АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 8D05301 – Химия

Төлеуов Ұлығбек Борашұлы

«Синтез и свойства полимерных гидрогелей на основе двойных сеток для биомедицинского применения»

Общая характеристика диссертационного исследования

Диссертационная работа посвящена разработке и синтезу новых биосовместимых полимерных гидрогелей на основе двойных сетчатых структур с возможностью точной 3D-печати с целью их применения в персонализированной имплантологии.

Актуальность темы исследования

Полимерные гидрогели привлекают повышенное внимание исследователей благодаря их уникальному сочетанию эластичности и способности имитировать физико-механические свойства биологических тканей. Эти материалы находят широкое применение в биомедицине, включая тканевую инженерию, регенеративную медицину, создание имплантируемых систем и функциональных биоматериалов. Однако традиционные гидрогели на основе одиночных полимерных сеток часто обладают недостаточной механической прочностью, низкой устойчивостью к циклическим нагрузкам и ограниченной долговечностью, что существенно сужает области их практического применения.

Одним из наиболее перспективных направлений повышения эксплуатационных характеристик гидрогелей является разработка материалов на основе двойных сеток, позволяющих сочетать высокую прочность, износостойкость и устойчивость к разрушению с сохранением биосовместимости и гидрофильных свойств. В этом контексте особый интерес представляют гидрогели на основе поливинилового спирта, обладающего высокой биосовместимостью, химической стабильностью и способностью к физическому и химическому сшиванию, в комбинации с полиэфирными смолами, обеспечивающими образование жесткой сетчатой структуры и улучшенные механические характеристики материала.

Несмотря на активное развитие исследований в области двойных сетчатых гидрогелей, вопросы рационального подбора компонентов, оптимизации условий синтеза и управления структурно-механическими свойствами гидрогелей на основе поливинилового спирта и полиэфирных смол остаются недостаточно изученными. В частности, требует углубленного анализа влияние соотношения сеток, природы межсетчатых взаимодействий и параметров сшивания на биосовместимость, механическую прочность и стабильность получаемых материалов.

В связи с возрастающей потребностью в создании персонализированных и функционально адаптированных имплантируемых материалов разработка новых полимерных гидрогелей на основе двойных сеток поливинилового спирта и полиэфирных смол является актуальной научной и прикладной

задачей. Проведение комплексных исследований, направленных на установление взаимосвязи «структура - свойства» в данных системах, создает основу для целенаправленного дизайна гидрогелей нового поколения с заданными характеристиками и расширяет возможности их применения в биомедицинской практике.

Цель исследования: разработка и синтез полимерных гидрогелей на основе двойных сеток поливинилового спирта и полиэфирных смол с заданными структурно-механическими и физико-химическими свойствами, а также установление взаимосвязи между условиями их формирования, строением и эксплуатационными характеристиками для применения в биомедицинских и имплантологических системах.

Задачи исследования.

1. Разработать методику синтеза полиэтиленгликольфумарата прямой поликонденсацией полиэтиленгликоля с фумаровой кислотой, установить влияние продолжительности реакции на его молекулярно-массовые характеристики и содержание ненасыщенных связей, а также подтвердить химическую структуру полученного макромономера.
2. Разработать методики получения гидрогелей с двойной полимерной сеткой на основе ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА посредством фотохимического сшивания полиэтиленгликольных макромономеров и физического сшивания ПВС методом циклического замораживания–оттаивания.
3. Установить влияние состава гидрогелей и условий их формирования, включая молекулярную массу и концентрацию ПВС, содержание ПЭГМА, ПЭГДА и таниновой кислоты, продолжительность УФ-облучения и параметры замораживания–оттаивания, на структуру, реологические, физико-механические и адгезионные свойства материалов.
4. Исследовать фазовое состояние, морфологию и характер межмолекулярных взаимодействий в гидрогелях, а также определить роль микрокристаллических доменов ПВС и водородных связей с таниновой кислотой в формировании двойной полимерной сетки.
5. Установить закономерности термической деструкции и дегидратации гидрогелей, определить кинетические параметры термодеструкции и эффективные коэффициенты диффузии воды.
6. Оптимизировать условия формирования трёхмерных гидрогелевых конструкций методами объёмной фотополимеризации, экструзионной 3D-печати и стереолитографии, сопоставить их структурно-механические характеристики и оценить цитосовместимость полученных материалов с дермальными фибробластами.

Объекты исследования. Полимерные гидрогели на основе ПВС и полиэфирных смол.

