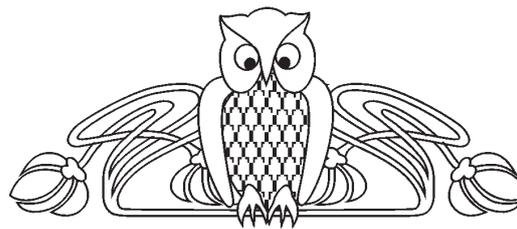




УДК 544:[531/534+547.917+547.1-3+547.424]

ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИХ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕВЫХ ПЛАСТИН НА ОСНОВЕ *L*- И *D*-АСКОРБАТА ХИТОЗАНА

Ю. Ю. Журавлева, О. Н. Малинкина, Н. О. Гегель,
А. А. Голядкина, А. Б. Шиповская



Журавлева Юлия Юрьевна, исполнитель научного проекта, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (Саратов); магистрант Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Zhuravleva11.03@mail.ru

Малинкина Ольга Николаевна, ассистент кафедры полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» Института химии, инженер отдела высокомолекулярных соединений ОНИ НС и БС, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Olga-Malinkina@yandex.ru

Гегель Наталья Олеговна, кандидат химических наук, руководитель научного проекта, Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (Саратов); зам. начальника отдела высокомолекулярных соединений ОНИ НС и БС, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, GegelNO@yandex.ru

Голядкина Анастасия Александровна, кандидат физико-математических наук, начальник отдела компьютерного моделирования в биомедицине и материаловедении ОНИ НС и БС, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, AAGramakova@mail.ru

Шиповская Анна Борисовна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой полимеров на базе ООО «АКРИПОЛ» Института химии, начальник отдела высокомолекулярных соединений ОНИ НС и БС, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, ShipovskayaAB@yandex.ru

Биомиметическим золь-гель синтезом с использованием тетраглицеролат кремния в качестве биосовместимого предшественника получены кремнийсодержащие глицерогидрогелевые тонкопленочные пластины на основе *L*- и *D*-аскорбата хитозана. Исследованы их деформационно-прочностные характеристики. Для всех образцов глицерогидрогелевых пластин реализуются кривые «нагрузка–удлинение», характерные для мягких пластичных полимерных материалов, не достигающих в условиях растяжения предела текучести. При разрыве материал обнаруживает характерные признаки макроскопической пластичности. Показано, что максимально реализуемые значения физико-механических параметров зависят от соотношения хитозан/предшественник. С увеличением последнего разрывная прочность возрастает, а концентрационные зависимости относительного удлинения при разрыве и модуля Юнга показывают экстремальный характер. Установлено, что тонкопленочные пластины на основе *D*-аскорбата хитозана имеют большую механическую прочность и эластичность при одноосном растяжении и меньшее

значение модуля Юнга по сравнению с пластинами на основе *L*-аскорбата хитозана. Полученные закономерности обсуждаются с позиции влияния хиральности *L*- и *D*-аскорбата хитозана на надмолекулярное упорядочение глицерогидрогелевых структур. Проведено сравнение механических свойств полученных пластин с биологическими тканями и ксеноматериалами.

Ключевые слова: аскорбат хитозана, золь-гель синтез, глицерогидрогелевые пластины, физико-механические свойства.

DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-2-154-162

Введение

В настоящее время гидрогелевые пленочные формы медико-фармацевтического назначения получают, как правило, на основе биологически инертных синтетических полимеров, не способных к биодеградации [1]. Не менее остра потребность и в гидрогелевых пленочных материалах на основе биодеградируемых полимеров, в частности аминополисахарида хитозана. Химическая лабильность хитозана, а также близость его свойств к функциональным качествам живых тканей [2], биоцидность (антибактериальная [3], антивирусная [4], антимикотическая [5]), антитоксичность [6], способность к ранозаживлению и регенерации тканей [7, 8], биорезорбция некоторыми ферментами человека, особенно лизоцимом [9], предопределяет возможность использования данного полимера для создания биосовместимых гидрогелевых субстратов. Однако использование химического сшивания бифункциональными реагентами (глиоксаль, глутаровый альдегид и т.п.) [10, 11], а в ряде случаев и полиэлектролитного комплексообразования при получении хитозансодержащих гидрогелей [12] снижает биоактивность получаемых материалов. В этой связи создание биологически активных гидрогелевых систем, биоподобных по своей структуре тканям организма, является актуальным и представляет практический интерес.

Одним из сравнительно новых и многообещающих направлений создания биосовместимых гибридных полисахаридсодержащих гидрогелевых материалов является биомиметическая золь-гель технология, моделирующая процесс



