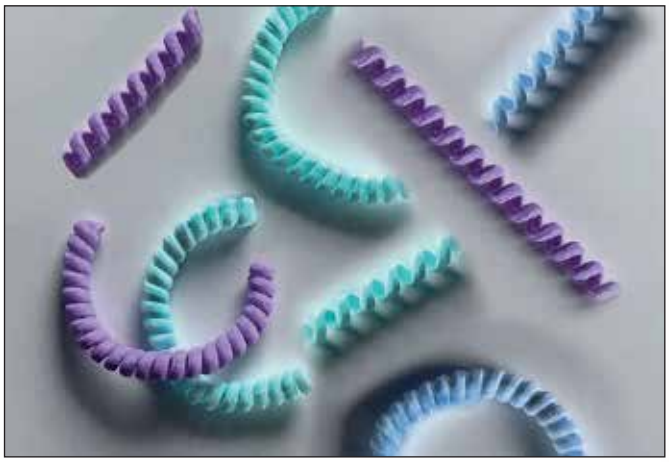
БИОМЕДИЦИНА

В Массачусетском технологическом институте создали полимерные наноспирали для регенерации тканей



Человеческое тело удерживается сложной системой сухожилий и мышц, спроектированной природой таким образом, чтобы она могла быть жесткой и растяжимой. Обширная травма любой ткани приводит к ограничению подвижности человека на несколько недель.

Инженеры MIT изобрели подход в тканевой инженерии, который может обеспечить гибкий диапазон движения в поврежденных сухожилиях и мышцах в период заживления.

Команда разработала небольшие спирали, выстланные живыми клетками, которые могут действовать как эластичные каркасы для поврежденных мышц и сухожилий.

Спирали изготовлены из сотен тысяч биосовместимых нановолокон, плотно закрученных в катушки, напоминающие миниатюрный морской канат или пряжу.

Исследователи покрыли «пряжу» живыми клетками, включая мышечные и мезенхимальные стволовые клетки, которые естественным образом растут и выравниваются вдоль волокна в структуры, похожие на мышечную ткань. Оказалось, что конфигурация каркаса помогает поддерживать клетки живыми и растущими, даже когда ткань многократно растягивают и сгибают.

Исследователи полагают, что врачи смогут выравнивать поврежденные сухожилия и мышцы с помощью нового гибкого материала, покрытого аутентичными клетками пациента. Растяжимость ткани обеспечит объем и диапазон движений, в то время как новые клетки продолжат расти, заменяя собой поврежденную ткань.

Мин Го, доцент кафедры машиностроения Массачусетского технологического института, опубликовали первые результаты исследований в 2019 году. Соавторами Мин Го являются Ивэй Ли, Юкун Хао, Сатиш Гупта и Цзилян Ху в Массачусетском технологическом институте. В команду также входят Фэнъюнь Го, Яцюн Ван, Нюй Ван и Юн Чжао из Университета Бейхан.

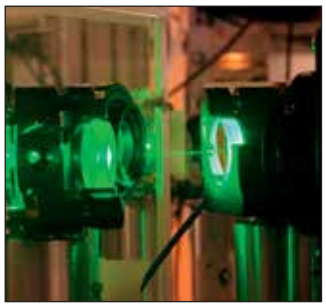
До изобретения спиральных волокон исследователи предпринимали попытку внедрить мышечные клетки в гидрогели. Однако, хотя сами гидрогели эластичны и прочны, встроенные клетки, лопались при растяжении, как папиросная бумага, наклеенная на влажную кожу.

В начале исследования команда разработчиков создала сотни тысяч выровненных нановолокон, используя электроспиннинг — электрический отжим ультратонких волокон из раствора полимера.

Затем выровненные волокна соединили вместе и медленно скрутили, чтобы сформировать сначала спираль, а затем волокно, напоминающее пряжу и имеющее ширину около полумиллиметра. Наконец, вдоль каждой катушки посеяли живые клетки разных типов: мышечные, мезенхимальные стволовые и клетки рака молочной железы.

НАНОТЕХНОЛОГИИ

Парижские исследователи получили оптоволокно толщиной в половину длины световой волны



В лаборатории гибридной фотоники.