Предмет исследования. Влияние параметров синтеза и формирования (соотношение компонентов, условия криообработки, метод печати) на структурно-морфологические и механические свойства гидрогелей, а также их биосовместимость in vitro.

Методы исследования. В работе использованы прямая поликонденсация, фотополимеризация, циклическое замораживание–оттаивание, гель-проникающая хроматография, ИК-Фурье- и ^{1}H ЯМР-спектроскопия, ИК-Фурье-спектроскопия НПВО, оптическая, сканирующая и трансмиссионная электронная микроскопия, рентгеновская дифракция, реометрия, механические испытания, исследование набухания и дегидратации, термогравиметрический и дифференциально-термогравиметрический анализ, кинетическое моделирование, объемная фотополимеризация, экструзионная 3D-печать, стереолитография, испытания адгезии, МТТ-тест и морфологический анализ дермальных фибробластов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Разработан и научно обоснован эффективный метод синтеза водорастворимых макромономеров полиэфирной природы на основе полиэтиленгликоль фумарата, характеризующихся заданными молекулярно-массовыми параметрами: среднечисловой молекулярной массой (Mn) 3505 Да и средневесовой молекулярной массой (Mw) 5834 Да. Методами ИК-Фурье- и ^{1}H ЯМР-спектроскопии установлено сохранение в структуре макромономера около 11 % от теоретически рассчитанного содержания ненасыщенных двойных связей, обеспечивающих его последующую химическую сшивку с образованием трёхмерных гидрогелевых сеток с регулируемыми физико-химическими свойствами.

2. Разработан метод получения гидрогелей с двойной полимерной сеткой на основе полиэтиленгликольных макромономеров (ПЭГФ или ПЭГМА) и поливинилового спирта. Образование первой, химически сшитой, полимерной сети осуществляется методом фотополимеризации при длине волны 365 нм с использованием фотоинициатора TPO-Li в концентрации 0,25 мас.%. Последующая обработка образцов методом циклического замораживания–оттаивания (–50 °C; 2 ч замораживания и 2 ч размораживания) обеспечивает образование второй, физически сшитой, сети поливинилового спирта за счет образования микрокристаллических доменов, что способствует повышению структурной стабильности и улучшению механических характеристик гидрогелей.

3. Разработан новый тип биосовместимых взаимопроникающих полимерных гидрогелей на основе фотосшитой сети ПЭГМА/ПЭГДА и физически сшитой сети ПВС. Установлено, что введение ПВС повышает модуль упругости за счёт образования топологических зацеплений между цепями ПВС и сетью ПЭГМА/ПЭГДА, а последовательное двойное сшивание ПВС микрокристаллитами в ходе циклического замораживания–оттаивания и кооперативными водородными связями с таниновой кислотой увеличивает модуль упругости гидрогелей соответственно в 2 и 6 раз. Методами рентгеновской дифракции и ИК-Фурье-спектроскопии НПВО подтверждено образование микрокристаллических доменов и водородных связей. Показано, что микрофазовое разделение компонентов способствует формированию обогащённых ПВС микродоменов и усилению межмолекулярных контактов ПВС–ПВС. Полученные гидрогели характеризуются механическими

свойствами, сопоставимыми со свойствами мышечной и сухожильной тканей человека, и биосовместимостью, подтверждённой на модели дермальных фибробластов, что обосновывает перспективность их применения в регенеративной медицине.

4. Установлено, что разработанные гидрогели обладают высокой биосовместимостью, что подтверждено результатами МТТ-теста и исследованиями при непосредственном контакте клеток дермальных фибробластов с полученными гидрогелями. Показано, что после одной недели инкубации образцов в PBS-буфере жизнеспособность клеток сохраняется на уровне, сопоставимом с контрольными значениями. При непосредственном контакте гидрогелей с клеточными культурами уровень жизнеспособности клеток превышает 70%, что соответствует требованиям международного стандарта ISO 10993-5 для оценки цитотоксичности in vitro. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии выраженного цитотоксического действия и подтверждают перспективность применения разработанных гидрогелей в биомедицинской сфере.

Характеристика основных результатов исследования. Разработана методика прямой поликонденсации ПЭГФ. Полученный макромономер характеризуется Mn = 3505 Да, Mw = 5834 Да и индексом полидисперсности 1,665. Установлено, что увеличение продолжительности поликонденсации снижает степень ненасыщенности; после 8 ч реакции содержание двойных связей составляет около 11 % от теоретического значения, оставаясь достаточным для фотосшивания.

