

## **Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов**

Аспирант 3-го года – А. А. Беляева  
Научный руководитель - к.х.н., с.н.с. С. М. Морозова  
*ИФАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черногловка, Россия*

Биосовместимые гидрогели, перспективные для 3Д печати и способные изменять свои свойства под воздействием внешних стимулов (температура, магнитное поле, pH и тд), представляют интерес для медицины в качестве имплантов и клеточных скаффолдов, поскольку гидрогели по механическим свойствам схожи с биологическими тканями.

Целью работы является получение стимул-чувствительных клеточных скаффолдов и актюаторов с использованием методом 3Д печати на основе биосовместимых компонентов, а именно, нанокристаллической целлюлозы (НКЦ) и поли(N-изопропилакриламида) (ПНИПАМ).

Первым направлением работы является создание биосовместимого инъектируемого материала на основе физического геля ПНИПАМ / НКЦ[1]. Изучены диаграммы состояния системы ПНИПАМ / НКЦ при комнатной температуре и температуре выше нижней критической температуры растворения ПНИПАМ (32°C). За счет варьирования соотношения компонентов можно управлять механическими свойствами геля, изменяя модуль накопления,  $G'$ , от 23 до 667 Па. Полученные гидрогели на основе этой системы могут обратимо изменять свою прозрачность от полупрозрачной (25°C) до непрозрачной (37°C), а также были пригодны для экструзионной 3Д печати. Фибриллярная структура геля, его тиксотропные свойства, а также биосовместимость с эпидермальными клетками человека (A-431), делают его перспективным для создания имплантов и инъектируемых систем доставки лекарств.

Второе направление работы заключалось в разработке материала с термочувствительным гелеобразованием и перспективного для применения в качестве имплантов участков мозга, удаленных хирургическим путем. Разработанная система состоит из ПНИПАМ, синтезированного псевдоживой полимеризацией с обратимой передачи цепи (ОПЦ) с молекулярной массой 35 000 Да и узким молекулярно-массовым распределением) к НКЦ[2]. Полимер способен образовывать тиксотропные гели при температуре  $>35$  °C при концентрации 2–5 вес. % и обладает биосовместимостью с эндотелиоцитами и астроцитами (клетками мозга). Концентрация геля была подобрана для соответствия его реологических свойств параметрам серого вещества мозга. Изучен релиз из геля паклитакселя, который является противоопухолевым препаратом.

Третье направление заключалось в создании мягкого актюатора, имитирующего природные стратегии актюации растений (папоротник-орляк, горох посевной, роза душистая, *S. lepidophylla*). Разработаны два типа чернил для экструзионной 3Д печати, из которых был изготовлен однослойный мягкий актюатор с заданным распределением чернил, который реагировал на температуру и магнитное поле[3]. Термочувствительность чернил достигалась благодаря низшей критической температуре растворения ПНИПАМ в воде 32°C. Магнитные свойства чернил обусловлены наличием в составе биосовместимого магнетита Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Показана возможность получения различных форм (ролл, спираль, лепесток и захватчик), а также возможность перемещать актюатор под действием магнитного поля. Биосовместимость компонентов и температура работы актюатора делают его перспективным для использования в медицине при температуре тела человека.

Таким образом, разработанные гидрогели близки по структуре и механическим свойствам к биологическим тканям, и перспективны для биомедицинских применений, включая импланты, системы доставки лекарств и манипуляторы живыми материалами.

Выводы:

1) Разработаны термочувствительные фибриллярные гидрогели на основе физических взаимодействий НКЦ и ПНИПАМ для имплантов и инъектируемых систем доставки лекарств. Предлагаемая гидрогелевая система представляет собой платформу для разработки биомедицинских мягких роботов, поскольку состоит из биосовместимых компонентов и работает в температурном диапазоне, близком к человеческому телу;

2) Разработан материал с термочувствительным гелеобразованием на основе НКЦ, привитого ПНИПАМ. Благодаря биосовместимости с эндотелиоцитами и астроцитами (клетками мозга) гель перспективен для применения в качестве импланта участков мозга, удаленных хирургическим путем, а также микрофлюидных моделей мозга на чипе, пригодных для эффективного скрининга кандидатов на лекарственные препараты и анализа проницаемости гематоэнцефалического барьера при патогенезе физиологические состояния;

3) Создан мультистимульный актюатор, который при помещении в воду, нагретую до 40°C, принимает запрограммированную за счет распределения компонентов форму и способен к перемещению за счет притяжения к постоянному магниту. Сочетание независимой реакции на стимулы и возможность программирования 3Д структуры актюатора делают его подходящим для производства медицинских устройств и инвазивных биомедицинских применений.

## Литература

[1] Belyaeva, A. A., Tretyakov, I. V., Kireynov, A. V., Nashchekina, Y. A., Solodilov, V. I., Korzhikova-Vlakh, E. G., & Morozova, S. M. Fibrillar biocompatible colloidal gels based on cellulose nanocrystals and poly (N-isopropylacrylamide) for direct ink writing // *J. Colloid Interface Sci.* – 2023. – V. 635. – PP. 348-357.

[2] Belyaeva A.A., Averchyk A.S., Rozanova N.A., Alexandrova O.P., Tretyakov I.V., Solomakha O.A., Nashchekina Yu.A., Korzhikov-Vlakh V.A., Salmina A.B., Korzhikova-Vlakh E.G., Morozova S.M. Thermosensitive Injectable Fibrillar Gels Based on Cellulose Nanocrystals Grafted with Poly(N-isopropylacrylamide) as Biocompatible Brain Implants. – 2024. Отправлено в редакцию.

[3] Belyaeva A.A., Exacousto P.O. and Morozova S.M. Thermally and magnetically responsive single layer soft actuator with patterned structure obtained by direct ink writing // *Materials Today Communications.* – 2024. – Принято.

[4] 3) Gegel, N.O.; Shipovskaya, A.B.; Khaptsev, Z.Y.; Radionov, R.V.; Belyaeva, A.A.; Kharlamov, V.N. Thermosensitive Chitosan-Containing Hydrogels: Their Formation, Properties, Antibacterial Activity, and Veterinary Usage. *Gels* 2022, 8, 93.

[5] Anastasova E. I. Belyaeva, A. A., et al. Hierarchical porous magnetite structures: from nanoparticle assembly to monolithic aerogels // *J. Colloid Interface Sci.* – 2022. – V. 615. – PP. 206-214.

[6] 1) Alikina M., Shkodenko, L., Kramarenko, A., Chernyshov, I., Belyaeva, A., et al. ClO<sub>2</sub>-Loaded Aerogels with Biocide Effect // *ACS Applied Materials & Interfaces.* – 2021. – V. 13. – №. 41. – PP. 49490-49499.