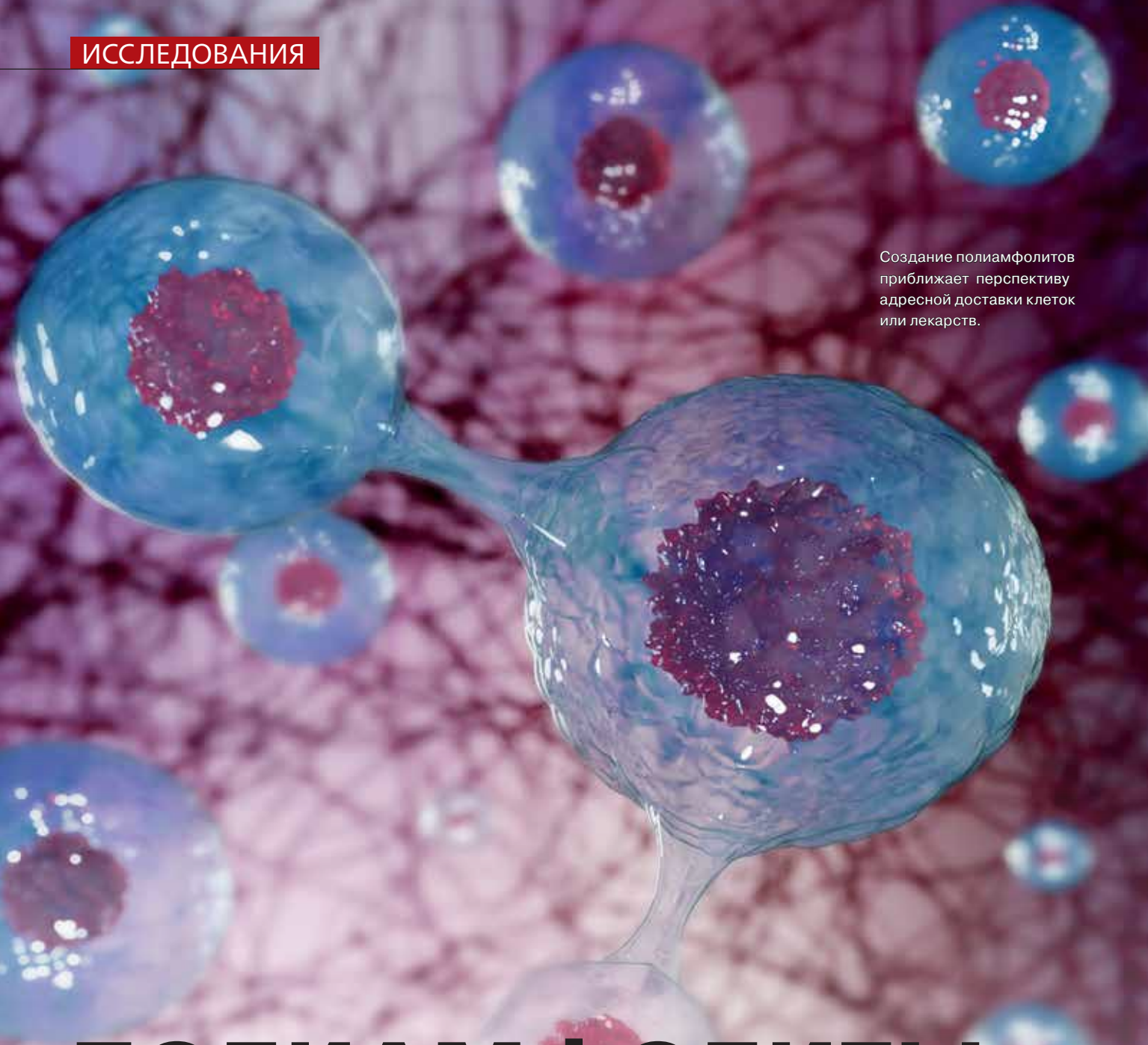
Исследователи лаборатории гибридной фотоники Парижского центра квантовых вычислений создали производственный стенд, позволяющий осуществлять предельное растяжение оптического волокна.