Разработаны двойные сетки ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА. Определено влияние молекулярной массы и концентрации ПВС, доли ПЭГМА и ПЭГДА, времени УФ-облучения и криообработки на фазовое состояние и реологическое поведение. ПВС с меньшей молекулярной массой способствует образованию более прозрачных и однородных систем, а увеличение продолжительности УФ-облучения до 5 мин обеспечивает устойчивую химически сшитую сетку с выраженным плато модуля накопления.

Показано, что введение ПВС в сеть ПЭГМА–ПЭГДА увеличивает модуль упругости вследствие топологических зацеплений. Максимум модуля достигается при 2 мас.% ПВС; снижение при более высоких концентрациях связано с микрофазовым разделением. Повышение плотности физических сшивок уменьшает степень набухания и повышает структурную стабильность. Замена ПЭГФ на ПЭГМА способствует формированию более плотной, однородной и устойчивой морфологии. Рентгеновской дифракцией подтверждено образование микрокристаллических доменов ПВС, а ИК-Фурье-спектроскопией НПВО — водородных связей между ПВС и таниновой кислотой.

Термический анализ показал, что состав и плотность сетки определяют термостабильность и многостадийный характер деструкции; рост содержания ПЭГДА повышает энергетический барьер разложения благодаря формированию более плотной ковалентной сетки. По модели Фика

рассчитаны эффективные коэффициенты диффузии воды: их снижение при замедлении дегидратации связано с увеличением плотности сетки и сопротивления переносу влаги.

Продемонстрирована возможность получения конструкций объемной фотополимеризацией, экструзионной 3D-печатью и стереолитографией. Наиболее высокие механические показатели установлены для образцов объемной фотополимеризации, тогда как аддитивные технологии обеспечивают воспроизводимое формирование пространственных объектов заданной геометрии. Введение 20 мас.% таниновой кислоты повышает адгезионную прочность примерно до 9–10 кПа. МТТ-тест и прямой контакт с дермальными фибробластами подтвердили отсутствие выраженного цитотоксического эффекта в условиях эксперимента: относительная жизнеспособность клеток превышала 70 %, клетки сохраняли характерную морфологию.

Научная новизна работы:

1. Впервые получены гидрогели на основе двойных сеток ПВС и полиэтиленгликольных макромономеров с использованием ПЭГФ, ПЭГМА и ПЭГДА, обеспечивающих формирование однофазных и гомогенных систем в широком диапазоне составов. Установлено, что ПЭГМА снижает пороговое содержание ПЭГДА, необходимое для гелеобразования, вследствие участия в сополимеризации и включения в сетку.

2. Реализовано формирование самостоятельной физически сшитой сети ПВС внутри фотосшитой полиэтиленгликольной сети и показано образование устойчивых двойных сеток с высокой структурной однородностью. Комплекс микроскопических, спектроскопических и термических методов позволил связать морфологию и пористость с молекулярным строением и долговечностью материала.

3. Определены реологические характеристики одиночных и двойных сеток, установлены условия достижения оптимальной механической прочности и частичного восстановления структуры после деформации, необходимые для экструзионной 3D-печати.

4. Выявлены закономерности влияния соотношения ПЭГФ/ПЭГМА, ПЭГДА и ПВС, а также дополнительного сшивания таниновой кислотой на предел текучести, вязкость, модуль упругости, набухание, скорость и полноту восстановления механических свойств, адгезию и цитосовместимость гидрогелей.

Важность полученных результатов исследования. Теоретическая значимость состоит в установлении закономерностей образования и структурной интеграции компонентов в двойных сетках ПВС/ПЭГФ–ПЭГДА и ПВС/ПЭГМА–ПЭГДА. Уточнена роль топологических зацеплений, микрокристаллических доменов ПВС, микрофазового разделения и кооперативных водородных связей с таниновой кислотой в формировании морфологии, прочности, вязкоупругости, набухания и адгезии. Полученные данные расширяют представления о взаимопроникающих полимерных сетках

и позволяют прогнозировать их поведение при деформации, нагревании и дегидратации.

Практическая значимость определяется разработкой составов и технологических режимов получения гидрогелей с регулируемыми механическими и реологическими параметрами, пригодных для объемного и аддитивного формования. Установленные режимы фотополимеризации и криообработки, а также использование таниновой кислоты позволяют направленно изменять прочность, устойчивость, самовосстановление и адгезию. Подтвержденная in vitro цитосовместимость обосновывает перспективность дальнейшей разработки материалов для персонализированных имплантов и регенерации мягких тканей.