биоминерализации в живой природе [13–15]. В литературе имеется достаточное количество публикаций, посвященных золь-гель синтезу органо-неорганических полифункциональных гибридных структур на основе хитозана и биогенных элементов. Основное число публикаций посвящено получению, исследованию структуры и свойств биомиметических кальцийсодержащих полисахаридных материалов [16–19]. Для улучшения стабильности материала в активной среде, повышения биоактивности при сохранении биосовместимости, присущей кальцийполисахаридсодержащим биомиметикам, в структуру неорганического предшественника вводят атомы кремния [20]. Несмотря на то что биогенный микроэлемент кремний содержится в организме человека в небольшом количестве ($\sim 10^{-3}$ %), он присутствует практически во всех органах и тканях. Наиболее богаты кремнием соединительная, эпителиальная, костная и кожная ткани [21]. Имеются данные о получении каталитическим золь-гель методом гибридных кремний-полисахаридных гидрогелей с использованием в качестве полисахаридов хитина или хитозана, а в качестве предшественника – силиката натрия [14, 22], тетраметокси- и тетраэтоксисилана [23, 24], глицидоксипропилтриметоксисилана [25]. Известно также об использовании для безкаталитического золь-гель синтеза гидрогелей на основе хитозана таких биосовместимых водорастворимых предшественников, как тетрааксис(2-гидроксиэтил)ортосиликат [13] и глицеролаты кремния – тетрааксис(2,3-дигидроксипропокси)силан и его комбинации с диметилбис(2,3-дигидроксипропокси)силаном [15]. При этом авторы [13, 15] использовали разбавленные растворы хитозана, предопределяющие небольшое содержание полисахарида в гибридном органо-неорганическом гидрогелевом материале.

Ранее нами рассмотрен биомиметический золь-гель синтез кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей с использованием глицериновых растворов тетраглицеролата кремния и умеренно концентрированных водных растворов солей хитозана с органическими и неорганическими кислотами: уксусной, гликолевой, аскорбиновой, соляной [20, 26, 27]. Оценено влияние концентрации предшественника и соли хитозана, pH среды и температуры проведения золь-гель процесса на время гелеобразования многокомпонентной хитозансодержащей системы. Охарактеризованы структурно-морфологические особенности глицерогидрогелей и их твердой фазы. Показано, что в практическом плане для синтеза фармакологически актив-

ных гидрогелей наиболее перспективны соли хитозана с фармакопейными органическими кислотами, в частности, аскорбиновой [20]. При исследовании стереоспецифичности полисолей хитозана с диастереомерами аскорбиновой кислоты установлено, что морфология конденсированной фазы *L*-аскорбата хитозана представлена анизодиаметрическими частицами с ярко выраженной оптической анизотропией, *D*-аскорбата хитозана – плотно упакованными конфокальными доменами сферической формы [28]. Обнаружено также, что гидрогелевые системы на основе *D*-аскорбата хитозана проявляют наибольшую антибактериальную активность и значительно ускоряют процессы адгезии и пролиферации клеточной культуры дермальных фибробластов.

Цель настоящей работы – изучение физико-механических свойств кремнийсодержащих глицерогидрогелевых пластин на основе *L*- и *D*-аскорбата хитозана, полученных биомиметическим золь-гель синтезом с использованием тетраглицеролата кремния в качестве биосовместимого предшественника.

Экспериментальная часть

Использовали: хитозан (ХТЗ) со средневязкостной молекулярной массой 200 кДа и степенью деацелирования 82 мольн.% (ООО «Био-прогресс», РФ), поливиниловый спирт (ПВС) со средневесовой молекулярной массой 89–98 кДа и степенью гидролиза 95–99% («Sigma Aldrich», США), *L*-аскорбиновую кислоту (*L*-АскК) с 99% основного вещества (ЗАО ФП «Мелиген», РФ), *D*-аскорбиновую кислоту (*D*-АскК) с 98% основного вещества (ЗАО «Химреактив», РФ), тетраэтоксисилан ($\text{Si}(\text{OEt})_4$, ООО «Экос-1», РФ), глицерин (GlyOH, ЗАО «Вектон», РФ), дистиллированную воду. Все реагенты были х.ч. и использовались без дополнительной очистки.

В экспериментах использовали свежеприготовленные водные растворы ХТЗ в *L*- и *D*-АскК концентрации 3–7 г/100 мл, которые готовили в эквимолярном соотношении $-\text{NH}_2$: АскК и отсутствия естественного освещения. Для приготовления растворов навеску порошка полимера суспендировали в расчетном количестве воды на магнитной мешалке с последующим добавлением воздушно-сухого порошка АскК. Оставляли до полного растворения при $20 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1 сут. При этом формировались диастереомернообогащенные соли хитозана и аскорбиновой кислоты: *L*-аскорбат хитозана (ХТЗ·*L*-АскК) и *D*-аскорбат хитозана (ХТЗ·*D*-АскК) [28]. Водные растворы ПВС концентрации 10.0 г/100 мл готовили суспендированием навески порошка



полимера в расчетном количестве воды на магнитной мешалке в течение 5 мин с последующей обработкой микроволновым излучением мощностью 850 Вт на лабораторной микроволновой системе Mars-5 (SEM Corporation, США) в течение 30–50 с.

Синтез тетраглицеролата кремния проводили переэтерификацией тетраэтоксисилана в избытке полиола без катализатора согласно работе [15]:



Реакцию этерификации тетраэтоксисилана глицерином проводили при 70–80°C и постоянном перемешивании до исчезновения границы раздела фаз. Образовавшийся этанол отгоняли при 80°C и атмосферном давлении, процесс контролировали по понижению температуры реакции (до 73°C) и по объему отогнанной азетропной смеси (~75% от теоретического значения). Оставшийся этанол удаляли при 140°C и 15 мм рт. ст. в течение 3 ч. Чистоту предшественника контролировали по отсутствию сигналов $>\text{C}=\text{O}$ и $>\text{C}=\text{C}<$ при 1705–1685 cm^{-1} , характерных для продукта термического окисления глицерина (акролеина).

