабных уровнях. СЭМ позволяла оценивать поверхностную морфологию, диаметр и ориентацию волокон. СТЭМ использовали для анализа внутренней структуры срезов. С помощью OrientationJ количественно оценивали направленность текстуры по микрофотографиям. ДСК применяли для определения стеклования и оценки влияния обработки на термическое состояние ПЛА. Рентгеновское рассеяние (МУРР и БУРР) использовали для анализа ориентации и надмолекулярной организации. Такая совокупность методов позволяла разделять эффекты, видимые на уровне общей архитектуры матрикса, и изменения, происходящие на уровне волокон и полимерных цепей.

Механические свойства определяли при растяжении образцов. Для оценки деградации образцы инкубировали в PBS и растворе Фентона, регистрируя потерю массы во времени. Биологическую оценку проводили на HDF и UC-MSC, высеянных на хаотичные ПЛА-ДТ, направленные ПЛА-ДТ и ПЛА-ДТ-ПАВ. Морфологию клеток оценивали световой, сканирующей электронной и конфокальной микроскопией, а заселенность характеризовали по числу клеток, их плотности и индексу относительного роста. На ХАМ куриных эмбрионов оценивали макроскопическое взаимодействие, сосудистую реакцию, состояние клеток на поверхности и гистологическую картину зоны имплантации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние смеси растворителей на морфологию ПЛА-волокон

Первый этап исследования был направлен на выбор смеси растворителей, обеспечивающей контролируемое изменение морфологии ПЛА-волокон. СЭМ показал выраженную зависимость структуры от состава растворителей. Матрицы, полученные из ГФИП, преимущественно состояли из гладких волокон (рис. 1 А, А'). При переходе к системе ДТ формировались более крупные волокна с выраженной поверхностной пористостью и более широким распределением диаметров (рис. 1 Б, Б'). Для ПЛА-ДТ в одной из основных серий средний диаметр составлял 2300 ± 615 нм, тогда как для ПЛА-ГФИП в сопоставимой серии - около 1300 ± 250 нм. Таким образом, изменение состава растворителей влияло не только на размер волокон, но и качественно меняло характер их поверхности.

Формирование пористой морфологии в системе ДТ, вероятно, связано с различиями в летучести компонентов смеси и особенностями фазового разделения и структурообразования струи в процессе ее полета к коллектору.

Наблюдаемая поверхность сохранялась после осаждения и образовывала развитый рельеф. Такой результат принципиально важен для последующих серий: система ДТ использовалась как базовая платформа, на которой оценивали действие ПАВ, гиалуроната натрия, механической ориентации и биологический ответ. Сравнение с ГФИП позволяло отделять эффекты, обусловленные самой пористой морфологией, от эффектов вводимых компонентов.

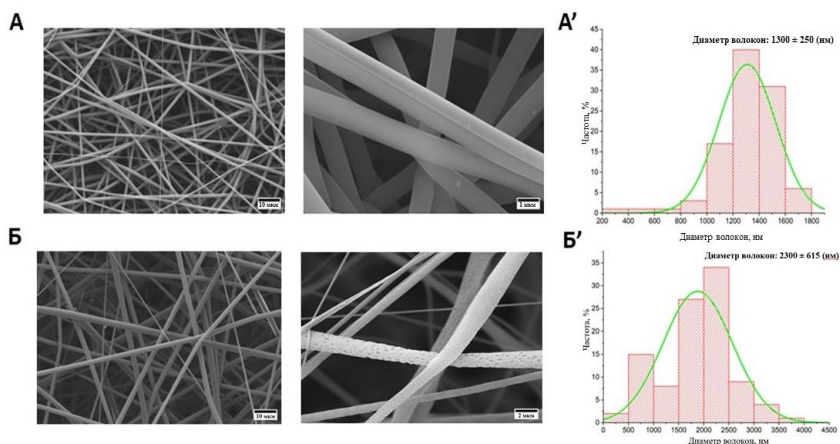


Рисунок 1 – СЭМ-микрофотографии, морфология ПЛА-волокон, полученных с использованием ГФИП (А) и системы растворителей ДТ (Б)

Влияние ПАВ и гиалуроната натрия на формирование волокон

Добавление ПАВ приводило к различным результатам в зависимости от применяемого растворителя. Для ПЛА-ГФИП средний диаметр уменьшался примерно с 1300 ± 250 нм до 630 ± 130 нм, что свидетельствует о существенном изменении условий вытягивания заряженной струи. В системе ДТ введение ПАВ само по себе не вызывало аналогичного уменьшения: для ПЛА-ДТ-ПАВ диаметр оставался близким к исходному ПЛА-ДТ. Следовательно, одинаковый компонент проявлял различное действие в двух системах, и полученный результат подтверждает положение о растворитель-зависимом эффекте ПАВ.