Стандартное оптоволокно размягчается нагреванием и вытягивается до тех пор, пока его диаметр не достигнет целевого значения: около половины длины волны управляемого света.

Нановолокно удерживает свою структуру с помощью конических образований, обеспечивающих направляющие свойства оптоволокна. Конус имеет четко заданную адиабатическую форму, которая получена методом огненной щетки: движение вперед и назад водородного / кислородного пламени позволяет динамически изменять эффективную ширину нагрева.

В ходе описанного процесса может быть получена любая желаемая форма.

Мониторинг процесса осуществляется в режиме реального времени методами визуализации, благодаря известным свойствам распространения лазерного луча, управляемого вытягиваемым волокном. Полученное нановолокно может использоваться для улавливания света наноразмерных однофотонных излучателей, которые в последние годы помогли ученым раскрыть структуру и свойства паучьего шелка.



Создание полиамфолитов приближает перспективу адресной доставки клеток или лекарств.

ПОЛИАМФОЛИТЫ И САМОВОССТАНАВЛИВАЮЩИЙСЯ ГЕЛЬ

Сотрудничество ученых Университета науки и технологии Китая и Университета Хоккайдо позволило получить новый материал с вдохновляющими перспективами

Татьяна Левада, к.х.н.

Тао Линь Сунь окончил магистратуру Университета науки и технологии Китая, затем в 2009 году получил докторскую степень в японском Университете Хоккайдо. Целью научных изысканий были каучукоподобные мягкие материалы, описанные профессором Университета Хоккайдо Цзянь Пинг Гонгом, ведущим специалистом в этой области.

Под руководством профессора Гонга Сунь начал исследования самовосстанавливающихся гелей, проводя эксперименты приблизительно с 15 различными мономерами — химическими соединениями, которые могут подвергаться полимеризации.

Год спустя усилия Суня привели к успеху: он разработал самовосстанавливающийся гель, который был очень прочным, демонстрировал отличные механические свойства и выдерживал автономное сращивание и восстановление после повреждения — все свойства, характерные для живых тканей.

Когда полученный им гель разрезают на две части, поверхности разреза можно соединить друг с другом, имитируя заживление раны.

Нарушенные ионные связи рядом с поверхностями образуются повторно по всей границе разреза, таким образом способствуя «заживлению».

Анионы и катионы

Ключ к гелю Суня — полиамфолиты. Полиамфолиты — макромолекулы, имеющие с своей структуре смесь анионов (отрицательно заряженных ионов) и катионов (положительно заряженные ионов). Этот класс гелей можно получить путем сополимеризации противоположно заряженных мономеров, взятых в количествах, достаточных, чтобы сбалансировать заряды в высококонцентрированном растворе, так чтобы полимерные цепи запутывались и образовывали гель.

«Это было потрясающе, — вспоминал Сунь, отмечая, что большинство гидрогелей не имеет способностей к самовосстановлению. — Когда я объявил о своем открытии на совещании, профессор Гонг и другие профессора были невероятно взволнованы. Никто, включая меня, не думал, что на основе полиамфолитов можно создать такой гель».

Распределение заряда на полиамфолитных цепях — случайное, что приводит к образованию множественных ионных связей, как внутримолекулярных, так и межмолекулярных. Сильные ионные межмолекулярные связи, стабилизированные механическим переплетением цепей, выступают в роли постоянных узлов трехмерной сетчатой структуры геля или, другими словами, образуют связь, которая соединяет один полимер с другим.

Между тем, слабые ионные связи, как внутримолекулярные, так и межмолекулярные, являются динамическими и обратимыми лабильными связями, необходимые для рассеивания энергии.

Обратимые лабильные связи обеспечивают в материале прочность, когда гель может самовосстанавливаться после значительной деформации благодаря разрыву и последующему повторному образованию множества слабых ионных связей.

Мистер Сунь добавил, что чем выше доля более слабых связей в общем числе связей в материале, тем более выражен эффект самовосстановления, подтверждая то, что восстановление структуры геля происходит за счет многократного повторного формирования динамических слабых связей. Между тем, сшивка или образование трехмерной сетчатой структуры за счет формирования сильных ионных связей снижает эффективность самовосстановления.