Исходные гелеобразующие композиции получали смешением растворов ХТЗ в *L*- и *D*-АскК, ПВС и $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 3 \text{GlyOH}$ в массовом соотношении 4.5 : 1 : 0.5. Смесевые композиции тщательно перемешивали до гомогенности в течение 4–5 мин, помещали на горизонтальную полипропиленовую подложку из расчета 0.4 мл/ cm^2 и оставляли для протекания золь-гель процесса при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Гелеобразование проводили в тонком слое (0.5–5 мм) до образования формоустойчивой глицерогидрогелевой пластины. Для выражения компонентного состава кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин использовали массовое соотношение хитозан/предшественник ($C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}}$).

Гравиметрические измерения проводили на весах Ohaus Adventurer AR 1530 (точность взвешивания ± 0.001 г).

ИК-спектры регистрировали на вакуумном ИК-фурье-спектрометре Vertex 70 v (США) с термовариацией PIKE GladiATR и разрешением в 4 cm^{-1} , используя усреднение из 36 сканов в диапазоне 4000–400 cm^{-1} методом НПВО. Обработка спектров осуществлялась программным обеспечением OPUS. Отнесение колебательных полос поглощения к функциональным группам выполнено с привлечением корреляционных таблиц [29].

Толщину пластин определяли микрометром Electronic Digital Outside Micrometer CT 200-521 (Китай), цена деления 10 мкм.

Фотографии образцов гидрогелей получены цифровым фотоаппаратом SONY $\alpha 55$ с КМОП-матрицей APS-C с разрешением 14 мегапикселей.

Упругопластические свойства оценивали на разрывной машине Instron 3342 (Германия) в режиме одноосного растяжения со скоростью 10 мм/мин, ячейка нагружения 500 Н. Образцы имели форму пластин, рабочую длину 3 см, ширину – 1 см, толщину – (0.5–0.8) мм. Физико-механические характеристики – разрывное напряжение (σ_p , МПа), относительное удлинение при разрыве (ϵ_p , %) и модуль Юнга (E , МПа) – определяли из усредненных деформационных кривых «нагрузка–удлинение» ($\sigma - \epsilon$), получаемых для 5–6 образцов, с учетом их первоначальных геометрических размеров. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных компьютерных программ BLUEHILL-3 INSTRON.

Результаты и их обсуждение

Используя биомиметическую минерализацию полиолами кремния концентрированной по хитозану полимерной системы, получено десять образцов кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин – по пять образцов на основе ХТЗ·*L*-АскК и ХТЗ·*D*-АскК – при массовом соотношении хитозан/предшественник, равном $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}} = 2.36, 2.03, 1.69, 1.35$ и 1.01. На рис. 1 представлены типичные фотографии полученных тонкопленочных пластин. Как видно, глицерогидрогелевые пластины достаточно эластичные и проявляют высокую конгруэнтность к поверхности со сложным рельефом.

Биомиметический золь-гель синтез, протекающий при формировании кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин, представляется следующим. При смешении водных растворов ХТЗ·*L*-(*D*-)АскК, ПВС с глицериновым раствором $\text{Si}(\text{OGly})_4$ начинается быстрый обратимый гидролиз тетраглицеролата кремния с образованием силанольных групп $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ и их дальнейшая более медленная конденсация с образованием дисилоксановых группировок [30, 31]. Избыток глицерина в системе препятствует полному гидролизу прекурсора, при этом реакция конденсации приводит к формированию полисилоксановой пространственной сетки [32, 33]. Образование многочисленных межмолекулярных связей, включая водородные связи между $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ группами макромолекул



Рис. 1. Фотографии кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых тонкопленочных пластин на основе аскорбата хитозана толщиной, мм: *a* – 5, *б* – 1

ХТЗ, ПВС и $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ группами, образующимися в результате гидролиза $\text{Si}(\text{OGly})_4$ [20, 34], а также ион-ионно-водородных контактов поликатионов [35] способствует формированию органико-неорганического глицерогидрогеля. При этом образование ковалентных связей полимер–предшественник согласно [14, 36, 37] маловероятно.

В совокупности протекающие процессы определяют надмолекулярную структуру образующейся глицерогидрогелевой пластины, представленной взаимопроникающими полимерными сетками органической (ХТЗ-*L*-(*D*-)АскК + ПВС) и неорганической природы ($\dots\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv\dots$) в водно-глицериновой среде (рис. 2).

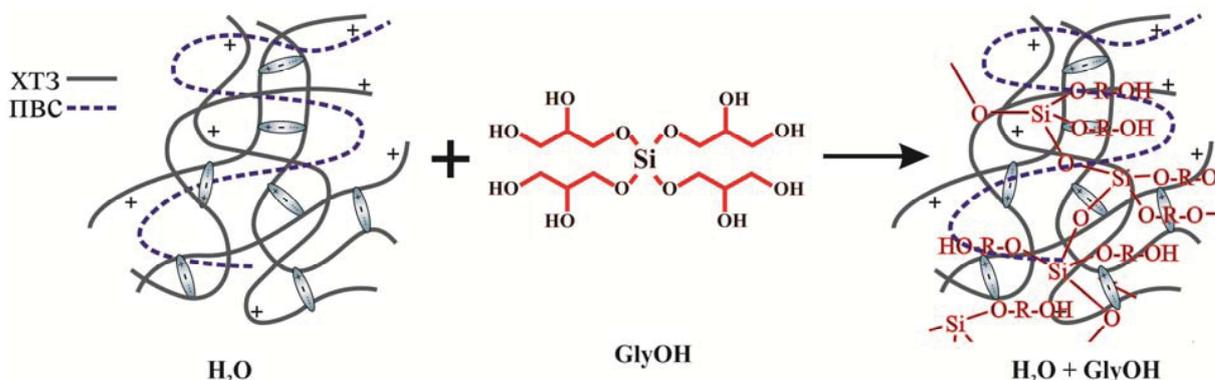


Рис. 2. Схема биомиметической минерализации полиолатами кремния концентрированной по хитозану полимерной системы с образованием кремнийхитозансодержащего глицерогидрогеля