Введение гиалуроната натрия в ДТ-систему существенно изменяло размер волокон. Для составов с 10 и 20 об.% гиалуроната натрия средние диаметры находились приблизительно в диапазоне 700-750 нм, то есть были значительно ниже, чем у базового ПЛА-ДТ. При этом действие ПАВ в присутствии гиалуроната проявлялось уже на фоне измененной многокомпонентной структуры. Морфологические данные показали, что свойства таких матриц нельзя предсказывать простым суммированием эффектов отдельных компонентов: гиалуронат влияет на процесс формирования и организацию волокон, а ПАВ дополнительно меняет межфазные взаимодействия и поведение материала.

Гидролитическая и окислительная деградация

Деградацию матриц исследовали в PBS и растворе Фентона (рис. 2). Наиболее выраженное ускорение деструкции наблюдалось для ПЛА-ДТ-ПАВ. К 40-м суткам потеря массы этого состава составляла приблизительно 12% в PBS и около 19% в растворе Фентона. В PBS различия между ПЛА-ДТ и ПЛА-ДТ-ПАВ к 40-м суткам были высоко статистически значимыми ($p < 0,0001$). Эти данные показывают, что введение ПАВ в пористый ДТ-матрикс может повышать доступность материала для деградационной среды и/или снижать структурную целостность матрикса таким образом, что потеря массы ускорится.

Для матриц, содержащих гиалуронат натрия, характер деградации был иным. ПАВ также повышал потерю массы по сравнению с соответствующими составами без ПАВ, однако абсолютная величина эффекта была существенно ниже. В PBS к 40-м суткам потеря массы в группе с гиалуронатом не превышала примерно 3,5%, тогда как у ПЛА-ДТ-ПАВ без гиалуроната достигала около 12%. Этот результат интерпретирован как частичная компенсация ускоряющего действия ПАВ в присутствии гиалуроната натрия. Возможным структурным основанием такого эффекта является формирование более тонких и более однородных волокон, однако вывод сформулирован на уровне наблюдаемой экспериментальной взаимосвязи без сведения механизма к одному фактору.

Сопоставление PBS и раствора Фентона важно для оценки материала в двух различных моделях. PBS отражает преимущественно гидролитический путь разрушения, тогда как система Фентона моделирует ускоренную окислительную деструкцию. Наиболее выраженная скорость потери массы ПЛА-ДТ-ПАВ - в обеих средах показывает устойчивость выявленного влияния состава. При этом более высокая абсолютная потеря массы в окислительной среде подтверждает чувствительность пористых ПЛА-матриц к агрессивным условиям деструкции.