Хотя высокие температуры существенно ускоряют кинетику самовосстановления, однако эффективность «исцеления» наиболее высока при комнатной температуре, но все же выше температуры размягчения.

Жесткость структуры геля также влияет на эффективность восстановления. Если гель жесткий, то поверхности обрезанных частей не смогут оказаться в полном контакте. Но, с другой стороны, мягкие гели образуют хороший контакт поверхностей, что улучшает эффективность самовосстановления.

Повышение прочности

Сунь сказал, что одним из приоритетов его работы является получение более прочного геля-полиамфолита.

Гель, состоящий из полиионного комплекса, а не полиамфолита, также проявляет свойства самовосстановления. Пластину геля, окрашенную в красный и белый цвета, разрезали посередине, а затем отрезки просто приложили друг к другу (слева). Самовосстанавливающийся гель сохранил прочность на разрыв (справа). (Луо Ф. и др., Advanced Materials, 23 марта 2015 г.)

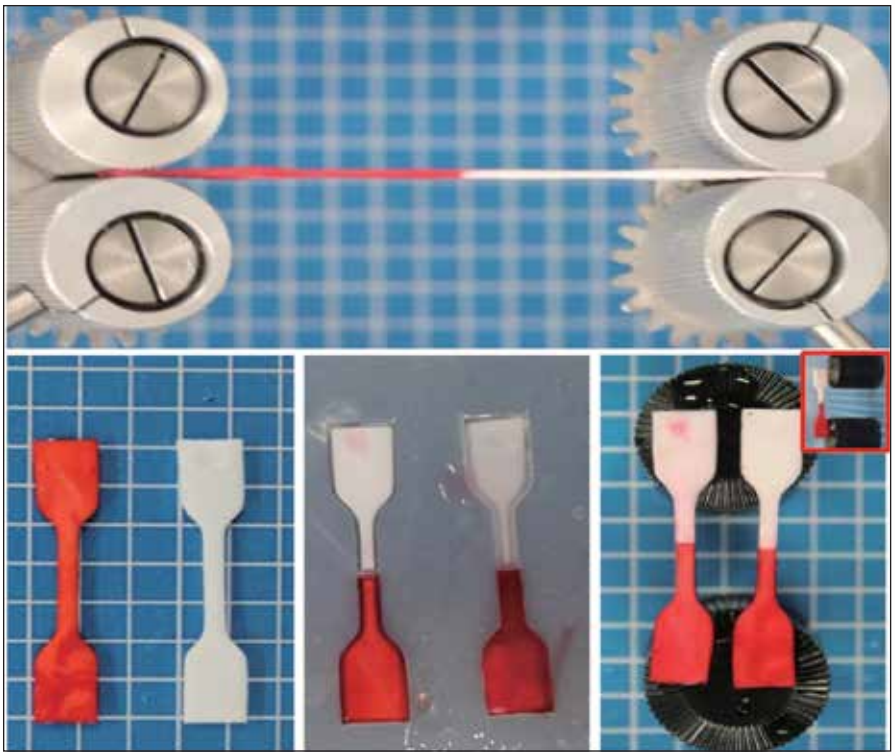
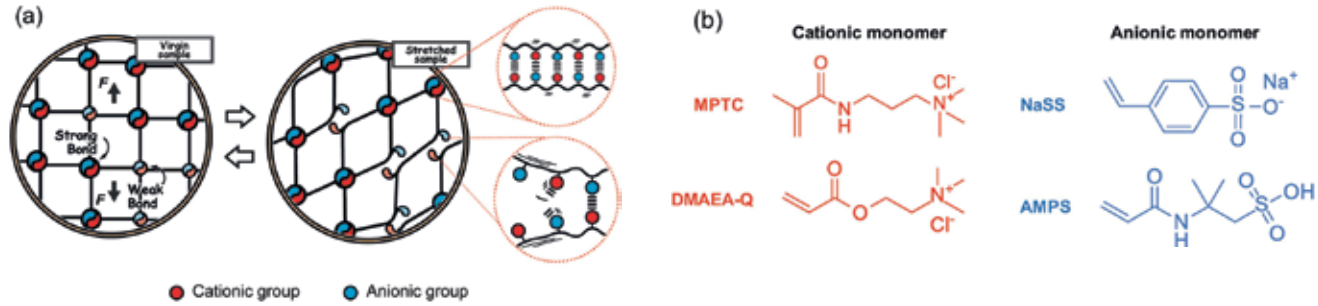
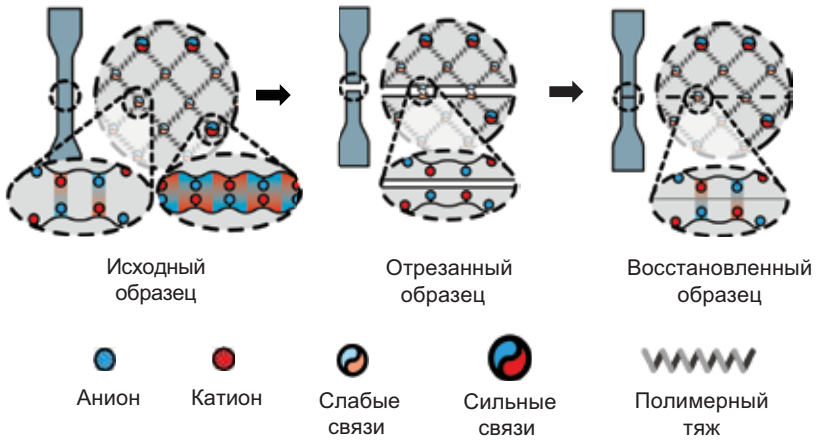


