

**КОМПОЗИТНЫЕ ФТОРПОЛИМЕРНЫЕ ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ
ДЛЯ РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ**Т.Т. Твердохлебова¹, М.Ю. Ханова²

Научный руководитель: н.с., к.т.н. Е.Н. Больбасов

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, проспект Ленина, 30, 634050

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Россия,

г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, 650002

E-mail: aramat_tts@mail.ru, khanovam@gmail.com**COMPOSITE FLUOROPOLYMER PIEZOELECTRIC MEMBRANES
FOR RECONSTRUCTIVE RECOVERY SURGERY**T.T. Tverdokhlebova¹, M.Yu. Khanova²

Scientific Supervisor: researcher, Ph.D., E.N. Bolbasov

¹Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo, Sosnovyi blvd, 6, 650002E-mail: aramat_tts@mail.ru, khanovam@gmail.com

Abstract. *In the present study, we performed the results of studies on the formation of composite fluoropolymer piezoelectric membranes based on a copolymer of vinylidene fluoride with tetrafluoroethylene (VDF-TeFE) and polyethylpyrrolidone (PEP) by the electrospinning method. Using scanning electron microscopy, the effect of the PEP content on the structure of the formed membranes was studied. The biocompatibility of the obtained membranes was studied by fluorescence microscopy on a model of human skin fibroblasts. The studied samples with a PEP content of 0, 5, and 15% have good adhesive characteristics, preserve the viability and potential of cells to divide, and therefore are most suitable for further use in regenerative medicine.*

Введение. В последнее время значительный интерес исследователей прикован в разработке пьезоэлектрических фторполимерных мембран (ФПМ), используемых в качестве клеточных матриксов (“cell matrixes”, “scaffolds”), в приложениях реконструктивно-восстановительной хирургии. При этом пьезоэлектрические свойства ФПМ (способность индуцировать электрический заряд под воздействием внешних механических напряжений) позволяют осуществлять электростимуляцию регенерации за счет механического воздействия на матрикс окружающих тканей, не требуя внешнего источника электрической энергии, имплантации батарей или электродов, что исключает возможность накопления в тканях продуктов электролиза [1]. Существенным недостатком, ограничивающим практическое применение ФПМ, является высокая химическая стабильность и биологическая инертность. Решением проблем улучшения свойств ФПМ является разработка на основе фторполимеров композитных мембран с использованием термодинамически несмешивающихся полимеров.

Экспериментальная часть. Для разработки композитных пьезоэлектрических ФПМ в качестве термодинамически несмешивающегося полимера был использован полиэтиленпирролидин, отличающийся высокой растворимостью, гидрофильностью и биосовместимостью. В качестве

полимерного пьезоэлектрика использовали сополимер винилиденфторида с тетрафторэтиленом, обладающего высокой степенью кристалличности и способностью формировать электрически активные кристаллические фазы из расплава даже в отсутствие дополнительной обработки (отжиг, поляризация). Изготовление ФПМ осуществляли методом электроформования (NANON 01A MECC Co., Япония). Для изготовления композитных мембран использовали 5 % прядильные растворы сополимера VDF-TeFE в диметилформамиде с содержанием PEP 5, 15, 25 и 50 масс %. Исследование структуры сформированных мембран проводили методом сканирующей электронной микроскопии (Vega 3, Чехия). Тестирование биосовместимости полученных ФПМ проводили методом флуоресцентной микроскопии (инвертированный микроскоп Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия)) на модели фибробластов кожи человека.

Результаты. Изображения структуры мембраны и клеток на ее поверхности представлены на рисунке 1.