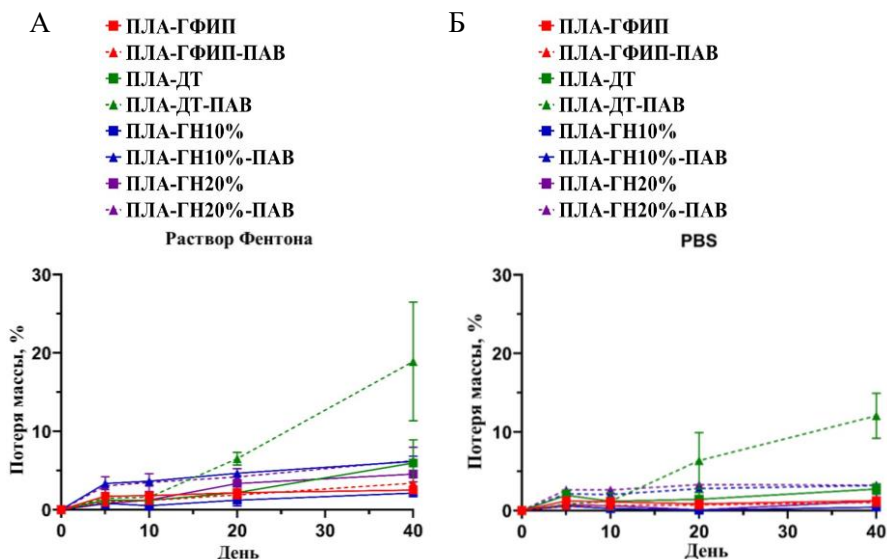


Рисунок 2 - Кинетика потери массы ПЛА-матрицков в растворе (А) Фентона и (Б) PBS

Механические свойства многокомпонентных ПЛА-матрицков

Механические испытания выявили значительные различия между составами (рис. 3 А). Для ПЛА-ГФИП предел прочности при растяжении составлял $5,07 \pm 0,30$ МПа, модуль Юнга - $135 \pm 6,6$ МПа, относительное удлинение при разрыве - $265 \pm 2\%$. Добавление ПАВ к ГФИП-системе уменьшало показатели: предел прочности до $3,0 \pm 0,8$ МПа, модуль Юнга до $100 \pm 22,5$ МПа и удлинение до $56 \pm 8\%$. Базовый ПЛА-ДТ характеризовался пределом прочности $3,33 \pm 0,22$ МПа, модулем Юнга $104 \pm 5,8$ МПа и удлинением $135 \pm 32\%$. Эти данные согласуются с различиями в морфологии и показывают, что пористая ДТ-структура имеет механическое поведение, отличное от гладкого ГФИП-матрикса.

Наиболее сильное отрицательное действие ПАВ наблюдалось для ПЛА-ДТ без гиалуроната: предел прочности снижался до $0,26 \pm 0,068$ МПа, модуль Юнга - до $14 \pm 3,6$ МПа, а удлинение при разрыве - до $25 \pm 10\%$. Таким образом, тот же состав, который наиболее быстро терял массу в деградационных средах, одновременно обладал наиболее низкой механической устойчивостью. Совпадение этих

тенденций указывает на существенное изменение структурной целостности материала при добавлении ПАВ в ДТ-систему.

Принципиально иной результат (рис. 3 Б) получен при совместном введении 10 об.% гиалуроната натрия и ПАВ. ПЛА-ДТ-ГН-10 % без ПАВ имел предел прочности около $1,0 \pm 0,23$ МПа и модуль Юнга 29 ± 18 МПа, тогда как ПЛА-ДТ-ГН-10%-ПАВ характеризовался пределом прочности $4,0 \pm 1,0$ МПа и модулем Юнга 180 ± 17 МПа. Последнее значение было максимальным среди исследованных в этой серии матриц. Следовательно, ПАВ в присутствии 10 об.% гиалуроната натрия не ослаблял материал по механизму, наблюдавшемуся для ПЛА-ДТ-ПАВ, а, напротив, был связан с выраженным увеличением жесткости и прочности относительно состава с гиалуронатом без ПАВ.

При увеличении содержания гиалуроната натрия до 20 об.% механические показатели снижались: ПЛА-ДТ-ГН-20% имел предел прочности около $0,39 \pm 0,014$ МПа и модуль Юнга $9,23 \pm 6,2$ МПа; добавление ПАВ повышало эти значения до $0,63 \pm 0,084$ и $35,54 \pm 2$ МПа соответственно, однако уровень оставался ниже, чем для состава с 10 об.% гиалуроната и ПАВ. Тем самым выявлен выраженный композиционный оптимум: повышение доли гидрофильного компонента не приводило к монотонному улучшению свойств.

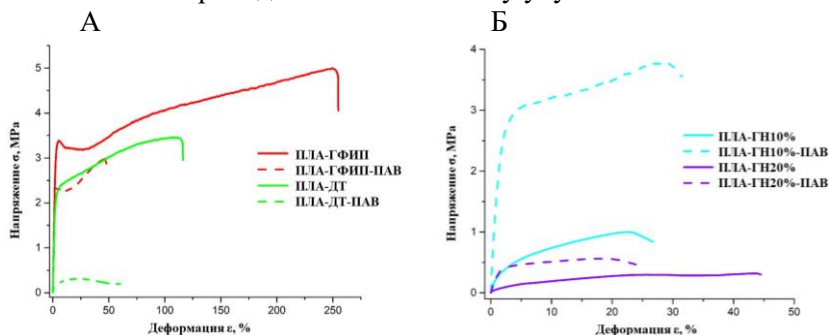


Рисунок 3 - Кривые «напряжение-деформация» для ПЛА-матриц состава (А) - ПЛА-ГФИП (ПАВ), ПЛА-ДТ (ПАВ), (Б) ПЛА-ДТ-ГН-10% (ПАВ), ПЛА-ДТ-ГН-20% (ПАВ)

