

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛ АГАРА И ЖЕЛАТИНА

Кашурин А. И.<sup>1</sup>, Шарыпова А. С.<sup>1</sup>, Подшивалов А. В.<sup>1</sup>  
Научный руководитель – канд. хим. наук Подшивалов А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Университет ИТМО  
kashurin@itmo.ru

### Введение

Тканевая инженерия представляет собой один из основных подходов регенеративной медицины для восполнения дефицита трансплантатов. Ключевыми ограничениями при использовании искусственных каркасов остаются риски иммунного отторжения и зависимость от иммуносупрессивной терапии [1]. В этом контексте перспективными материалами являются биосовместимые полимерные композиции, способные имитировать функции внеклеточного матрикса. Особое внимание уделяется гидрогелям на основе природных полимеров благодаря их высокой биосовместимости, низкой токсичности и проницаемости для кислорода и питательных веществ [2]. Однако однокомпонентные системы, как правило, не обеспечивают оптимального сочетания механической прочности и устойчивости к различным средам. Альтернативой могут служить гибридные материалы, стабилизированные дополнительными специфическими взаимодействиями. Перспективной системой с этих позиций является композиция, сформированная в результате электростатических взаимодействия между противоположно заряженными полимерами. Такие системы, например на основе полисахаридов и белков, демонстрируют улучшенные реологические характеристики и могут быть функционализированы. Однако несмотря на активное исследование различных комбинаций полиэлектролитных комплексов (ПЭК), многие перспективные системы с точки зрения управления эксплуатационными характеристиками продукта, например на основе карбоксиметилагара (КМА) и желатина исследованы недостаточно. В частности, отсутствуют систематические данные о влиянии стехиометрии заряда на процессы сборки комплексов и итоговые свойства каркаса.

### Основная часть

В работе были использованы желатин тип Б производства «ЛенРеактив» (Россия), с молекулярной массой  $43 \pm 8,7$  кДа, изоэлектрической точкой  $pI = 4,7 \pm 0,2$  и коммерческий агар с силой по Блуму 800. Приготовление гидрогелей на основе ПЭК состава КМА/желатин осуществлялось при массовом соотношении компонентов 30/70, соответственно, при варьировании pH реакционной смеси в диапазоне 3,4-4,0 с шагом 0,2. Реологические свойства полученных гидрогелей были оценены с помощью вращательного реометра Physica MCR 502 фирмы Anton Paar (Австрия), оснащенного измерительной системой PP50 (ISO 3219) с диаметром пластины 25 мм. Все измерения проводились с зазором 2 мм и частотой 1 Гц. Для исследования гелеобразования применялась деформация сдвига 1 %, а для экспериментов по плавлению 0,2 %. Температуру гелеобразования определяли в режиме охлаждения. Образцы агара и КМА предварительно нагревали до 95 °С для полного перехода в состояние золя, выдерживали при этой температуре в течение 1 минуты, затем охлаждали до 60 °С со скоростью 5 °С/мин и далее до 30 °С со скоростью 2 °С/мин. Желатиновые образцы и ПЭК, нагревали до 60 °С, после чего охлаждали до 30 °С со скоростью 5 °С/мин, а затем до 10 °С со скоростью 2 °С/мин. Температуру текучести гидрогелей определяли в режиме нагрева. Для нативных агаровых гидрогелей использовали ступенчатый нагрев: от 30 до 80 °С с шагом 5 °С при выдержкой в 1 мин, а затем от 80 до 100 °С с шагом 1 °С при

выдержке в 1 мин. Для желатиновых и ПЭК гидрогелей был применен следующий температурный режим: от 10 до 30 °С с шагом 5 °С и от 30 до 50 °С с шагом 1 °С при минутной выдержке. В ходе изучения золь-гель перехода были исследованы гидрогели на основе индивидуальных компонентов (КМА, желатин), а также ПЭК на их основе. Установлено, что модифицированный агар после реакции карбоксиметилирования теряет способность к самостоятельному гелеобразованию. Это связано с электростатическим отталкиванием макромолекул, вызванным высокой концентрацией одноименных зарядов. Что касается композиций ПЭК состава КМА/желатин, то для каждой из рецептур температура гелеобразования оказалась близкой к температуре гелеобразования нативного желатина и не превышала 25 °С. В то же время температура текучести и модуль накопления полученных ПЭК-гидрогелей существенно зависят от рН среды. Так, для композиции КМА/желатин при рН = 4,0 модуль накоплений и температура текучести равняются 4500 Па и 29 °С, соответственно, что сопоставимо с характеристиками нативного желатина. Это можно объяснить нахождением желатина вблизи его изоэлектрической точки, где плотность положительного заряда на макромолекулах минимальна, что ослабляет электростатическое взаимодействие с КМА. Однако при снижении рН до 3,6 наблюдается линейный рост обоих параметров: модуль накопления увеличивается на 149 %, а температура текучести на 62 % относительно значений при рН 4,0. Наблюдаемый эффект, вероятно, обусловлен повышением степени протонирования аминогрупп желатина, что усиливает электростатическое связывание с КМА и приводит к формированию более густосшитой гидрогелевой матрицы.

### **Выводы**

В ходе экспериментов было установлено, что при увеличении стехиометрии заряда для системы ПЭК состава КМА/желатин наблюдается существенное упрочнение материала, а также повышение температуры гель-золь перехода. Данная закономерность может быть связана с формированием большего количества поперечных связей в результате увеличения степени электростатического связывания между ионогенными группами полимеров при выбранных условиях синтеза.

### **Литература**

1. Mahillo B. et al. 2009 global data in organ donation and transplantation: activities, laws, and organization //Transplantation. – 2011. – Vol. 92. – No. 10. – pp. 1069–1074.
2. Afewerki S. et al. Gelatin-polysaccharide composite scaffolds for 3D cell culture and tissue engineering: towards natural therapeutics //Bioengineering & translational medicine. – 2019. – Vol. 4, No. 1. – pp. 96–115.