

УДК 544

**рН-моделирующий гидрогель на основе нанокристаллической целлюлозы для
лечения хронических ран**

Дмитриева М.А. (Университет ИТМО), Панюта А.С. (Университет ИТМО), Егорова
В.В. (Университет ИТМО)

Научный руководитель – д.х.н., Кривошапкина Е.Ф.
(Университет ИТМО)

Введение. Заживление ран и восстановление тканей представляют собой хорошо регулируемые каскады событий. После возникновения повреждения рН раневого экссудата часто повышается до 7.5–8.5 и в процессе заживления возвращается к первоначальному значению рН до 6.0. При хроническом инфицировании рН может длительное время (несколько месяцев) держаться на уровне 8.5–9, что связано с выработкой мочевины и аммония, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и, что в свою очередь, приводит к повышению активности бактериальных ферментов, разрушающих формируемый экстраклеточный матрикс эпителиальных клеток. Вопрос лечения хронических ран до сих пор является не полностью решенным, что в свою очередь обременяет как пациентов, так и системы здравоохранения. Развитие хронических ран зачастую связано с защелачиванием раневого ложа. Считается, что поддержание рН раны на уровне 6 способно нейтрализовать токсичные бактериальные метаболиты, влияет на активность и дифференцировку фибробластов [1,2]. В последние годы, развитие биотехнологий привело к созданию новых направлений в решении этих проблем, одним из которых являются химически сшитые гидрогелевые повязки на основе природных полимеров, обладающих откликом на патофизиологические особенности раны [3]. Таким образом применение раневых повязок, моделирующих рН, может быть перспективным и простым вариантом лечения, способствующим заживлению хронических ран.

Основная часть. В проекте были разработаны гидрогелевые повязки на основе диальдегидной нанокристаллической целлюлозы (а-снс), полученной путем периодатного окисления и количество полученных альдегидных групп, составило 700 мМ/г(а-снс). Далее а-снс модифицировали аминокислотой гистидином и сшивали с желатином. Нанокристаллическая целлюлоза была выбрана за счет своей высокой пористости, функциональности и доступности. Желатин выбран в качестве доступного, биосовместимого гелеобразующего агента. В качестве рН-чувствительного агента выбрана аминокислота гистидин, содержащая имидазольную функциональную группу, рКа которой составляет 6.0. Способность вторичной амино-группы имидазольного кольца к протонированию и поддержанию рН в данном диапазоне используется для изменения рН раневого экссудата, что позволяет предотвращать как аномальное защелачивание, так и закисление ран.

В данной работе получены гидрогели с различным содержанием гистидина, исследовано влияние состава гидрогелей на их рН-чувствительные свойства. Определена буферная емкость гидрогелей методом кислотно-основного титрования с растворами гидроксида натрия (NaOH) и соляной кислоты (HCl). Исследовано рН-чувствительное высвобождение биологически активных веществ было исследовано в средах с различными значениями рН 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. Буферная способность полученных гидрогелей была изучена методом титриметрического анализа, а также с помощью анализа изменения рН симулированного раневого экссудата (смесь бычьего сывороточного альбумина с раствором солей входящих

в состав человеческого раневого экссудата). Буферная ёмкость находилась в диапазоне от рН 4,8 до 8 и составила 0,04 м/л.

Пористость материалов исследована методом сканирующей электронной микроскопии и анализом удельной поверхности, которые показали, что гидрогель имеет большую удельную поверхность, которая составила 434 м²/г и глухие поры диаметром 3 нм. С помощью измерения таких реологических параметров, как модуль потерь и накопления, было определено время полного гелирования образца при 37°С, которое составило 2 часа. Также, была изучена цитотоксичность на клетках человеческих фибробластов с использованием резазуринового теста, который показал, что гель не является токсичным и вызывает пролиферацию клеток.

Список использованных источников:

1. Wallace L. A., Gwynne L., Jenkins T. Challenges and opportunities of pH in chronic wounds // Therapeutic Delivery. 2019. Т. 10. № 11. С. 719–735.
2. Wang Y. [и др.]. A novel pH-sensitive carrier for the delivery of antitumor drugs: Histidine-modified auricularia auricular polysaccharide nano-micelles // Scientific Reports. 2017. № 1 (7).
3. Prince E. [и др.]. Nanofibrillar Hydrogel Recapitulates Changes Occurring in the Fibrotic Extracellular Matrix // Biomacromolecules. 2021. № 6 (22). С. 2352–2362.

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