Постформовочная вытяжка матриц в этаноле

Матрицы ПЛА-ДТ и ПЛА-ГФИП исследовали в свежеполученном и предварительно высушенном состоянии. Вытяжку проводили в этаноле до 100, 200 и 300% относительно исходной длины (рис. 4). Для свежих ПЛА-ДТ уже при 100% происходило выраженное перераспределение волокон в направлении

нагрузки. Средний диаметр составлял около 1700 ± 750 нм; при 200% уменьшался приблизительно до 400 ± 200 нм, а при 300% - до 400 ± 100 нм. Одновременно поверхностные поры становились менее выраженными и при максимальной деформации практически исчезали.

Предварительно высушенные ПЛА-ДТ-матриксы деформировались иначе. При увеличении вытяжки от 100 до 300% диаметр уменьшался ориентировочно с 1800 ± 800 до 1100 ± 600 нм, а на волокнах чаще формировались локальные дефекты и участки неравномерного истончения. Различия между свежесформованными и предварительно высушенными ПЛА-ДТ-матриксами согласуются с изменением физического состояния аморфной фазы после сушки. Наиболее значительный пластифицирующий эффект остаточного растворителя был установлен для ПЛА-ГФИП на основании совокупности данных ДСК и ЭДС. После сушки способность к равномерной ориентационной деформации уменьшается, и часть приложенной нагрузки реализуется через локальные повреждения.

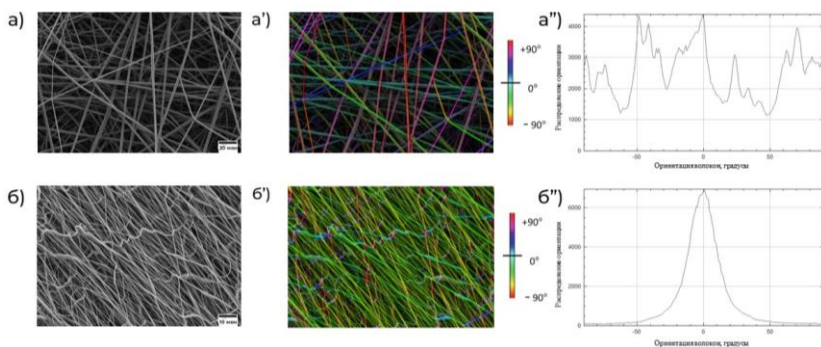


Рисунок 4 - Оценка ориентации ПЛА-ДТ (а) и ПЛА-ДТ-300 (б) методом OrientationJ (а', а'', б', б'')

Механические испытания направленных (рис. 5 А) ПЛА-ДТ также показали немонотонную зависимость от кратности вытяжки. Для свежих образцов вытяжка до 100% повышала предел прочности по сравнению с неориентированным материалом, тогда как дальнейшая деформация до 200 и 300% приводила к снижению прочности и модуля. Для свежих ПЛА-ДТ-100, ПЛА-ДТ-200 и ПЛА-ДТ-300 предел прочности составлял соответственно около $4,6 \pm 0,9$, $3,59 \pm 1,59$ и $2,71 \pm 1,76$ МПа; модуль Юнга - 122 ± 50 , $86,3 \pm 54,7$ и $47,8 \pm 39$ МПа. Следовательно, увеличение ориентации за счет более интенсивной вытяжки не тождественно улучшению механических свойств: после

определенного уровня деформации накопление дефектов начинает преобладать над эффектом выравнивания.

Для ГФИП-матрицков (рис. 5Б) абсолютные механические показатели после вытяжки были выше: у свежих образцов модуль Юнга при различных кратностях оставался порядка 390-420 МПа, а предел прочности - около 9-11 МПа. Однако и здесь предварительная сушка существенно меняла ответ; при увеличении вытяжки высушенных образцов модуль снижался примерно с 330 ± 50 МПа при 100% до 43 ± 13 МПа при 300%. Совокупность данных показывает, что при проектировании ориентированного материала необходимо контролировать не только степень выравнивания, но и наличие остаточного растворителя.