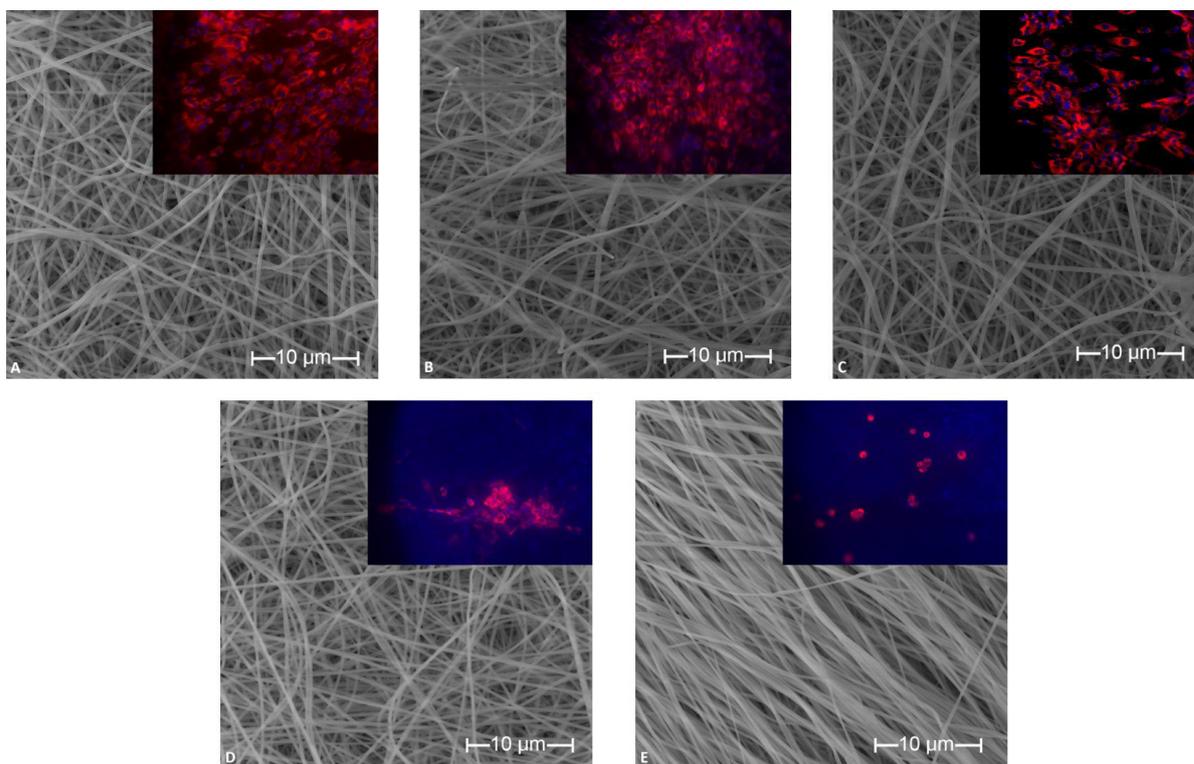


Рис. 1. Структуры композитных фторполимерных мембран и флуоресцентная микроскопия фибробластов человека, адгезированных к поверхности А) чистого VDF-TFE; Б) VDF-TFE, содержащего 5% PEP; В) VDF-TFE, содержащего 15% PEP; Д) VDF-TFE, содержащего 25% PEP; Е) VDF-TFE, содержащего 50% PEP

Установлено, что мембраны с содержанием PEP в диапазоне от 0 до 25 масс % сформированы переплетающимися между собой волокнами с нормальным распределением по диаметру, имеют хорошо развитую взаимосвязанную пористость (рисунок 1), при этом увеличение содержания PEP до 25 масс % приводит к уменьшению среднего диаметра волокон (d_{cp}), формирующих мембрану более чем на 20 % (таблица 1). При содержании PEP 50 масс % волокна приобретают направленность, при этом тенденция уменьшения среднего диаметра волокон сохраняется, что обусловлено снижением вязкости прядильного раствора с увеличением содержания PEP.

Таблица 1

Свойства исследуемых образцов

Содержание PEP, %	d_{cp} , μm	Результаты эксперимента <i>in vitro</i> , ME ($Q_1; Q_3$)		
		Абсолютное количество фибробластов, шт/ mm^2	Абсолютное количество жизнеспособных фибробластов, шт/ mm^2	Относительное количество пролиферирующих клеток, %
0	$0,39 \pm 0,12$	147 (92;191)	147 (92;191)	16,3 (11,2;23,6)
5	$0,38 \pm 0,10$	141 (73;177)	141 (73;177)	19,1 (14,6;30,8)
15	$0,37 \pm 0,08$	72 (49;92)	69 (48;90)	22,5 (5,5;41,0)
25	$0,30 \pm 0,05$	6 (3;10)	5 (3;9)	11,5 (0,0;46,5)
50	$0,28 \pm 0,06$	8 (6;14)	6 (4;10)	0,0 (0,0;16,3)

При изучении абсолютного количества фибробластов, адгезированных к поверхности матриц, выявлено, что между группами с содержанием PEP в диапазоне от 0 до 5 % достоверная разница по данному показателю отсутствовала ($p > 0,05$). Клетки сохраняли высокий уровень жизнеспособности и пролиферации. Снижение количества адгезированных и жизнеспособных фибробластов наблюдалось при содержании PEP 15 масс %, при этом клетки в этой группе обладали наиболее выраженным потенциалом пролиферации. При увеличении в составе матриц PEP от 25 до 50 масс % получен фатальный цитотоксический эффект в отношении культивируемых на матрицах фибробластов человека, возможно, обусловленный повышенным содержанием диметилформамида, формирующего токсичный комплекс с PEP.

Заключение. Впервые показана возможность создания композиционных полимерных гидрофильных мембран на основе сополимера VDF-TeFE методом электроформования. Установлено, что с увеличением концентрации PEP происходит уменьшение волокон, формирующих мембрану с $0,39 \pm 0,12$ до $0,28 \pm 0,06$ мкм. Высокой биосовместимостью обладала поверхность матриц с содержанием PEP в диапазоне от 0 до 15 %. К их поверхности хорошо адгезировали фибробласты человека, и по абсолютному количеству, жизнеспособности и пролиферативной активности не уступали клеткам, культивируемым на культуральном пластике. Таким образом, матрицы с содержанием PEP 0, 5 и 15 % обладают высокой биосовместимостью, поэтому наиболее пригодны для дальнейшего использования в регенеративной медицине. Вероятно, перспективным методом улучшения биосовместимости ФПМ является замена диметилформамида на менее токсичный растворитель.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bolbasov E.N., Anissimov Y.G., Pustovoytov A.V., Khlusov I.A., Zaitsev A.A., Zaitsev K.V., Lapin I.N., Tverdokhlebov S.I. Ferroelectric polymer scaffolds based on a copolymer of tetrafluoroethylene with vinylidene fluoride: Fabrication and properties // Materials Science and Engineering: C. – 2014. – Т. 1., № 40. – P. 32–41.