Для всех образцов кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин реализуются кривые «нагрузка–удлинение», характерные для мягких пластичных полимерных материалов, не достигающих в условиях растяжения предела текучести (рис. 3). На кривых растяжения имеются практически равные участки упругой и вынужденно-эластической деформации. Вынужденная эластичность глицерогидрогелевых пластин имеет энтропийную природу, и деформирование образца происходит за счет распрямления свернутых участков макроцепей. При достижении критических (разрывных) значений

σ и ϵ пластина разрушается. При этом материал обнаруживает в той или иной степени характерные признаки макроскопической пластичности: деформирование происходит без образования шейки, лишь с незначительным уменьшением ширины образца; оборванные при разрыве части пластины имеют практически ровные края. Такое деформационное поведение, а также результаты сравнительного анализа диаграмм «нагрузка–удлинение» исходных и сшитых мостичными связями пленок метилцелллозы [38] подтверждают отсутствие ковалентных сшивок полимер–предшественник.

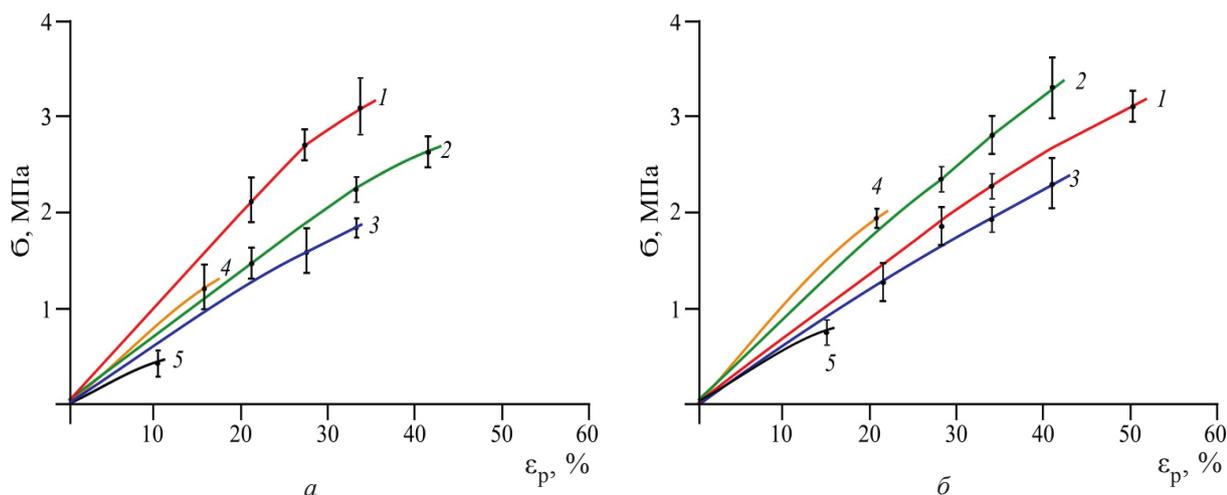


Рис. 3. Кривые «нагрузка–удлинение» при одноосном растяжении кремнийхитозансодержащих глицероидрогелевых пластин на основе ХТЗ·L-АскК (а) и ХТЗ·D-АскК (б) при $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}} = 2.36$ (1), 2.03 (2), 1.69 (3), 1.35 (4) и 1.01 (5)

Подобные зависимости наблюдались при одноосном растяжении набухших пленок хитозана, сорбиравших 60–180 мас.% воды [39], пленок метилцелллозы [38], пластин из поливинилсилоксана Ufi Gel P («Voco», Германия) [40]. Кроме того, подобные зависимости $\sigma - \varepsilon$ реализуются для образцов ксеноперикардальной пластины (продукта химико-ферментативной обработки перикарда телянка) и человеческого сухожилия [41], яремной ксеновены [42], а также для хрящевой ткани [43].

Физико-механические характеристики образцов кремнийхитозансодержащих глицероидрогелевых пластин на основе ХТЗ·L-АскК и ХТЗ·D-АскК оценивали по трем параметрам: разрывному напряжению, относительному удлинению при разрыве и модулю Юнга. Из данных таблицы видно, что значения σ_p , ε_p и E зависят от соотношения хитозан/предшественник. С увеличением $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}}$ разрывная прочность возрастает. Концентрационные зависимости относительного удлинения при разрыве и модуля Юнга показывают экстремальный характер. До $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}} = 2.03$ эластичность и упругость глицероидрогелевых пластин возрастают, а затем понижаются. Таким образом, наиболее оптимальные значения σ_p , ε_p и E реализуются для образцов тонкопленочной пластины при соотношении $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}} = 2.03$. Следует отметить, что физико-механические параметры глицероидрогелевых пластин сопоставимы с таковыми в случае нативного перикарда и некоторых образцов ксеноперикарда [41, 44, 45], тканей человека [41, 44], а в отдельных случаях и превышают их прочностно-эластические показатели (см. таблицу).