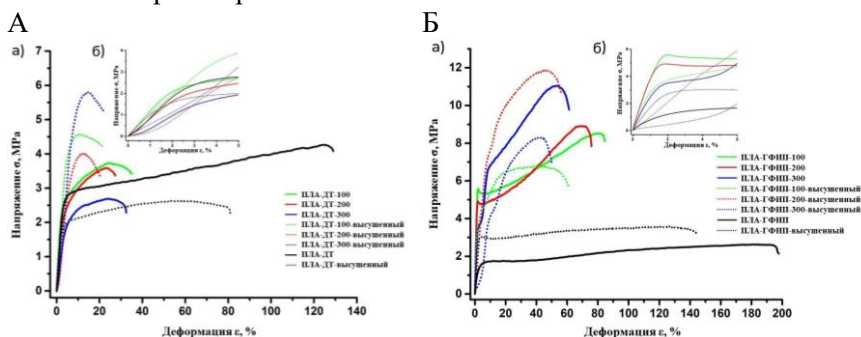


Рисунок 5 - Кривые зависимости напряжений от деформации (А) Кривые «напряжение–деформация» ПЛА–ДТ (а) и увеличенный фрагмент начального линейного участка (б), (Б) ПЛА–ГФИП (а) и увеличенный фрагмент начального линейного участка (б)

Теплофизические и рентгеноструктурные исследования ориентированных матрицков

ДСК использовали для оценки теплофизического состояния матрицков и возможного влияния сушки и вытяжки на подвижность полимерных цепей. Для свежего ПЛА-ДТ температура стеклования составляла около 57,6 °С, после сушки - около 59,7 °С. Небольшое повышение согласуется с уменьшением пластифицирующего влияния остаточного растворителя. Это наблюдение дополняет морфологические и механические данные: материал после сушки находится в менее податливом состоянии при комнатной температуре и в условиях последующей вытяжки легче накапливает локальные дефекты.

Результаты МУРР и БУРР позволили количественно оценить изменение ориентации (рис. 6). Для ПЛА-ДТ фактор ориентации по

БУРР возрастал приблизительно с 0,002 в исходном состоянии до 0,035 после вытяжки до 300%; для предварительно высушенного ПЛА-ДТ соответствующее изменение составляло примерно от 0,0009 до 0,015. По двумерному МУРР параметр ориентации для свежего ПЛА-ДТ возрастал примерно от 0,031 до 0,53, а для высушенного - от 0,034 до 0,33. Более выраженный эффект у свежего материала согласуется с предположением о повышенной подвижности структуры в присутствии остаточного растворителя.

Для ПЛА-ГФИП после вытяжки также наблюдали рост ориентации, при этом значения фактора по БУРР достигали порядка 0,07. В совокупности рентгеноструктурные данные подтверждают, что направленная морфология, видимая на СЭМ, сопровождается анизотропией надмолекулярной структуры. При этом величина ориентации зависит от системы растворителей, степени вытяжки и состояния материала.

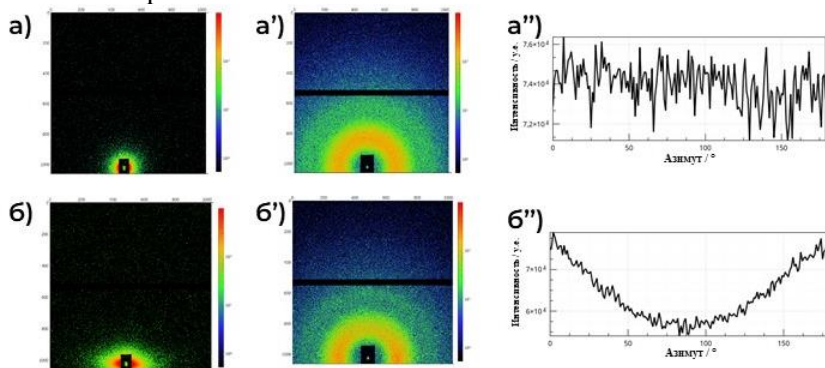


Рисунок 6 - Двумерные картины рассеяния МУРР (а –ПЛА-ДТ, б –ПЛА-ДТ-300), дифрактограммы БУРР (а' –ПЛА-ДТ, б' –ПЛА-ДТ-300), а также азимутальные профили, рассчитанные по данным БУРР (а''–б'')

Биологическая оценка *in vitro*

Для биологической оценки были выбраны хаотичные ПЛА-ДТ, направленные ПЛА-ДТ и ПЛА-ДТ-ПАВ. На них культивировали HDF и UC-MSC в течение 3 и 7 суток. СЭМ и конфокальная микроскопия показали адгезию клеток к волокнам и различия морфологии в зависимости от топологии матрикса. Для HDF наиболее высокая заселенность была отмечена на направленных ПЛА-ДТ: на анализируемой площади учитывали 545 клеток, плотность составляла 336,4 клетки/мм², индекс относительного роста RGI - 1,278. На хаотичном ПЛА-ДТ насчитывали 307 клеток при

плотности 189,5 клетки/мм² и RGI 0,720. На ПЛА-ДТ-ПАВ показатели были существенно ниже: 97 клеток, 59,9 клетки/мм² и RGI 0,228.