Рисунок 1. Схематическое изображение гидрогелей, полученных на основе полиамфолитов.



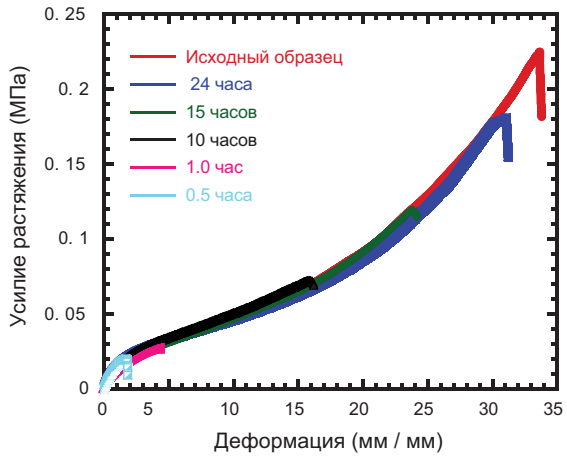
а) Сетка полиамфолита со слабыми (постоянные узлы) и сильными (динамические, лабильные сшивки разрушаются под действием растягивающих напряжений) ионными связями, играющими роль узлов пространственной сетчатой структуры геля.
б) Химическая структура мономеров, используемых в данной работе. Катионные мономеры: MPTC ([3-(метакриламино)-пропил] триметиламмоний хлорид, DMAEA-Q (метил хлорид кватернизованный 2-(N,N-диметиламино)этилакрилат), анионные мономеры: p-стиренсульфонат натрия (NaSS), 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновая кислота (AMPS).

Рисунок 2. Поведение самовосстанавливающегося геля на основе полиионного комплекса — не полиамфолита.



Слабые ионные связи, распадаясь при нагрузке и вновь формируясь, выступают в качестве динамических узлов полимерной сетки и обуславливают прочность геля и его способность к самовосстановлению.

Рисунок 3. Предел прочности при растяжении после восстановления структуры геля.



Кривые напряжения-деформации демонстрируют предел прочности при растяжении после восстановления структуры геля. Исходный и восстановленный образцы были измерены при комнатной температуре. Отрезанные части были повторно соединены сразу после разреза и «заживления» в воде в течение разных промежутков времени при 25°C. (Ихсан А.Б. и др., Macromolecules, 23 мая 2016 г.)

Это потенциально могло бы помочь более широкому распространению биоматериалов в будущем.

