

УДК 544

СОЗДАНИЕ pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ЗАЖИВЛЯЮЩИХ ПОВЯЗОК НА ОСНОВЕ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Дмитриева М.А. (Университет ИТМО), Пилипенко Ю.М. (Университет ИТМО)
Научный руководитель – д.х.н., Кривошапкина Е.Ф.
(Университет ИТМО)

Нарушение барьерной функции кожи в результате ранения нередко приводит к проникновению нежелательных патогенов и последующему воспалению. В частности, особняком стоит проблема низкой эффективности лечения хронических ран, связанных с инфицированием и образованием бактериальных пленок, а также сопутствующими заболеваниями, снижающими иммунный ответ организма. Данное исследование направлено на разработку трехмерных стимул-чувствительных гидрогелевых ранозаживляющих повязок, обладающих динамическим откликом на биохимические стимулы раны и регулирующих высвобождение биологически активного вещества.

Введение. Заживление ран и восстановление тканей представляют собой хорошо регулируемые каскады событий. Роговой слой кожи имеет слабокислый pH 5.5, после возникновения повреждения pH раневого экссудата часто повышается до 7.5–8.5 и в процессе заживления возвращается к первоначальному значению pH до 6.0. При хроническом инфицировании pH может длительное время (несколько месяцев) держаться на уровне 8.5–9, что связано с выработкой мочевины и аммония, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и, в свою очередь, приводит к повышению активности бактериальных ферментов, разрушающих формируемый экстраклеточный матрикс эпителиальных клеток. При этом значение pH в ранах является динамическим фактором, который может быстро меняться при терапевтических вмешательствах. Поскольку считается, что размножение бактерий ограничено определенными диапазонами pH, восстановление кислотно-щелочного баланса кожи до кислой среды с помощью pH-буферных повязок может быть потенциальной клинической стратегией лечения хронических ран, даже в присутствии бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

Изготовление трехмерных (3D) ранозаживляющих повязок методом экструзионной печати позволяет получить многокомпонентные объекты необходимой формы и объема с точностью микронного и субмикронного размера. В настоящей работе в качестве чернил для 3D печати используется гидрогель на основе нанокристаллической целлюлозы, желатина и гистидина в качестве pH-чувствительного агента.

Основная часть. Нанокристаллическая целлюлоза была выбрана за счет своей высокой пористости, функциональности и доступности. Желатин выбран в качестве доступного, биосовместимого гелеобразующего агента. В качестве pH-чувствительного агента выбрана аминокислота гистидин, содержащая имидазольную функциональную группу, pKa которой составляет 6.0. Способность вторичной амино-группы имидазольного кольца к протонированию и поддержанию pH в данном диапазоне используется для регулирования выброса биологически активного вещества и изменения pH раневого экссудата для улучшения заживления.

В данной работе получены гидрогели с различным содержанием гистидина, исследовано влияние состава гидрогелей на их pH-чувствительные свойства. Определена буферная емкость гидрогелей методом кислотно-основного титрования. Исследовано pH-чувствительное высвобождение биологически активных веществ было исследовано в средах с различными значениями pH в модельном раневом экссудате.

Пористость материалов и состав исследованы методом сканирующей электронной микроскопии (SEM), анализом удельной поверхности и методом спектрофотометрии. Также, проведены испытания на растяжение и определение модуля Юнга.

Выводы. Методом кислотно-основного титрования продемонстрирована устойчивая буферная емкость гидрогелей при рН 6.0. В частности, максимальная буферная емкость была достигнута при титровании 0.5 мл геля 0.1 М раствором HCl (0.36 мл) для состава, содержащего гистидин концентрацией 24 мг/мл. Продемонстрировано рН-чувствительное высвобождение биологически активного вещества, антиоксиданта и антибактериального трипептида γ -глутамилцистеинглицина (глутатиона), что, вероятно, обусловлено линейным откликом гистидина, а именно, его степенью его протонирования, в ответ на изменение кислотности среды. рН-чувствительное высвобождение лекарственного средства из гидрогелей наблюдалось в диапазоне рН от 6.0 до 7.4.

На основании полученных результатов, сделан вывод о перспективности использования биофункциональных гидрогелей на основе нанокристаллической целлюлозы, желатина и гистидина в качестве инструмента для регулирования рН раневого экссудата с целью изменения хронического течения ранозаживления.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования России (проект №075-15-2019-1896).

Дмитриева М.А. (автор)

Подпись

Кривошапкина Е.Ф. (научный руководитель) Подпись