Для UC-MSC максимальная заселенность в данной серии наблюдалась на хаотичном ПЛА-ДТ: 178 клеток, 109,9 клетки/мм², RGI 0,418. На направленном матриксе учитывали 79 клеток при плотности 48,8 клетки/мм² и RGI 0,185; на ПЛА-ДТ-ПАВ - 82 клетки, 50,6 клетки/мм² и RGI 0,192. Различие между HDF и UC-MSC показывает, что одна и та же топология не универсально оптимальна для всех клеточных типов. Поэтому направление волокон должно рассматриваться как функциональный параметр.

Наиболее устойчивой общей тенденцией для двух основных клеточных моделей был менее благоприятный ответ на ПЛА-ДТ-ПАВ. Этот результат согласуется с деградационными и механическими испытаниями, где тот же состав характеризовался ускоренной потерей массы и низкой прочностью.

Исследование на модели хорионаллантоисной мембраны

Модель ХАМ использовали как промежуточный этап биологической оценки, позволяющий наблюдать взаимодействие матрикса с живой васкуляризованной тканью. Исследовали материалы, предварительно заселенные HDF и UC-MSC. Макроскопическая оценка, СЭМ и гистологический анализ показали, что ПЛА-ДТ и направленные ПЛА-ДТ в целом характеризуются хорошей локальной переносимостью и способностью интегрироваться с тканями в использованной модели (рис. 7). В зоне контакта формировалась васкуляризованная грануляционная ткань; не наблюдалось признаков массивной острой воспалительной инфильтрации или обширных некротических изменений, которые свидетельствовали бы о выраженной неблагоприятной реакции.

Ориентированная архитектура влияла на организацию клеточно-волоконистых структур: в ряде участков их направление соответствовало оси волокон матрикса. Это наблюдение важно для предполагаемого применения в регенерации анизотропных тканей, поскольку подтверждает, что заданная архитектура сохраняет функциональное значение и в контакте с живой тканью. Для UC-MSC ответ в целом имел более диффузный и выраженный сосудистый характер, что отражает различия между клеточными типами и дополнительно подчеркивает необходимость подбора модели под предполагаемое применение.

ПЛА-ДТ-ПАВ в условиях ХАМ демонстрировал менее благоприятную картину: отмечались более неоднородная сосудистая реакция и участки кровоизлияний, а клеточная инфильтрация и признаки зрелого врастания сосудов были выражены слабее. Эти результаты согласуются с выводом *in vitro* о необходимости дополнительной оптимизации данного состава. Важно, что неблагоприятный ответ не экстраполировался на всю платформу ДТ: базовые ПЛА-ДТ и ориентированные варианты демонстрировали существенно более приемлемое взаимодействие с тканью.

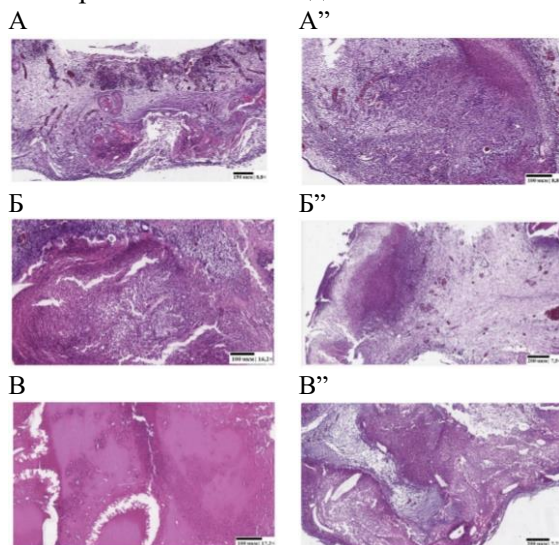


Рисунок 7 - Изображения гистологических срезов зон имплантации ПЛА-матриков с клеточной культурой HDF и UC-MSD в хорионаллантоисной мембране куриных эмбрионов на 7 день: ПЛА-ДТ (А–HDF, А''–UC–MSD), ПЛА-ДТ–направленные (Б–HDF, Б''–UC–MSD) и ПЛА-ДТ–ПАВ (В–HDF, В''–UC–MSD)