Возрастание значений прочности, удлинения и модуля Юнга при разрыве при $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}} \leq 2.03$ может быть обусловлено повышением плотности трехмерной пространственной сетки глицероидрогеля с увеличением содержания структурообразующих высокомолекулярных компонентов, преимущественно хитозана. Однако увеличение значений разрывной прочности и одновременное уменьшение разрывного удлинения при $C_{\text{ХТЗ}}/C_{\text{Si}} > 2.03$ несколько неожиданно, поскольку возрастание прочности материала приводит, как правило, к снижению его эластичности и наоборот.

При прочих равных условиях глицероидрогелевые пластины на основе ХТЗ·D-АскК характеризуются большей механической прочностью и эластичностью при одноосном растяжении и меньшим значением модуля Юнга по сравнению с таковыми на основе ХТЗ·L-АскК (см. таблицу). Разрывное напряжение и относительное удлинение пластин, полученных с использованием ХТЗ·D-АскК, на 20–55% и 25–45% превосходят значения этих величин для пластин на основе ХТЗ·L-АскК.

Реализация более низких значений модуля Юнга для пластин ХТЗ·L-АскК по сравнению с ХТЗ·D-АскК согласуется с характером надмолекулярного упорядочения диастереомерно-обогащенных хитозановых структур. В работе [28] нами показано, что высаживание водных растворов ХТЗ·L-АскК и ХТЗ·D-АскК спиртовым раствором L-ментола сопровождается формированием осадков разной морфологии. Так, при высаживании ХТЗ·L-АскК формируются преимущественно анизодиаметрические надмолекулярные структуры с ярко выраженной



Физико-механические характеристики кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин и их сравнение с биологическими тканями и ксеноматериалами

Образец	Разрывное напряжение σ_p , МПа		Относительное удлинение ε_p , %		Модуль Юнга E , МПа	
Кремнийхитозансодержащие глицерогидрогелевые пластины						
Соотношение $C_{ХТЗ}/C_{Si}$	ХТЗ·L-АскК	ХТЗ·D-АскК	ХТЗ·L-АскК	ХТЗ·D-АскК	ХТЗ·L-АскК	ХТЗ·D-АскК
1.01	0.6 ± 0.1	0.9 ± 0.2	10.9 ± 1.0	15.8 ± 1.9	6.8 ± 0.4	5.7 ± 2.4
1.35	1.3 ± 0.3	1.9 ± 0.1	16.5 ± 6.4	21.2 ± 9.8	7.3 ± 1.3	5.6 ± 0.4
1.69	1.9 ± 0.1	2.3 ± 0.3	33.6 ± 6.6	42.8 ± 6.4	7.1 ± 1.6	6.1 ± 2.1
2.03	2.7 ± 0.2	3.2 ± 0.3	41.2 ± 0.5	51.3 ± 0.5	10.2 ± 3.2	8.5 ± 1.5
2.36	3.3 ± 0.3	3.4 ± 0.1	33.8 ± 3.7	42.2 ± 3.2	9.6 ± 4.6	7.3 ± 1.6
Биологические ткани и ксеноматериалы						
Нативный перикард [44]	5.0 ± 0.04		34 ± 4.7		–	
Перикард, обработанный глутаровым альдегидом [44]	6.2 ± 0.05		27 ± 5.0		–	
Ксеноперикард, обработанный глутаровым альдегидом [44]	4.0 ± 0.1		27 ± 5.3		–	
Ксеноперикард, обработанный эпоксисоединениями [44]	3.7 ± 0.3		46 ± 4.1		–	
Ксеноперикард разной химико-ферментативной обработки [45]	(1.1–8.1) ± (0.6–2.1)		(25–47) ± (2.5–8.9)		(3.2–44) ± (0.8–7.4)	
Ксеноперикардальные пластины «Кардиоплант» [41]	14.4		24		70	
Сухожилие [41]	1.9		18		21	
Аорта [44]	0.5 ± 0.5		55 ± 5.0		–	
<i>Fascia lata</i> бедра [44]	2.5 ± 0.2		37.5 ± 5.9		–	

оптической анизотропией, ХТЗ·D-АскК – плотно упакованные конфокальные домены сферической формы. При рассмотрении физико-механических свойств кремнийхитозансодержащих пластин с позиции влияния хиральности органического лиганда (L-, D-аскорбат-аниона) диастереомерно-обогащенных солей хитозана на надмолекулярное упорядочение глицерогидрогелевой структуры, установленные зависимости $\sigma_p - C_{ХТЗ}/C_{Si}$, $\varepsilon_p - C_{ХТЗ}/C_{Si}$ и $E - C_{ХТЗ}/C_{Si}$ для ХТЗ·L-АскК и ХТЗ·D-АскК представляются вполне закономерными. Например, известен эффект большей устойчивости при одноосном растяжении пространственной сетки глобулярных биополимерных структур вследствие энтропийной природы их упругости [46, 47]. Деформирование таких структур связано с развитием значительно меньших «упругих» усилий по сравнению с полимерными структурами с фибриллярным характером надмолекулярного упорядочения.