«Я сосредоточен на фундаментальных исследованиях, чтобы понять механическое поведение гидрогелей, — сообщил Сунь. — Я хочу распознать внутреннюю структуру, ответственную за высокую прочность геля. Если мы точно определим этот механизм, мы сможем спроектировать более прочные гели для таких областей применения, как биоматериалы, а также промышленное использование, включая шины. Это моя первоочередная задача. Сложность заключается в том, чтобы связать изменения внутренней структуры с микроскопической деформацией. Если мы обнаружим эту связь, мы будем знать, как решать проблемы, связанные с повышением прочности гидрогелей. Мы хотим построить математическую модель для описания этой связи».

Долгосрочная цель Суня — создание сверхпрочных материалов, которые могут быть использованы для создания искусственных костей и зубов. Сунь убежден, что гидрогели — материал будущего. Чтобы заниматься гидрогелями для имплантологии, необходимы познания в химии, физике и биологии, добавляет Сунь.

Применение

Гели на основе полиамфолитов являются гидрофильными полимерными материалами и содержат большое количество воды в своем составе, в силу чего они, будучи биосовместимыми, представляют огромный интерес для их применения в медицине и фармацевтике.

Основным препятствием для повсеместного распространения подобных гидрогелей была их сравнительно

Университет Хоккайдо.

низкая прочность, однако в последнее время эту проблему удалось решить во многих лабораториях.

Исследователи пошли дальше, создав не просто прочные гели, а самовосстанавливающиеся материалы, способные регенерировать первоначальную структуру и характеристические свойства после механического разрушения с применением внешних стимулов (нагрев, нагрузка, электрическое поле и др.) или просто прикладыванием деталей друг к другу после разрыва (автономно).

Кроме того, большинство подобных гидрогелей обладает такими свойствами, как высокая адгезия к биологическим тканям и металлам, возможность администрирования геля в виде инъекций, проводимость ионов, а также высокая сорбирующая способность и низкая цитотоксичность.

Многие ученые сталкивались с проблемой сочетания всех этих свойств в одном материале, и возможность получения таких универсальных гидрогелей раскрывает перспективы их применения в качестве устройств контролируемой и адресной доставки клеток или лекарств (инсулин при диабете, доксорубицин в онкологии и др.), датчиков движения и актуаторов, биоадгезивов, гибких электронных сенсоров, а также для создания искусственных биологических тканей, светоиндуцированных помп и пр.

Способность к самовосстановлению значительно увеличивает срок службы, надежность и износостойкость изделий на основе полиамфолитных гидрогелей.

Клеточная терапия становится все более востребована в эпоху персонализированной медицины. Возможность создания клеточносовместимого геля для осуществления направленной доставки клеточных культур делает такие материалы крайне востребованными.

Существуют примеры использования гидрогелей в качестве адгезивов, чувствительных к давлению, а также к другим стимулам, как, например, изменение pH или содержания глюкозы, изделия из которых можно повторно перерабатывать и формовать. Активно применяют полиамфолиты для производства эластичных, самовосстанавливающихся, чувствительных к нескольким стимулам биомедицинских платформ для разработки адгезивов и клеев особого назначения с целью нанесения на слизистые оболочки.

Известны пленки на основе хитозана, отличающиеся своей антибактериальной активностью, анестетическим и кровоостанавливающим действием, механически прочные и с высоким содержанием активных веществ (лекарственные препараты, ионы серебра или йода и др. при необходимости), чья сетчатая структура может быть легко модифицирована дополнительными сшивками. Такие пленки успешно применяют для ускорения заживления поврежденных тканей за счет повторной эпителизации.

Нашел применение инъекционный антибактериальный чувствительный к стимулам гидрогель для заживления диабетических кожных ран, основанный на полипептиде с контролируемым высвобождением экзосом мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани.

Будучи похожими по свойствам на биологические ткани, имея сродство к ним и обладая способностью к регенерации, полиамфолитные проводящие гели хорошо подходят для производства устройств мониторинга здоровья, а также оболочек (электронная кожа) для мягких беспроводных роботов.

В дополнение к фармацевтическим и биомедицинским областям применения самовосстанавливающиеся гидрогели применяют также в качестве составляющих для электрических батарей, уловителей ионов тяжелых металлов, в области защиты окружающей среды и мониторинга свежести продуктов питания. ГJ