В совокупности биологические исследования подтверждают, что созданные материалы различаются не только по физико-химическим показателям, но и по характеру клеточно-материального и тканевого взаимодействия. Пористый ПЛА-ДТ сочетает развитую поверхность с приемлемыми механическими свойствами и поддерживает клеточную адгезию; направленная модификация позволяет дополнительно задавать пространственную архитектуру. Состав ПЛА-ДТ-ГН-10%-ПАВ выделяется по механическим показателям и требует дальнейшей целевой биологической проверки, тогда как ПЛА-ДТ-ПАВ без гиалуроната по совокупности результатов нуждается в пересмотре состава либо режима получения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе создана и комплексно охарактеризована серия биоразлагаемых волокнистых материалов на основе полилактида, свойства которых регулируются выбором системы растворителей, введением поверхностно-активного вещества и гиалуроната натрия, а также формированием направленной архитектуры. Основным методологическим результатом является демонстрация того, что морфологические, механические, деградационные и биологические характеристики должны рассматриваться совместно. Один и тот же технологический прием может улучшать один показатель и ухудшать другой; поэтому перспективность состава определяется балансом характеристик и предполагаемой медицинской функций.

Разработанная система ДТ обеспечивает формирование пористых ПЛА-волокон и является технологической основой для дальнейшей модификации. ПАВ проявляет выраженную зависимость действия от растворителя. Для ГФИП оно прежде всего уменьшает диаметр волокон, а для ДТ без гиалуроната резко ускоряет деградацию и снижает механическую прочность. Добавление гиалуроната меняет эту зависимость, причем состав с 10 об.% гиалуроната и ПАВ демонстрирует повышение прочности и жесткости относительно аналога без ПАВ. Повышение содержания гиалуроната до 20 об.% не приводит к дальнейшему улучшению и сопровождается снижением механических свойств.

Исследование ориентации показало, что направленные ПЛА-матриксy могут быть получены как непосредственно при электроформовании, так и путем постформовочной вытяжки. При механической вытяжке решающее значение имеет состояние материала: остаточный растворитель в свежем ПЛА-ДТ способствует пластической перестройке и более эффективному выравниванию, тогда как предварительная сушка повышает склонность к дефектообразованию. Рентгеноструктурные данные подтверждают рост ориентации при вытяжке и согласуются с результатами анализа СЭМ-изображений.

В биологических моделях пористые и ориентированные ПЛА-ДТ поддерживают адгезию и сохранение клеточной заселенности и демонстрировали признаки тканевой интеграции в модели ХАМ. Пористая поверхность показала выраженное преимущество в дополнительной модели первичных нейрональных клеток по

сравнению с гладкими волокнами. Направленная топология способствовала более высокой заселенности HDF и ориентированному расположению клеток вдоль направления волокон. Одновременно результаты для ПЛА-ДТ-ПАВ показывают необходимость комплексной проверки каждого модифицированного состава: ускоренная деградация данного материала сопровождалась снижением механических характеристик и менее благоприятным биологическим ответом.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Установлено, что состав системы растворителей является ключевым фактором формирования морфологии электроформованных ПЛА-матриц. ГФИП обеспечивает получение преимущественно гладких волокон меньшего диаметра, тогда как разработанная система ДТ на основе ДХМ и ТГФ способствует формированию пористых волокон большего диаметра и с более широким распределением размеров.
2. Показано растворитель-зависимое действие поверхностно-активного вещества. Для ПЛА-ГФИП введение ПАВ уменьшает средний диаметр примерно с 1300 ± 250 до 630 ± 130 нм. Для ПЛА-ДТ аналогичное уменьшение при добавлении только ПАВ не наблюдается; существенное снижение диаметра до порядка 700-750 нм связано с введением гиалуроната натрия.
3. Установлено, что ПАВ увеличивает потерю массы ПЛА-ДТ. К 40-м суткам потеря массы ПЛА-ДТ-ПАВ достигает около 12% в PBS и около 19% в растворе Фентона. Введение гиалуроната натрия частично компенсирует данный эффект: в PBS потеря массы матриц этой группы к 40-м суткам не превышает примерно 3,5%.
4. Выявлена зависимость механических характеристик от состава. ПЛА-ДТ-ПАВ без гиалуроната имеет низкие значения предела прочности и модуля Юнга (около 0,26 и 14 МПа), тогда как ПЛА-ДТ-ГН-10%-ПАВ демонстрирует повышение этих параметров до $4,0 \pm 1,0$ и 180 ± 17 МПа. Увеличение содержания гиалуроната натрия до 20 об.% приводит к снижению механических характеристик независимо от присутствия ПАВ.
5. Показана возможность получения ориентированных ПЛА-матриц несколькими способами. Постформовочная вытяжка в этаноле позволяет существенно повысить ориентацию готового материала.