Таким образом, в работе впервые получены кремнийсодержащие глицерогидрогелевые тонкопленочные пластины на основе диастереомерно-обогащенных солей хитозана и аскорбиновой кислоты. Установлено влияние хиральности L- и D-аскорбата хитозана на надмолекулярное упорядочение пространственной сетки глицерогидрогеля и упруго-пластические параметры тонкопленочных глицерогидрогелевых субстратов. Учитывая фармакологическую активность хитозана и полиолатов кремния, синтезированные органо-неорганические глицерогидрогелевые пластины являются перспективными материалами для медико-биологических приложений.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект «Хиральные полимерные матрицы: получение, физико-химические свойства, взаимодействие с биообъектами» (№ 17-73-10076).



Список литературы

1. *Gibas I., Janik H.* Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications // *J. Chem. and Chem. Techn.* 2010. Vol. 4, № 4. P. 297–304.
2. *Samal S. K., Dash M., Van Vlierberghe S., Kaplan D. L., Chiellini E., Van Blitterswijk C., Moronid L., Dubruel P.* Cationic polymers and their therapeutic potential // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41, № 21. P. 7147–7194.
3. *Wu F., Meng G., He J., Wu Y., Wu F., Gu Z.* Antibiotic-loaded chitosan hydrogel with superior dual functions : antibacterial efficacy and osteoblastic cell responses // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2014. Vol. 6, № 13. P. 10005–10013.
4. *Smith A. A., Kryger M. B., Wohl B. M., Ruiz-Sanchis P., Zuwala K., Tolstrup M., Zelikin A. N.* Macromolecular (pro)drugs in antiviral research // *Polym. Chem.* 2014. Vol. 5, № 22. P. 6407–6425.
5. *Куликов С. Н., Шакирова Д. Р., Тихонов В. Е., Безродных Е. А., Ильина А. В., Левов А. Н., Варламов В. П.* Антимикотическая активность хитозана и его производных в отношении *Candida albicans* // Проблемы мед. микологии. 2012. Т. 14, № 4. С. 50–54.
6. *Vasiliev Y. M.* Chitosan-based vaccine adjuvants : incomplete characterization complicates preclinical and clinical evaluation // *Exp. Rev. Vaccines.* 2015. Vol. 14, № 1. P. 37–53.
7. *Bonferoni M. C., Sandri G., Dellera E., Rossi S., Ferrari F., Mori M., Caramella C.* Ionic polymeric micelles based on chitosan and fatty acids and intended for wound healing. Comparison of linoleic and oleic acid // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014. Vol. 87, № 1. P. 101–106.
8. *Lau H. K., Küick K. L.* Opportunities for multicomponent hybrid hydrogels in biomedical applications // *Biomacromol.* 2015. Vol. 16, № 1. P. 28–42.
9. *Muzzarelli R. A. A., Tanfani T.* N-permethylation of chitosan and preparation of N-trimethyl iodide // *Carbohydr. Polym.* 1985. Vol. 5, № 4. P. 297–307.
10. *Pawar S. V., Yadav G. D.* PVA/chitosan–glutaraldehyde cross-linked nitrile hydratase as reusable biocatalyst for conversion of nitriles to amides // *J. Molec. Catal. B : Enzymatic.* 2014. Vol. 101. P. 115–121.
11. *Вихорева Г. А., Шаблыкова Е. А., Кильдеева Н. Р.* Модификация хитозановых пленок глутаровым альдегидом с целью регулирования их растворимости и набухания // *Хим. волокна.* 2001. № 3. С. 38–41.
12. *Il'ina A. V., Varlamov V. P.* Chitosan-based polyelectrolyte complexes : a review // *Appl. Biochem. Microbiol.* 2005. Vol. 41, № 1. P. 5–11.
13. *Shchipunov Yu. A., Karpenko T. Yu., Krekoten A. V., Postnova I. V.* Gelling of otherwise nongelable polysaccharides // *J. Colloid Interface Sci.* 2005. Vol. 287, № 2. P. 373–378.
14. *Spinde K., Kammer M., Freyer K., Ehrlich H., Vournakis J. N., Brunner E.* Biomimetic silicification of fibrous chitin from diatoms // *Chem. Mater.* 2011. Vol. 23, № 11. P. 2973–2978.
15. *Larchenko E. Yu., Shadrina E. V., Khonina T. G., Chupakhin O. N.* New hybrid chitosan–silicone containing glycerohydrogels // *Mendeleev Commun.* 2014. Vol. 4, № 24. P. 201–202.
16. *Chiu C. K., Ferreira J., Luo T. J. M., Geng H., Lin F. C., Ko C. C.* Direct scaffolding of biomimetic hydroxyapatite-gelatin nanocomposites using aminosilane cross-linker for bone regeneration // *J. Mater. Sci. : Mater. Med.* 2012. Vol. 23, № 9. P. 2115–2126.
17. *Chae T., Yang H., Leung V., Ko F., Troczynski T.* Novel biomimetic hydroxyapatite/alginate nanocomposite fibrous scaffolds for bone tissue regeneration // *J. Mater. Sci. : Mater. Med.* 2013. Vol. 24, № 8. P. 1885–1894.
18. *Bian W., Li D., Lian Q., Li X., Zhang W., Wang K., Jin Z.* Fabrication of a bio-inspired beta-Tricalcium phosphate/collagen scaffold based on ceramic stereolithography and gel casting for osteochondral tissue engineering // *Rapid Prototyping J.* 2012. Vol. 18, № 1. P. 68–80.
19. *Bogdanova E. A., Sabirzyanov N. A., Khonina T. G.* Hydroxyapatite gel as a basis for pharmaceutical composites // *Glass Phys. Chem.* 2011. Vol. 37, № 5. P. 533–536.
20. *Shadrina E. V., Malinkina O. N., Khonina T. G., Shipovskaya A. B., Fomina V. I., Larchenko E. Y., Larionov L. P.* Formation and pharmacological activity of silicon-chitosan containing glycerohydrogels obtained by biomimetic mineralization // *Russ. Chem. B.* 2015. Vol. 64, № 7. P. 1633–1639.
21. *Chumlea W. M. C.* Silica, a mineral of unknown but emerging health importance // *J. Nutr. Health Aging.* 2007. Vol. 11, № 2. P. 93.
22. *Shirosaki Y., Okayama T., Tsuru K., Hayakawa S., Osaka A.* *In vitro* bioactivity and MG63 cytocompatibility of chitosan-silicate hybrids // *Intern. J. Mater. Chem.* 2013. Vol. 3A. P. 1–7.
23. *Roosen J., Spooren J., Binnemans K.* Adsorption performance of functionalized chitosan–silica hybrid materials toward rare earths // *J. Mater. Chem. A.* 2014. Vol. 2, № 45. P. 19415–19426.
24. *Budnyak T. M., Pylypchuk I. V., Tertykh V. A., Yanovska E. S., Kolodynska D.* Synthesis and adsorption properties of chitosan-silica nanocomposite prepared by sol-gel method // *Nanoscale Res. Lett.* 2015. Vol. 10, № 1. P. 87–97.
25. *Wang D., Romer F., Connell L. S., Walter C., Saiz E., Yue S., Jones J. R.* Highly flexible silica/chitosan hybrid scaffolds with oriented pores for tissue regeneration // *J. Mater. Chem. B.* 2015. Vol. 3, № 38. P. 7560–7576.
26. *Shipovskaya A. B., Malinkina O. N., Zhuravleva Yu. Yu., Rogacheva, S. M.* Synthesis of silicon-containing chitosan hydrogels in a glycolic acid medium // *Adv. Mater. Sci. Eng.* 2016. Vol. 2016. 8 p. Article ID 3951703.
27. *Malinkina O. N., Sobolev A. M., Shipovskaya A. B.* Hybrid nanogels based on hydrochloride–ascorbate chitosan derived from a sol-gel biomimetic synthesis // *BioNanoSci.* 2016. Vol. 6, № 2. P. 157–161.
28. *Gegel N. O., Zhuravleva Yu. Yu., Shipovskaya A. B., Malinkina O. N., Zudina I. V.* Influence of chitosan ascorbate



- chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels // *Polym.* 2018. Vol. 10, № 3. P. 259–272.
29. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений. М. : Справ. материалы, 2012. 55 с.
 30. Шадрина Е. Ю. Синтез и свойства полиолатов кремния и гидрогелей на их основе : автореф. дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург, 2011. 26 с.
 31. Ларченко Е. Ю. Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства : автореф. дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург, 2015. 24 с.
 32. Khonina T. G., Safronov A. P., Shadrina E. V., Ivanenko M. V., Suvorova A. I., Chupakhin O. N. Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates // *J. Colloid Interface Sci.* 2012. Vol. 365, № 1. P. 81–89.
 33. Ларченко Е. Ю., Хонина Т. Г., Шадрина Е. В., Пестов А. В., Чупахин О. Н., Меньшутина Н. В., Чигвинцев С. А. Фармакологически активные гидрогели на основе глицеролатов кремния и хитозана // *Изв. АН. Сер. хим.* 2014. № 5. С. 1225–1225.
 34. Khonina T. G., Shipovskaya A. B., Shadrina E. V., Malinkina O. N., Zudina I. V. Formation features, properties and biomedical applications of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels // *Adv. Chem. Res.* / ed. James C. Taylor. N.Y. : Nova Sci. Publ., Inc., 2017. Vol. 41. P. 193–226.
 35. Li Q. X., Song B. Z., Yang Z. Q., Fan H. L. Electrolytic conductivity behaviors and solution conformations of chitosan in different acid solutions // *Carbohydrate Polym.* 2006. Vol. 63, № 2. P. 272–282.
 36. Shchipunov Y. A., Karpenko T. Y. Hybrid organic–inorganic nanocomposites fabricated with a novel biocompatible precursor using sol-gel processing // *Langmuir.* 2004. Vol. 20, № 8. P. 3882–3897.
 37. Wysokowki M., Behm T., Born R., Bazhenov V. V., Meißner H., Richter G., Jesionowski T. Preparation of chitin–silica composites by *in vitro* silicification of two-dimensional *Ianthella basta* demosponge chitinous scaffolds under modified Stöber conditions // *Mater. Sci. Eng. C.* 2013. Vol. 33, № 7. P. 3935–3941.
 38. Петропавловский Г. А. Гидрофильные частично замещенные эфиры целлюлозы и их модификация путем химического сшивания. Л. : Наука. Ленингр. отд-ние, 1988. 298 с.
 39. Бузинова Д. А., Абрамов А. Ю., Шиповская А. Б. Свойства пленок из хитозана разных химических форм // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2011. Т. 11, вып. 2. С. 31–39.
 40. Лохов В. А., Кучумов А. Г., Мерзляков А. Ф., Асташина Н. Б., Ожгихина Е. С., Тропин В. А. Экспериментальное исследование материалов новой конструкции спортивной зубной шины // *Рос. журн. биомеханики.* 2015. Т. 19, № 4. С. 409–420.
 41. Сиваконь С. В., Митрошин А. Н., Кислов А. И., Абдуллаев А. К., Сретенский С. В., Голядькина А. А., Сиваконь А. С. Исследование биомеханических свойств ксеноперикарда и сухожилий человека // *Мед. науки. Теор. мед.* 2012. Т. 22, № 2. С. 19–24.
 42. Журавлева И. Ю., Карпова Е. В., Кузнецова Е. В., Юношев А. С., Коробейников А. А. Тымченко, Т. П., Горбатовых А. В. Клапаносодержащий ксеновенозный кондуит : Terra incognita or tabula rasa? // *Сиб. науч. мед. журн.* 2016. Т. 36, № 2. С. 90–101.
 43. Griffin M., Yaami P., Seifalian A., Butler P. E., Szarko M. Biomechanical characterization of human soft tissues using indentation and tensile testing // *J. Vis. Exp.* 2016. № 118. DOI:10.3791/54872.
 44. Шихвердиев Н. Н., Аверкин И. И., Цобкалло Е. С., Дарвиш Д. М., Кальной П. С., Марченко С. П., Шайдаков М. Е. Механические свойства материалов, применяемых в реконструктивной хирургии сердца // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2011. № 3. С. 39–43.
 45. Венедиктов А. А. Разработка биоматериалов для реконструктивной хирургии на основе ксеноперикардальной ткани : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2013. 26 с.
 46. Nova A., Keten S., Pugno N. M., Redaelli A., Buehler M. J. Molecular and nanostructural mechanisms of deformation, strength and toughness of spider silk fibrils // *Nano Lett.* 2010. Vol. 10, № 7. P. 2626–2634.
 47. Del Mercato L.L., Maruccio G., Pompa P.P., Bochicchio B., Tamburro A. M., Cingolani R., Rinaldi R. Amyloid-like fibrils in elastin-related polypeptides : structural characterization and elastic properties // *BioMacroMol.* 2008. Vol. 9, № 3. P. 796–803.