Связь работы с научно-исследовательскими работами и государственными научными программами. Диссертационная работа выполнена в Карагандинском национальном исследовательском университете имени академика Е. А. Букетова в рамках проекта AP19677568 «Биосовместимые полимерные гидрогели на основе двойных сеток для персонализированной регенерации тканей» на 2023–2025 гг.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно выполнены планирование исследования и постановка задач, экспериментальные и расчетные работы, обработка, интерпретация и обобщение результатов, а также подготовка научных статей и тезисов докладов по материалам диссертации.

Вклад докторанта в подготовку каждой научной публикации включает проведение обзора литературы, выбор научного журнала, подготовку и оформление статьи, интерпретацию полученных результатов, а также переписку с редакторами и рецензентами журналов. Работы опубликованы в следующих научных статьях:

1. «Biocompatible Interpenetrating Network Hydrogels with Dually Cross-Linked Polyol» https://doi.org/10.3390/polym17202737 - работа посвящена получению биосовместимых гидрогелей с взаимопроникающей полимерной сеткой на основе ПЭГМА/ПЭГДА и ПВС, дополнительно сшитого посредством образования микрокристаллических доменов и водородных связей с таниновой кислотой, а также установлению взаимосвязи между структурой, физико-механическими характеристиками и биосовместимостью разработанных материалов.

2. «Thermal Stability and Decomposition Mechanisms of PVA/PEGDA–PEGMA IPN-Hydrogels: A Multimethod Kinetic Approach» https://doi.org/10.3390/polym17202805 - работа посвящена комплексному исследованию термической устойчивости и механизмов многостадийной деструкции взаимопроникающих гидрогелей ПВС/ПЭГДА–ПЭГМА, а также определению кинетических параметров их разложения с применением изоконверсионных, модельных и немодельных методов.

3. «Synthesis of Water-Soluble Polyethylene Glycol Fumarates for Biomedical Applications» https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-24-7 - работа посвящена разработке метода синтеза водорастворимого полиэтиленгликольфумарата,

установлению влияния продолжительности поликонденсации на его молекулярно-массовые характеристики и химическую структуру, а также оценке возможности использования полученного макромономера для формирования гидрогелей биомедицинского назначения.

4. «Comparative Analysis of Thermal Decomposition Kinetics of Copolymers Based on Polyethylene Glycol Fumarate with Methacrylic Acid» https://doi.org/10.31489/2959-0663/2-23-6 - работа посвящена сравнительному анализу термической устойчивости сополимеров полиэтиленгликольфумарата с метакриловой кислотой различного состава, установлению закономерностей их термодеструкции и определению кинетических и термодинамических параметров процесса разложения.

5. «Investigation of the Destruction of Copolymers of Poly(ethylene glycol) Fumarate with Methacrylic Acid Using Differential Equations» https://doi.org/10.31489/2021Ch3/47-52 - работа посвящена исследованию закономерностей термической деструкции сополимеров полиэтиленгликольфумарата с метакриловой кислотой и определению кинетических параметров процесса разложения с использованием дифференциальных методов расчёта.

6. «Study of Thermal Decomposition of the Copolymer Based on Polyethylene Glycol Fumarate with Methacrylic Acid» https://doi.org/10.51580/2022-3/2710-1185.99 - работа посвящена изучению термического поведения сополимера полиэтиленгликольфумарата с метакриловой кислотой в инертной атмосфере, установлению температурных интервалов и стадий его деструкции, а также определению кинетических и термодинамических характеристик процесса термического разложения.

Обоснованность и достоверность. Экспериментальные исследования осуществлялись с применением современного сертифицированного оборудования и аналитических приборов, обеспечивающих достоверность, воспроизводимость и объективность полученных результатов.

Апробация работы. Основные положения, выводы и научные результаты диссертации были представлены и обсуждены на международных конференциях, в частности: на конференции *“MacroFrontiers 2025: 3rd International Conference on Macromolecular Compounds”*, посвящённой 105-й годовщине Азербайджанского государственного нефтяного и промышленного университета (24-25 апреля 2025 г.), а также на конференции *“Polymeric Materials: from Nanoparticles to Tissue Implants. 16th Polymer Meeting 2025”* (Прага, Чехия, 1-4 сентября 2025 г.).

Публикации. Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих опубликованных материалах: 4 статьи представлены в научных журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан; 2 статьи опубликованы в международных журналах, индексируемых базами данных Scopus и Web of Science.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех разделов, заключения, списка использованных источников и приложений.

Общий объем работы составляет 114 страниц машинописного текста; работа содержит 56 рисунков и 6 таблиц. Список использованных источников включает 137 наименований.