6. Установлено влияние остаточного растворителя на ориентационную деформацию электроформованных ПЛА-матриц. Для ПЛА-ГФИП совокупность данных ДСК и ЭДС указывает на присутствие остаточного растворителя в свежеполученном материале; его наличие коррелирует с более однородной ориентационной деформацией волокон при вытяжке в этаноле. Предварительная вакуумная сушка повышает температуру стеклования, снижает содержание фтора и изменяет характер деформации материала.
7. Рентгеноструктурные исследования подтверждают рост анизотропии при вытяжке. Для свежего ПЛА-ДТ параметр ориентации по двумерному МУРР возрастает примерно от 0,031 до 0,53, тогда как для высушенного материала - от 0,034 до 0,33. Полученные данные согласуются с морфологическими наблюдениями и подтверждают более эффективную перестройку свежего матрикса.
8. Биологические исследования показали, что пористые и ориентированные ПЛА-ДТ обеспечивают адгезию и рост клеток, а также интеграцию с тканями в модели ХАМ. Для HDF наиболее высокая заселенность получена на направленном ПЛА-ДТ; пористые волокна обеспечивают более высокую плотность первичных нейрональных клеток по сравнению с гладким ПЛА-ГФИП. ПЛА-ДТ-ПАВ без дополнительной оптимизации характеризуется менее благоприятным клеточным и тканевым ответом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. Tsareva A. D., Kravchenko S. V., Baula V. Yu., Sukhno I. V., Buzko V. Yu., Yakupov R. P., Ivanov D. A. Structural and Functional Characterization of Ultrasonically Treated PLA-PEDOT: PSS Nonwoven Composites for Soft Implantable Bioelectronics // Surfaces. – 2026. – Т. 9. – №. 2. – С. 47.
2. Голубева А. А., Царева А. Д., Холоденко И. В., Клинов Д. В., Иванов Д. А., Белоусов П. В., Ярыгин К. Н. Биосовместимость, тканевая интеграция и ангиогенный потенциал скаффолдов на основе полимолочной кислоты в модели хориоаллантоисной мембраны куриного эмбриона // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2026.

3. Shtol V. S., Tsareva A. D., Arsentiev K. A., Konovalova S. P., Tlimahova S. A., Klinov D. V., Ivanov D. A., Musienko P. E. Polylactide/Polycaprolactone Nanofiber Scaffold Enhances Primary Cortical Neuron Growth //Polymers. – 2026. – Т. 18. – №. 2. – С. 294;
4. Tsareva A. D., Shtol V. S., Klinov D. V., Ivanov D. A. Electrospinning for Biomedical Applications: An Overview of Material Fabrication Techniques //Surfaces. – 2025. – Т. 8. – №. 1. – С. 7.
5. Arsentiev K. A., Shtol V. S., Konovalova S. P., Tsareva A. D., Ivanov D. A., Musienko P. E. Cell Therapy and Biomaterials: Modern Approaches in the Treatment of Spinal Cord Injury //Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. – 2024. – Т. 60. – №. Suppl 1. – С. S23-S49.

Патенты

1. Патент № 2858656 Российская Федерация. Материал для регенерации кожных покровов и способ его изготовления: заявка № 2024139701: опубл. 2024 / Иванов Д. А., Царева А. Д., Клинов Д. В., Анохин Д. В.
2. Патент № 2868828 Российская Федерация. Материал для регенерации кожных покровов и способ его изготовления: заявка № 2025136096: опубл. 2026 / Иванов Д. А., Царева А. Д., Клинов Д. В., Анохин Д. В.
3. Патент № 2868843 Российская Федерация. Материал для регенерации кожных покровов и способ его изготовления: заявка № 2025136068: опубл. 2026 / Иванов Д. А., Царева А. Д., Клинов Д. В., Анохин Д. В.