Physico-mechanical Properties of Silicon-chitosan-containing Glycerohydrogels Plates Based on Chitosan L- and D-ascorbates

Yu. Yu. Zhuravleva, O. N. Malinkina, N. O. Gegel, A. A. Golyadkina, A. B. Shipovskaya

Yulia Yu. Zhuravleva, ORCID0000-0003-2451-6311, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, Zhuravleva11.03@mail.ru

Olga N. Malinkina, ORCID0000-0002-4912-1036, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, Olga-Malinkina@yandex.ru

Natalia O. Gegel, ORCID0000-0001-5724-7571, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, GegelNO@yandex.ru

Anastasiya A. Golyadkina, ORCID0000-0003-0587-8691, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, AAGramakova@mail.ru

Anna B. Shipovskaya, ORCID0000-0003-1916-4067, Saratov State University, 83, Astrakhanskaya Str., Saratov, 410012, Russia, ShipovskayaAB@yandex.ru



Silicon-containing glycerohydrogel thin-film plates based on chitosan *L*- and *D*-ascorbates were obtained by means of biomimetic sol-gel synthesis using silicon tetraglycerolate as a biocompatible precursor. Their stress-strain characteristics were studied. For all the samples of our glycerohydrogel plates, stress-strain curves were recorded, characteristic of soft plastic polymeric materials not reaching their yield point under tensile conditions. At rupture, the material shows some characteristic signs of macroscopic plasticity. It is shown that the maximum observed values of physico-mechanical parameters depend on the chitosan/precursor ratio. As the latter increases, the tensile strength rises, and the concentration dependences of the relative elongation at break and Young's modulus show an extreme character. It has been established that our thin-film plates based on chitosan *D*-ascorbate have higher mechanical strength and elasticity under uniaxial stretch-

ing and a lower value of Young's modulus compared to the plates based on chitosan *L*-ascorbate. The obtained regularities are discussed from the viewpoint of the chirality influence of chitosan *L*- and *D*-ascorbates on the supramolecular ordering of glycerohydrogel structures. A comparison is made of the mechanical properties of the obtained plates with biological tissues and xenomaterials.

Key words: ascorbate-chitosan, sol-gel synthesis, glycerohydrogels plates, physical-mechanical properties.

Acknowledgements: *This work was supported by the Russian Science Foundation, project "Chiral polymeric matrices: preparation, physico-chemical properties, interaction with bioobjects" (no. 17-73-10076).*

Образец для цитирования:

Журавлева Ю. Ю., Малинкина О. Н., Гегель Н. О., Голядкина А. А., Шиповская А. Б. Физико-механические свойства кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин на основе *L*- и *D*-аскорбата хитозана // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2018. Т. 18, вып. 2. С. 154–162. DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-2-154-162.

Cite this article as:

Zhuravleva Yu. Yu., Malinkina O. N., Gegel N. O., Golyadkina A. A., Shipovskaya A. B. Physico-mechanical Properties of Silicon-chitosan-containing Glycerohydrogels Plates Based on Chitosan *L*- and *D*-ascorbates. *Izv. Saratov Univ. (N.S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2018, vol. 18, iss. 2, pp. 154–162 (in Russian). DOI: 10.18500/1816-9775-2018-18-2-154-162.
